

Hueso: tratamiento de la osteoporosis

F. ESCOBAR-JIMÉNEZ, M. MUÑOZ, E. TORRES,
V.M. DE LA HIGUERA Y D. FERNÁNDEZ-GARCÍA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Clínico
Universitario San Cecilio. Granada. España.*

Hoy día se considera que la osteoporosis es un problema de salud pública que justifica la implementación de medidas preventivas y terapéuticas eficaces. El objetivo primario debe ser prevenir la primera fractura y preservar la integridad ósea, aumentando la masa ósea y mejorando la calidad del hueso. Los suplementos de calcio y vitamina D deben recomendarse en todos los individuos de riesgo, y cuando estén indicados deben administrarse fármacos antiosteoporóticos. La evidencia aporta resultados satisfactorios con los fármacos antirresortivos usados actualmente; además, futuros agentes anabólicos permitirán establecer pautas combinadas de tratamiento.

BONE: OSTEOPOROSIS THERAPY

Osteoporosis is a worldwide public health issue and effective preventive and therapeutic strategies should be implemented.

The primary aim should be to prevent the first fracture by increasing bone mass and improving bone quality.

Calcium and vitamin D supplementation should be recommended to all at-risk patients in addition to anti-osteoporotic drugs, when indicated. There is strong evidence of the antifracture efficacy of the antiresorptive drugs that are currently used and in future we will be able to use combined therapies with anabolic agents.

Key words: Osteoporosis. Treatment. Prevention. Calcium. Vitamin D. Biphosphonates. SERM.

INTRODUCCIÓN

La verdadera terapia de la osteoporosis tiene mucho que ver con la prevención. Existen ciertos factores genéticos por ahora inmodificables, pero que coexisten con otros factores ambientales, que pueden desencadenar la aparición de la enfermedad y, aunque estos últimos sí son modificables, el rápido desarrollo de la vida occidental y sus “malas compañías” hacen coincidir el progresivo deterioro de la microarquitectura ósea y su resistencia con períodos silentes. A continuación se ofrece una panorámica de la terapéutica general, forzosamente resumida.

EL ESTILO DE VIDA, EL IMPACTO AMBIENTAL

La influencia de la alimentación posiblemente sea uno de los aspectos más “olvidados” por el paciente. En este sentido, es importante valorar el estilo de vida y aclarar si el enfermo practica una actividad física reglada, tiene una ingestión de lácteos suficientes, sigue una dieta tradicional continuada, su consumo de tabaco es bajo o nulo, así como si realiza una “actualización real” sobre la ingesta de alcohol y café, por nombrar los factores más importantes¹.

Por tanto, en la historia clínica es básico intentar recoger estos detalles de la vida del paciente para luego, en su conjunto, poder valorar la bondad a medio y largo plazo de la terapia escogida para la os-

Correspondencia: Dr. F. Escobar-Jiménez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Clínico Universitario San Cecilio.
Dr. Olóriz, 16. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: fescobarjimenez@yehoo.com

Manuscrito recibido el 16-10-2003; aceptado para su publicación el 24-11-2003.
Con ayuda de la red de Centros: Metabolismo y Nutrición.

Palabras clave: Osteoporosis. Tratamiento. Prevención. Calcio. Vitamina D. Bifosfonatos. SERM.

teoporosis². En general, la alta ingesta de proteínas, potasio, magnesio, fósforo y calcio puede coincidir con factores genéticos en personas de buena salud ósea².

CALCIO Y VITAMINA D

Las sugerencias de falta de vitamina D y calcio en la población osteoporótica han sido muy importantes en los últimos 5-10 años. Se podría asegurar que, ante la actitud de la población, debe recomendarse el uso de preparados con calcio y vitamina D. Pero, ¿hasta qué dosis? Nuestro mensaje terapéutico es doble: en primer lugar, hasta que el paciente nos convenza de que los está ingiriendo, y en segundo lugar, hasta que los valores de vitamina D en sangre alcancen los límites de la normalidad^{3,4}.

Son recomendables ingestas de calcio entre los 1.000 y los 1500 mg/día y de vitamina D entre > 400 y < 800 g por día. Hoy día, se tiende a suplementar en la fase de osteopenia a los pacientes con una carga importante de factores de riesgo de padecer osteoporosis, y se debe insistir en su uso incluso cuando el paciente esté recibiendo otra terapia para la osteoporosis, si no cumple los criterios básicos de ingesta de calcio y vitamina D antes comentados^{4,5}.

Así, la leche y el yogur son muy recomendables, y sobre todo su precio es muy económico, lo que facilita la utilización por parte de los pacientes. En algunos países, y también en España, ciertas marcas registradas añaden cantidades suplementarias de calcio y vitamina D (con bastante éxito comercial). En estos casos, la referencia a las cantidades absolutas siempre debería aparecer en el exterior del envase, y deberían ser aprobados por el análisis y los controles del Ministerio de Sanidad y Consumo.

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)

Las recientes y crecientes limitaciones preventivas y terapéuticas de los estrógenos, que posiblemente sean tratados en otro punto de estas contribuciones, han hecho aparecer y potenciar en el tratamiento de la osteoporosis algunos fármacos que, aunque conceptualmente derivados del uso del tamoxifeno, aportan una mayor seguridad y cada vez más expectativas dentro del incompleto pero ampliamente utilizado concepto de los antiestrógenos (el término SERM es más adecuado).

Además de su particular beneficio sobre el tejido uterino y mamario, con aportaciones esenciales en la protección del cáncer de útero y de mama, ciertos estudios han resaltado su papel en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica^{6,7}. En principio “preservan” e incluso incrementan levemente la masa ósea (densidad mineral ósea [DMO]), mejorando su resistencia, así como la calidad ósea, gracias a la modificación positiva del recambio óseo, tanto en animales (ratas ovariectomizadas) como en humanos.

Los estudios más significativos se han llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis y también con osteoporosis densitométrica. Las modificaciones de los marcadores, en general, inducen a pensar en una regresión de la destrucción⁸⁻¹⁰.

En uno de los estudios internacionales sobre DMO, en 1.145 mujeres posmenopáusicas, y empleando dosis variables de raloxifeno (entre 30 y 150 mg/día), se observó un incremento de esta DMO no sólo en la columna sino también en la cadera^{9,11}, en límites que oscilan entre el 3,2% en la columna y el 2,1% en el cuello femoral. En el estudio MORE, con participación de nuestro grupo, y en el que incluimos a 7.705 mujeres con osteoporosis posmenopáusica¹², con dosis entre 60 y 120 mg al día, tanto en el cuello femoral como en la columna lumbar se incrementó la DMO entre el 2,1 y el 2,6% para la dosis de 60 mg, y entre un 2,4 y un 2,7% para la de 120 mg/día. Para este fármaco ya existen evidencias positivas sobre la calidad de vida y la protección cardiovascular y, por tanto, su uso debe tenerse en cuenta, ya que además permite reducir el riesgo de fracturas, como se demostró en el estudio MORE después de 36 meses de tratamiento. Midiendo la morfometría vertebral, la ingesta continuada de raloxifeno demostró una reducción de hasta cuatro veces el riesgo de fractura en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, sin que esta reducción fuera diferente con las dosis de 60 y 120 mg¹³. Respecto a las fracturas no vertebrales, las tasas fueron del 9,3% en el grupo tratado con placebo y del 8,5% en el que recibió raloxifeno, diferencia que se mantuvo prácticamente estabilizada hasta el cuarto año de tratamiento^{12,13}.

Es importante destacar nuevamente el efecto beneficioso de los SERM sobre los lípidos, el útero y la mama, y el hecho de que no pueden evitar el riesgo de trombosis venosa y pulmonar, que prácticamente es igual al observado en pacientes que fueron sometidos a dosis terapéuticas de tamoxifeno.

El raloxifeno se podría considerar como representante de la segunda generación de los SERM, y su papel en la protección cardiovascular durante la menopausia aún le confiere más valor intrínseco que a sus predecesores.

BIFOSFONATOS

Posiblemente, en la actualidad el grupo de fármacos que más se aproxima a un tratamiento “integral” de el/la paciente con osteoporosis, con o sin fracturas preexistentes, son los llamados bifosfonatos. Su acción es potente para disminuir el proceso de reabsorción ósea e incrementar la formación efectiva e integral del hueso, y su seguridad a la dosis mínima para un beneficio farmacológico es muy interesante. Estos fármacos consiguen la preservación-restauración de la microarquitectura ósea y aumentan no sólo la DMO, sino también la calidad del hueso, y todo ello se tradu-

ce en una mayor resistencia ósea con disminución de las fracturas¹⁴.

En la actualidad, el etidronato está en desuso y fármacos de segunda (alendronato) y tercera generación (risedronato) compiten en estudios de eficacia y tolerancia muy importantes y de una seriedad científica destacable.

El alendronato se administra en dosis de 10 mg por día o 70 mg en dosis semanales, y el risedronato, en dosis de 5 mg por día o 30 mg en ingestión semanal. Las dosis preventivas en pacientes sin osteoporosis establecida todavía no se han admitido como tratamientos para emplear de forma "masiva"¹⁵. El alendronato en mujeres con fracturas preexistentes en zona vertebral reduce alrededor de un 50% la incidencia de nuevas fracturas en las muñecas, las vértebras y el cuello femoral a los 3 años. Si no existen estas fracturas de forma prevalente, en algún estudio se llegan a alcanzar reducciones de hasta el 44% a los 4 años. La acción sobre la DMO se encuentra en poblaciones con un índice $T < -2,5$, mientras que en las de $T > -2,5$ no se observa reducción de las fracturas no vertebrales^{13,14}. Existe evidencia de su acción beneficiosa a los 7 años, con modificaciones en los marcadores de formación sobre la resorción ósea y la DMO.

También se ha objetivado que el tratamiento con este fármaco antirresortivo en varones con osteoporosis y en osteoporosis secundaria a la toma de corticoides reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.

El otro fármaco, el risedronato, también compite en efectividad y excelencia a dosis de 5 mg por día o 35 mg en dosis única semanal. En una serie de estudios muy pormenorizados se ha demostrado la efectividad de este fármaco en mujeres con osteoporosis inducida por corticoides; en mujeres con menopausia precoz y con masa ósea normal y baja; en mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, y en un grupo de pacientes muy amplio con fracturas vertebrales radiológicas. Por último, también es de destacar un gran estudio (HIP) en el que mujeres de edad avanzada fueron tratadas según el grado de osteoporosis o en presencia de algún factor de riesgo para osteoporosis, pero sin más lesión objetivable que la baja DMO¹⁶⁻¹⁷.

¿Qué está aportando este fármaco? En primer lugar, ha demostrado una mejor tolerancia¹⁸⁻¹⁹ que el alendronato en lo referente a síntomas gastroesofágicos. Además, ha evidenciado un aumento de la DMO a los 2 años en mujeres posmenopáusicas, llegando a conseguir un incremento de un 5,7% en la columna lumbar y del 5,4% en el cuello femoral. Al separar a estas mujeres en DMO normal o baja, se obtienen hallazgos parecidos a los observados con el alendronato.

En los estudios aleatorizados a los que antes se ha hecho referencia^{17,20}, en las mujeres posmenopáusicas con presencia de osteoporosis y fracturas prevalentes, el risedronato, a la dosis de 5 mg/día y durante 3 años, redujo la incidencia de nuevas fracturas entre un 41 y un 49%, así como el riesgo de padecer fracturas no vertebrales entre un 33 y un 39%.

En un interesante y práctico estudio clínico sobre la deformidad radiográfica, ya se observó una reducción de fracturas "radiológicas" entre un 61 y un 65% durante el primer año, disminuyendo la presencia de las deformidades entre un 77 y un 96%²¹. Se han comunicado efectos a 5 años y se ha observado una disminución de fracturas en el cuello femoral en mujeres de hasta 79 años, casi en un 40% de las mujeres con osteoporosis previa, pero no fue efectivo en las que sólo presentaban riesgo de fracturas, por ejemplo, por su edad y/o por tener una mayor tendencia a las caídas^{22,23}. Al estudiar a pacientes que seguían terapia corticoide, el risedronato consiguió reducciones de hasta un 70% ya en el primer año¹⁷. En general, la seguridad de este fármaco en la dosis única semanal o en la diaria amplía la bondad del preparado a medio y largo plazo, y es similar en acción y tiempo a la hallada en los estudios de ambos reabsortivos¹⁸.

El pamidronato (de administración intravenosa), el ibandronato y el ácido zoledrónico (también para terapia intravenosa y, como el palmidronato, indicado en la hipercalcemia maligna y la enfermedad de Paget) son una gran esperanza en las posibilidades terapéuticas, pero tal vez se desvían de las intenciones de este apartado²³⁻²⁵.

APLICACIONES FUTURAS

La calidad de vida delimitará el campo de aplicación con bifosfonatos a otros grupos de pacientes, en los que posiblemente los próximos ensayos clínicos tendrán mucho que decir, sobre todo en aquellos de más de 80 años, con osteoporosis diagnosticada y en los que se desee otro tipo de tratamiento. En otros casos, puede que la terapia antirresortiva haya sido inadecuada por algún motivo y haya tenido que retirarse, por lo que el profesional debe valorar si debe indicarse otro tratamiento y/o fármacos.

La osteoporosis secundaria a cuadros, como la diabetes tipo 1, el hipertiroidismo en las mujeres menopáusicas, la anorexia en mujeres con pesos y/o ingestas bajos estabilizados, la insuficiencia renal o el hiperparatiroidismo no resueltos clínicamente, ciertas hepatopatías, trasplantes, resecciones intestinales y bajos niveles de absorción, inmovilizaciones, etc., delimita otros grupos de riesgo elevado, para los que, según su evolución clínica, habrá que plantear una terapéutica después de un estudio individualizado y pormenorizado. En estos casos, habrá que plantear una valoración completa desde el punto de vista endocrinológico, sin olvidar la patología de base predominante^{26,27}.

FÁRMACOS DEL FUTURO

En éstos será necesario demostrar que, entre sus efectos antifractura, la calidad del hueso neoformado es prometedora y se mantiene. Entre ellos, cabría citar la hormona del crecimiento (GH), el flúor, el factor de

crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), el estroncio, la paratirina (PTH) y las estatinas, entre otros, que presentan un panorama muy esperanzador. Entre éstos, la PTH tal vez sea la que más buenos resultados apunte. En ensayos a baja dosis produce un efecto anabólico sobre la superficie, aunque más llamativo sobre el hueso esponjoso. En general, podría actuar estimulando el IGF-I y sobre todo disminuyendo la apoptosis, incrementando el activador del receptor del hígado del NF- κ s. Actualmente están en curso muchos estudios en fase III, con dosis subcutáneas de entre 20 y 40 g, en los que se ha puesto de manifiesto que tanto en mujeres como en varones incrementa la DMO entre un 10 y un 15%, aproximadamente, y se han observado reducciones en la incidencia de fracturas no vertebrales de entre un 35 y un 40%, con un llamativo efecto en mujeres con una o más fracturas vertebrales nuevas (reducciones entre el 65 y el 69%).

Otros hallazgos clínicos que se han observado con este preparado a medio plazo de utilización son la reducción del dolor y la detención de la disminución de altura en el plazo de un año. Se han publicado estudios de este fármaco en combinación con estrógenos²⁷⁻²⁸ en los que se han puesto de manifiesto incrementos de la DMO del 13% en la columna lumbar y del 4,4% en la cadera. Este aumento de hueso neoformado se justifica por los marcadores de formación y resorción. Por otro lado, este fármaco se ha empleado conjuntamente con el alendronato en 66 mujeres con osteoporosis posmenopáusica durante un año, comparado con placebo, y se ha obtenido un incremento de hasta un 14,6% de la DMO en la columna lumbar, frente a un 7% en las pacientes en que se utilizó el placebo más PTH. La potencia y seguridad del risedronato lo hacen brillar entre todos los agentes anabolizantes con una luz terapéutica importante, y, para un endocrinólogo, la utilización subcutánea no debe ser un obstáculo.

La administración con antirreabsortivos abre otra esperanza más con el alendronato. Ahora sólo queda analizar en grandes estudios, por un lado, la calidad del hueso y, por otro, la seguridad del fármaco, así como abrir las posibilidades a otros bifosfonatos o incluso a aquellos medicamentos que sean capaces de estimular el receptor endógeno de la PTH, ya que utilizado a dosis bajas y de forma intermitente es capaz de estimular la formación del hueso nuevo³⁰.

Por tanto, en la actualidad se están ofreciendo nuevas expectativas en el tratamiento de la osteoporosis. Las calcitoninas y el etidronato cubrieron unas etapas básicas, pero hoy día están en progresivo desuso clínicoterapéutico. En la actualidad, alrededor de los elementos indispensables (calcio y vitamina D), hay que ofertar, según a qué pacientes, ciertos bifosfonatos y en un futuro tal vez PTH e IGF-I. A corto plazo es necesario reforzar aún más la educación sanitaria de nuestros pacientes, ya que muchos de ellos acuden con una osteoporosis secundaria, senil o relacionada con un trasplante. A todos ellos, todo lo que aquí se expone les abre, desde luego, una nueva esperanza³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Laet C, Reeve J. Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe. *Osteoporosis* 2001;1:585-97.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3657-61.
3. Heany RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:S83-99.
4. National Academy of Sciences. Recommended dietary allowances. Washington DC: National Academy Press, 1989.
5. Burckhardt P. Calcium and vitamin D in osteoporosis: supplementation of treatment? *Calcified Tissue Int* 2002;70:74-7.
6. Fontana A, Delmas PD. Selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:219-32.
7. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powlee TJ, Couley JA, et al. The effect of raloxifene on the risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189-97.
8. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkars S, Geannari, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
9. Sarkar S, Mitlak B, Wong M, Stock JL, Blak DM, Harper KD. Relationship between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
10. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
11. The MORE Study Group. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189-97.
12. The MORE Study Group. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;288:637-45.
13. Pols HA, Felsenberg D, Handley DA, Stepon J, Muñoz Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Intern* 1999;9:461-8.
14. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
15. Hart WM, Tubio Terres C, Burrell A, Aristegui I, Escobar-Jiménez F. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con risedronato o alendronato. *REEMO* 2002;11:97-104.
16. Nordin BE. Should the treatment of osteoporosis be more selective? *Osteoporos Int* 2003;14:99-102.
17. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
18. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
19. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, Provenza JM, Blank MA, for the Risedronate Endoscopy Study Group. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000;119:631-8.
20. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.

21. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever D, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
22. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Etlige D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
23. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.
24. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
25. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:496-507.
26. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
27. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
28. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-26.
29. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Grahams J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
30. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:285-307.