

6. Tratamiento de la osteoporosis

*Dr. Esdras Martín Vásquez Mejía
Médico Internista – Endocrinólogo Hospital Pablo
Tobón Uribe, Universidad de Antioquia. Endocrino
SAS centro de estudios hormonales, Medellín.*

Introducción

Aunque la osteoporosis está presente tanto en hombres como en mujeres, el modelo femenino ha sido más estudiado y la mayoría de la evidencia del tratamiento se ha fundamentado en las mujeres postmenopáusicas. Durante la menopausia ocurre una disminución abrupta de los niveles de hormonas sexuales que lleva a un incremento marcado de la vida media y función de los osteoclastos, además de disminución de la formación de hueso nuevo, lo cual genera una pérdida de balance entre la resorción y la formación ósea, dando como resultado una reducción neta de la densidad mineral y la aparición de osteoporosis con un incremento en el riesgo de fracturas.

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas por fragilidad, por lo que es importante dedicar los esfuerzos a diagnosticar y tratar los pacientes que más riesgo tienen de padecer osteoporosis y sufrir este tipo de fracturas. En pacientes con osteoporosis definida por densitometría se observa que el riesgo de fractura de una mujer de 50 años es menor a 2%, mientras que con la misma densidad mineral ósea (DMO) una mujer de 60 años tiene un riesgo ocho veces mayor; por lo tanto, para evitar una fractura en mujeres con menopausia de reciente inicio tendríamos que tratar cerca de dos mil mujeres, mientras que en el grupo de más edad este número se reduce a cerca de setenta. Por lo tanto, se lograría un mayor beneficio al tratar al grupo con más alto riesgo y posiblemente no sería práctico tratar al de bajo riesgo^(83,84,85).

Es frecuente hacer diagnóstico de osteoporosis en mujeres y hombres jóvenes con base únicamente en los valores de la densitometría e iniciar tratamiento sin un análisis previo. La

densitometría en grupos poblacionales distintos a mujeres posmenopáusicas y en hombres de edad avanzada se practica cuando existe sospecha de una causa secundaria de osteoporosis. Si ésta se confirma llevaría al tratamiento de la causa y lo más probable es que tratar simplemente la densidad mineral ósea tendría muy poca utilidad. Tampoco tiene utilidad instaurar tratamientos para osteoporosis en pacientes jóvenes que no alcanzaron un buen pico de masa ósea y que no presentan pérdida patológica de hueso en la actualidad.

En diferentes estudios se ha encontrado que el tratamiento de la osteoporosis con anti resorptivos fracasa en 15% de los pacientes, sin embargo, el análisis juicioso de muchos de estos casos demuestra que el fracaso no es debido a los medicamentos sino a una mala selección de los pacientes. Una de cada tres mujeres postmenopáusicas que se presenta con osteoporosis atribuida a la menopausia, tiene alguna otra causa de pérdida de masa ósea que podría llevar al fracaso del tratamiento cuando es estudiada con algunos exámenes básicos como calcio sérico, calcio en orina de 24 horas y hormona paratiroidea. Debido a lo anterior, se aconseja realizar una evaluación un poco más profunda para descartar alteraciones ocultas antes de iniciar tratamiento^(83,84,85).

Existen varias intervenciones para reducir el riesgo de fractura que deberían ser recomendadas a la población en general, tales como una adecuada ingestión de calcio y vitamina D, la realización de ejercicio con soporte de peso, evitar el consumo de tabaco y alcohol, y la corrección de otros factores de riesgo para fractura, como los problemas de visión.

Existe controversia sobre el papel del calcio en el tratamiento de la osteoporosis; estudios controlados muestran que el calcio incrementa levemente la DMO pero la mayoría de ellos no han podido demostrar que evite las fracturas vertebrales y no vertebrales. Por otro lado, los estudios de la combinación de calcio con vitamina D, aunque presentan resultados contradictorios, apuntan a un efecto modesto en la reducción del riesgo de fracturas. El calcio y la vitamina D son fundamentales en todas las etapas de la vida para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis; los aportes bajos de éstos pueden llevar a

un pico de masa ósea inapropiado durante la juventud, a un incremento de la resorción por hiperparatiroidismo secundario y al fracaso de tratamientos para la osteoporosis. En mayores de 50 años se recomienda una ingestión diaria de 1.200 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D para mantener niveles séricos de 25 hidroxivitamina D mayores a 30 ng/mL.

El ejercicio con soporte de peso y de fortalecimiento muscular incrementa la DMO y disminuye el riesgo de caídas a través de mejoría en la agilidad, fuerza, postura y balance. Por esto, es necesario en todas las etapas de la vida para garantizar una buena salud ósea.

Medicamentos anti-resortivos

La osteoporosis postmenopáusica se genera por una falta de balance entre la resorción y la formación ósea que lleva a una disminución de la densidad mineral ósea y a una pérdida de la microarquitectura ósea, dando como resultado un incremento en la susceptibilidad a fracturas por fragilidad. Se han desarrollado medicamentos antiresortivos que interfieren este proceso, disminuyendo la resorción ósea y convirtiéndose en la piedra angular para el manejo de la osteoporosis.

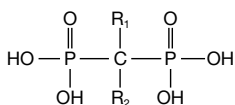
Bifosfonatos

Los bifosfonatos (P-C-P) son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos (P-O-P), en los cuales el átomo central de oxígeno es remplazado por un carbono, confiriéndoles gran estabilidad y afinidad por el hueso. En la estructura bioquímica se encuentra que los radicales ubicados en la posición R1 y R2 confieren otras propiedades y marcan diferencias entre los distintos bifosfonatos (**figura 14**).




Los bifosfonatos se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso, evitando tanto su crecimiento como su disolución; adicionalmente los aminobifosfonatos (poseen un átomo de nitrógeno en su estructura) tienen acciones intracelulares en los osteoclastos, bloqueando los procesos de maduración y de conformación de toda su maquinaria resortiva dando como resultado una disminución en su funcionamiento e induciendo su apoptosis.

Entre los aminobifosfonatos existen diferencias dadas por el radical R₂, entre ellas, su capacidad de fijación, retención en el hueso y su difusión al interior del mismo. El bisfosfonato que tiene la mayor afinidad de fijación por la hidroxiapatita es el zoledronato seguido en orden por el alendronato, el ibandronato y el risedronato. La segunda diferencia fundamental es la capacidad del bisfosfonato para inhibir la enzima farnesil difosfato sintasa (FPPsintasa) en la vía del ácido mevalónico en el osteoclasto. Esta inhibición se lleva a cabo en el osteoclasto después de que el bisfosfonato es interiorizado y conduce a bloqueo de las señales esenciales para la función celular y la supervivencia del osteoclasto; de esta forma se bloquea la maduración del osteoclasto inmaduro a maduro, incapacitándolo para llevar a cabo su función resortiva⁽⁸⁶⁾.

FIGURA 14. ESTRUCTURA DE LOS BIFOSFONATOS MÁS COMUNES.



Bisfosfonato genérico

Bisfosfonatos	R ₁	R ₂
Clodronato	-C1	-C1
Etidronato	-OH	-CH ₃
Risedronato	-OH	-H ₂ C- 
Ibandronato	-OH	-CH ₂ CH ₂ N 
Alendronato	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂
Zoledronato	-OH	-H ₂ C-N 

Con el uso de bifosfonatos se presenta disminución de los marcadores de resorción ósea a niveles premenopáusicos. La disminución de los marcadores de resorción ósea (>60% del valor inicial) varios meses después de iniciado el tratamiento con bifosfonatos puede usarse como reflejo de la eficacia de la terapia y se relaciona con buenos resultados clínicos.

Durante el primer año se logra un aumento en la densidad mineral ósea en la columna vertebral que varía entre 4 y 5%, y a los tres años entre 5 y 7%. En la cadera es menor la ganancia oscilando entre 2 y 3 %, al año, y entre 4 y 5%, a los tres años. Muchos de los beneficios logrados con los bifosfonatos no se evidencian en la densitometría ósea, pero con métodos como la tomografía cuantitativa (QCT) se puede observar cómo el número y grosor de las trabéculas mejora, la cortical se hace menos porosa y más gruesa; todo esto indica una mejoría en la microarquitectura ósea. La reducción de fracturas que sería en última instancia el desenlace más importante en esta enfermedad ha sido demostrada en vértebras por todos los bifosfonatos disponibles comercialmente, sin embargo, en cadera y en otras regiones no vertebrales esta reducción sólo se ha logrado demostrar con alendronato, risedronato, zoledronato y en un subgrupo de alto riesgo con ibandronato pero no en la población total de su estudio más importante^(83,84,85).

En nuestro medio contamos con bifosfonatos orales de administración semanal (alendronato y risedronato), mensual (ibandronato y risedronato), cíclico con un componente diario cada tres meses (etidronato) y con bifosfonatos de aplicación intravenosa anual (zolendronato) y cada tres meses (ibandronato). Es de gran importancia considerar que la absorción oral de estos medicamentos es mínima (menor del 2%) por lo que la calidad del medicamento suministrado es fundamental así como una toma correcta en la que se debe garantizar ayuno y no consumir ningún tipo de alimento ni medicamento en la hora siguiente a su ingestión. Para evitar efectos adversos gastrointestinales debe ingerirse con abundante agua y permanecer de pie durante la hora siguiente a la toma del medicamento. La elección del bifosfonato pasa por la evidencia de su capacidad de evitar fracturas vertebrales y no vertebrales, la rapidez con la que se logra este efecto y las preferencias del paciente frente a la comodidad posológica.

Existe discusión acerca de durante cuánto tiempo debe darse este tipo de medicamentos; hay evidencia de su seguridad y eficacia hasta por diez años y de cómo después de suspenderlos se presenta incremento en la resorción ósea, por

lo que algunos expertos postulan que en pacientes que no han presentado fracturas y han recuperado la densidad ósea, mejorando la osteoporosis, el medicamento podría suministrarse durante cinco años y reevaluar la necesidad de reiniciarlo más adelante. Por otro lado, en pacientes de alto riesgo, como aquellos que han presentado fractura previa o continúan con DMO dentro del rango de osteoporosis, el tratamiento debería ser ininterrumpido.

Existe temor acerca de un posible bloqueo excesivo de la resorción que pudiera generar fragilidad ósea posterior, pero hasta la fecha no se ha demostrado que este temor sea clínicamente significativo (gran cantidad de pacientes tratados y muy pocos casos presentados). Algo similar ocurre con los casos reportados de osteonecrosis mandibular en pacientes que reciben dosis bajas de bifosfonatos, tal y como se usan para osteoporosis, donde a diferencia de los pacientes que reciben dosis elevadas en el contexto de una enfermedad maligna, la aparición de casos es más anecdótica que de relevancia clínica⁽⁸⁷⁾.

En el estudio Horizon se encontró incremento en la aparición de fibrilación auricular entre los pacientes que recibieron zoledronato intravenoso⁽⁸⁸⁾; sin embargo, en otros estudios que usaron el mismo medicamento no se ha vuelto a encontrar incremento en dicho efecto adverso. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre uso de bifosfonatos orales y aparición de fibrilación auricular. Se hacen necesarios estudios más profundos para aclarar dichos hallazgos.

Entre los efectos secundarios más relevantes del uso de los bifosfonatos se encuentran la aparición de síntomas gastrointestinales tipo pirosis y esofagitis, y los dolores osteomusculares. En los últimos años han aparecido reportes de casos y estudios epidemiológicos acerca de la asociación del uso de bifosfonatos orales y la aparición de cáncer esofágico; sin embargo, los resultados de diferentes estudios son contradictorios y en los que se ha encontrado asociación, el incremento de la incidencia de dicho cáncer es de 1 por 1.000 sujetos control a 2 por 1.000 sujetos que usan bifosfonatos orales^(87,89,90).

Otros anti-resortivos

Los estrógenos actúan como anti-resortivos, dado su importante papel fisiológico en el mantenimiento del equilibrio del metabolismo óseo, aunque su papel parece ser más en la prevención que en la recuperación de la osteoporosis. Su uso se ha visto limitado por los posibles efectos indeseables que pudieran tener en relación con el cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y trombosis; sin embargo, existe un grupo muy importante de mujeres que podrían beneficiarse de su uso, principalmente en los primeros años de la menopausia. Hay evidencia de reducción de riesgo de fracturas en la columna vertebral pero no en la cadera^(83,84).

El raloxifeno, que hace parte de un grupo conocido como los moduladores de los receptores estrogénicos, (SERMS, por sus iniciales en inglés) tienen también la capacidad de disminuir la resorción e incrementar la DMO aunque en una magnitud menor a la lograda por los bifosfonatos y tiene evidencia en la reducción de fracturas vertebrales pero carece de evidencia en fracturas no vertebrales. Como punto de sumo interés está el hecho de que logra disminuir la aparición de cáncer de mama que lo hace sumamente novedoso en las mujeres de alto riesgo de padecer esta entidad. Por otro lado, podría exacerbar los síntomas molestos de la menopausia^(83,84).

El ranelato de estroncio es un medicamento con un mecanismo de acción novedoso, pues por un lado es anti-resortivo y se postula que pudiera tener efecto estimulante de la formación ósea. Su efecto antiresortivo está plenamente confirmado y está dado por la unión del estroncio a los cristales óseos, impidiendo su destrucción; su efecto formador es aún tema de estudio y no hay confirmación en humanos de tal beneficio aunque *in vitro* se ha demostrado en modelos murinos. Hay evidencia de incremento en la densidad mineral ósea y en la reducción del riesgo de fractura vertebral y en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, en fracturas no vertebrales. El estroncio se une al hueso, generando un incremento artificial de la densidad mineral ósea^(83,84).

Aun no disponible para uso clínico pero sí en fases muy avanzadas de la investigación se encuentra el denosumab que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando de RANK que inhibe la activación del osteoclasto, tal y como lo haría la osteoprotegerina. Se ha demostrado que su uso disminuye la resorción ósea, incrementando la densidad mineral. Aún faltan más estudios para tener una idea clara de su utilidad^(83,84).

Formadores óseos

Incrementar la formación ósea en mayor proporción que la resorción es una alternativa muy atractiva para el tratamiento de la osteoporosis. Aunque la hormona paratiroidea (PTH) se ha asociado con destrucción ósea en enfermedades como el hiperparatiroidismo, su uso en forma intermitente incrementa la formación ósea.

Se ha utilizado tanto la molécula completa PTH (1-84) como su fracción activa PTH (1-34) o teriparatida, esta última disponible en nuestro medio. Bajo la influencia de PTH exógena y de teriparatida, la cantidad de hueso nuevo que es depositado en cada unidad de remodelado óseo se encuentra aumentada, dando como resultado la recuperación de la masa y de la microarquitectura ósea, lo que conduce finalmente a reducción en el riesgo de fracturas por fragilidad. Su efecto formador es más marcado en las trabéculas que en la corteza ósea.

A diferencia de lo que ocurre en el tratamiento con anti-resortivos, en el cual se presenta disminución de los marcadores de resorción ósea, cuando se usa PTH, se presenta elevación marcada, tanto de los marcadores de resorción como de formación, estos últimos se elevan en forma más temprana.

La PTH aumenta consistentemente la DMO en una forma dependiente de la dosis, principalmente en hueso trabecular (columna lumbar) y en menor magnitud en los sitios de hueso mixto cortical/trabecular (cuello femoral); sin embargo, tiene poco efecto sobre los sitios con hueso de predominio cortical (radio distal), donde por el contrario la DMO puede disminuir ligeramente. El aumento de DMO es mayor que con alendronato y es máxima durante los primeros 18 meses. El aumento

típico de DMO en la columna lumbar varía entre 10 y 14% en un periodo de uno a tres años. En cuello femoral, la ganancia de DMO es alrededor del 5% durante el mismo periodo. En radio distal se ha encontrado una disminución leve de DMO del orden del 1-2%.

El tratamiento con PTH lleva a una reducción significativa tanto en el riesgo de fracturas vertebrales como no vertebrales (65 y 53% respectivamente), comparado con placebo. Los pacientes que han recibido previamente tratamiento con bifosfonatos tienen una menor respuesta que aquellos que no han recibido tratamiento. Igualmente, el uso concomitante de bifosfonatos durante el tratamiento con PTH atenúa su efecto benéfico. Se aconseja después de la suspensión de PTH continuar con un bifosfonato para proteger la ganancia ósea lograda.

Teriparatida se administra por vía subcutánea en dosis de 20 µg cada día y se recomienda su uso durante 18 meses sin superar los dos años. Existe temor a la inducción de osteosarcomas que se han visto en modelos múridos; sin embargo, en humanos parecería que no se presentara esta complicación, pues en 300.000 pacientes sólo hay reporte de un caso, lo cual está acorde con lo visto en la población general. Los efectos colaterales más comunes con el uso de teriparatida incluyen aumento significativo del ácido úrico y algunos ataques de gota; es frecuente un ligero aumento en los niveles séricos de calcio (0,8 mg/dL), con un pico entre las 4 y 6 horas después de la aplicación del mismo. El nivel de calcio regresa a niveles basales antes de la aplicación de la siguiente dosis. Cefalea, náuseas y calambres en piernas no fueron más comunes que en el grupo placebo, aunque se presentaron en más del 5% de los pacientes.

El tratamiento con PTH se recomienda en pacientes con osteoporosis severa, preferencialmente en aquellos con fracturas previas, DMO muy bajas ($T\text{-score} \leq -3,5$ SD) y en quienes han fracasado otras medidas farmacológicas^(83,84,92).

Conclusiones

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una pérdida de balance entre la producción (que está reducida) y la resorción ósea (que está aumentada).

Mediante el uso de medicamentos como los bifosfonatos puede lograrse una reducción significativa de la resorción ósea y con medicamentos como la teriparatida, entre otros, puede lograrse un incremento de la formación, lo que conduce a incremento en la DMO y reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Referencias

1. United Nations Demographic Year Book. Special Issue Population aging and the situation of elderly persons. New York 1993.
2. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
4. Kanis JA, Johnell O. The burden of osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(8):583-8.
5. Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM). Conferencia de Consenso sobre diagnóstico y manejo de la osteoporosis. *Rev. Colomb. Osteol. Metab. Miner.* 2003. 2: 5-42.
6. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. Chapter 10. En: Riggs BL, Melton LJ III eds. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management. Second Edition.* Philadelphia: Lippincott Reven Publishers 1995b.
7. Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1995;10(5):796-802.
8. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-7.
9. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15(11):897-902.
10. Carmona F. Osteoporosis en Santafé de Bogotá, Instituto Nacional de Salud de Colombia, 1999.
11. Ching Ponton KB, Paba García M, Ibañez de Rosa B, Del Valle Meza R, Benavidez Burbano A, Iglesias Rodríguez A, et al. Factores de riesgo para osteoporosis y osteopenia en 707 mujeres seleccionadas en Bogotá. *Rev. Esp. Enferm. Metab. Oseas* 2001;10 (3): 86-89.
12. Cure CA, Cure P, Padilla L, Peñaranda JC. Frecuencia de fracturas de acuerdo al sitio y su relación con la edad en mujeres postmenopáusicas. *Rev. Colomb. Osteol. Metab. Miner.* 2004;3(1): 27-31.
13. Alvarez RO, Ochoa FL, Sánchez F, Molina J, Molina JF, Castañeda A et al. Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en una población latinoamericana. *Rev. Colomb. Menopausia* 2003;9(4):307-316.