



## Farmacoterapia de la osteoporosis. Controversias y comentarios

Arturo Zárate,\* Lourdes Basurto,\* Renata Saucedo\*

### Resumen

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del hueso y resulta de la pérdida progresiva de tejido mineral y descompostura de la microarquitectura que propicia la ocurrencia de fractura. En la etapa inicial es asintomática y el diagnóstico se hace mediante la densitometría de rayos X con base en la escala que califica la mineralización de acuerdo con la magnitud de desviación estándar. A la mínima densidad se le conoce también como osteoporosis. Existen varias formas de farmacoterapia para la osteoporosis, siendo la más común el uso de bisfosfonatos, le siguen calcitonina, ranelato de estroncio, parathormona y otros; en la mujer postmenopáusica se prefiere la estrogenoterapia y los SERMs para evitar el deterioro del hueso. Antes de 12 meses, la densitometría no muestra cambios que permitan valorar la efectividad de la farmacoterapia ni demostrar un empeoramiento de la desmineralización, por ello se debe evitar repetirla en periodos cortos. El tratamiento de la osteopenia se recomienda hacerlo sólo cuando se sumen factores de riesgo de fractura.

**Palabras clave:** Osteoporosis, mineralización ósea, bisfosfonatos, calcitonina, PTH, densitometría ósea, raloxifeno, estrogenoterapia.

### Summary

The osteoporosis is the most common type of bone disease, a systemic illness of multicausal etiopathogenesis. A progressive bone loss and qualitative alterations in the architecture, resulting in a loss of strength of bones to such an extent that trauma will cause fractures. Osteoporosis occurs when the body fails to form enough new bone or when too much is reabsorbed. There are no symptoms in the early stages of the disease. Bone mineral density estimated by densitometry or DXA scan is the method of diagnosis. The treatment of osteoporosis is based on various agents, such as bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators, parathyroid hormone, estrogens. Effective treatment options exist to reduce the risk for fractures taking into account risk assessment. To monitor bone loss BMD testing is performed between one and two years at DXA centers of accepted quality assurance measures. Patients receiving pharmacologic intervention should have BMD testing 2 years after starting therapy and every 2 years thereafter.

**Key words:** Osteoporosis, bone mineral, bone density, densitometry, bisphosphonates, SERMs, estrogen therapy.

### INTRODUCCIÓN

La popularidad que ha alcanzado la osteoporosis, tanto en la profesión médica como en los medios de divulgación masiva ha originado reiteradamente información incorrecta y frecuentemente no sustentada científicamente, por ello tiene cabida un análisis sobre los recursos farmacoterapéuticos y el criterio de selección.

La osteoporosis es la enfermedad más común del esqueleto y en términos prácticos se considera como un deterioro progresivo de la fortaleza del hueso que ocurre con la edad y propicia una fractura. Dicha fragilidad se

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México.

Correspondencia:

Arturo Zárate

Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 12-10-2008.

refiere tanto a la pérdida de la densidad ósea como a la calidad del hueso, pero en la clínica el diagnóstico se realiza habitualmente por la demostración de una baja densidad mediante un escáner de rayos X, (conocido como absorciometría de rayos X así como con el acrónimo en inglés «DXA»). Se calcula que la osteoporosis se presenta en una de cada 10 mujeres mayores de 50 años, lo cual las hace susceptibles de fractura ósea; se ha propuesto que el descenso en la producción de estrógenos, propio de la etapa premenopáusica, es un factor determinante en la mala calidad del hueso en las mujeres. Por otra parte, la osteoporosis es menos frecuente en los hombres y cuando aparece es en una edad mayor en comparación con la mujer. Aunque se ha propuesto que una producción baja de testosterona endógena pudiera apoyar la decisión de administrar testosterona, aún es discutible y se acepta que otros factores tienen mayor peso. Entre estos últimos tienen importancia los antecedentes de fractura personal o familiar, el uso de glucocorticoides, inmovilización, alcoholismo y tabaquismo.

La osteoporosis se desarrolla, ya sea cuando se reabsorbe el hueso viejo y/o no hay formación de hueso nuevo, siendo el calcio y los fosfatos los dos minerales esenciales para la formación normal de hueso. De esta manera el intercambio óseo es activo y continuo durante toda la vida, pero varios factores pueden alterar la modelación ósea.

En general, la osteoporosis es asintomática, pero puede sospecharse en personas que refieren una disminución en la estatura y/o en caso de existir dolor ya sea en el cuello o en la espalda. El riesgo mayor es la fractura ósea, que puede presentarse tanto en la cadera como en las vértebras. El diagnóstico de osteoporosis se consigue mediante la densitometría ósea que demuestra una deficiente mineralización, lo cual se basa en la cifra que se encuentra electrónicamente y se compara contra una escala de referencia (escala T) obtenida en mujeres jóvenes; de esta manera se expresa como la magnitud de la desviación estándar (DE). Así una DE correspondiente a -2.5 o más en la escala T indica osteoporosis; sin embargo se sabe que sólo la mitad de los casos con cifras T compatibles con osteoporosis llegan a sufrir una fractura, por lo que se ha sugerido que esta medición tiene un bajo valor para predecir fractura ósea. Se encuentra en controversia utilizar de manera general la farmacoterapia en presencia de osteoporosis detectada por el escáner cuando no hay factores de riesgo de fractura.<sup>1-4</sup> Cifras de la escala T entre -1.5 y -2.5 DE son consideradas como una «baja densidad ósea» y también se le conoce como osteopenia. La farmacoterapia en casos de moderada disminución en la cifra obtenida en la densitometría, pero sin la presencia de factores de riesgo de fractura ósea es aún motivo de controversia.<sup>5</sup>

También se debe tener en cuenta que la repetición de una densitometría tanto para conocer la evolución del grado de mineralización como para la valoración de un tratamiento en un lapso menor de un año carece de manera absoluta de alguna utilidad clínica. Se ha podido establecer que la aparición de cambios en el escáner óseo requieren de un periodo largo, mayor a doce meses entre un estudio y otro, independientemente de la intervención médica.

## FARMACOTERAPIA

Los medicamentos actúan ya sea impidiendo la resorción ósea y/o estimulando la neoformación de hueso e incluso con ambos mecanismos. En la actualidad existen en el mercado varias presentaciones farmacológicas que permiten individualizar el tratamiento de acuerdo con el análisis de costo-riesgo-beneficio y aceptación.<sup>6,7</sup>

**Bisfosfonatos.** Con el objeto esencial de facilitar la administración de estos fármacos y conseguir una mayor aceptación existen varias presentaciones como son: alendronato (Fosamax®), risedronato (Actonel®), ibandronato (Bonviva®) y zolendronato (Zometa®) para uso diario, semanal, mensual y anual. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (esofagitis, reflujo, náusea, vómito, ulceración y sangrado), así como dolor muscular y articular. La principal preocupación es su retención en el hueso por tiempo prolongado, lo cual podría incrementar la mineralización y hacer al hueso paradójicamente vulnerable a una fractura. Incluso se han reportado casos de osteonecrosis de la mandíbula, lo que ha generado alarma y por ello se recomienda precaución cuando se realice simultáneamente alguna intervención quirúrgica dental. No se ha podido establecer por cuánto tiempo es seguro utilizar los bisfosfonatos, pero se ha recomendado que no sea por tiempo prolongado, podría ser alrededor de cinco años. Tampoco sería conveniente la utilización en personas mayores de 75 años. Es interesante que el ácido zolendróico (Zolendronato®) se ha administrado previamente como tratamiento de la hipercalcemia por mieloma múltiple y metástasis de cáncer de próstata y de mama. En la actualidad los bisfosfonatos se consideran como la primera opción terapéutica en la osteoporosis.

**Calcitonina.** Se puede administrar mediante un nebulizador nasal (Miacalcic®) o por vía subcutánea en casos establecidos de osteoporosis, particularmente de la columna vertebral. También se ha descrito un efecto analgésico en fracturas recientes y no se han reportado efectos indeseables de consideración. La efectividad para osteoporosis es menor a la obtenida con bisfosfonatos, por ello se utiliza con menor frecuencia.

**Raloxifeno.** Ha demostrado gran efectividad tanto en el tratamiento de la osteoporosis como para la preven-

ción de fracturas, así mismo se ha comprobado un efecto paralelo en la prevención y recurrencia del cáncer de mama. Este doble beneficio hace del raloxifeno (Evista®), una opción extraordinaria y de mayor aceptación por las usuarias, particularmente en aquellas mujeres postmenopáusicas en las que está contraindicada la estrogénoterapia. El raloxifeno pertenece a la familia de los SERMs (agentes que actúan selectivamente sobre los receptores de estrógenos) que son inactivos sobre la mama, pero sí lo hacen sobre el hueso. Otro SERM es el tamoxifeno (Nolvadex®), pero su efectividad en la osteoporosis es moderada; además tiene el inconveniente de acentuar los síntomas climatéricos y aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso.

**Estrogénoterapia.** Son el mejor recurso para los síntomas del climaterio y pueden adicionalmente prevenir osteoporosis y fracturas; de manera colateral disminuyen el riesgo de cáncer de colon. Es la terapia de elección en mujeres perimenopáusicas alrededor de los 50 años sin antecedentes cardiovasculares ni cáncer de mama. Existen diversas presentaciones farmacológicas destinadas a evitar efectos adversos, lo cual proporciona una mayor aceptación. Se puede seleccionar el uso de estrógenos entre varias vías de administración: oral, vaginal, cutánea, transdérmica y nasal. Los estrógenos actúan principalmente inhibiendo la reabsorción ósea, evitando así la destrucción ósea y mejorando la mineralización; de esta manera se evita la osteoporosis y previenen las fracturas tanto vertebrales como de cadera. En mujeres que conservan el útero, el estrógeno se combina con un progestágeno, y esto se ha asociado con un mayor riesgo relativo de cáncer de mama y tromboembolismo periférico. El uso único de estrógenos sólo se ha asociado moderadamente con trombosis venosas y accidente vascular cerebral. Existe el esteroide sintético tibolona (Livial®) con acción estrogénica selectiva sobre ciertos tejidos como son el hueso, vagina, cerebro y metabolismo del colesterol, pero ausente sobre mama y útero. La tibolona ha demostrado su efectividad en la prevención de osteoporosis y fractura ósea; los efectos indeseables que se pueden presentar son acné, hirsutismo y aumento de peso, siendo moderados.

**Parathormona.** La presentación es teriparatida (Forteo®), que se administra por vía subcutánea, estimulando la neoformación de hueso, pero no evita la resorción; siendo efectiva en el tratamiento de osteoporosis y la prevención de fracturas tanto vertebrales como de cadera. Es una recombinación sintética de la parathormona (1-34 aminoácidos) obtenida por técnicas de ingeniería genética que posee una acción rápida y puede utilizarse en casos de fractura reciente y carente de efectos adversos.

**Ranelato de estroncio.** Tiene la particularidad de una doble acción, impidiendo la resorción ósea y simultánea-

mente estimulando la formación de hueso nuevo. Es efectivo tanto para prevenir osteoporosis como fractura ósea; se recomienda usarlo en mujeres con menopausia reciente, combinado o no con estrógenos. La presentación farmacológica es en forma de granulado en un sobrecito (Protos®) que se disuelve en agua para ingerirse en una sola toma por la noche y no se requiere estar en ayuno ni permanecer en posición erecta. Los efectos indeseables se limitan a discreta náusea y diarrea que son moderadas y desaparecen en corto tiempo. Aún se desconoce la efectividad en hombres.

**Calcio y vitamina D.** Hasta ahora se piensa que el uso sólo de calcio tiene escaso valor en la prevención de osteoporosis, pero cuando se asocia con vitamina D muestra un efecto mínimo sobre la prevención de osteoporosis y fractura ósea. Sin embargo, esta combinación se agrega en forma rutinaria a otro tipo de farmacoterapia. Existe un análogo de vitamina D, calcitriol (Rocaltrol®), que tiene una potencia similar a la misma vitamina, pero un costo mayor sin ventaja particular.

**Denosumab.** Es un anticuerpo monoclonal de ratón que está dirigido contra el receptor nuclear activado factor k-B (RANK). Este ligando se expresa sobre los precursores de osteoblastos y osteoclastos, estimulando en consecuencia el reclutamiento y diferenciación de los precursores de osteoclastos. Denosumab actúa en forma similar a la osteoprotegerina, limitando la actividad de RANK y reduciendo la actividad de osteoclastos. Parece poseer un efecto similar a los bisfosfonatos, siendo la administración subcutánea cada seis meses, pero aún se encuentra en las pruebas clínicas preliminares.

**Otras novedades.** Existe otro anticuerpo monoclonal en contra de esclerostina que es una proteína que se produce exclusivamente en osteocitos, por lo que en paralelo se activan los osteoblastos y éstos aumentan la formación de hueso en forma semejante a lo que ocurre con la teriparatida. Los inhibidores de cathepsina K tienen un mecanismo de acción semejante, ya que impiden la degradación de hueso por los osteoclastos. También se encuentra en etapa experimental y por ello se ignora su aplicación clínica.

## ANÁLISIS Y COMENTARIOS

En vista de que hasta ahora persiste la controversia en cuanto al tratamiento específico de la osteopenia, considerada como «una cifra baja obtenida por densitometría», es decir un valor entre -1.5 y -2.5 DE, las consideraciones terapéuticas se limitan a la osteoporosis. En otras palabras una disminución en la mineralización ósea ameritaría farmacoterapia sólo en casos en los que se encuentren riesgos de fractura. En la mujer que se encuen-

tra alrededor de la menopausia la primera opción terapéutica para la prevención de osteoporosis es el uso de estrógenos y/o alguno de sus análogos como es la tibolona. Cuando está contraindicado el uso de estrógenos, se puede utilizar el raloxifeno que previene destrucción ósea y protege simultáneamente de cáncer de mama. En mujeres mayores de 65 años, en quienes se descubre osteoporosis, la primera opción terapéutica son los bisfosfonatos, semanal o mensual. En personas por arriba de los 70 años, tanto mujeres como hombres, se usa la teriparatida, en particular en caso de fractura reciente porque posee cierto grado de poder analgésico. Tomando en cuenta los recientes reportes sobre la ocurrencia de osteonecrosis del maxilar con el uso de bisfosfonatos, se recomienda no usarlos por más de cinco años ni en personas mayores de 70 años. En mujeres postmenopáusicas menores de 65 años que conservan sus ovarios y además reciben terapia estrogénica no es necesario realizar una densitometría, a menos que existan factores de riesgo de fractura. En el hombre no existe justificación clínica para realizar densitometría antes de los 70 años. Se acepta de manera general que carece de algún valor repetir la densitometría antes de que hayan transcurrido entre 12 y 18 meses porque los cambios aparentes en cuanto al grado de mineralización son extraordinariamente lentos. El manejo incluye una alimentación correcta y actividad física regular con suplementos de calcio y vitamina D. Aunque en el hombre se ha estudiado menos la osteoporosis, hasta ahora se acepta que el primer recurso son los bisfosfonatos, pero las características individuales de las personas determinan la decisión terapéutica. Aún se encuentra en controversia la utilidad de administrar testosterona en hombres mayores de 70 años con niveles bajos de la hormona.<sup>8,9</sup>

## PUNTOS QUE PERMANECEN SIN CONSENSO

1. Diseño y elaboración de un instrumento «no invasor» que revele la calidad y el grado de fortaleza, no sólo la densidad.
2. Conveniencia de utilizar fármacos en personas con un moderado decremento en la densidad ósea sin que exista riesgo de fractura.
3. Utilidad de combinaciones farmacológicas y tipos.
4. Duración óptima de farmacoterapia. Riesgo-beneficio.
5. Determinación de efectos adversos a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Qaseem A, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. *Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. 2008; 149: 404-415.
2. Canalis E, Guistina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905-916.
3. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. *Gaceta Med Mex* 2004; 140: 263-268.
4. Svensson JC. Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2005; 51: 113-126.
5. Simon JA. Does osteopenia warrant treatment? *Menopause* 2005; 12: 639-648.
6. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367.
7. Zárate A, Basurto L, Hernández M, Saucedo R. La terapéutica actual de la osteoporosis en la mujer y en el hombre. Conducta terapéutica para la osteoporosis. *Rev Med Inter* 2007; 23: 210-216.
8. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358: 1474-1480.
9. Basurto L, Zárate A, Gómez R, Vargas C, Saucedo R. Effect of testosterone therapy on lumbar mineral density in elderly men. *The Aging Male* 2008; 11: 1-6.