



Tratamiento de la osteoporosis en pacientes de alto riesgo: El manejo del internista

Alfredo Aisa Álvarez,* Mónica Rosas Cano,* Marco Reza Orozco,*
Enrique Díaz Greene,† Federico L Rodríguez Weber§

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una fragilidad ósea secundaria a la disminución de la densidad mineral ósea, la cual condiciona un aumento importante de riesgo de presentar fracturas. Es definida por la OMS como una disminución de la densidad mineral ósea de -2.5 con respecto a la desviación estándar. La osteoporosis es una enfermedad multidisciplinaria que abarca a la población de pacientes del internista, razón por la que debe sospecharse, abordarse y tratarse de forma oportuna. Los bisfosfonatos son fármacos que han demostrado un importante aumento en la densidad mineral ósea, con un alto impacto en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera. Éstos son los fármacos más prescritos en la consulta de medicina interna y son considerados de primera línea para el tratamiento contra la osteoporosis. En la actualidad, los fármacos de mayor empleo como tratamiento son el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el ácido zoledrónico. Se han reportado complicaciones poco frecuentes pero graves posteriores al uso de bisfosfonatos, tales como la osteonecrosis de la mandíbula, cáncer de esófago y fracturas femorales atípicas, por lo que en la actualidad existe gran controversia acerca de su empleo.

Palabras clave: Osteoporosis, bisfosfonatos, alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico, denosumab.

Summary

Osteoporosis is a disease which is characterized by bone fragility secondary of a low bone mineral density, this leads to an increased risk of fracture. The OMS defines it as a bone mineral density decreasing of -2.5 standard deviations. As Osteoporosis is a multidisciplinary disease that encompasses internist's population and should be suspected, addressed and treated in a timely manner. Bisphosphonates are drugs that have shown a significant increase in bone mineral density with a high impact in vertebral and hip fractures prevention. These previously mentioned drugs are the most prescribed in internal medicine consultation and are considered the first-line treatment for osteoporosis. Currently the drugs most commonly employed are alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronic acid. Lately it has been informed that some rare but serious complications such as osteonecrosis of the jaw, esophageal cancer and atypical femoral fractures. Therefore there is a high controversy about their use.

Key words: Osteoporosis, bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, denosumab.

* Residente de Medicina Interna.

† Medicina Interna, Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

§ Profesor Adjunto del Curso de Medicina Interna, Jefe de Enseñanza Médica.

Hospital Ángeles Pedregal. Facultad de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia:

Federico L Rodríguez Weber

Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 23-07-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

La osteoporosis es una enfermedad con una alta prevalencia en el mundo; ésta abarca a una importante población de la consulta de medicina interna. En Estados Unidos, afecta a 10 millones de personas, y 34 millones tienen alto riesgo de padecerla. En nuestro país, condiciones como la desnutrición, el tabaquismo y el sedentarismo predisponen a la población, principalmente a las mujeres postmenopáusicas quienes tienden a presentar fracturas con un alto impacto económico y un alto índice de mortalidad. Los bisfosfonatos han mostrado una gran eficacia como tratamiento contra la osteoporosis en los últimos años, por ejemplo, entre 2005 y el 2009 se recetaron más de 150 millones de bisfosfonatos tan sólo en los Estados Unidos.¹

FISIOPATOLOGÍA

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la pérdida de la masa y arquitectura ósea, dejando como consecuencia fragilidad ósea y un aumento en el riesgo importante de presentar fracturas. La osteoporosis está dada por la deficiencia estrogénica, por una pérdida de la masa ósea, ya sea por inadecuada adquisición de la masa ósea pico o por la pérdida ósea progresiva.² Factores que se relacionan con la pérdida ósea son: la edad, cambios en el peso, el índice de masa corporal, una ingesta inadecuada de vitamina C o D, falta de actividad física, el tabaquismo y el número de embarazos.³ Estudios en mujeres premenopáusicas han demostrado que el tabaquismo, un índice de masa corporal bajo y ser de origen asiático o caucásico se relacionan con una baja densidad mineral ósea. Se ha demostrado además que la deficiencia estrogénica produce un aumento de la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL, por sus siglas en inglés) de las células estromales de la médula ósea y osteoblastos, el cual se une al receptor del factor nuclear kB de los osteoclastos (RANK, por sus siglas en inglés).⁴ Esta unión provoca la activación de los osteoclastos y su maduración, acrecentando el recambio óseo que, aunada a los cambios propios de la edad y los factores de riesgo relacionados, aumentan la pérdida de la densidad mineral ósea con un consecuente incremento de la fragilidad ósea.

VALORACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO

En pacientes con osteoporosis es importante reconocer a aquéllos con más riesgo de complicarse, es decir, aquéllos que presentarán alguna fractura. El diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis deben establecerse a partir de una valoración integral del riesgo de fractura y no sobre la medida aislada de la densidad mineral ósea (DMO).⁵

El factor más predictivo del desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO; no obstante, otros factores de riesgo como la edad, los antecedentes personales o familiares de fractura pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura.⁶

El valor de DMO normalizado (*T-score*) nos recuerda que, por cada desviación estándar (DE), el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un rango de 1.5 a 2.0 veces (2.6 para medidas en la cadera).⁶ Se han desarrollado escalas a partir de datos de grandes ensayos clínicos o de cohortes clásicas para la predicción de la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas, así como para el cálculo del riesgo futuro de fractura. Entre éstas se encuentran las derivadas del estudio FIT (*Fracture*

Intervention Trial) de predicción de fractura vertebral no diagnosticada.

En relación con establecer el riesgo de fractura, contamos con muchos recursos tales como el índice FRAC-TURE 15, que ha sido validado en Europa, ya que calcula el riesgo de fractura vertebral, de cadera y no vertebral. Hoy en día, también contamos con la disponibilidad del cálculo del riesgo absoluto de fractura con la herramienta FRAXTM o QFRACUTURE, el cual nos permite predecir a futuro la probabilidad de riesgo de que un paciente dado sufra alguna fractura.

Como ya es ampliamente conocido, el riesgo de fractura es multifactorial, y la densitometría ósea aislada orienta sólo en pequeña parte de este riesgo.⁷ Aquellos factores de riesgo que son independientes a la densitometría ósea aportan mayor sensibilidad, por lo que se ha considerado que la estimación del riesgo de fractura puede mejorar si se toman en cuenta factores de riesgo clínico, independientemente de que se cuente o no con valores de densitometría ósea.⁸

Se ha observado que el riesgo absoluto es mucho más sencillo e informativo que el *T-Score*; por otra parte, los gradienes de riesgo o el riesgo relativo nos sirven para valorar el riesgo real de un paciente de sufrir fractura en los siguientes años.⁸ Por eso mismo, se han creado diferentes herramientas para el cálculo de riesgo absoluto de fractura tales como el FRAX y el QFRACTURE.

El índice FRAX puede calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años, basándose en una serie de datos clínicos, sin conocer el valor de la densitometría ósea. Esta herramienta se basa en los factores de riesgo predictivos y se ajusta para la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países;⁸ es una herramienta válida entre los 30 y 85 años de edad, diseñada principalmente para calcular el riesgo absoluto de fractura a 10 años en ambos sexos. Esta herramienta toma en cuenta más factores de riesgo clínicos, así como la ingesta de alcohol y tabaco, por lo que puede proporcionar una valoración más individualizada; no toma en cuenta datos de laboratorio o la densitometría ósea, en cambio sí analiza antecedentes importantes tales como diabetes, terapia hormonal sustitutiva, enfermedad cardiovascular, hepatopatía y tratamientos concomitantes.⁷

Estas herramientas proporcionan información que orienta a médicos y pacientes en la toma de decisiones terapéuticas o ante la necesidad de solicitar pruebas complementarias, por lo cual representan un avance importante en el cálculo del riesgo absoluto de fractura.⁷

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Las Guías de Manejo de la National Osteoporosis Foundation, The American Association of Clinical Endocrinologists,

The American College of Physicians, The American College of Obstetricians and Gynecologists y the North American Menopause Society recomiendan iniciar tratamiento en:

1. Mujeres postmenopáusicas y hombres ≥ 50 años con un *T-Score* menor ≤ -2.5 o baja densidad ósea con fractura de cadera o vertebral.
2. Pacientes con *T-Score* ≥ -1.5 no deben recibir tratamiento, a menos que exista evidencia clínica de osteoporosis por exploración física o un estudio de imagen.⁹⁻¹²

BISFOSFONATOS

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los bisfosfonatos es complejo. Éstos actúan inhibiendo la resorción ósea aparentemente sin muchos efectos adversos. La estructura molecular de los bisfosfonatos es análoga a la de los pirofosfatos con dos cadenas cortas (R1 y R2) unidas al núcleo de carbono. La cadena R1 determina la afinidad de unión con el hueso, y la cadena R2 determina la potencia antirreabsortiva.⁴ La variación en la estructura de las cadenas determina la afinidad con el hueso, su distribución y el tiempo que permanecen unidos cuando se suspende el tratamiento.¹³

Principios del tratamiento

En cuanto a la posología, la administración no es sencilla, principalmente con las presentaciones orales. La absorción oral es muy poca, ya que sólo el 1% del fármaco es absorbido.¹⁴ Para disminuir los efectos adversos esofágicos, así como para mejorar su absorción, se recomienda que se administren en ayuno con al menos 240 mL de agua; el paciente no debe tomar agua o alimentos de media hora a una hora y debe permanecer sentado o de pie por al menos 30 minutos. La administración se prefiere por la mañana para mejorar la biodisponibilidad.¹⁵

Entre los efectos adversos más frecuentes de las presentaciones orales se encuentran la esofagitis erosiva, ulceración, sangrado y se presentan más comúnmente con la administración diaria. La acidez, dolor torácico, disnea y la irritación de las cuerdas vocales se presentan más frecuentemente con la administración semanal o mensual.¹⁶ Como una alternativa y ante la difícil tolerancia de los bisfosfonatos orales, se crearon las presentaciones intravenosas; en la actualidad, los principales son el ácido zoledrónico y el ibandronato. El principal efecto adverso de la presentación intravenosa son los síntomas similares a la gripe y la hipocalcemia. Existen casos reportados de falla renal aguda secundarios a la utilización de ácido zoledrónico,

lo cual parece relacionarse con una administración rápida del fármaco, por lo que se recomienda la monitorización previa de la función renal en estos pacientes.¹⁷

Una importante consideración en cuanto al manejo de los bisfosfonatos es el tiempo de administración, ya que en la actualidad se han reportado efectos adversos poco frecuentes pero severos, como fracturas femorales atípicas, osteonecrosis de la mandíbula y cáncer de esófago, por lo que la duración óptima permanece incierta. De manera general, para los pacientes que han recibido bisfosfonatos por 5 años y que se encuentran con un alto riesgo de fracturas, se recomienda continuar con el tratamiento. Para pacientes que se encuentran con una adecuada densidad mineral ósea después de 5 años de tratamiento con alendronato o risedronato sin alto riesgo de fracturas o fracturas previas se recomienda suspender el tratamiento. Cuando se ha administrado ácido zoledrónico se recomienda suspender el tratamiento después de tres años si la densidad mineral ósea es adecuada y no existen factores de riesgo o fracturas vertebrales previas.

En la actualidad, los bisfosfonatos más recetados en México y Estados Unidos que han demostrado una mejor respuesta clínica son el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico.

ETIDRONATO

Fue el primer bisfosfonato que se utilizó para el tratamiento contra la osteoporosis; sin embargo, nunca fue aprobado. Su uso prolongado se asociaba con osteomalacia.

ALENDRONATO

El alendronato ha mostrado ser eficaz en el tratamiento contra la osteoporosis en múltiples estudios, aumentando la densidad mineral ósea y disminuyendo el riesgo de fracturas. En el estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) para fracturas vertebrales, el cual se llevó a cabo en 2,027 mujeres con un *T-Score* ≤ -2.1 y por lo menos una fractura vertebral, se demostró que el tratamiento con alendronato aumentó la densidad mineral ósea femoral y vertebral con un 4.1 y 6.2%, respectivamente. También se demostró una importante reducción en el riesgo de fracturas de cadera y de muñeca de aproximadamente 50 y 30%, respectivamente.¹⁸ En las fracturas clínicas, en las que se incluyeron a 4,432 mujeres postmenopáusicas con un *T-Score* de -1.6 sin antecedente de fractura previa, el tratamiento con 5 mg de alendronato por dos años, seguido de 10 mg, incrementó la densidad mineral ósea y se redujo el riesgo de fracturas en un 44%.¹⁹ En varios metaanálisis se ha demostrado la importante reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales con dosis de 5 y 10 mg. Los efectos adversos fueron similares con ambas dosis.

Existe mucha controversia en cuanto a la duración del tratamiento por los efectos secundarios, poco frecuentes pero importantes, que se pueden presentar, por lo que se llevó a cabo el estudio FLEX. En el estudio FLEX se comparó continuar el tratamiento por 10 años o suspenderlo a los 5 años. Los que suspendieron el tratamiento aumentaron los marcadores séricos de resorción ósea comparados con los que continuaron el tratamiento por 10 años. Después de 5 años de tratamiento, el riesgo acumulado de fracturas no vertebrales fue similar en ambos grupos. En el grupo de 10 años, se demostró una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas, pero no una reducción significativa en el riesgo de fracturas morfométricas.²⁰

En cuanto a la dosis, no existe ninguna diferencia con respecto a la administración diaria o semanal. Los efectos secundarios y la eficacia del tratamiento son similares con dosis de 10 mg al día, comparada con 70 mg semanales.²¹

Existen diversos estudios sobre la combinación de alendronato con raloxifeno, estrógenos o PTH, sin embargo, no se han demostrado resultados significativos.^{22,23}

TILUDRONATO

Se utiliza para la enfermedad de Paget; sin embargo, no es efectivo para tratamiento ni prevención de la osteoporosis.

RISEDRONATO

En el estudio de eficacia vertebral de terapia con risedronato (VERT), el tratamiento con risedronato (5 mg/día), durante tres años en mujeres con al menos una fractura vertebral, redujo el riesgo de recaída en 41%. En pacientes con al menos dos fracturas disminuyó en 39% y se demostró un descenso de 39% del riesgo de fractura no vertebral.^{20,21} En mujeres mayores (70 a 79 años de edad) con osteoporosis, el tratamiento con risedronato durante tres años disminuyó la incidencia de fractura de cadera en 40%, en comparación con el placebo.²⁴ La administración de dosis semanales (35 mg) o mensuales (75 mg en dos días consecutivos o una toma de 150 mg) en los estudios de control activo determinó que no existe inferioridad respecto al régimen diario (5 mg).²⁶⁻²⁸

Las molestias en el tubo gastrointestinal superior fueron los eventos adversos más comunes reportados en el estudio multinacional VERT a tres años, que afectaron a 27 y 26% de las pacientes en los grupos de risedronato y placebo, respectivamente.²⁵ Durante el estudio de extensión a dos años, la incidencia de estos eventos fue menor de 12.6%, y la tasa de eventos adversos gastrointestinales fue menor al 9.6% a los 6 y 7 años.²⁷

En el contexto de pacientes con daño renal tratados con risedronato, la incidencia de fracturas vertebrales fue

significativamente menor para todos los subgrupos (leve, moderado y severo). La frecuencia de eventos adversos y eventos adversos relacionados con la función renal fueron semejantes entre grupos de placebos y risedronato (5 mg/día), independientemente de la función renal. De la misma manera no tiene relación el régimen utilizado (diario, semanal o mensual).

La seguridad en el tratamiento de uno y dos años son similares en el régimen diario y en el semanal. Los eventos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, artralgia y enfermedad similar a la influenza, estos dos últimos con mayor incidencia en el esquema mensual que en el diario.²⁹

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato intravenoso de gran utilidad en pacientes ambulatorios, ya que se ha observado que después de un año existe un mal apego a la terapia oral en cerca de la mitad de los pacientes y una reducción en el efecto del tratamiento contra fracturas, aumentando el costo general del tratamiento.³⁰ El régimen anual de infusión de ácido zoledrónico, asegura que el paciente tendrá un efecto del tratamiento al menos por 12 meses.^{31,32}

Se ha observado que una infusión de ácido zoledrónico de 5 mg durante un periodo de 3 años, reduce la incidencia de fracturas de cadera y fracturas vertebrales.³³ La eficacia de esta terapia fue evaluada durante el HORIZON (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Trial*) un estudio clínico controlado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, las cuales recibieron una infusión durante 15 minutos de ácido zoledrónico a una dosis de 5 mg cada 12 meses, comparadas con placebo y con un seguimiento a tres años.³⁴ En este estudio se incluyeron 7,765 mujeres, las cuales se asignaron de manera aleatorizada a dos grupos: 3,889 para el grupo de ácido zoledrónico y 3,876 para el grupo de placebo, la edad media de las pacientes fue de 73 años. Se evaluó la incidencia de fracturas vertebrales a los tres años, la cual reportó un 10.9% para el grupo placebo en contraste con un 3.3% para pacientes con ácido zoledrónico ($p < 0.001$).³⁵

En cuanto a los efectos adversos, se ha descrito como síntomas más frecuentes: pirexia, síntomas parecidos a influenza, cefalea, artralgias y mialgias, los cuales ocurren 3 días posteriores a la administración de la infusión. Otros síntomas menos comunes incluyen náusea, dolor óseo y lumbalgia, generalmente referidos como síntomas de leves a moderados, los cuales se resuelven en el transcurso de 3 días. Los niveles de creatinina sérica se incrementan de forma leve durante el inicio del tratamiento, pero se ha observado que a tres años no existe un deterioro en

el aclaramiento de creatinina estimada; tampoco se ha observado mayor riesgo de aparición de osteonecrosis mandibular durante el tratamiento con ácido zoledrónico.

Se ha asociado una incidencia más alta de fibrilación auricular a 30 días posteriores a la infusión con ácido zoledrónico en comparación con placebo; sin embargo, no se ha descrito el mecanismo por el cual se asocie la presencia de fibrilación auricular con la terapia a base de bisfosfonatos.

En cuanto a la duración del tratamiento con ácido zoledrónico, se ha demostrado que los efectos benéficos de la terapia por tres años persisten en los siguientes años.³⁵ Se recomienda la terapia por tres años consecutivos con administración una vez por año. En los pacientes con alto riesgo se ha demostrado que puede existir beneficio con la continuación del tratamiento.^{36,37}

PAMIDRONATO

Se ha observado que el pamidronato reduce el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y en hombres que reciben análogos de la hormona liberadora de gonadotropina como tratamiento para cáncer de próstata.^{38,39} Se ha demostrado que el pamidronato intravenoso en pacientes que reciben leuprolide como tratamiento para cáncer de próstata previene la pérdida ósea y mantiene de forma significativa la densidad mineral ósea.⁴⁰

En estudios realizados por la FDA (*Food and Drug Administration*), el pamidronato se ha asociado con varios efectos adversos, entre los cuales se incluye a la osteonecrosis mandibular y a las fracturas atípicas de fémur.

IBANDRONATO

El ibandronato es otro fármaco que está aprobado para tratamiento y prevención contra la osteoporosis, las presentaciones existentes son orales e intravenosas. El ibandronato administrado en dosis de 2.5 mg diaria o 20 mg en días alternos por 12 dosis por 3 meses, en comparación con placebo, ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas.^{41,42} La administración de una sola dosis mensual de 150 mg con ibandronato demostró ser superior a la administración diaria para aumentar la densidad mineral ósea sin diferencia en la presentación de efectos adversos.⁴³⁻⁴⁵ Sin embargo, el ibandronato en ensayos clínicos no ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas de cadera.

Existe una presentación intravenosa de 3 mg para aplicación cada tercer mes.⁴¹ En comparación con la administración oral ha demostrado tener la misma o mayor eficacia, por lo que es una alternativa para pacientes que no toleran la administración oral. No existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia de la presentación intravenosa

para prevenir el riesgo de fracturas, por lo que se prefiere al ácido zoledrónico como tratamiento intravenoso.^{46,47}

DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que va dirigido al RANKL. Este último es una citoquina esencial en la formación y funcionalidad del osteoclasto. Al inhibir la unión del RANK a su receptor, inhibe de manera reversible la resorción ósea mediada por los osteoclastos y sus precursores. Es una alternativa en el tratamiento contra la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, así como en hombres con pérdida ósea asociada con la supresión hormonal con cáncer de próstata y riesgo elevado de fracturas.⁴⁸

La dosis recomendada es de 60 mg, administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses. Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D (1,200 mg de calcio elemental y 800 UI de vitamina D3).⁴⁹

No existen ensayos comparativos frente a bisfosfonatos que midan la incidencia de fracturas. Por otra parte, su costo es superior al de los bisfosfonatos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (1-10%) en los ensayos clínicos de las fases II y III fueron: infección del tracto urinario y del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas (principalmente en pacientes que recibían tratamiento para el cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones cutáneas y dolor en las extremidades.⁵⁰ En el estudio FREEDOM, frente a placebo, se encontró una mayor incidencia estadísticamente significativa de eccemas (3%), flatulencia (2.2%) y celulitis (0.3%) en el grupo denosumab.⁵¹

CALCIO Y VITAMINA D

Para un manejo integral de los pacientes con osteoporosis se debe tener una adecuada ingesta de calcio y vitamina D. Se recomienda que todas las pacientes postmenopáusicas tengan una ingesta de 500 a 1,000 mg al día de calcio elemental que junto con las comidas alcancen una ingesta de 1,200 mg al día.⁵² En mujeres postmenopáusicas se recomienda una ingesta de 800 UI de vitamina D al día.⁵³ En pacientes que se encuentran bajo tratamiento anticonvulsivo, así como síndrome de malabsorción, se recomienda una ingesta mayor de vitamina D. También se recomienda que pacientes que no cuenten con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D sean suplementadas por su bajo costo y comprobado beneficio, disminuyendo la desmineralización ósea.^{54,55} La dosis varía dependiendo de la condición clínica del paciente. Este tratamiento debe acompañar a cualquiera de los otros tratamientos.

RANELATO DE ESTRONCIO

Es un fármaco constituido por ácido ranélico y dos átomos de estroncio, el cual inhibe la resorción ósea. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción en humanos. Un metaanálisis de 4 estudios concluyó que existe evidencia razonable para que el ranelato de estroncio sea considerado efectivo, disminuyendo el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Aunque se reportaron más eventos adversos como diarrea, tromboembolia venosa y pulmonar en el grupo de ranelato de estroncio.^{56,57}

RALOXIFENO

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, el cual aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas. Aparentemente a veces disminuye el riesgo de cáncer de mama y a veces lo aumenta. El raloxifeno ha demostrado ser un tratamiento efectivo para el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, es menos efectivo que los bisfosfonatos y el tratamiento con estrógenos.

TERIPARATIDA

Es un fármaco efectivo para la prevención de fracturas, ya que ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea. No está recomendado como fármaco de primera línea, ya que es un medicamento costoso de administración subcutánea. En el estudio *Fracture Prevention Trial*, el tratamiento con PTH 1-34 demostró una diminución importante del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.⁵⁸

En el estudio TOP, el grupo tratado con PTH menos mujeres presentaron una fractura nueva o un empeoramiento de fracturas previas. El tratamiento con PTH previno la aparición de nuevas fracturas vertebrales y disminuyó el riesgo en pacientes con una fractura previa. No se demostró beneficio en la prevención de fracturas no vertebrales.⁵⁹

Se sugiere su uso para el manejo de mujeres y hombres que presentan fractura después de un año de tratamiento con bisfosfonatos y quienes no toleran el tratamiento con éstos. No se recomienda su utilización por más de 24 meses, ya que se ha presentado un aumento en el riesgo de presentar osteosarcoma en ratas.^{60,61}

CONCLUSIONES

La osteoporosis es una enfermedad altamente prevalente en nuestro país, la cual afecta principalmente a mujeres postmenopáusicas e implica un alto costo para nuestros sistemas de salud por sus graves y diversas complicaciones. En la actualidad se cuenta con una amplia gama de fármacos

que nos ayudan a prevenir estas complicaciones, entre los más utilizados son los bisfosfonatos por su bajo costo y alta eficacia. El tiempo de tratamiento con bisfosfonatos es motivo de controversia por las posibles complicaciones graves que se pueden presentar, por lo que se recomienda que los pacientes se evalúen de manera individual y aquéllos con factores de riesgo elevados continúen con el manejo con bisfosfonatos. En la actualidad, los fármacos biológicos han revolucionado el manejo de una gran cantidad de enfermedades sin dejar fuera a la osteoporosis. El denosumab parece ser una terapia promisoria como manejo de pacientes con osteoporosis; sin embargo, su alto costo lo hace accesible a una reducida cantidad de pacientes. El calcio y la vitamina D han demostrado que disminuye la tasa de desmineralización ósea cuando se encuentra en niveles séricos adecuados. Se recomienda que los pacientes que no tienen un aporte adecuado de calcio y vitamina D sean suplementados por su bajo costo y beneficio comprobado. El raloxifeno, al igual que la teriparatida, son fármacos con una buena respuesta terapéutica, no obstante, se sugiere su utilización como fármacos de segunda línea cuando ha fallado el tratamiento con bisfosfonatos, ya que tienen eventos adversos significativos y un elevado costo.

REFERENCIAS

- Whitaker M, Guo J, Kehoe T et al. Bisphosphonates for osteoporosis - where do we go from here? *N Eng J Med.* 2012; 10: 1056.
- NIH Consensus Development Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001; 285: 785-795.
- Bainbridge K, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 439.
- Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2027-2035.
- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 529-541.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 1998; 10: S001-S080.
- Jódar GE. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; 2(Supl 3): S12-21.
- 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: 385-397.
- Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
- Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract.* 2003; 9: 544-564 [Erratum, *Endocr Pract.* 2004; 10: 90].
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, 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. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 404-415.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. Osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 2004; 104 Suppl: 66S-76S.
13. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 733-759.
14. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58: 288.
15. Agrawal S, Krueger DC, Engelke JA et al. Between-meal risedronate does not alter bone turnover in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 790.
16. Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT III, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc.* 1998; 47: 525-528.
17. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64: 281.
18. Ack DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996; 348: 1535.
19. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; 280: 2077.
20. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2927.
21. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1988.
22. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 875.
23. Johnell O, Scheele WH, Lu Y et al. 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.
24. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999; 282: 1344-1352.
25. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 83-91.
26. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al; for Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001; 344: 333-340.
27. Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA et al. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 757-764 [Erratum in: *Curr Med Res Opin.* 2004; 20 (10): 1690].
28. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1039-1045.
29. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 36-42.
30. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1013-1022.
31. Reid IR, Brown JP, Buckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002; 346: 653-661.
32. Grey A, Bolland MJ, Wattie D et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 538.
33. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799.
34. Dennis M, Black D et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809-1820.
35. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 243.
36. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1555.
37. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Khosla S et al. Osteoporosis update from the 2010 Santa Fe bone symposium. *J Clin Densitom.* 2011; 14: 1.
38. Smith MR et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 948-953.
39. Miller RG, Chretien KC, Meoni LA et al. Comparison of intravenous pamidronate to standard therapy for osteoporosis: use in patients unable to take oral bisphosphonates. *J Clin Rheumatol.* 2005; 11: 2.
40. Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J et al. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. *Osteoporos Int.* 1994; 4: 76-83.
41. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1241.
42. Pyon EY. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin Ther.* 2006; 28: 475.
43. US Food and Drug Administration. *Highlights of prescribing information - Boniva* [Internet]. Available in: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021455s011lbl.pdf [Accessed on March 29, 2012].
44. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 654.
45. Eisman JA, Civitelli R, Adami S et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008; 35: 488.
46. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 237.
47. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 291.
48. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1838.
49. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 756-65.
50. Hillel N Rosen. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. UPTODATE®. Last update: maig. 2011.
51. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6): 2149-2157.

52. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2011. Doi: 10.1002/jbmr.1479.
53. Reid IR, Mason B, Horne A et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2002; 112: 343.
54. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*. 1994; 308: 1081-1082.
55. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*. 1992; 327: 82.
56. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1637.
57. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD005326.
58. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355: 125.
59. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR 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.
60. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 326.
61. Vahle JL, Sato M, Long GG et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol*. 2002; 30: 312.

www.medigraphic.org.mx