

Anabólicos óseos

Federico Cisneros Dreinhofer*

RESUMEN

Uno de los primeros anabólicos óseos fue el fluoruro de sodio, que aunque se demostró que estimula la acción de los osteoblastos, sólo actúa sobre el hueso esponjoso; en cambio, en el cortical retarda el proceso de mineralización, por lo que no está indicado en pacientes con osteoporosis, ya que al parecer aumenta el riesgo de fracturas. Los péptidos de la familia de la hormona paratiroidea ayudan a la formación de hueso esponjoso y también de hueso cortical, pero deben ser administrados con mucha cautela en pacientes con urolitiasis, enfermedad de Paget, cáncer en los huesos; su principal acción es sobre hueso esponjoso, aunque también mejora el cortical. El ralenato de estroncio es otro anabólico del hueso, el que además de favorecer la osteogénesis, al parecer también inhibe la acción de los osteoclastos, por lo que se infiere que desacopla favorablemente el proceso de remodelado en pacientes con osteoporosis. Sus efectos colaterales son leves, pero un inconveniente es su alto costo.

Palabras clave: Anabólicos de hueso, fluoruro de sodio, péptidos derivados de la hormona paratiroidea, ranelato de estroncio, riesgo de fractura vertebral.

SUMMARY

Sodium fluoride was one of the first anabolic bone drugs, its action on the osteoblasts was well demonstrated, but it just works on the cancellous bone. However, on the cortical bone it retards the mineralization process, so it is not indicated in patients with osteoporosis because it increases the fracture risk. Parathyroid hormone family peptides helps both, cancellous bone and cortical bone formation, but it should be managed very carefully in patients with urolithiasis, cancer in the bones, and Paget's disease. No often that its main action is on cancellous bone, it also improves the cortical. Strontium ralenate is another anabolic bone that stimulates osteogenesis and also it has been reported that inhibits the action of osteoclasts, reason why it is inferred that decouples favorably the turnover in patients with osteoporosis. Side effects are mild, but one disadvantage is its high cost.

Key words: Anabolic bone drugs, sodium fluoride, parathormone strontium ralenate, vertebral fracture risk.

Entre los diferentes fármacos que han ingresado a la terapéutica para la osteoporosis se encuentran los anabólicos formadores de hueso; el primero de ellos consistió en la administración de sales de fluoruro de sodio por vía oral para aumentar la masa ósea. Este fluoruro, o su evolución posterior del monofluoruro

* Director de Educación e Investigación en Salud. UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia «Lomas Verdes» IMSS. Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral A.C.

Dirección para correspondencia:

Dr. Federico Cisneros Dreinhofer

Superavenida Lomas Verdes esquina Boulevard Ávila Camacho

53120 Naucalpan. Estado de México. Correo electrónico: federico.cisneros@imss.gob.mx

fosfato, promovido principalmente por las investigaciones del Dr. Pak¹ en los Estados Unidos, no demostraron una verdadera mejoría de la calidad ósea, sino por el contrario, al incluirse en la molécula de la hidroxiapatita, modificaban su estructura de soporte en una fluoroapatita sin las mismas propiedades de resistencia que la molécula original, por lo que produjo más lesiones esqueléticas semejantes a las zonas de Looser que se observan en la osteomalacia, así como fracturas por estrés. Debido a ello, se contraindicó su uso. En los años 90, un estudio en la Clínica Mayo, realizado por el Dr. Riggs, mostró que en los pacientes tratados con fluoruro de sodio, la frecuencia de fracturas fue mayor que la observada en el grupo placebo.² Este estudio fue el que limitó completamente la indicación del fármaco en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, persiste su indicación en algunas otras enfermedades óseas, como en la osteogénesis imperfecta, y en la preservación de la dentina.^{2,3}

En los años 80, en México, se utilizó este medicamento en pacientes a los que se les colocó una prótesis de cadera con el propósito de que se fijase más rápidamente el implante. Debido a que en los estudios radiográficos se observaba la formación de material óseo alrededor de la prótesis, inferíamos que la prótesis se estaba integrando satisfactoriamente. Sin embargo, al cabo de un año, empezamos a recibir a los pacientes con aflojamiento aséptico de sus prótesis, lo que nos llevó a considerar que la utilización de estos fármacos para mejorar o evitar el aflojamiento aséptico de los implantes era dudosa y por ello fuimos cautelosos para prescribir cualquier medicamento que alterara o modificara la respuesta ósea metabólica normal para este fin.

El fluoruro de sodio estimula la formación ósea porque aumenta el número de osteoblastos y estimula su actividad, por lo que se incrementa el volumen óseo trabecular pero con un mínimo efecto sobre el hueso cortical, en el que pueden presentarse microfracturas debidas a la terapia. El fluoruro estimula la formación de osteoide pero prolonga la fase de mineralización. Su efecto es tóxico a altas dosis, por lo que deben utilizarse muy bajas dosis, y para evitar el citado defecto de la mineralización siempre debe indicarse en combinación con calcio y vitamina D. En relación con la tasa de fracturas por osteoporosis, se ha demostrado que, aunque la tasa de fracturas vertebrales disminuye con la terapia con fluoruro, no hay ningún efecto en otras fracturas del esqueleto apendicular y, en cambio, esta terapia se asocia con muchos efectos colaterales.⁴

A partir del año 2000 se ha podido contar con medicamentos que aumentan la formación de hueso cortical y trabecular simultáneamente, los que fundamentalmente se han agrupado en dos tipos: Los péptidos, de la familia de la hormona paratiroidea, y el estroncio.

PÉPTIDOS DE LA FAMILIA DE LA HORMONA PARATIROIDEA

La producción endógena continua de hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés), como se observa en el hiperparatiroidismo primario y secundario o su administración exógena, pueden llevar a consecuencias deletéreas al esqueleto, particularmente al hueso cortical. En cambio, su administración

intermitente genera un aumento en el número de osteoblastos y estimula su actividad, con lo que aumenta la masa ósea y mejora la arquitectura del hueso cortical y esponjoso.

La molécula intacta (1-84 aminoácidos) y el fragmento aminoterminal 1-34 (teriparatida) son utilizados para el tratamiento de la osteoporosis con base a sus respectivos pesos moleculares; la dosis equivalente de teriparatida en relación con la molécula 1-84 es del 40%. El tratamiento con alguno de estos agentes ha mostrado que reduce el riesgo de fracturas vertebrales significativamente, mientras que teriparatida ha mostrado que tiene también efectos benéficos en fracturas no-vertebrales. Las dosis recomendadas respectivamente son: teriparatida de 20 µg y 100 µg de 1-84 PTH subcutáneamente.

En mujeres postmenopáusicas con alguna fractura vertebral previa, después de 19 meses de tratamiento con teriparatida, incrementa la DMO de la columna lumbar en 8.6% y en el cuello femoral en 3.5%. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se puede reducir en 65% y las fracturas no vertebrales por fragilidad en 53%.⁵

El tratamiento con PTH ha sido estudiado cuando se ha prescrito por 18 y 24 meses y los efectos benéficos de teriparatida en fracturas no vertebrales persisten hasta por 30 meses después de haber sido suspendida.⁶ Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con PTH o con teriparatida, son: náusea, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. En pacientes normocalcémicos se han observado ligeras y transitorias elevaciones de la calcemia después de su inyección; las concentraciones alcanzan su máximo nivel a las 4 ó 6 horas y después de 16 a 24 horas regresan a sus niveles iniciales. No debe hacerse ninguna modificación a los hábitos alimentarios. Tanto PTH como teriparatida pueden causar calciuria pero ésta no difiere de los controles; sin embargo, estos medicamentos deben ser utilizados con precaución en pacientes con urolitiasis. También se han reportado eventos aislados de hipotensión ortostática transitoria, que no lleva a terminar el tratamiento.

El uso de péptidos de la familia de PTH está contraindicado en condiciones caracterizadas por un elevado recambio óseo (hipercalcemia preexistente, enfermedades óseas metabólicas diferentes a osteoporosis incluyendo hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget del hueso, elevación inexplicable de la fosfatasa alcalina, terapias de radiación al esqueleto o en pacientes con neoplasias esqueléticas o por metástasis óseas). Otra contraindicación es la insuficiencia renal severa. Los estudios en animales de experimentación han determinado que existe un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo a dosis muy altas de teriparatida. Sin embargo, estos hallazgos no se han considerado relevantes para pacientes tratados con mucha más baja dosis.

De hecho, conocemos la indicación de 1-34 rhPTH como anabólico desde los resultados preliminares que se presentaron en el 3er Congreso Mundial de Osteoporosis, en donde se estableció que su acción probablemente era mediada por IGF-1 y TGFβ, que su prescripción era relativamente segura y específica

para hueso. En éste se reportó que la DMO aumentaba un 30% en el primer año y después se mantenía en nivel constante. Y subsecuentemente, el hueso cortical disminuía en un 5 a 8% por año.⁷ Posteriormente a este reporte, se detuvo toda la investigación con PTH por la presencia de osteosarcoma en algunos animales de experimentación. Este hallazgo retrasó por más de 10 años la inclusión del medicamento para su indicación actual.

EJEMPLO

Femenino de 86 años de edad, portadora de hipertensión arterial controlada médicamente; ha recibido tratamiento para osteoporosis con antirresortivos SERMs, calcitriol más calcio. Es alérgica a algunos AINEs y COX2 pero toma otros productos analgésicos, así como protectores gástricos. Histerectomía por miomatosis uterina, apendicectomía y colecistectomía con peritonitis. Resección de quistes mamarios, gonartrosis derecha avanzada. A la EF presenta hernia de rectos anteriores, marcha posible de puntas y talones con mucha limitación para la movilidad de la columna lumbar, principalmente en extensión. Inició teriparatida en abril de 2008. Refirió sueño con las primeras aplicaciones; tiene insuficiencia venosa y coxartrosis izquierda. También refirió mareos y sensación de calambres; la densitometría al inicio del tratamiento mostró menos 2.66 DS para el score T que la ubica como paciente portadora de osteoporosis (*Figura 1*). En la cadera presenta menos 3.67 DS en el cuello femoral y menos 2.66 DS en la región total, lo que confirma que es portadora de osteoporosis (*Figura 2*).

Se inició terapia con teriparatida más calcio y vitamina D. Veinte meses después, y posterior a 18 ciclos de tratamiento, se obtiene que a nivel de la columna lumbar tiene un incremento en la DMO de hasta menos 1.35 DS en el score T, lo que la ubica como portadora de osteopenia (*Figura 3*). Y en la cadera se obtiene una respuesta de menos 3.62 DS en el cuello femoral y de menos 2.62 DS en la cadera total (*Figura 4*). Se observa una mejoría ostensible en la región lumbar y una respuesta benéfica pero limitada en la región de la cadera, lo cual es congruente con lo esperado en la terapia con 1-34PTH, en donde se tiene un aumento mayor en las regiones donde existe más hueso esponjoso, y una respuesta menor pero también benéfica en el hueso cortical.

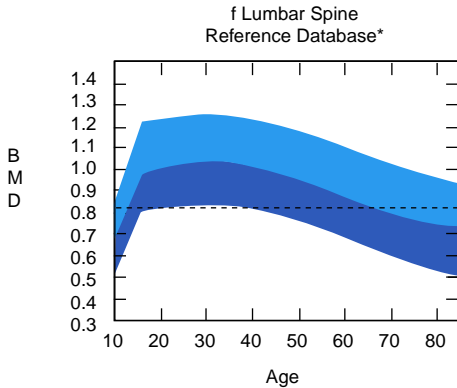
Los efectos colaterales mencionados con las primeras aplicaciones del medicamento desaparecieron con el curso del tratamiento. La paciente manifestó malestar en los siguientes meses por tener que estar efectuando la inyección todos los días. En forma incidental, reportó mejoría de dolor lumbar que aquejaba desde hacía varios años.

RANELATO DE ESTRONCIO

El ranelato de estroncio es un agente registrado en 2004 para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica que reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, ya que existe evidencia de que inhibe la resorción ósea y

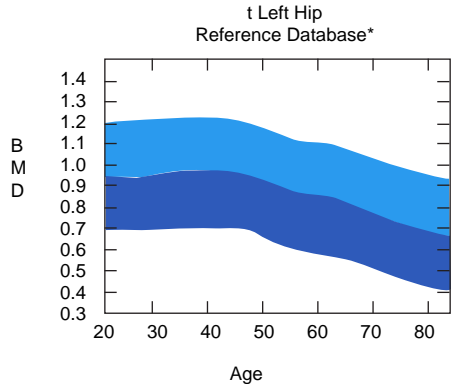
estimula la formación de hueso, lo que sugiere que puede desacoplar el proceso de remodelamiento óseo cuando está indicado en el tratamiento de la osteoporosis. Los estudios conducidos por más de cinco años han mostrado la eficacia en la prevención de fracturas en sitios esqueléticos vertebrales y no vertebrales en un amplio rango de pacientes, desde aquellos que sufren de masa ósea baja hasta mujeres arriba de los 80 años de edad, incluyendo osteoporóticos con o sin una fractura vertebral previa.^{8,9}

La reducción de la tasa de fracturas de cadera también se ha demostrado en mujeres mayores de 74 años con baja densidad ósea en el cuello femoral. La disminución de las tasas de fracturas observadas con el ranelato de estroncio es de magnitud similar a la que se observa con los difosfonatos orales.^{10,11} El riesgo de fracturas vertebrales se reduce en un 49% en el primer año y se mantiene en el 41% al tercero. Las fracturas no vertebrales se reducen en un 16% en las pacientes tratadas durante tres años.



BMD (L1-L4) 0.755 g/cm ²			
Region	BMD	Age	Z
L1	0.646	-2.3	70%
L2	0.590	-3.98	57%
L3	0.857	-2.06	79%
L4	0.875	-2.19	78%
L1-L4	0.755	-2.66	72%

* Age, sex, and ethnicity matched
 T = peak BMD matched
 Z = age matched TK 25 Nov 96



BMD (L1-L4) 0.755 g/cm ²			
Region	BMD	Age	Z
Neck	0.441	-3.67	50%
Troch	0.472	-2.20	67%
Inter	0.690	-2.66	63%
Total	0.605	-2.66	63%
Ward's	0.25	-3.83	34%

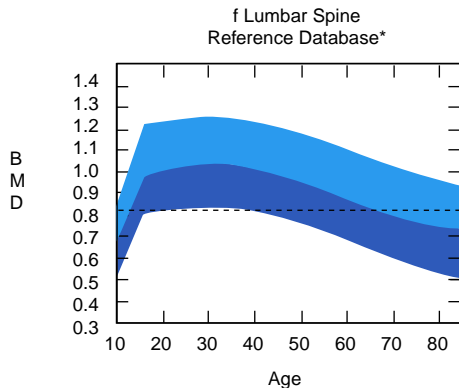
* Age, sex, and ethnicity matched
 T = peak BMD matched
 Z = age matched TLK 25 Nov 96

Figura 1. Densitometría de columna lumbar antes del tratamiento con PTH.

Figura 2. Densitometría de cadera antes del tratamiento con PTH.

La dosis recomendada es de 2 gramos al día por vía oral. La absorción del ranelato de estroncio se ve disminuida por la comida, leche y sus derivados y, por lo mismo, el medicamento deberá ser administrado entre comidas; idealmente debe tomarse antes de dormir, dos horas después de haber ingerido alimentos. No se requiere de ningún ajuste a la dosis en relación con la edad o en pacientes con moderada insuficiencia renal. Pero no se recomienda para aquéllos con insuficiencia renal severa.

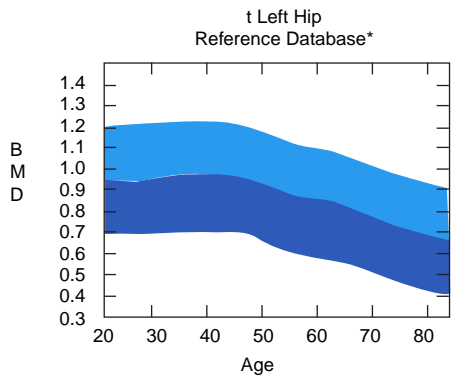
Los efectos adversos observados con el ranelato de estroncio son moderados y pasajeros. El evento adverso más común es náusea, seguido de diarrea, los cuales son reportados al inicio del tratamiento y comúnmente desaparecen después del tercer mes de tratamiento. Así mismo, en los estudios de aprobación fase III se ha reportado un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso (riesgo relativo 1.42; IC = 1.02, 1.98). Sin embargo, no se ha logrado establecer una relación causal de TEV y el uso de ranelato de estroncio, por lo



BMD (L1-L4) = 0.899 g/cm ²			
Region	BMD	Age	Z
L1	0.921	-0.04	100%
L2	0.724	-2.76	70%
L3	0.962	-1.11	89%
L4	0.983	-1.21	88%
L1-L4	0.899	-1.35	86%

* Age, sex, and ethnicity matched
T = peak BMD matched
Z = age matched
TK 25 Nov 96

Figura 3. Densitometría de columna lumbar postratamiento con PTH.



BMD (Total L) = 0.611 g/cm ²			
Region	BMD	Age	Z
Neck	0.447	-3.67	51%
Troch	0.472	-2.20	67%
Inter	0.708	-2.55	62%
Total	0.611	(45.0)	-2.62
Ward's	0.240	(35.0)	-3.91
			(25.0)

* Age, sex, and ethnicity matched
T = peak BMD matched
Z = age matched
TLK 25 Nov 96

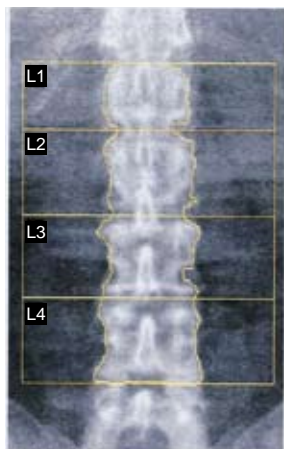
Figura 4. Densitometría de cadera postratamiento PTH.

que las autoridades regulatorias no han considerado la historia de TEV como una contraindicación para su uso. No obstante, este medicamento debe de ser utilizado con precaución en pacientes con riesgo de padecer TEV, incluyendo a los que tengan historia de haberla padecido.

EJEMPLO

Femenino de 66 años de edad con dolor en toda la columna vertebral que se ha incrementado en los últimos meses debido a que tiene que auxiliar a su madre en sus movimientos, realizando grandes esfuerzos. También ha notado disminución de la estatura y la formación de una joroba dorsal. Acostumbraba hacer ejercicio, pero desde que su familiar quedó limitada lo ha tenido que abandonar.

Fue valorada médicamente hace algunos años en su lugar de origen, donde le diagnosticaron hipotiroidismo, para lo que se le prescribió tratamiento, el cual realizó en forma irregular. También le diagnosticaron osteoporosis, que fue manejada mediante antirresortivos, los cuales sí tomó regularmente como le indicaron. No



Scan information:

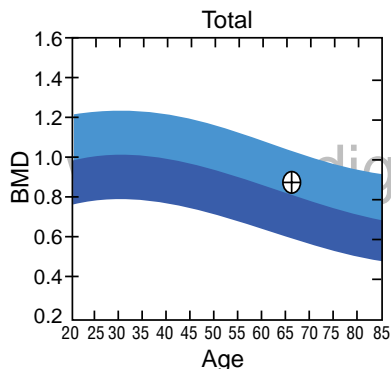
Scan date: 11 January 2008 ID: A01110805
 Scan type: a lumbar spine
 Analysis: 11 January 2008 11:32 versión 11.2.1:7
 Lumbar spine
 Operator: LAM
 Model: Delphi W (S/N) 70942
 Comment:

DXA results summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L1	9.40	7.19	0.765	-1.5	83	0.2	103
L2	12.50	10.69	0.855	-1.6	83	0.2	103
L3	13.01	12.67	0.974	-1.0	90	0.9	111
L4	15.06	14.39	0.955	-1.5	86	0.5	106
Total	49.98	44.93	0.899	-1.3	86	0.5	106

k = 1.137, d0=45.6
116 x 125

Total BMD CV 1.0%, ACF=1.028, BCF=1.004, TH=6.877
 WHO Classification: Osteopenia
 Fracture Risk: Increased



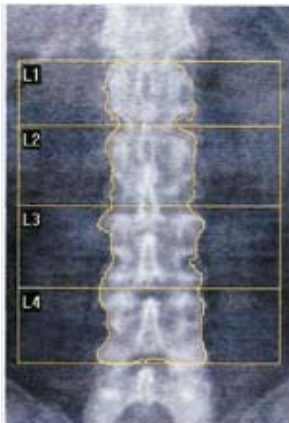
- Physician's Comment:
- **T-score normal es de 0.0
 - **T-score a partir de -1.0 es osteopenia
 - **T-score a partir de -2.5 es osteoporosis

Figura 5. Densitometría de columna lumbar previa al tratamiento con ranelato de estroncio.

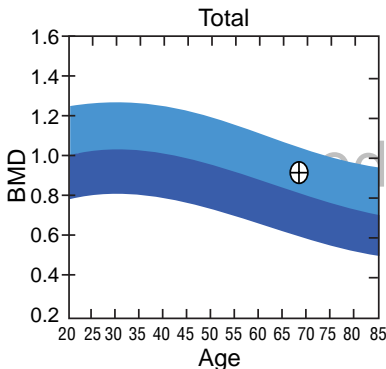
obstante, el dolor se ha incrementado, por lo que acude nuevamente a consulta; los estudios radiográficos mostraron la presencia de fracturas en los cuerpos vertebrales dorsales, siendo la más importante la de la plataforma inferior de T8.

El estudio de DMO mostró al inicio menos 1.3 DS en el score T de la columna lumbar que implica osteopenia, según la clasificación de la OMS (Figura 5). La cadera se encuentra en condiciones prácticamente normales. Se le inició terapia a base de ranelato de estroncio más calcio y vitamina D administrada por vía oral en medio vaso de agua al día y no le produjo ninguna alteración ni reacción secundaria; la toleró adecuadamente durante los veinte meses que lleva en tratamiento. Se le solicitó una nueva densitometría de control a los 18 meses, en la cual se observa que el score T para la columna lumbar pasó a menos 1.2 DS (Figura 6).

En forma agregada, la paciente refiere mayor agilidad en sus movimientos y a partir del tercer mes de tratamiento también refiere mejoría de las molestias lumbares que le aquejaba. Ha iniciado un programa de ejercicios complementa-



k = 1.136, d0=45.6
116 x 122



Scan information:

Scan date: 02 september 2009 ID: A0902090E
 Scan type: a lumbar spine
 Analysis: 02 september 2009 12:18 versión 11.2.1:7
 Lumbar spine
 Operator: LAM
 Model: Delphi W (S/N) 70942
 Comment:

DXA results summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-score (%)	PR (%)	Z-score (%)	AM (%)
L1	9.26	7.55	0.815	-1.0	88	0.7	111
L2	11.83	10.57	0.893	-1.2	87	0.7	109
L3	13.44	12.92	0.961	-1.1	89	0.9	112
L4	13.51	12.90	0.955	-1.5	86	0.6	108
Total	48.03	43.93	0.915	-1.2	87	0.7	110

Total BMD CV 1.0%, ACF=1.028, BCF=1.004, TH=7.160
 WHO Classification: Osteopenia
 Fracture Risk: increased

Physician's comment:

- **T-score normal es de 0.0
- **T-score a partir de -1.0 es osteopenia
- **T-score a partir de -2.5 es osteoporosis

Figura 6. Densitometría de columna lumbar después del tratamiento con ranelato de estroncio.

rios, cuidado de las indicaciones dietéticas, así como exposición a la luz solar por 10 a 15 minutos todas las mañanas por cinco días a la semana.

En este capítulo se puede establecer que las terapias formadoras de hueso tienen indicación en el tratamiento de la osteoporosis establecida, ya que estimulan la formación ósea por aumentar la actividad del osteoblasto, mejoran las características del hueso trabecular así como las del hueso cortical, por lo que reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aumentando la densidad mineral ósea. Sus efectos colaterales son controlables y no llevan a la discontinuación de la terapia.

La limitante que puede tener este producto para su prescripción es el costo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pak CY, Zerwekh JE, et al. Slow release sodium fluoride in osteoporosis. *J Bone Min Res* 1996; 11(5): 561-564.
2. Riggs BL, Hodgson SF, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322 (12): 802-809.
3. Riggs LH, O'Fallon WM, Lane A, et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: Extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(2): 265-275.
4. Riggs BL, et al. The role of the sodium fluoride in the treatment of osteoporosis; in *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Henry Ford Joint and Bone Speciality Center, Detroit, 1988.
5. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1): 25-54.
6. Neer RM, Arnaud CD, et al. Effect of parathyroid hormona (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19): 1434-1441.
7. IV International Symposium on Osteoporosis. Hong Kong, 1993.
8. Reginster JY, Felsenberg D, et al. Effects of long term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1687-1695.
9. Reginster JY, et al. Strontium ranelate, 8 years efficacy on vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008; 19 (suppl 1): S131-S132.
10. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350(5): 459-468.
11. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2816-2822.