

CONTROVERSIAS / *Controversies*

UNA VISIÓN A FAVOR DE LA POSTURA DE JÄRVINEN CON RESPECTO A LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Haraldo Claus Hermberg,* María Josefina Pozzo

Servicio de Endocrinología. Hospital Alemán, Buenos Aires

Las recientes publicaciones de Järvinen y cols. en el *British Medical Journal* y en el *Journal of Internal Medicine* interpelan, con un claro espíritu revisionista, los conceptos y paradigmas que actualmente dominan y determinan el manejo de la osteoporosis. El foco se centra en la prevención de fracturas por fragilidad de la cadera, la cuantificación de la probabilidad de su ocurrencia, la identificación de la población con mayor riesgo de padecerlas y la utilidad de los tratamientos farmacológicos en general, con especial consideración de los bifosfonatos.^{1,2}

La International Osteoporosis Foundation (IOF) y la *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) emitieron una rápida y descalificadora respuesta marcando sesgos en las argumentaciones de Järvinen que, sumada a editoriales de reconocidos referentes, no hacen –a nuestro juicio– más que reafirmar la interpretación también sesgada de las evidencias que avalan los conceptos y paradigmas vigentes.³⁻⁶

Antes de referirnos a cuestiones puntuales y a modo de introducción expresaremos algunas reflexiones que hacen al contexto de esta ya instalada controversia.

La Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral adoptó al respecto una conducta abierta, promoviendo a través de su medio de difusión *Actualizaciones en Osteología* un debate, un punto y contrapunto, entre las argumentaciones revisionistas y la refutación de estas. En nuestra participación en el debate, además de una defensa en general, aunque con algunas disidencias en particular con la postura de Järvinen y cols., nos permitiremos aportar algunas consideraciones adicionales respecto de las evidencias que sustentan las actuales recomendaciones de cribado, prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas.

Los defensores de cada una de las posturas de la controversia son reconocidos referentes cuyas opiniones han sido vertidas previamente, con una clara y mayor repercusión de aquellas que contribuyeron a instalar los criterios prevalentes en el manejo clínico de la osteoporosis. Sin embargo, algunas reservas a distintos aspectos de esta postura han sido previamente manifestadas. Mencionaremos solo unos pocos ejemplos. Parfitt, en el año 1998, se refirió a la densitometría ósea (DMO) como “the ready availability of bone

* Correo electrónico: hclaus@hospitalaleman.com



densitometry, with its misleading and often frankly erroneous terminology and units, has encouraged physicians to make diagnostic and therapeutic decisions on the basis of an abstract set of numbers that are completely divorced from the underlying structural reality which the numbers purport to represent”.⁷ Bolotin, analizando los principios físicos en que se apoya la DMO por DXA, encontró que su uso clínico puede tener serios errores de exactitud y precisión a largo plazo.⁸ Alonso-Coello, en colaboración con Guyatt, este último referente de la “medicina basada en la evidencia”, encontró inconsistencias de tipo epidemiológico y Musini y cols. llamaron la atención sobre la eficacia de los bifosfonatos en la vida real.^{9,10}

Dicho lo anterior nos abocaremos a un análisis de los conceptos centrales vertidos en la polémica revisión que nos ocupa, que interpela conceptos concretos en respaldo de las recomendaciones que orientan el acontecer clínico en materia de osteoporosis. Comenzamos por considerar la DMO por DXA un subrogado de la fortaleza ósea para la cual la OMS estableció un T-score $<-2,5$ como diagnóstico de osteoporosis. Aplicando diversos algoritmos que incluyen la DMO por DXA es posible identificar a los pacientes con osteoporosis con alto riesgo de fracturarse, evento que –aceptado lo anterior– puede prevenirse con una favorable relación costo-beneficio mediante tratamiento osteofarmacológico.¹ Se menciona, además, que este sistema lineal de argumentación está impulsado por intereses económicos, tema sobre el cual no emitiremos opinión.

Desde la época en que la osteoporosis era una entidad clínico-radiológica y por lo tanto las fracturas por fragilidad formaban parte de la definición, a partir de estudios invasivos ya se conocía que con la edad disminuye el volumen óseo ocupado por las trabéculas, aumenta el espacio endocortical, se adelgaza la corteza y aumenta la porosidad del hueso cortical. Estas características morfológicas

indicadoras de pérdida de masa ósea ocurren en consonancia con un aumento de incidencia de fracturas. Quienes vivimos la era predensitométrica podemos dar fe de las expectativas puestas en encontrar técnicas no invasivas para medir lo que se consideraba el factor patogénico central de una condición clínica que se hacía visible por las fracturas.

Numerosos estudios no invasivos fueron ensayados hasta que finalmente se llegó a la DMO por absorciometría de doble fotón (DPA) que derivó en DEXA, hoy DXA. Sin profundizar en las limitaciones del uso *in vivo* de la DXA, *in vitro* y bajo condiciones experimentales ideales correlaciona significativamente con la resistencia mecánica de las piezas óseas estudiadas, por lo que se la consideró un subrogado de la misma. La DMO tiene a partir de su desarrollo un impacto fundamental en el manejo clínico de la osteoporosis.

Los valores poblacionales de referencia se utilizaron para definir categorías normal, osteopenia y osteoporosis. La relación de la DMO con la ocurrencia de fracturas de cadera y vertebrales en estudios de caso-control y prospectivos se convirtió en la regla del pulgar: por cada DS que disminuye la DMO se duplica el riesgo de fractura.

La comprobación de que medicaciones como los estrógenos, el flúor y los primeros bifosfonatos aumentaban la DMO condujo a que, ya antes de la publicación de los grandes ensayos farmacológicos, se instalara el concepto –no solo en la comunidad médica sino también en algunos sectores de la sociedad– de que era posible prevenir las complicaciones (las fracturas) de una enfermedad invisible (la osteoporosis, es decir, un T-score $<-2,5$). Como la DMO normalmente disminuye en los años de la perimenopausia y la posmenopausia temprana y normalmente se encuentra en rango de osteoporosis en una proporción importante en la población de edad avanzada, se puede afirmar que se “medicalizó” la osteoporosis y contribuyó a hacerlo la menopausia (no fue el único factor, pues el

tratamiento de reemplazo hormonal ya estaba de moda).

La DMO se convirtió en criterio de inclusión único o asociado a características clínicas de los ensayos farmacológicos en los que se evaluó su respuesta ya sea como objetivo primario o secundario de ellos, cuando el objetivo primario era la reducción de la incidencia de fracturas en los 3 a 5 años de seguimiento de los estudios.

A partir del conjunto de estos datos, la mayoría de las guías recomendaron desde la década del 90 que los pacientes con un T-score < -2,5 tenían criterio de tratamiento farmacológico, además de aquellos con osteopenia asociada a ciertos factores de riesgo.

Si bien la prevención primaria de las fracturas se sigue apoyando en la DMO, varios estudios epidemiológicos posteriores mostraron que la mayoría de las fracturas ocurren en personas que no tienen osteoporosis densitométrica pero presentan ciertos factores de riesgos clínicos que, junto con la DMO, fueron modelados matemáticamente para obtener un score relacionado con el riesgo absoluto de fractura en lapsos de 5 o 10 años.^{11,12} Esto dio lugar al desarrollo de varios algoritmos; de ellos, el FRAX, promovido por la OMS, es el más utilizado. El instrumento FRAX calcula el riesgo de padecer una fractura de cadera o cualquiera de las “fracturas osteoporóticas mayores” (cadera, vértebra, húmero y muñeca) en los próximos 10 años, ingresando en el calculador (*on line*) sexo, edad y presencia o ausencia de otros 9 factores clínicos en forma binaria, además de la DMO en forma optativa. La exactitud de todo calculador de riesgo depende de que la selección y ponderación de los datos que se ingresen para su confección surjan de estudios epidemiológicos realizados en la misma población en la que será aplicado. En la práctica, el FRAX se utiliza en varios países, incluso el nuestro, simplemente “calibrándolo” con los datos de incidencia de fractura de cadera, sexo y edad específica de estos y su correspondiente tasa

de mortalidad.¹³ Algunos países lo adoptaron luego de validarlo comparando la incidencia estimada según el FRAX con la observada en cohortes poblacionales representativas del propio país, lo que obviamente mejora su fiabilidad.¹⁴⁻¹⁶

Järvinen pone el ejemplo de lo realizado por la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) en Estados Unidos y el *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) en el Reino Unido. En el primer caso, Donaldson y cols. estiman que por lo menos al 72% de las mujeres blancas > 65 años y al 93% de las mujeres > 75 años se les recomendaría tratamiento, lo que representa el doble de la población a la que se le recomendaría tratamiento basándose en el criterio densitométrico.¹⁷ El NOGG, en cambio, adoptó un criterio por el cual un riesgo absoluto según FRAX equivalente al de una persona que ya sufrió una fractura, representa el valor umbral para la recomendación de tratamiento para un paciente de determinado sexo y edad sin el antecedente de una fractura prevalente.¹⁸ En virtud de que el antecedente de una fractura es el factor de riesgo de mayor peso y en general justifica tratamiento, intuitivamente esta posición se ajustaría más a la vida real. La proporción de mujeres que requeriría tratamiento aplicando este criterio sería del 20% para mujeres > 50 años y del 40% para las mayores de 80 años.

En el último Consenso para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis redactado en forma conjunta por la SAO y la AAOMM, se adoptó el criterio propuesto por la NOGG utilizando el calculador FRAX calibrado para nuestro país.¹³ Esta propuesta ofrece también un flanco endeble, ya que no hay evidencias sobre la eficacia del tratamiento fármaco-activo en pacientes identificados con alto riesgo de fractura con este algoritmo.¹⁹

Otro de los temas abordados en la revisión de Järvinen se refiere a la escasa eficacia de los bifosfonatos, el tratamiento farmacológico más empleado, para prevenir la fracturas



de cadera en la población de alrededor de 80 años, el grupo etario más proclive a ellas. No consideramos que sus argumentos basados en datos publicados estén sacados de contexto, tal como lo expresan quienes cuestionan su punto de vista. Dos razones principales se esgrimen para ello: 1) no fueron diseñados para evaluar específicamente ese desenlace y por lo tanto el número de individuos pertenecientes a esa población es insuficiente para que el efecto tenga la necesaria fuerza estadística 2) en el estudio diseñado específicamente para esa población, parte de ella fue incluida solamente basándose en la presencia de determinados factores de riesgo, sin evaluar la DMO. Esta es la interpretación de los resultados del conocido estudio de McClung y cols. también citado por Järvinen, en el que se evaluó la eficacia del risedronato en la prevención de fracturas de cadera en una población de mujeres de edad avanzada que incluye un grupo de mujeres de ≥ 80 años.²⁰ A partir de los datos aportados por ese estudio en forma directa y de otros fácilmente extraíbles, pueden realizarse algunas observaciones. En el total de 3886 mujeres ingresadas no hubo diferencias en la incidencia de fracturas de cadera entre el grupo tratado y el placebo (RR: 0,8; $p=0,35$). Fueron ingresadas solamente por factores clínicos 2254 mujeres (58%) y con DMO previa 1632 (42%), de las cuales 941 (57%) tenían T-score $<-2,5$ (promedio T-score -3,3). En este subgrupo tampoco existieron diferencias significativas (RR: 0,7; $p=0,37$). Dentro del grupo de mujeres ingresadas sin DMO previa es posible calcular, con escaso margen de error, el número de aquellas que tendrían un T-score $<-2,5$, pues a los 83 años (edad promedio de toda la población mayor de 80 años) un T-score de $-2,5$ se corresponde con un Z-score de $-0,3$, por lo que a las 941 mujeres se agregarían otras 856 con osteoporosis densitométrica.

Los estudios con ácido zoledrónico en individuos añosos tampoco mostraron una reducción significativa de la incidencia de

fracturas de cadera en ese grupo etario aunque sí una tendencia.^{19,20} Es posible que todos estos estudios hubieran dado los resultados estadísticamente deseables, si se hubiera incluido un mayor número de individuos, pero ¿qué significado clínico tendría esa evidencia estadística?

Varios estudios observacionales de poblaciones de la vida real confirman con más énfasis la poca eficacia del tratamiento con bifosfonatos para prevenir las fracturas de cadera.²³

Esa escasa eficacia del tratamiento farmacológico está en sintonía con su epidemiología. La incidencia de fracturas de cadera aumenta en forma exponencial (alrededor de 15 veces) entre los 65 y 85 años, mientras que –de acuerdo con el descenso de la DMO en ese lapso– sería esperable solo una duplicación. Es posible que la DMO, al no dar información estructural de la cadera, no capture las modificaciones estructurales que también ocurren concomitantemente con la edad y que aumentan la susceptibilidad a las fracturas. Diversos estudios de análisis de imágenes de TC de la misma, no agregan mucho a la capacidad predictiva de la DMO.²⁴ Es decir que, a pesar de que hay disponibles varios métodos de estudio no invasivos capaces de estudiar aspectos importantes relacionados con la resistencia a la fractura de la cadera bajo determinadas simulaciones de carga, su contribución a la predicción de fracturas es limitada.

No cabe duda de que es hora de jerarquizar el factor etiológico más importante de las fracturas no vertebrales constituido por las caídas que cargan los huesos de forma anti-fisiológica. En el caso de las fracturas de cadera se trata de impactos sobre la región trocánterica que –si ocurren bajo determinadas configuraciones de caída– generan una energía cinética (400 a 500 *joule*) que representa 10 veces la energía para fracturar la cadera de una persona añosa.²⁵ Solo una pequeña proporción de las caídas provoca una frac-

tura, las que tienen determinada características físicas, aún no reproducidas experimentalmente y que ocurren con frecuencia cada vez mayor en el contexto del proceso normal de envejecimiento debido a la sarcopenia y al deterioro de los reflejos posturales. Varios estudios que evaluaron la *performance* física encuentran que un deterioro de ciertos indicadores de esta se relacionan con el riesgo de fractura de cadera con la misma intensidad o mayor que la disminución de la DMO.²⁶ ¿Quién no tuvo una vez la experiencia de un paciente añoso con hematomas que le cuenta que se cayó de la escalera y no se rompió ningún hueso e incluso dio lugar al comentario “vio qué bien que están sus huesos”? Al poco tiempo el paciente se fracturó la cadera por una caída “de propia altura”, nivel de traumatismo “mínimo” que define las fracturas por fragilidad.

Algunos, pero no todos, de los estudios de programas de prevención de caídas en personas mayores han tenido resultados positivos, lo que es de esperar pues se trata de un estilo de vida al que hay que adherir a partir de edades mucho más tempranas. Se trata

de una tarea difícil y sin *sponsor*.

Las opiniones expresadas en el presente trabajo representan una toma de posición en la controversia sobre aspectos puntuales, pero no implican un cuestionamiento sistemático de los actuales conceptos y recomendaciones del manejo clínico de la osteoporosis. La intención ha sido contribuir al debate, lo que por definición implica el respeto de opiniones diferentes o contrarias. Viendo esta controversia desde una perspectiva más amplia podemos enmarcarla asociándola a otra controversia muy actual que se gestó luego de promover desde hace 30 años el tratamiento indiscriminado con bifosfonatos, cual es: el costo-beneficio-riesgo de su uso prolongado en la osteoporosis. Creemos que una postura crítica de los tratamientos farmacológicos en general daría lugar a recomendaciones más racionales.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2015.
Aceptado: diciembre 2015)

Referencias

1. Järvinen TL, Michaelson K, Jokihara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015; 350: h2088.
2. Järvinen TL, Michaelsson K, Aspenberg P, Sievanen H. Osteoporosis: the emperor has no clothes. *J Intern Med* 2015; 277:662-73.
3. IOF response to recent article on overdiagnosis of bone fragility <https://www.iofbonehealth.org/news/iof-response-recent-art>
4. ASBMR Statement in response to British Medical Journal paper published on May 26 2015 and Journal of Internal Medicine paper published online May 25, 2015 <https://www.asbmr.org/About/detail.aspx>
5. Compston J. Overdiagnosis of osteoporosis: fact or fallacy? *Osteoporos Int* 2015; 205:1-4.
6. McClung MR. Overdiagnosis and overtreatment of osteoporosis: A wolf in sheep's clothing. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1754-7.
7. Parfitt AM. A structural approach to renal bone disease. *J Bone Min Res* 1998; 13:1213-1220
8. Bolotin HH. DXA *in vivo* BMD methodology: An erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodeling. *Bone* 2007; 41:138-54.
9. Alonso-Coello P, López García-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-



- osteoporosis: prevention or disease monitoring? *BMJ* 2008; 336:126-9.
10. Musini VM, Bassett KL, Wright JM. A systematic review of the efficacy of bisphosphonates. *Ther Lett* 2011; 83:1-2.
 11. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risk. *Osteoporos Int* 2008; 19:1431-44.
 12. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-46.
 13. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Consenso AAOMM-SAO. *Actual Osteol* 2013; 9:123-53.
 14. Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, et al. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int* 2010; 21:25-33.
 15. Body JJ, Moreau M, Bergman P, Paesmans M, Dekelder C, Lemaire ML. Absolute risk fracture prediction by risk factors validation and survey of osteoporosis in a Brussels cohort followed during 10 years (FRISEBE study). *Rev Med Brux* 2008; 29:289-93.
 16. Pluijm SM, Koes B, de Laet C, et al. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 2009; 24:768-74.
 17. Donaldson MG, Cawthon PM, Lui LY, et al. Estimate of the proportion of older white women who would be recommended for pharmacologic treatment by the new US National Osteoporosis Foundation Guidelines. *J Bone Miner Res* 2009; 24:675-80.
 18. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75:392-6.
 19. Watts NB, Lewiecki EM, Miller OD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the World Health Organization fracture risk assessment tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Dens* 2008; 11:473-7.
 20. McClung MR, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in the elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-40.
 21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
 22. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. For the HORIZON recurrent fracture trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:nihpa40967.
 23. Crilly RG, Kloseck M, Chesworth B, Mequanint S, Sadowski E, Gilliland J. Comparison of hip fractures and osteoporosis medication prescription rates across Canadian provinces. *Osteoporos Int* 2014; 25:201-10.
 24. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, et al. Osteoporotic fractures in men (MrOS) research group. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1326-33.
 25. Hayes WC, Myers ER, Morris JN, Gerhart TN, Yett HS, Lipsitz LA. Impact near the hip dominates hip fracture risk in elderly nursing home residents who fall. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:192-98.
 26. Cawton PM, Fullman RL, Marshall L, et al. Physical performance and risk of hip fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1037-44.