



TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS: NOVEDADES*

LUISA PLANTALECH**

Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Buenos Aires.

Resumen

La incidencia de osteoporosis, enfermedad prevalente en mujeres menopáusicas, continúa creciendo con el progresivo envejecimiento de las poblaciones. El 30-40% de las mujeres y el 10-13% de varones que viven más de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad ósea. Este problema de salud pública requiere de políticas preventivas y tratamientos racionales.

La osteoporosis es el resultado final de la pérdida de masa ósea por distintas vías fisiopatológicas. Por ende no existe un único tratamiento. Se comprueba osteoporosis por aumento del remodelado óseo con franco incremento de la resorción (deprivación aguda de estrógenos), otras de baja actividad por inhibición de la formación y resorción ósea (corticoides a largo plazo) y estadios biológicos con pobre actividad osteoblástica y alta actividad osteoclástica (osteoporosis de los ancianos). En la actualidad hay varias opciones terapéuticas según el grado de construcción y destrucción ósea. Los importantes avances terapéuticos de la última década y de comienzos de la actual aportan nuevas alternativas al tratamiento de la osteoporosis; también se reevalúan los tratamientos clásicos como la estrogénoterapia, la utilidad del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas.

El objetivo de este trabajo es actualizar la información sobre distintos tratamientos.

Siguiendo los postulados de Riggs y Parfitt¹ consideramos la siguiente clasificación farmacológica:

Drogas anti-catabólicas o anti-resortivas

Las más conocidas y de mayor utilidad en la práctica clínica, son drogas destinadas a frenar en forma directa o indirecta la actividad resortiva de los osteoclastos. Estos fármacos disminuyen la remodelación, lo que determina un incremento de la resistencia del tejido óseo, e inhiben la activación de las unidades metabólicas óseas (UMO). Preservan la microarquitectura (disminuyen la porosidad del

hueso cortical y el daño del hueso trabecular) e incrementan la masa ósea mediante el relleno de las cavidades y la mineralización primaria y secundaria de las mismas. Inducen un balance positivo en la UMO, donde se incrementa la formación ósea. Se describen:

- Bifosfonatos
- Calcitonina
- Estrógenos
- Raloxifeno
- Calcio y Vitamina D

Anabólicas u osteoformadoras

Drogas de antiguo uso en la práctica médica (flúor, nandrolona) con resultados discutibles en relación a la disminución de la incidencia de fracturas. Recientemente se han incorporado nuevos fármacos de potente acción anabólica aprobados por organismos regulatorios nacionales e internacionales para el tratamiento de la osteoporosis. Estas terapéuticas promueven el desarrollo de la progenie osteoblástica y por ello la formación de hueso "nuevo". Incrementan la resistencia ósea mediante el aumento del tejido (incremento de activación de las UMO, asociado a un balance positivo en la misma), la formación supera a la resorción. Algunas de ellas (teriparatida) favorecen la modelación ósea convirtiendo las *lining cells* en osteoblastos e incrementando el espesor del periostio. La resistencia ósea se logra con la ganancia de masa ósea.¹ Incluyen:

- Teriparatida
- PTH₁₋₃₄
- PTH₁₋₈₄
- Ranelato de estroncio?

DROGAS ANTICATABÓLICAS-ANTIRRESORTIVAS

BIFOSFONATOS

Son las drogas más utilizadas en osteoporosis, consideradas de primera línea por autoridades internacionales, recomendadas como tal en el Consenso SAO-AAOMM de 2004.²

La escuela argentina fue pionera en el tratamiento

* Parte de este artículo fue publicado en la Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires 2006; 26(2):40-54.

Se reproduce con autorización del editor.

** Correo electrónico: luisaplantalech@fibertel.com.ar

de la osteoporosis con esta familia de drogas. Esta terapéutica tiene un efecto "anti-fractura" demostrado en importantes estudios controlados.

Los bifosfonatos (BF) son homólogos sintéticos del pirofosfato y potentes inhibidores de la resorción ósea. En primera instancia se adhieren a la fase mineral del hueso maduro; al ser éste removido por los osteoclastos se incorporan a los mismos y por distintos mecanismos moleculares: formando análogos tóxicos de ATP (BF no nitrogenados) o alterando la vía del mevalonato (BF nitrogenados) promueven la muerte prematura y/o la apoptosis de los mismos, e inhiben la osteoclastogénesis.^{3,4} El primer bifosfonato sintetizado para uso clínico fue el etidronato cuya molécula es muy similar al pirofosfato y es considerado el patrón de referencia para comparar las potencias de BF de generaciones posteriores.

Los distintos tipos de BF se pueden clasificar según su permanencia en el tejido óseo, que depende de la afinidad a la hidroxiapatita en aquéllos de acción rápida o de acción prolongada en el hueso. Pertenecen a la primera categoría el pamidronato, el risedronato y el ibandronato; a la segunda, el alendronato y el zoledronato.

Tabla 1
Potencia de los bifosfonatos según etidronato y grado de afinidad a la hidroxiapatita.

Bifosfonato	Potencia	Afinidad a la hidroxiapatita
Etidronato	1	1,19
Alendronato	100 < 1.000	2,94
Risedronato	1000 < 10.000	2,19
Ibandronato	1000 < 10.000	2,36
Zoledronato	> 10.000	3,47

La experiencia clínica con BF la inicia en nuestro país el Dr. Fromm al indicar pamidronato oral a pacientes con osteoporosis establecida demostrando en 35 pacientes el franco incremento de la DMO lumbar (~ 6%), del trocánter (~5,3%) y en menor grado del cuello femoral (~2%) a los 18 meses de tratamiento. Su trabajo fue una de las primeras comunicaciones del tratamiento de la osteoporosis con BF de segunda generación. Posteriores evaluaciones con drogas más potentes arribaron a similares resultados densitométricos.⁵

Con el advenimiento del alendronato, el tratamiento de la osteoporosis con BF se difunde y tiene aplicación universal. Los estudios realizados comprobaron incremento de la DMO lumbar, femoral y dis-

minución de los marcadores de resorción ósea. Por primera vez se evaluó el efecto anti-fractura de la droga estudiada. Varias investigaciones realizadas en todo el mundo mostraron su eficacia disminuyendo la incidencia de fracturas vertebrales tanto en mujeres con fracturas previas (pacientes graves) como en aquéllas sin fractura (con baja DMO), en varones y pacientes con osteoporosis por corticoides. Es muy conocido el estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) donde se evaluó la eficacia del tratamiento con alendronato en 2.027 mujeres con antecedentes de fracturas vertebrales. Se comprobó disminución de la incidencia de fracturas vertebrales del 47%, de fracturas no vertebrales y de cadera del 48% y 51% respectivamente, comparado con placebo. Estas evaluaciones se realizaron con 10 mg diarios de alendronato y se convalidaron con 70 mg semanales. La opción terapéutica fue exitosa pues permitió una mayor adherencia al tratamiento.⁶⁻⁸

El risedronato es otro BF aprobado por organismos reguladores para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y metacorticoidea. Es un BF nitrogenado, con una potencia 1.000-10.000 veces superior al etidronato, que promueve el incremento de la masa ósea lumbar y femoral según lo establece la DMO; reduce los marcadores de remodelación en 40-60% de los valores basales. Se comprobó disminución de la incidencia de fracturas vertebrales con el tratamiento de risedronato 5 mg/día en 40-50% en relación a placebo y 39% de reducción de fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fracturas prevalentes.⁹⁻¹² A diferencia del alendronato su vida media en el hueso es menor y se la recomienda cuando se quiere actuar por períodos breves. Por su poca carga de fosfatos en la fórmula química, no tiene tantas complicaciones gastrointestinales, se la indica en aquellos pacientes con trastornos leves del aparato digestivo superior. Como el alendronato, el risedronato de 35 mg (formulación semanal) se ha equiparado a la toma de 5 mg diarios.

Recientemente se ha aprobado el ibandronato oral de toma única mensual para osteoporosis menopáusica; un nuevo bifosfonato que como los anteriores incrementa la DMO lumbar y femoral, reduce los marcadores óseos de resorción y formación de similar manera. En el estudio BONE se demostró su eficacia anti-fractura en dosis diarias (2,5 mg) e intermitentes (20 mg) por un período de tres años. La reducción de fracturas vertebrales fue de 62% y 50% respectivamente para las formas de administración mencionadas.¹³ En una sub-población de mujeres con DMO de cuello femoral muy descendida, se verificó reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%. El estudio



MOBILE constató la no inferioridad de ganancia de DMO con tomas mensuales de 100-150 mg de ibandronato comparadas con la toma diaria de 2,5 mg. Se ha comprobado que la toma mensual de ibandronato mejora la DMO en valores superiores a la toma diaria.¹⁴ La toma mensual posibilita una mayor adherencia a estos tratamientos crónicos.

Bifosfonatos intravenosos

En nuestro medio se indica pamidronato, ibandronato y zoledronato en forma intravenosa con el objetivo de tratar la osteoporosis primaria de la mujer y de varón. Es una segunda opción ante la intolerancia digestiva de los BF orales o su mala absorción. Tienen indicación precisa en fracturas vertebrales pues por su efecto anti-edema mejoran rápidamente el dolor.

El efecto anti-fractura del pamidronato i.v. no ha sido comprobado; sin embargo, la ganancia en la DMO y la disminución de la remodelación ósea han sido establecidas en trabajos controlados.¹⁵ Se homologa a otros BF. Su uso en la práctica clínica es común en nuestro país y en otros. Se prescribirá pamidronato en dosis de 30-60 mg a pasar en soluciones isotónicas de dextrosa o cloruro de sodio, 500 ml en un período de 2-3 h, cada tres meses, en pacientes con osteoporosis.

El uso de ibandronato 3 mg i.v. cada 3 meses, comparado con 2,5 mg/día de ibandronato oral, demostró similar reducción de los marcadores de remodelación y de ganancia en la DMO lumbar y femoral. Por extensión se supone similar efecto anti-fractura. Ha sido aprobado recientemente para su uso en osteoporosis a las dosis y períodos señalados. Se lo debe indicar diluido en 100 ml de dextrosa o solución fisiológica a pasar en 15-40 minutos.¹⁶

El zoledronato es el más potente BF de aplicación clínica (10.000 veces superior al etidronato); tiene una importante adherencia a la hidroxiapatita lo que le confiere persistencia prolongada en el hueso. Aprobado para uso en hipercalcemias, metástasis óseas tumorales y enfermedad de Paget. Su aplicación en osteoporosis demostró incremento de la DMO y disminución de los marcadores de remodelación ósea.¹⁷ La eficacia anti-fractura de 5 mg de zoledronato en una sola inyección anual ha sido demostrada. Se estima que la droga reduce el riesgo relativo de padecer fracturas vertebrales y de cadera en un 70% y 40% respectivamente.¹⁸ En muchos centros de osteología se utiliza esta droga por su potencia y practicidad en pacientes sin respuestas a otras terapéuticas.

¿Cuánto tiempo se deben usar los bifosfonatos?

En dos estudios de extensión del tratamiento con

alendronato a 10 años, controlados con 5 años de placebo, se comprobó la ganancia de DMO y supresión de la remodelación ósea con el tiempo.¹⁹ Se verificó igual porcentaje de disminución de fracturas vertebrales con sintomatología clínica a los 10 años de tratamiento, comparado con la incidencia en estudios de tres años de duración. Sin embargo en la experiencia del grupo de Black y col. se comprobó igual incidencia de fracturas vertebrales morfométricas y no vertebrales que en el grupo placebo.²⁰

Se sugiere un “período de descanso” de BF a partir de los 5 años de tratamiento continuo. El objetivo es prevenir huesos “congelados” o adinámicos.

Complicaciones

Cuando se administra un BF por vía oral, los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (esofagitis, gastritis, úlceras en el tracto digestivo superior). Se aconseja evitar permanecer en decúbito dorsal luego de la ingesta, e ingerir abundante cantidad de agua (200 ml) con la toma del comprimido. Las formulaciones líquidas son de utilidad (alendronato en solución) en pacientes con intolerancia digestiva.⁴

Con la administración i.v. está descrito el síndrome de fase aguda tipo “gripal” en un 10-30% de los pacientes tratados. Se caracteriza por fiebre, mialgias y linfopenia. La administración en forma rápida puede presentar complicaciones renales (caída del filtrado glomerular y tubulopatías). Se han comunicado uveítis, escleritis, epiescleritis y conjuntivitis en pacientes que recibieron pamidronato i.v.²¹⁻²⁴

Las recientes comunicaciones de osteonecrosis de mandíbula están referidas, en su mayoría, a pacientes oncológicos que reciben altas dosis i.v. de BF potentes. El mecanismo fisiopatológico se adscribe a la hipovascularización y a la inhibición de la actividad biológica ósea que los BF en altas dosis promueven, asociado a infecciones locales, y problemas odontológicos.⁴

Se ha comunicado “hueso congelado” en pacientes con períodos prolongados de BF (alendronato), fracturas de estrés, fracturas de diáfisis femorales por hueso adinámico en población predispuesta (uso crónico de corticoides, diabéticos, tratamiento prolongados con alendronato). Por lo expuesto se aconseja discontinuar el tratamiento en pacientes que presentan fracturas intra tratamiento especialmente con marcadores de remodelación ósea muy inhibidos. Se deberá evaluar en estudios prospectivos el efecto anti-fractura a tiempo prolongado de formas continuas vs. intermitentes de tratamientos con BF. En tratamientos con alendronato o eventualmente con zoledronato –BF de acción biológica

prolongada—, se aconsejan períodos de “vacaciones”. Cuánto deben durar y de qué manera suspender está por determinarse.⁴

Tabla 2
Bifosfonatos: Esquemas continuos o intermitentes según drogas.

Continuos	Intermitentes
Pamidronato v.o. (150 mg/día)	Etidronato cíclico
Alendronato v.o. (10 mg/día)	Alendronato v.o. (70 mg/semana)
Risedronato v.o. (5 mg/día)	Risedronato v.o. (35 mg/semana)
Ibandronato v.o. (2,5 mg/día)	Ibandronato v.o. (150 mg/mes)
	Pamidronato i.v. (30-90 mg/trimestre)
	Ibandronato i.v. (3 mg/trimestre)
	Zoledronato i.v. (4-5 mg/año)

Los BF son un arma útil, de costo relativamente bajo, que preservan la masa ósea al reducir la resorción, evitando la destrucción de las trabéculas y de esa forma conservando la microarquitectura ósea. Incrementan la formación ósea en la unidad de remodelación previamente activada y su mineralización posterior. En nuestro medio, son los tratamientos más difundidos.

El Consenso SAO-AAOMM 2004 considera:² “Los bifosfonatos, especialmente alendronato y risedronato, son la primera línea en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, especialmente si tienen fracturas preexistentes (...) Son de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y la osteoporosis del varón”.

CALCITONINA

La calcitonina, hormona natural sintetizada por las células C de la tiroides, tiene beneficios farmacológicos de relevancia. Esta droga induce hipocalcemia en altas dosis por la directa inhibición de los osteoclastos. La administración puede realizarse por vía inyectable o nasal.

El incremento de la DMO lumbar es el 2% según las series, sin cambios en el hueso cortical. Su efecto anti-fractura evaluado en el estudio PROOF

demostró una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales del 36% a la dosis de 200 UI/día por vía nasal. En un análisis posterior se demostró disminución del 50% de la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 75 años. El estudio no fue diseñado para evaluar el efecto preventivo de fracturas no vertebrales; sin embargo, al considerar en forma conjunta los grupos de pacientes tratadas con 100 y 200 UI/día se comprobó reducción del 69% de la incidencia de fracturas de cadera.^{25, 26}

Es de destacar el efecto analgésico de la calcitonina que se debe a la liberación de endorfinas, especialmente en la formulación nasal. Se recomienda su uso en pacientes con fracturas vertebrales agudas. En estudios controlados se ha constatado disminución de los días de inmovilización y de la toma de los analgésicos.

De acuerdo con el Consenso AAOMM-SAO 2004 “...se recomienda considerar a la calcitonina nasal como tratamiento de segunda línea en la osteoporosis postmenopáusica. La calcitonina nasal no puede ser recomendada aunque sí puede ser considerada en el tratamiento de la osteoporosis del varón y de la mujer premenopáusica, así como en la osteoporosis por corticoides...”²

ESTRÓGENOS

En 1947 Albright señaló la importancia de la carencia de los estrógenos en la osteoporosis involutiva de la mujer. Trabajos realizados en las décadas de 1970, 80 y 90 han evidenciado que los estrógenos disminuyen las fracturas vertebrales y de cadera y otras no vertebrales. Se verificó que las mujeres sustituidas conservaban la talla a diferencia de las no tratadas. Estudios poblacionales dan cuenta que la estrogenoterapia mantiene la masa ósea a través de los años y previene las fracturas de cadera.²⁷⁻²⁹

El estudio WHI (Intervención en Salud de la Mujer, sigla en inglés) en el que se evaluaron aproximadamente 16.000 mujeres, verificó que la disminución del riesgo de padecer fracturas vertebrales y de cadera es 34% aproximadamente. En esa investigación se comprobó un incremento de complicaciones no deseables como trombosis de venas profundas, embolia de pulmón, accidentes cerebro-vasculares, infarto de miocardio y cáncer de mama. Estos efectos adversos han desalentado el uso de esta importante terapéutica en la prevención de fracturas óseas. Se destaca que los estrógenos evaluados fueron los conjugados equinos.^{30, 31}

Habida cuenta de tan importantes evidencias se han iniciado estudios usando muy bajas dosis de estrógeno, con resultados promisorios. En estas investigaciones con distintos tipos de formulaciones



farmacológicas (17- β estradiol, o estrógenos equinos conjugados) se señala la reducción de la alta remodelación ósea e incremento de la DMO. Estas intervenciones son alentadoras, y ponen énfasis en la reducción de la remodelación ósea especialmente en las mujeres ancianas.^{32, 33}

Ante estas importantes evidencias surgen restricciones del uso masivo de los estrógenos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El consenso SAO-AAOMM 2004 sugiere el uso de estrogenoterapia como primera línea de tratamiento en las mujeres con síntomas climatéricos, atrofia genitourinaria, menopausia precoz o temprana espontánea o quirúrgica, e intolerancia a los bifosfonatos.²

RALOXIFENO

Es una droga especialmente diseñada para actuar sobre el receptor de estrógeno y modularlo en forma selectiva evitando las complicaciones más temidas de los estrógenos: el cáncer de mama y de endometrio. Ensayos controlados (estudio MORE) han demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (reduce el riesgo en un 30% en pacientes con fracturas vertebrales previas y en un 55% en pacientes sin éstas) pero el raloxifeno no ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas de cadera. El incremento de la DMO, de poca importancia, no se correlaciona con el efecto anti-fractura. Se comprobó la inhibición de los marcadores de resorción.²

CALCIO Y VITAMINA D

El buen aporte de calcio y vitamina D es de importancia en la salud ósea. La deficiencia de estos elementos favorece la resorción mediada por el hiperparatiroidismo secundario que desencadena. El aporte dietario de calcio mayor a 1.000 mg/día inhibe esta actividad en adultos mayores en un 10-20%, es dosis-dependiente e incrementa la DMO.³⁴ Con la edad, la absorción intestinal de calcio disminuye y esto se adscribe a la pérdida de receptores de vitamina D o a la resistencia de acción de éstos al calcitriol.

La hipovitaminosis D en ancianos constituye un problema mundial de salud pública. Se ha asociado a la pérdida ósea y las fracturas. La consecuencia de la deficiencia de vitamina D genera malabsorción de calcio, insuficiente formación de calcitriol, favoreciendo el hiperparatiroidismo secundario y el alto remodelado óseo. La hipovitaminosis D también contribuye a la debilidad muscular y en consecuencia a las caídas.³⁵⁻³⁷

Se recomienda en poblaciones con consumo importante de proteínas y sal una ingesta de calcio de 1.200 mg diarios (adultos mayores de 51 años).³⁸

Un comité de expertos consideró en 2004 que los niveles séricos óptimos de 25-hidroxivitamina D para la prevención de fracturas óseas son superiores a 30 ng/ml. Para lograrlo se debe aportar una dosis diaria de 800-1.000 UI de colecalciferol.³⁹ Las dosis óptimas de vitamina D fueron establecidas para la vitamina D₃ o colecalciferol (vitamina D procedente de los animales). El ergocalciferol o vitamina D₂ (de origen vegetal), muy difundido en nuestro medio, es 3 veces menos potente que el colecalciferol. Por ello, la dosis recomendada de vitamina D₂ es de 2.400 UI/día.⁴⁰

Estudios epidemiológicos realizados en nuestro país muestran que la población de Buenos Aires mayor de 65 años consume alrededor de 500-600 mg/día de calcio. En todo el país el rango promedio fue de 477-589 mg/día dependiendo de las distintas regiones analizadas, aportes claramente insuficientes.^{41, 42} En Argentina se realizaron varios trabajos que muestran importante deficiencia de vitamina D en ancianos institucionalizados y ambulatorios de Buenos Aires y de todo el país. Las clases sociales más pobres presentan los valores más bajos. Los mayores institucionalizados constituyen la población de más alto riesgo de hipovitaminosis D.⁴¹⁻⁴³

Dos importantes estudios poblacionales demuestran que calcio y colecalciferol no previenen las fracturas por osteoporosis: el estudio británico RECORD 44 y el subanálisis del estudio WHI 45 realizado en EUA. Estos estudios se contradicen con otros previos. Sin embargo en el estudio RECORD se comprueba que solamente el 54,5% de la población estudiada mantiene la adherencia al tratamiento a los 24 meses a pesar de una dosis adecuada de calcio (1.000 mg) y colecalciferol (800 UI/día). En una pequeña muestra de este trabajo, se observa que los niveles alcanzados de 25-hidroxivitamina D son inferiores a 30 ng/ml (24,8 ng/ml), considerados insuficientes para la prevención de fracturas, y que dan cuenta de la pobre adherencia al tratamiento.

En el trabajo de Jackson y col.⁴⁵ arriban a similares conclusiones. La intervención fue con 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI/día de vitamina D₃. Por lo antes expuesto, la dosis de colecalciferol fue insuficiente. El diseño del trabajo se originó con mucha antelación a los dictados del comité de expertos. Al analizar con minuciosidad la subpoblación de mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 24 ng/ml, se observó que este grupo presentó una disminución de la incidencia de fracturas de cadera de 39% (OR 0,61). Por otra parte, una subpoblación con adecuada adherencia también presentó menor incidencia de estas fracturas.

Desalentar el uso de vitamina D y calcio como pre-

vención de fracturas por osteoporosis es desatinado, puesto que en los trabajos mencionados no se contempló la adherencia a los tratamientos ni las dosis fueron las adecuadas.

DROGAS ANABÓLICAS

Teriparatida y PTH₁₋₈₄

El uso de PTH₁₋₃₄ (teriparatida), ofrece ventajas respecto a las drogas tradicionales. Es la única droga anabólica aprobada por organismos regulatorios nacionales (ANMAT) e internacionales (FDA). La PTH forma nuevo hueso, activa las unidades remodelatorias con un neto balance positivo de la formación sobre la resorción ósea.¹

Se conocen tres tipos de PTH producidas por distintas compañías farmacéuticas:

- 1- Teriparatida, fragmento 1-34 de PTH humana de origen recombinante.
- 2- PTH₁₋₃₄ humana producida por síntesis bioquímica.
- 3- PTH₁₋₈₄, intacta, recombinante, humana.

Neer y col. publicaron en 2001 los resultados de un estudio multicéntrico internacional evaluando 1.634 mujeres menopáusicas tratadas con teriparatida. Se comprobó un incremento de la DMO lumbar del 9,7% y del cuello femoral ~ 3%, idem en el fémur total, con dosis de 20 mcg/día. La disminución de la incidencia de fracturas vertebrales fue del 65% y de las fracturas no vertebrales del 40%. Las complicaciones observadas fueron hipercalcemia transitoria, calambres en miembros inferiores, artralgias, letargia, cansancio, mialgia, inflamación en el sitio de punción, cefaleas y náuseas. Las mismas fueron dosis dependientes. No se comprobó en este estudio que la PTH indujera neoplasias malignas óseas o extraóseas en mayor proporción que en el grupo placebo durante los 18 meses de investigación.⁴⁶

Similares observaciones se relatan en el estudio multicéntrico de PTH₁₋₈₄, pero a diferencia de la PTH₁₋₃₄ recombinante humana, no se objetiva ganancia de la DMO en hueso cortical (evaluados con la DMO del cuello femoral y del cuerpo entero). Esta droga está en consideración por parte de la FDA.⁴⁷

¿Qué población se beneficia con este tratamiento?
La población con osteoporosis grave que presenta fracturas y/o DMO en rango de osteoporosis con T-scores inferiores a -3,0 sin fractura.

No se indicará en pacientes con antecedentes de cáncer de mama u otras neoplasias malignas en remisión (la acción biológica de la PTH está mediada por IGF-1, y ciertos cánceres expresan el receptor compartido de PTH/PTH-RP), enfermedad de

Paget, hueso irradiado, incremento inexplicado de la fosfatasa alcalina ósea, en niños (epífisis abiertas), hiperparatiroidismo primario o secundario e hipercalcemias de otras causas.

¿Tiempo de tratamiento? Los estudios realizados se efectuaron a 18 y 24 meses.⁴⁸

En nuestro país desde hace aproximadamente dos décadas se viene utilizando el tratamiento con BF para osteoporosis. Por otra parte los altos costos de la teriparatida (única PTH aprobada y difundida en nuestro país) reducen la indicación de esta terapéutica. Es por ello que aquellos pacientes con fracasos terapéuticos (léase fracturas intra-tratamiento, disminución o estabilidad de la DMO en rango de franca osteoporosis) con alendronato u otros BF son candidatos naturales para el tratamiento anabólico con PTH. Los estudios internacionales sobre el beneficio de alendronato + PTH (teriparatida, PTH₁₋₃₄, o PTH₁₋₈₄), asociados o secuenciales, son contradictorios. Se requieren más evidencias sobre el uso combinado o secuencial de la PTH con los BF. Hasta el presente podemos decir que el uso asociado de alendronato con PTH continua o secuencial incrementa la masa ósea en forma no tan importante como con PTH solamente, y esto se adscribe al bloqueo parcial de la resorción ósea que inicia el camino de la formación ósea. Por otra parte la importante ganancia de masa ósea con PTH se debe mantener en el tiempo con BF. Hasta que las evidencias sean mayores, pacientes pretratados con alendronato que requieren esta terapia, deberían realizar un "descanso" de 6 meses antes de iniciar el tratamiento con este anabólico.

RANELATO DE ESTRONCIO

Este fármaco aún no puede ser bien clasificado. Autores de relevancia como Riggs y Parfitt insisten en clasificarla como droga anticatabólica con efecto osteoformador adicional.¹ Para otros la droga puede clasificarse como osteoformadora.⁴⁹ Según las investigaciones que a continuación se detallan el ranelato de estroncio inhibe la resorción e incrementa la formación ósea.^{50, 51}

Estudios pre-clínicos

1- En cultivos de osteoblastos y osteoclastos de calota de rata y ratón el ranelato de estroncio promueve incremento de la progenie osteoblástica, la actividad de los osteoblastos y la síntesis de colágeno. El ranelato de estroncio activa la formación ósea. Por otra parte se ha constatado inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su actividad; promueve la apoptosis de los mismos, e inhibe el reclutamiento de los pre-osteoclastos.

2- En modelos animales de osteoporosis se comprueba que el ranelato de estroncio disminuye la



resorción ósea y mantiene la formación en ratas con hipostrogenismo o inmovilizadas.

3- No se han comprobado defectos en la mineralización, ni in vitro ni in vivo.

4- El desacoplamiento entre formación y resorción ósea resulta en ganancia ósea, mejora la geometría y microarquitectura de los huesos con aumento de las propiedades biomecánicas.

Estudios clínicos

Se han realizado ensayos controlados, destinados a evaluar el efecto anti-fractura tanto vertebral como no vertebral (especialmente dirigido a la fractura de cadera). Se comprobó incremento de la DMO en todos los sitios analizados: lumbar (14,1%), cuello femoral (8,3%), fémur proximal total (9,8%). Ajustado por concentración de estroncio en el hueso la ganancia neta de la DMO lumbar fue del 8,3%. Se verificó incremento de la fosfatasa alcalina ósea y sostenida disminución del C-telopéptido (marcador de resorción). No se comprobó osteomalacia en biopsias óseas con análisis histomorfométrico.⁵²

El efecto anti-fractura vertebral observado en la población con osteoporosis y fractura vertebral previa, se caracterizó por una reducción del riesgo del 41% a los tres años. En la población sin historia de fracturas fue de 45% a los tres años. En cuanto al efecto anti-fractura no vertebral se comprobó una reducción del riesgo global del 16%. Se relatan como efectos adversos: diarrea, náuseas, cefalea, dermatitis y eczema en bajas proporciones.^{53, 54}

Esta droga promisoría deberá considerarse como opción; se deja constancia que en nuestro país aún no se cuenta con experiencia clínica. La droga ha sido aprobada por el ANMAT.

Por todo lo expuesto se puede avizorar que ninguna droga cumple el 100% de los requisitos para el tratamiento de osteoporosis. Todas ellas reducen la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (tabla 3) en distinto grado; sin embargo pocas tienen una importante disminución en las no vertebrales. Cuando se analiza en la población más añosa, se comprueba importante efecto anti-fracturas no vertebrales en la mayoría de los estudios.

Tabla 3

Disminución de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales según los distintos estudios controlados, aleatorios, a doble ciego de drogas para el tratamiento de la osteoporosis.

Droga	Fx Vertebrales	Fx No Vertebrales	Fx de Cadera
Alendronato	47%	48%	51%
Risedronato	40-50%	39%	30-40%
Ibandronato	50%	s /cambios y 69%*	-
Estrógenos	34%	-	34%
Raloxifeno	30-55%**	s/ cambios	-
Calcitonina	36-9%***	-	68%§
Teriparatida	65%	54%	-
Estroncio	45%	16%	36%§§

* Ibandronato: Porcentaje estimado del sub-análisis de pacientes con DMO con T-score inferior a -3.

** Raloxifeno: Porcentaje de 55% en mujeres sin fracturas vertebrales previas.

*** Calcitonina: Porcentaje de 59% corresponde a la sub-población de mujeres mayores de 75 años.

§ Calcitonina: El estudio no fue diseñado para evaluar Fx de cadera. El porcentaje surge del pool de los grupos de 100 y 200 UI diarias.

§§ Estroncio: El porcentaje se estableció en la sub-población de mujeres mayores de 74 años.

Teniendo en cuenta la experiencia internacional, los efectos anti fractura y el consenso SAO-AAOMM, podemos jerarquizar los tratamientos según se observa en la tabla 4.

Tabla 4

Clasificación de las drogas según su eficacia e indicaciones.

Droga	Jerarquía	Indicaciones
Alendronato	Primera línea	Osteoporosis
Risedronato	Primera línea	Osteoporosis
Ibandronato	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Teriparatida	Primera línea	Osteoporosis
Ranelatao de estroncio	Primera línea	Osteoporosis vertebral
Calcitonina	Segunda línea	Osteoporosis vertebral
Estrógenos	Segunda línea	Osteoporosis + síntomas climatéricos floridos
Raloxifeno	Segunda línea	Osteoporosis vertebral

Conclusión

Disponemos de múltiples recursos para tratar la osteoporosis. Distintos caminos fisiopatológicos promueven la disminución de la masa ósea y en consecuencia es de importancia seleccionar la terapéutica adecuada según el grado de la pérdida ósea y su mecanismo.

La osteoporosis primaria grave obliga a un tratamiento de primera línea; seleccionaremos BF como primera elección. Si nuestro paciente dispone de recursos o el cuadro es preocupante, con fracturas a repetición y fracaso de otros tratamientos, se aconseja teriparatida (especialmente en aquellos casos con remodelado óseo inhibido). La selección de estrógenos queda limitada a mujeres con importantes síntomas debido al climaterio asociado a osteoporosis o aquéllas con menopausia precoz o quirúrgica. La propuesta de ranelato de estroncio debe considerarse ante el fracaso de otros tratamientos o como terapéutica inicial en pacientes con osteoporosis vertebral. Aún no hay experiencia en Argentina.

Se propondrán BF i.v. como segunda línea de tratamiento (intolerancia a las BF orales) y en pacientes con fracturas vertebrales clínicas por su beneficio en la mejoría del dolor. Iguales indicaciones para calcitonina, que es de suma utilidad en fracturas vertebrales agudas. El raloxifeno es otra opción de importancia en pacientes con osteoporosis vertebral sin antecedentes de fracturas previas.

Todo paciente en tratamiento por osteoporosis deberá recibir un adecuado aporte de calcio como suplemento alimentario o farmacológico, y de vitamina D mediante una adecuada exposición al sol, fármacos y dieta con alimentos fortificados. El uso exclusivo de calcio y vitamina D se reserva para pacientes con osteopenia y aquéllos que presentan una baja ingesta de calcio e hipovitaminosis D (muy frecuente en nuestro país).

(Recibido: diciembre de 2006. Aceptado: enero de 2007)

Referencias

1. Riggs BL, Parfitt MA. Drugs used to treat Osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 30: 117-84.
2. Consenso SAO-AAOMM 2004. *Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral* <http://www.aaomm.org.ar>.
3. Russell RG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone* 2006; 38(4 Suppl 1): S7-12.
4. Black D, Cliff R. Biphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis. En: *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th. ed. (Murray J. Favus and associated editors). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC, 2006. Cap. 50.
5. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 129-33.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
7. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
8. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
9. 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: 1344-52.
10. 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.
11. McClung MR, Geusen P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
12. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
13. Chesnut III C, 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: 1241-9.
14. Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.



15. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, et al. Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996; 25: 69-75.
16. Bolognese M, Reid DM, Langdahl B, et al. Efficacy of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 1 year finding for DIVA. *J Bone Min Res* 2005; 20: S96.
17. Reid IR, Brown JP, Bruckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
18. Black DM, Boonen S, Cauley J, et al. Effects of once-a-year infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. The HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl): S16 (Abstract).
19. *Bone* HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
20. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5-year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: The FIT Longterm Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004; 19: S45.
21. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 326-31.
22. Zojer N, Keck AV, Pechestofer M. Comparative tolerability of drugs therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Safety* 1999; 21: 389-406.
23. Drezner MK, Ste-Marie LG, Nuti R, et al. Safety and tolerability of intravenous ibandronate injections: DIVA 1-year analysis. *J Bone Min Res* 2005; 20: S396.
24. Cadario B. Alendronate: suspected pancreatitis. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 86-91.
25. Chesnut III C, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
26. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305: 556-61.
27. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baud C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2: 1151-4.
28. Munk-Jensen N, Nielsen SP, Obel EB, Eriksen PB. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double-blind placebo-controlled study. *BMJ* 1988; 296: 1150-2.
29. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
30. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al., the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
31. Roussouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al., Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
32. Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kullendorff M. The effect of low dose micronized 17 β -estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4462-9.
33. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
34. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal

- women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 73: 533-40.
35. Parfitt MA, Gallagher JC, Heaney RP, et al. Vitamin D and *bone* health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1014-31.
36. Mc Kenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl.): S3-6.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 years. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752-8.
38. Anonymous. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academic Press; Washington DC, 1997.
39. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
40. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than Vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
41. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, Pozzo MJ, et al. Hipovitaminosis D en adultos mayores habitantes de Buenos Aires. *Actual Osteol* 2005; 1: 47-54
42. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337-42.
43. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 29-35.
44. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, et al; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
45. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
46. 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: 1434-41.
47. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing *bone* mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212-20.
48. Cosman F. PTH treatment for osteoporosis. En: Primer on the Metabolic *Bone* Disease and Disorders of Mineral Metabolism, 6th. ed. (Murray J. Favus and associated editors), American Society for *Bone* and Mineral Research; Washington DC, 2006. Cap 52.
49. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing *bone* turnover in favour of *bone* formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(Suppl 1): S11-5
50. Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing *bone* formation and resorption. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): S10-4.
51. Ammann P. Strontium ranelate: a physiological approach for an improved *bone* quality. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): 15-8. (Review).
52. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
53. Adami S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2006; 38(2 Suppl 1): 23-7.
54. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1113-20