



¿SON EFICACES LOS TRATAMIENTOS PARA LA OSTEOPOROSIS?

La osteoporosis es un importante problema de salud pública. Es una epidemia en avance debido al envejecimiento de la población y al creciente sedentarismo de los habitantes urbanos.

La principal consecuencia de esta enfermedad son las fracturas por fragilidad ósea. Éstas causan considerable morbilidad –sobre todo las vertebrales–, y también mortalidad en ancianos afectados por fractura de cadera. La frecuencia de fracturas de cadera en nuestro medio es comparable a la encontrada en otras ciudades de países desarrollados y en vías de desarrollo.¹ Los costos de la atención de este problema son millonarios.²

Contamos con muchos medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis.³ La cuestión es: ¿son útiles? Deberíamos empezar por definir “utilidad”: ¿Disminución del dolor? ¿Aumento de la densidad mineral ósea (DMO)? ¿Modificación de los marcadores del recambio óseo? ¿Reducción del riesgo de fracturas?

Prácticamente todos los agentes en uso actual (calcio y vitamina D, estrógenos, raloxifeno, calcitonina, bifosfonatos, hormona paratiroidea, estroncio) tienen un notable **efecto analgésico**, evidente ya a las pocas semanas de comenzada su administración.³

La **mineralización** del hueso mejora de modo variable según el agente usado y la región esquelética estudiada con un densitómetro. En general, es común ver incrementos en la DMO del orden del 3-6% en la

columna lumbar y del 2-4% en el fémur proximal luego de 1-3 años de tratamiento continuo. Los aumentos son relativamente menores con calcio, vitamina D y sus metabolitos, raloxifeno y calcitonina; mayores con estrógenos y bifosfonatos, y más notables con hormona paratiroidea y estroncio. Por cierto, el incremento en la DMO no se observa en todos los pacientes, pero la tasa de respondedores[®] supera el 70% con las drogas de primera línea. Los **marcadores del recambio óseo** disminuyen en 20-50% a los 2-3 meses de comenzado un tratamiento con anti-resortivos, y aumentan con agentes anabólicos como la hormona paratiroidea.⁴ Tanto la densitometría como los marcadores son considerados “indicadores sustitutos” que permiten inferir la eficacia antifractura de los medicamentos para la osteoporosis.

Pero, claro está, la prueba irrefutable de la eficacia de un tratamiento para esta enfermedad es la **reducción del riesgo fracturario**. A la fecha, ningún fármaco puede *eliminar* totalmente dicho riesgo, porque ninguno corrige *todos* los factores que debilitan el hueso... En general, el riesgo de fracturas vertebrales se reduce en 25-50% luego de 3 años de tratamiento con anti-resortivos, y en 60-70% luego de 18 meses de tratamiento con anabólicos óseos.

La protección contra la fractura de cadera se ha demostrado sólo para dos drogas (alendronato y risendronato) en análisis primarios.⁴ El ranelato de estroncio mostró utilidad en un estudio *post hoc*. Solamente

[®] Se definen como “respondedores” los sujetos tratados que muestran aumentos en la DMO superiores al **mínimo cambio significativo** para una determinada región anatómica y para un determinado centro de densitometría; es un parámetro que debe definirse como parte de un programa de control de calidad.

⁴ Los remedios para el tratamiento de la osteoporosis han sido reclasificados recientemente en dos grandes grupos: a) anti-catabólicos o anti-resortivos, y b) anabólicos u osteoformadores (Cf: 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 30: 117-84, 2005).

tres drogas fueron efectivas para prevenir fracturas no vertebrales en análisis primarios: risedronato, ranelato de estroncio y hormona paratiroidea recombinante humana (teriparatida); sólo el ensayo clínico del estroncio fue planeado con este objetivo primario.⁵ En estos estudios la reducción del riesgo de fractura de cadera fue de 40-50%, y la de otras fracturas no vertebrales de aproximadamente 20%. La eficacia antifractura –a nivel no vertebral– de otros medicamentos (calcitonina, calcitriol, raloxifeno) no puede asegurarse con tanto énfasis, ya que surge de análisis *post hoc*, o haciendo *pools* de pacientes tratados con diferentes dosis de un mismo medicamento, o estudiados en distintos ensayos, lo que resta fuerza estadística a las conclusiones.^{6,7}

Un anti-resortivo muy prometedor es el zoledronato, el más potente de los bifosfonatos en uso clínico. Recientemente se presentaron los resultados de un ensayo clínico en 7.736 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en el cuello femoral, o bien con osteopenia y una fractura prevalente.⁸ El estudio –que continúa– se llama *Horizon Pivotal Fracture Trial* (Horizon-PFT); es multinacional, randomizado, a doble ciego, controlado contra placebo, y logró una retención del 88% de las participantes a 2 años. El zoledronato se administró por vía e.v. (5 mg infundidos en 15 minutos) una vez por año. Al cabo de 3 años, hubo una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales, del 25% en la de fracturas no vertebrales, y del 40% en la de fracturas de cadera (la reducción del riesgo relativo fue altamente significativa en todos los casos). El efecto colateral más frecuente fue un cuadro pseudo-gripal en los 2-3 días después de la infusión, y una mayor incidencia de arritmias en el grupo con droga activa. Estos datos respaldan la consideración del zoledronato como un agente de primera línea en la prevención de fracturas osteoporóticas.

Uno de los problemas serios con que nos enfrentamos los médicos es el abandono de los tratamientos crónicos por parte de los pacientes. Ello conspira contra la eficacia de cualquier medicamento, por potente que sea.⁹

Una dificultad adicional es que no se han hecho ensayos en seres humanos con la eficacia antifractura como punto final, y comparando entre sí dos agentes anti-resortivos, ni comparando el efecto de un solo anti-resortivo con el de una combinación de dos, ni un

agente resortivo *versus* un anabólico óseo, o de un agente anabólico precedido, combinado simultáneamente, o seguido por un anti-resortivo. Por tanto, no hay una base científica que permita seleccionar un esquema terapéutico u otro. El costo de esos estudios resultaría astronómico, de modo que no se prevé su realización en el futuro cercano. Para la indicación debemos confiar exclusivamente en lo demostrado para cada uno de los agentes farmacológicos comparados con placebo.⁵

Una consideración final sobre el papel del calcio y de la vitamina D en la prevención y el tratamiento de las fracturas por fragilidad. En una revisión extensa hemos analizado la evidencia disponible hasta 2002, favorable a la suplementación con ambos elementos.¹⁰ Un comité internacional de expertos consideró en 2004 que los niveles séricos óptimos de 25-hidroxivitamina D para la prevención de fracturas óseas deben superar los 30 ng/ml. Para lograrlo hay que aportar una dosis diaria de 800-1.000 UI de colecalciferol.¹¹ En nuestro país se utiliza, como monodroga, el ergocalciferol o vitamina D₂ (de origen vegetal), que es 3 veces menos potente que el colecalciferol. Por ello, la dosis recomendada de vitamina D₂ es de 2.400 UI/día.¹²

La población argentina mayor de 65 años consume alrededor de 500 mg/día de calcio, que es un aporte insuficiente (debería superar 1.200 mg). Además, se han realizado 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 mayor riesgo de hipovitaminosis D.¹³⁻¹⁵

Dos importantes estudios poblacionales recientes no pudieron demostrar que calcio y colecalciferol prevengan las fracturas por osteoporosis: uno es el estudio británico RECORD¹⁶ y otro el subanálisis del estudio WHI realizado en los Estados Unidos.¹⁷ Estos estudios aparentemente contradicen otros previos; sin embargo, merecen críticas: algunos pacientes tenían inicialmente un adecuado aporte de calcio y la randomización puede haber sido defectuosa; en el estudio RECORD, aunque las dosis de calcio (1.000 mg) y colecalciferol (800 UI/día) eran las adecuadas, sólo el 54,5% de la población en estudio mantuvo la adherencia al tratamiento a los 24 meses.

En una subpoblación se observó que la media de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D alcanzados fue inferior a 30 ng/ml (24,8 ng/ml), lo que se considera insuficiente para la prevención de fracturas.¹⁶ En el otro estudio la intervención fue con 1.000 mg de calcio elemento y 400 UI/día de vitamina D₃. Por lo ya dicho, esta dosis de colecalciferol fue insuficiente (el diseño del trabajo se originó con mucha antelación al informe del comité de expertos); pero al analizar la subpoblación de mujeres con niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 24 ng/ml, se observó que ese grupo tuvo una disminución del 39% en la incidencia de fracturas de cadera. Por otra parte, la subpoblación con adecuada adherencia también presentó menor incidencia de estas fracturas.¹⁷ En 2006 Bischoff-Ferrari y col. reportaron resultados preliminares de un estudio clínico a doble ciego, randomizado y controlado de 930 participantes (72% varones, edad promedio 61 años) que fueron asignados al azar para recibir 1.200 mg de calcio o placebo durante 4 años, y luego seguidos por 10 años en promedio. Ocurrieron 46 fracturas en 464 sujetos del grupo calcio, y 54 en 466 del grupo placebo. Aunque las tasas de fractura no fueron diferentes de modo estadísticamente significativo, sí lo fueron las tasas de fractura por trauma mínimo: 15 vs. 29 en los mismos grupos, respectivamente ($p = 0,04$). Éste es uno de los primeros estudios que obtiene evidencia firme del beneficio de los suplementos de calcio en la reducción del riesgo de fracturas.¹⁸

Ya en 2005 el grupo de Bischoff-Ferrari había publicado un meta-análisis demostrando que la suplementación con 700-800 UI diarias de vitamina D podía reducir en un 25% la tasa de fractura de cadera en la población añosa en riesgo.¹⁹ Para extender los resultados de ese estudio y analizar el efecto de la suplementación con calcio, Boonen y col. realizaron otro meta-análisis de estudios randomizados y controlados contra placebo que involucraron más de 45.000 pacientes de ambos sexos (mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años) los que recibieron suplementos de vitamina D y de calcio, comparando el riesgo relativo de fractura de cadera con el observado en más de 9.000 pacientes tratados solamente con vitamina D, sin calcio. Los autores concluyen que “sólo la combinación de vitamina D más calcio provee protección efectiva contra la fractura de cadera, y otras fracturas no vertebrales.”²⁰

Para resumir lo expuesto sobre una medida tan barata, accesible y tolerada como la suplementación con calcio y vitamina D, nada mejor que la opinión de una experta amiga: “Desalentar el uso de vitamina D y calcio como prevención de fracturas por osteoporosis es desatinado.”¹¹ En el Consenso conjunto de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral estos nutrientes son recomendados en asociación con otros tratamientos.²¹

Clásicamente, la estrategia terapéutica ha sido **disminuir la tasa de pérdida ósea y aumentar la DMO**. Esto, a pesar de que casi 80% de las fracturas clínicas por fragilidad ocurren en mujeres no osteoporóticas...²² Desde hace un tiempo se viene difundiendo la noción de que es preciso **prevenir las caídas** para disminuir el riesgo fracturario. La terapia hormonal de reemplazo en la postmenopausia puede hacer justamente eso, como lo demuestra un reciente artículo de Naessen y col.: la terapia secuencial combinada con estradiol y noretisterona mejoró significativamente el equilibrio en mujeres postmenopáusicas; hubo mayor efecto cuanto más alto fue el nivel de estradiol alcanzado y cuanto más precozmente se iniciaba el tratamiento.²³ En ensayos clínicos, la vitamina D y sus metabolitos activos también han sido efectivos para prevenir las caídas y mejorar el balance postural mejorando el sistema neuromuscular.²⁴⁻²⁸ La vitamina D comparte con los estrógenos y las estatinas la capacidad de inhibir ciertas citoquinas pro-inflamatorias, lo que potencialmente mejoraría el flujo sanguíneo cerebral y las funciones neurológicas en general.²⁹

En conclusión, para el manejo de la osteoporosis postmenopáusica y senil contamos con medicamentos efectivos y en general bien tolerados, que tienen efecto analgésico, disminuyen el recambio óseo, aumentan la DMO y disminuyen el riesgo de fracturas.³⁰

Se vislumbra la aparición de nuevas moléculas, efectivas y de cómoda administración, que ampliarán de modo interesante el actual armamentario terapéutico.

ARIEL SÁNCHEZ

Centro de Endocrinología, Rosario

Correo electrónico: asanchez@cimero.org.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Morosano M, Masoni A, Sánchez A. *Incidence of hip fractures in the city of Rosario, Argentina*. Osteoporos Int 16: 1339-44, 2005.
2. Johnell O. *The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century*. Am J Med 103(Suppl 2A): 20-6S, 1997.
3. Sánchez A. *Tratamiento de la osteoporosis*. En: "Terapéutica Clínica" (C. Battagliotti y A. Greca, eds). Corpus; Rosario, 2005. Págs. 359-64.
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 y col., eds). American Society for Bone and Mineral Research; Washington, DC, 2006. Cap. 50.
5. Seeman E. *Highlights of the 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)*. Medscape Ob/Gyn & Womens' Health 2007. <http://www.medscape.com/womenshealth>
6. Chesnut III C, Silverman S, Andriano K, y col. *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 109: 267-76, 2000.
7. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, y col. *Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab 87: 3609-17, 2002.
8. Black DM, Boonen S, Cauley J, y col. *Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: The HORIZON Pivotal Fracture Trial*. Comunicación a la 28^a Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR); Filadelfia, 2006 (resumen 1054).
9. Sánchez A. *El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis*. Rev Med Rosario 72: 57-62, 2006.
10. Sánchez A, Puche R, Zeni S, y col. *Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea*. Rev Esp Enf Metab Óseas 11: 201-17, 2002 (Parte I); 12: 14-29, 2003 (Parte II).
11. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, y col. *Estimates of optimal vitamin D status*. Osteoporos Int 16: 713-6, 2005.
12. Plantalech L. *Tratamiento de la osteoporosis: novedades*. Actual Osteol, en prensa.
13. Plantalech L, Oliveri B, Salerni H, Pozzo MJ, y col. *Hipovitaminosis D en adultos mayores habitados de Buenos Aires*. Actual Osteol 1: 47-54, 2005.
14. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, y col. *Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires*. Medicina (Buenos Aires) 57: 29-35, 1997.
15. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, y col. *High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina*. Eur J Clin Nutr 58: 337-42, 2004.
16. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, y col. *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures*. N Engl J Med 354: 669-83, 2006.
17. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. *Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women*. Arch Intern Med 166: 869-75, 2006.
18. Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, y col. *Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial*. Comunicación a la 28^a Reunión Anual de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR); Filadelfia, 2006 (resumen 1225).
19. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 293: 2257-64, 2005.
20. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. *Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials*. J Clin Endocrinol Metab 2007 [e-pub ahead of print; doi:10.1210/jc.2006-1404].
21. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina D, Negri A, Sánchez A. *Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2004. Consenso de la Sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Rev Arg Osteol 3(3): 4-15, 2004. Disponible en <http://www.aaomm.org.ar>
22. Siris ES, Chen YT, Abbot TA, y col. *Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures*. Ann Intern Med 164: 1108-12, 2004.

23. Naessen T, Lindmark B, Lagerstrom C, y col. *Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance*. Menopause 14: 14-9, 2007.
24. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, y col. *Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial*. J Bone Miner Res 18: 343-51, 2003.
25. Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, y col. *Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall*. Age Ageing 33: 589-95, 2004.
26. Gallagher JC, Fowler SE, Dekker JR, Sherman SS. *Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss*. J Clin Endocrinol Metab 86: 3618-28, 2001.
27. Gallagher JC. *The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests*. J Steroid Biochem Mol Biol 89: 497-501, 2004.
28. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, y col. *Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of 500 mg daily*. J Am Geriatr Soc 52: 230-6, 2004.
29. Birge SJ. *Nonvertebral "osteoporotic" fractures: a brain disease or bone disease?* (Editorial). Menopause 14: 1-2, 2007.
30. Poole KES, Compston JE. *Osteoporosis and its management*. Brit Med J 333: 1251-6, 2006.

LO BUENO DE ESTAR ENFERMO

El mal que aqueja a un amigo me ha hecho comprender que cuando estamos enfermos es cuando mejores somos. Pues ¿hay algún enfermo que esté corroído por la avaricia o por la lujuria? Ya no es esclavo del amor, ya no ambiciona los honores, desdeña las riquezas y se contenta con la fortuna que tiene, por pequeña que sea, convencido de que tendrá que abandonarla. Es entonces cuando recuerda que existen dioses y que él es mortal, por lo que no siente envidia, ni admiración, ni menosprecio por nadie. No siente interés ni gusto por las habladurías; sólo los baños y las fuentes avivan sus pensamientos. El objeto de sus anhelos, el fin de sus deseos es que si consigue sanar, promete consagrarse a una vida placentera y ociosa, es decir, inocente y feliz. Este hecho nos proporciona a ti y a mí un ejemplo breve de aquello que los filósofos intentan enseñar mediante largos discursos y tediosos tratados: que mientras gozamos de buena salud deberíamos llevar una vida como la que nos prometemos adoptar cuando estamos enfermos.

PLINIO EL JOVEN (62-113 D.C.)