

## Patología de la mineralización ósea (y II): osteoporosis

Paradiñeiro Somoza A, Valero Crespo LM

Centro de Salud de Ausejo-Murillo de Río Leza. La Rioja

La osteoporosis es una situación caracterizada por una excesiva disminución de la masa ósea, que predispone a sufrir fracturas de forma espontánea o ante la actuación de fuerzas y traumatismos que en condiciones normales no tendrían esta consecuencia.

Histológicamente el hueso osteoporótico presenta una estructura en su corteza y en las trabéculas caracterizada por un descenso de la matriz proteica y del componente mineral. En la osteoporosis hay una pérdida de masa ósea que afecta a la totalidad de sus componentes.

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) se correlaciona con el riesgo de sufrir fracturas, pero no es el único factor: además de la densidad del hueso, influye también su composición y su estructura, lo que ha llevado a introducir en la terminología de la clínica el ambiguo concepto de "calidad ósea".

La pérdida de masa ósea es un fenómeno fisiológico asociado a la edad, que comienza alrededor de los cuarenta años en las mujeres, se relaciona con el climaterio y se produce de forma más acelerada en los primeros años posteriores a la menopausia. En los varones suele comenzar una década más tarde y evoluciona más lentamente desde su inicio. Posteriormente, en edades más avanzadas el ritmo de descenso de la DMO es similar en los hombres y en las mujeres.

Si el descenso de la densidad del hueso y la pérdida de calidad del mismo es algo que ocurre de forma normal durante el proceso de envejecimiento, difícilmente puede ser considerado como una "enfermedad": sólo alcanza esta categoría cuando va asociado a la producción de fracturas "patológicas", es decir, de fracturas que no deberían haberse producido en esas circunstancias; y ahora que disponemos de técnicas

para medir la DMO, cuando esta pérdida sobrepasa unos límites que han sido considerados como fisiológicos por la OMS.

Concretamente definimos a la osteoporosis como situación en la cual la densidad de la masa ósea de un individuo está 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de la población adulta joven que le sirve de referencia.

La osteoporosis es una entidad multifactorial, que parte como muchos otros procesos de una predisposición individual sobre la que actúan factores externos que modulan la expresión del genoma y condicionan el "pico de masa ósea" en la edad adulta. El máximo de DMO alcanzada constituye el punto de partida desde el que se iniciará el declive a lo largo de los siguientes años; por tanto, cuanto mayor sea, menores son las posibilidades de desarrollar la enfermedad osteoporótica.

Entre los múltiples factores que se ven involucrados, podemos considerar los siguientes:

- El sexo femenino.
- La raza. La masa ósea es mayor en los individuos de raza negra que en los europeos y en los asiáticos.
- Factores individuales hereditarios (carga genética familiar).
- El consumo de alcohol. Un consumo moderado de alrededor de 20 gramos al día puede resultar beneficioso; por encima de 60 gramos favorece la aparición de osteoporosis.
- El tabaquismo.
- El sedentarismo. El ejercicio físico resulta beneficioso para alcanzar y posteriormente mantener una buena cantidad y calidad de hueso. No obstante, en la mujer los deportes que exigen grandes esfuerzos resultan un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Esta paradoja parece deberse a que el sobreesfuerzo mantenido durante años induce una situación de hipostrogenismo.

- La baja exposición solar, debido a que puede producir una situación de hipovitaminosis D.

- La menopausia precoz en las mujeres y el hipogonadismo en el varón.

- La delgadez, sobre todo si alcanza valores extremos. El bajo peso condiciona una disminución de la carga necesaria para la buena calcificación del hueso, provoca una menor producción de estrógenos, disminuye los depósitos de vitamina D, que es una sustancia liposoluble, y puede condicionar una menor disponibilidad de material proteico necesario para la síntesis de la matriz ósea.

- El consumo de café. Se ha estimado que la ingestión de más de tres tazas de café diarias supone una situación de mayor riesgo.

- El hipertiroidismo.

- El hipercortisolismo. El más frecuente de origen iatrogénico.

- El hiperparatiroidismo.

- Los tratamientos con fármacos antiepilépticos.

Todos los factores que conducen a la enfermedad osteoporótica, cualesquiera que sean los mecanismos íntimos que lleven aparejados, actúan a través de una alteración en el remodelado óseo: un incremento de la reabsorción ósea, una disminución de la formación de hueso nuevo o la asociación de ambos.

## DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de la existencia de una baja densidad de masa ósea y de las complicaciones asociadas a la misma (fisuras, fracturas y aplastamientos óseos de origen osteoporótico). La técnica que proporciona resultados más exactos es la biopsia ósea junto con los estudios histomorfométricos que permite realizar; no obstante, y dado que se trata de un procedimiento invasivo, molesto para el paciente y con complicaciones que pueden llegar a ser importantes, en la práctica médica habitual se utiliza con poca frecuencia.

Habitualmente, para llegar al diagnóstico se utilizan métodos incruentos como la radiología, la densitometría ósea y la tomografía axial computerizada.

Clínicamente cursa sin síntomas hasta que aparecen complicaciones, que se traducen en dolor, deformidades y pérdida de talla.

## RADIOGRAFÍA ÓSEA SIMPLE

Es la primera técnica no invasiva utilizada para el diagnóstico de la osteoporosis. En la actualidad ha sido desplazada por la densitometría, ya que la primera sólo proporciona un diagnóstico de sospecha meramente subjetivo. Esto es debido a su incapacidad para cuantificar la densidad del hueso estudiado. Las imágenes radiográficas de un enfermo osteoporótico se caracterizan por una radiotransparencia aumentada y un adelgazamiento de la cortical; pero para que pueda ser percibido por el observador, se considera que es necesaria una pérdida de masa superior a 30%, y por otra parte hay numerosos factores que pueden interferir con la calidad de la imagen, como el voltaje utilizado, el volumen de las partes blandas del paciente, la sensibilidad de la placa y la técnica de revelado.

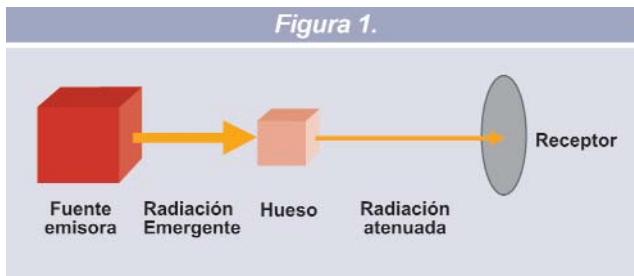
En lo que conserva un importante papel es en el diagnóstico de las complicaciones de la enfermedad osteoporótica: fisuras, fracturas y aplastamientos vertebrales; aumento de la cifosis y lordosis de la columna, espondilolisis y espondilolistesis; fracturas de Colles y de cadera...

## DENSITOMETRÍA ÓSEA

Es la medida indirecta de la DMO utilizando una fuente de energía conocida, parte de la cual es absorbida por el hueso al que atraviesa y produce una atenuación de la misma. La energía que emerge de la zona estudiada es recogida por un equipo detector; a partir del grado de atenuación producido se calcula automáticamente la masa ósea (*figura 1*).

Se basa en los trabajos de Sorensen y Cameron, realizados en los años 60 del siglo XX, quienes utilizaron una pastilla de un isótopo radiactivo productor de

Figura 1.



rayos gamma de una única longitud de onda. La fuente emisora se desplazaba sobre la zona estudiada y su radiación era recogida por un receptor cuyos movimientos estaban sincronizados con los del emisor. Conociendo el coeficiente de atenuación del material óseo se podía calcular la densidad mineral. Esta técnica densitométrica conocida con las siglas SPA (absorciometría de fotón simple) presentaba los inconvenientes de tener que trabajar con material radiactivo y que la energía emitida iba disminuyendo según se desintegraba la pastilla, lo cual obligaba a cambiarla con frecuencia; de no hacerlo así, los resultados variaban en función de la cantidad de radiación emitida. Por otra parte, no es capaz de discriminar entre la atenuación producida por el propio hueso y la producida por los tejidos blandos que lo rodean; por eso sólo es aplicable al estudio de zonas periféricas donde el grosor de las partes blandas es muy pequeño.

Estos problemas fueron resueltos sustituyendo la fuente de rayos gamma por un emisor de rayos X, cuya intensidad es homogénea durante toda la vida útil del aparato. La interferencia producida por los tejidos blandos se solucionó utilizando emisores que producen una radiación con doble longitud de onda; de esta forma, el receptor dotado de un sistema informático puede distinguir entre la atenuación que corresponde a los tejidos blandos y la correspondiente al tejido óseo. Esta técnica es la absorciometría de doble emisión de rayos X (DXA o DEXA). En la actualidad es la única universalmente aceptada para el diagnóstico densitométrico de la osteoporosis y la que utilizó la OMS en 1994 para definir a ésta como "la disminución de la masa ósea por encima de 2,5 desviaciones estándar de la media de una población joven".

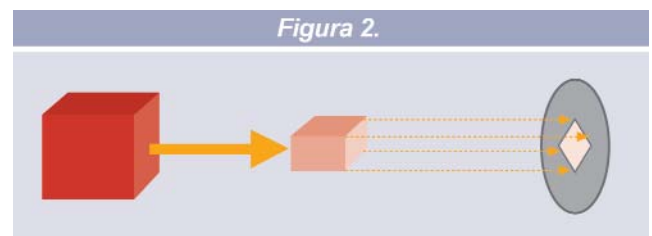
En realidad, lo que mide la DXA no es una densidad en sentido estricto, es decir, masa/volumen ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ), sino una "pseudodensidad" que resulta de proyectar la masa de un hueso tridimensional sobre un receptor plano: masa/superficie ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) (figura 2).

Las mediciones obtenidas mediante DXA pueden expresarse en forma de valores absolutos o mediante parámetros de dispersión con respecto a la media aritmética. En la práctica éstos son los que más se utilizan porque proporcionan una rápida idea de la magnitud del problema. Habitualmente se manejan dos valores:

- T-Score. Mide el número de desviaciones estándar que presenta la densidad ósea del individuo estudiado con respecto de la media aritmética de la DMO de una población joven que se toma como referencia; es decir, con relación a quienes han adquirido y todavía mantienen el "pico de masa ósea". Valora la gravedad de la pérdida de masa ósea: independientemente de cuál sea la edad del paciente, se asume que a igual valor de T-Score el riesgo de fractura es el mismo. Éste ha sido el parámetro utilizado por la OMS para definir a la enfermedad con criterios densitométricos. Según éstos, se define como hueso normal aquél cuyo T-Score es superior a  $-1$  DE. Situaciones con cifras entre  $-1$  DE y  $-2,5$  DE se conocen como osteopenia y por debajo de  $-2,5$  DE se habla de osteoporosis. Osteoporosis grave o establecida, es la que cursa con un T-Score menor de  $-2,5$  DE y presenta una o más fracturas osteoporóticas. De forma aproximada, por cada incremento de  $-1$  DE de T-Score que presenta el hueso estudiado, el riesgo relativo de fractura se duplica.

- Z-Score. Mide la diferencia en DE del sujeto estudiado con respecto a los individuos de su misma edad. No define tanto el riesgo de fractura, como el pronóstico a largo plazo. Una persona con un Z-Score bajo, sobre

Figura 2.



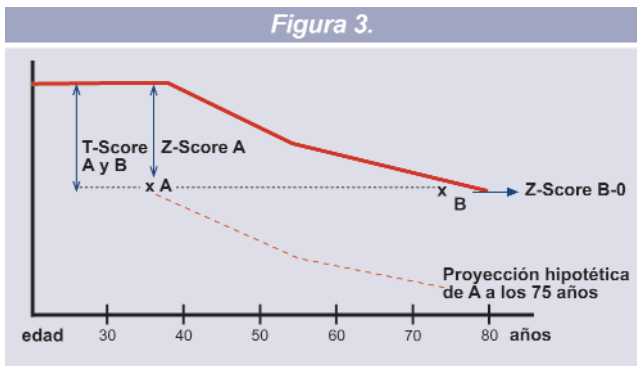
todo si se trata de una persona joven, tiene en principio peor pronóstico que otra que presenta un Z-Score adecuado a su edad (figura 3).

Desde un punto de vista conceptual, la osteoporosis es una enfermedad general que afecta a todo el esqueleto, pero en la práctica nos encontramos con que la desmineralización no es uniforme y suele afectar más a unas zonas que a otras. Por eso interesa medir la DMO en lugares en los que las fracturas son más problemáticas y revisten mayor importancia: la columna vertebral y la cadera.

En las mujeres la desmineralización suele ser más precoz en la columna y la afectación de la cadera aparece en las de mayor edad, generalmente por encima de los sesenta y cinco años. La medida de la DMO en las vértebras torácicas se ve distorsionada por la proximidad de las costillas y por el esternón; por eso la densitometría se realiza en la columna lumbar. Para ello se utilizan la L2, L3 y L4. La L1 generalmente se desestima debido a la proximidad de las costillas y a la presencia ocasional de elementos supernumerarios; en la L5 suelen darse con frecuencia sacralizaciones que también pueden afectar a los resultados.

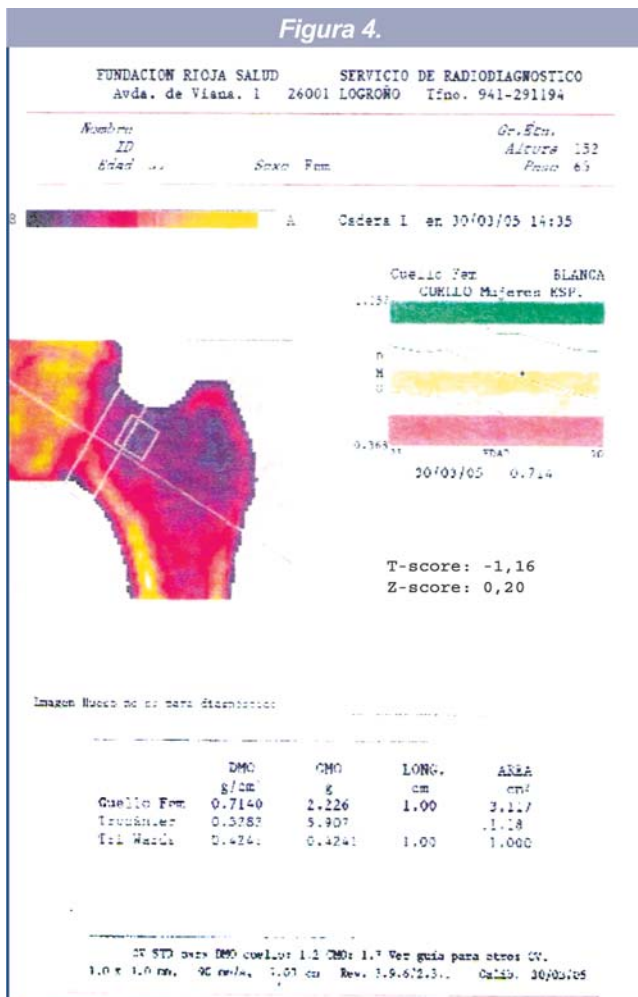
La DMO del fémur se mide en tres regiones: el trocánter mayor, el cuello femoral y el triángulo de Ward. Éste último no es una región anatómica concreta: se denomina así a la zona de menor densidad de la cadera. Su localización puede variar ligeramente de

Figura 3.



En el gráfico puede apreciarse que el sujeto A, menor de 40 años, tiene un T-Score igual que el del sujeto B de 75 años, por lo tanto el mismo riesgo de fractura; \*sin embargo, el Z-Score de B es el normal para su edad. El pronóstico de A es peor

Figura 4.



DEXA del cuello femoral de una mujer de 65 años. Puede observarse que presenta un Z-Score 0,20; por lo tanto discretamente mayor que la media de las mujeres de su edad. Sin embargo, según los criterios de la OMS tiene una leve osteopenia ya que su T-Score es de -1,16. Asumiendo que el riesgo de fractura se duplica por cada bajada de una DE, esta paciente presenta al menos el doble que la media de las mujeres jóvenes

unos individuos a otros y viene definida por el "software" del densitómetro (figura 4). De las tres zonas que habitualmente se miden en el fémur, la que mejor se correlaciona con el riesgo de sufrir una fractura es la DMO del cuello.

Hay varios factores que pueden interferir en la realización de una densitometría y distorsionar los resultados:

- La presencia de osteofitos.
- Las escoliosis graves.

- La presencia de material protésico.
- Los aplastamientos que producen compactaciones vertebrales.
- Las calcificaciones aórticas.

## DENSITOMETRÍA POR ULTRASONIDOS

Presenta la ventaja de resultar barata, no radiar al paciente y ser realizada con aparatos portátiles ideales para su uso en una consulta. Sus fundamentos teóricos se basan en la capacidad que tiene un sólido interpuesto de atenuar la intensidad del sonido. Partiendo de este principio, se puede calcular la densidad del hueso mediante un parámetro conocido como "broad-band ultrasonic attenuation" (BUA). También se puede deducir la DMO midiendo la velocidad del sonido (VDS), u obtener un índice que combina los dos anteriores (QUI) y que evalúa aspectos como la elasticidad del hueso.

Entre sus inconvenientes está el hecho de que todavía no se ha establecido una buena correlación entre los parámetros obtenidos y la existencia de enfermedad osteoporótica. Sus medidas tienen menor grado de precisión que la DEXA, por lo que no resulta adecuada para monitorizar los resultados de un tratamiento. Se realiza en huesos periféricos (generalmente el calcáneo).

A pesar de todo, dada la rapidez con la que se desarrollan las técnicas de ultrasonidos, es posible que en un futuro próximo se puedan solucionar estos inconvenientes, en cuyo caso la densitometría por ultrasonidos se convertirá en la técnica ideal para su uso clínico, con la ventaja añadida de ser capaz de obtener un valor (el QUI), que hoy por hoy es el único que de forma incruenta puede objetivar de alguna manera ese oscuro concepto conocido como "calidad ósea".

## TOMOGRFÍA COMPUTERIZADA CUANTITATIVA (QTC)

Es la única técnica densitométrica capaz de obtener una densidad real del hueso: masa/volumen (g/cm<sup>3</sup>). También puede diferenciar entre hueso cortical y hueso trabecular, pero es poco utilizada debido

a su alto coste, al importante grado de irradiación que produce y a que su capacidad para predecir el riesgo de fractura no es superior a la de la DEXA.

## TRATAMIENTO

Las líneas básicas del tratamiento de la osteoporosis, al menos en lo que se refiere a las medidas higiénico-dietéticas, coinciden plenamente con su prevención.

## MEDIDAS GENERALES

En primer lugar se trata de conseguir y mantener un buen "pico de masa ósea"; para eso es fundamental aportar desde los primeros años de vida hasta las edades más avanzadas una adecuada nutrición, y muy especialmente en lo que se refiere a los elementos que tienen mayor importancia en la formación del hueso:

- Hay que conseguir mantener un peso adecuado. La obesidad tiene un efecto negativo sobre el sistema musculoesquelético, en especial sobre la dinámica articular, además de sus efectos perjudiciales sobre la salud general. Pero el bajo peso incide negativamente sobre la carga, que es necesaria para una buena osificación y disminuye las reservas de vitamina D, que, por tratarse de una sustancia liposoluble, se almacena en el panículo adiposo. Por otra parte, en la mujer postmenopáusica el tejido graso y la glándula suprarrenal suplen parcialmente la síntesis de estrógenos que durante la edad fértil corresponde al ovario.

- Las proteínas son el componente fundamental de la matriz ósea sobre la que se depositan las sales minerales. Un aporte proteico adecuado es imprescindible para una buena salud del tejido óseo, pero las ingestas que sobrepasan 1,5 g diarios de proteínas por Kg de peso corporal aumentan la calciuria y dificultan la correcta mineralización. Lo mismo puede decirse del consumo excesivo de sodio y de fosfatos.

- Es necesaria una buena exposición solar para promover la síntesis de vitamina D, pero evitando las insolaciones excesivas que puedan tener efectos carcinogénicos cutáneos.

- Los ejercicios moderados, sobre todo los que implican cargas óseas (la natación no parece tener ningún efecto sobre la masa ósea, ya que se realiza en condiciones de ingravidez), ayudan a incrementar la DMO. En la mujer, como ya se ha comentado, los deportes de alta competición pueden producir hipoestrogenismo.

- Deben evitarse el tabaquismo y el excesivo consumo de alcohol y de caféina. Por el contrario, el té parece ser beneficioso: los potenciales efectos negativos de la teína son compensados por su riqueza en isoflavonas.

- Especialmente importante es un aporte suficiente de calcio y vitamina D. Se considera que durante la infancia y la edad adulta es necesaria una ingestión de 1.000 mg de calcio diario; en la adolescencia en ambos sexos; en las mujeres embarazadas y lactantes, en las postmenopáusicas y a partir de los 65 años también en los varones, la ración diaria de calcio debe incrementarse hasta los 1.500 mg. Los alimentos que aportan mayor cantidad de este elemento a la dieta son los lácteos. Un litro de leche contiene alrededor de 1.200-1.300 mg. Un gramo de calcio al día se consigue con aproximadamente 800 ml de leche o el equivalente en sus derivados. Los 1.500 mg/día se encuentran en 1,2 litros de leche. La mayoría de los lácteos que se comercializan en la actualidad aporta información en el envase sobre su contenido nutricional. En el caso de que existan dislipemias, el aporte debe hacerse a partir de productos desnatados o de otros alimentos como el pescado, los cereales, las legumbres y los vegetales de hoja verde; pero hay que tener en cuenta que el calcio contenido en los alimentos vegetales tiene una baja biodisponibilidad, pues la existencia en estos productos de fitatos y oxalatos dificulta su absorción. Durante la infancia y la edad adulta, el aporte de vitamina D en la dieta debe llegar al menos a las 400 UI diarias; en las postmenopáusicas y en los varones de más de sesenta y cinco años se deben alcanzar las 800 UI por día. Cuando no es posible garantizar estos aportes mínimos o existe una enfermedad osteoporótica, a veces se hace necesario administrar suplementos farmacológicos: la mayoría se presenta en comprimidos que tienen un contenido

de 500-600 mg de calcio elemento, solo o con 400 UI de vitamina D; o en sobres de 1.000-1.200 mg de calcio, que pueden acompañarse de 800 UI de vitamina D. Al administrar estos suplementos a enfermos osteoporóticos o de forma profiláctica, hay que tener en cuenta que no suelen hacerse encuestas alimentarias ni titulaciones de vitamina D a los pacientes, y que no todos son deficitarios en esta sustancia. Dado que muchos de estos tratamientos se prolongan durante décadas, pasados los primeros meses y tras asegurar la repleción de los depósitos, parecen más seguras dosis de 400 UI que las habituales de 800, muchas veces empleadas indefinidamente y sin control.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hasta hace poco tiempo, y aunque utilizando diferentes dianas y vías metabólicas, todos actuaban deprimiendo la función del osteoclasto y dificultando la reabsorción ósea; de esta manera se inclinaba la balanza hacia los procesos de formación del hueso y se podía detener e incluso revertir la pérdida de masa ósea. A este grupo de fármacos se les conoce genéricamente como "antirresortivos".

Recientemente, han aparecido dos nuevos fármacos: la teriparatida y el ranelato de estroncio, que promueven activamente la formación de hueso nuevo: son los denominados fármacos osteoformadores. Están empezando a utilizarse en procesos graves que no responden a los anteriores, o en caso de contraindicación para el uso de éstos. Queda por dilucidar si la asociación de antirresortivos y osteoformadores puede ser una opción válida.

## CALCITONINA

La calcitonina es una hormona polipeptídica segregada por las células parafoliculares del tiroides. Tiene efecto hipocalcemiante porque actúa inhibiendo la acción de los osteoclastos (efecto antirresortivo), promueve débilmente la actividad de los osteoblastos y disminuye la reabsorción de calcio y fósforo en el riñón. Se utiliza la calcitonina de salmón debido a que su actividad es 40-50 veces más intensa que la humana.

Fue el primer producto con una eficacia demostrada en el tratamiento de la osteoporosis y también se utiliza en el dolor óseo de origen neoplásico, en el tratamiento de las hipercalcemias de distintos orígenes y en la enfermedad de Paget del hueso.

Actualmente su uso en el tratamiento de la osteoporosis ha disminuido debido a la aparición de fármacos de administración más cómoda y mayor eficacia. Sigue siendo útil como coadyuvante en las fracturas osteoporóticas recientes debido a su efecto analgésico (de mecanismo no bien conocido) y en pacientes que no toleran otros productos o presentan contraindicaciones para su utilización.

Debe administrarse siempre con aporte suplementario de calcio y vitamina D, que conviene que el paciente tome separado de la calcitonina entre dos y cuatro horas posteriores, buscando el pico máximo de actuación de la hormona. De esta forma se evita que la hipocalcemia inducida por ella pueda activar la secreción de parathormona.

Se presenta en ampollas con 100 UI dispuestas para su administración por vía IM o SC.

Entre sus efectos secundarios está la producción de náuseas y vómitos, sobre todo al principio del tratamiento, las crisis de rubor y las reacciones de hipersensibilidad; por ello es aconsejable comenzar con una dosis de prueba de 1 UI y posteriormente alcanzar la dosis terapéutica progresivamente en varios días.

Un fenómeno asociado al tratamiento con calcitonina es la aparición de resistencia al tratamiento que puede ser mediada por anticuerpos. Para disminuir la frecuencia de aparición de este fenómeno es conveniente recurrir a la terapia cíclica, intercalando periodos de descanso.

Más cómodo para el paciente, con menor incidencia e intensidad de efectos secundarios, es la administración de esta hormona en preparados de 200 UI por vía nasal. En este caso conviene alternar diariamente la fosa nasal utilizada para disminuir la rinopatía seca que esta forma de administración puede originar. Debe tenerse en cuenta que en pacientes afectados de rinitis la absorción puede ser mayor de

lo esperado a través de una mucosa nasal inflamada, y, por lo tanto, también pueden aumentar los efectos secundarios.

## BISFOSFONATOS

Son fármacos con una composición química análoga al pirofosfato. Se comportan como potentes antirresortivos, pues deprimen la función de los osteoclastos por diversos mecanismos que resultan complementarios entre sí. Algunos de ellos no se conocen en su totalidad, pero se considera que sus dos acciones más importantes son:

- Disminuir la diferenciación de las células progenitoras de los osteoclastos a osteoclastos maduros.
- Incrementar la apoptosis de los osteoclastos y acortar su vida media. Esta acción es realizada mediante inhibición de la enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa, que resulta esencial para la síntesis de la membrana citoplasmática de estas células.

En la actualidad son los productos más utilizados, los que cuentan con mayor experiencia y de cuya capacidad para disminuir el número de fracturas se tienen más datos objetivos. Los múltiples ensayos clínicos realizados frente a placebo han demostrado una importante disminución del número de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluidas las de cadera. Por eso se dice que constituyen el "patrón oro" del tratamiento de la osteoporosis. En el estado actual de nuestros conocimientos, y debido a la gravedad que pueden alcanzar las fracturas osteoporóticas, probablemente los estudios clínicos que se realicen con las nuevas sustancias que vayan apareciendo deban hacerse comparándose con estos productos y no con placebo.

El primero utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue el etidronato, pero pronto se vio que daba lugar a la producción de hueso de mala calidad, debido a que no sólo se comportaba como antirresortivo, sino que interfería con la mineralización del hueso recién formado. Para evitar este efecto, se propusieron pautas de tratamiento intermitente y de duración limitada. A pesar de todo, se ha demostrado que el etidronato es capaz de prevenir las fracturas vertebrales pero no las de cadera; algún estudio clínico parece

demostrar que incluso puede incrementarlas. Actualmente casi no se emplea.

Dentro de este grupo terapéutico las sustancias más utilizadas y con las que más experiencia se cuenta son dos bifosfonatos nitrogenados (también denominados bifosfonatos aminados): alendronato y risedronato.

El alendronato se utiliza para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, a dosis diaria de 10 mg o semanal de 70 mg, con una eficacia clínica similar. También se ha autorizado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides (se considera población de riesgo a la que sigue un tratamiento prolongado con corticoides a dosis igual o superior a 7,5 mg diarios de prednisona o equivalente).

El risedronato se utiliza en la osteoporosis a dosis diaria de 5 mg o semanal de 35 mg. También ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Paget a dosis de 30 mg diarios.

La absorción de los bifosfonatos se ve interferida por los alimentos, los antiácidos, las sales de calcio, de magnesio y de hierro. En general son bien tolerados; los efectos secundarios más frecuentes son los que afectan a la esfera digestiva, y dentro de ellos el reflujo gastroesofágico y las esofagitis, que en algunos casos pueden derivar a lesiones graves. Debido a estos problemas, la forma más adecuada de administración es por la mañana en ayunas, al menos media hora antes de tomar cualquier alimento y evitando volver a acostarse. En las situaciones de hipocalcemia, ésta debe ser corregida antes de iniciar un tratamiento con estos productos.

Otros bifosfonatos, como clodronato, zoledronato e ibandronato, se utilizan preferentemente en el campo de la Oncología para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y de las metástasis osteolíticas. Recientemente se ha propuesto al ibandronato como terapia de la osteoporosis con dosis orales administradas de forma mensual, y el zoledronato para infusión intravenosa una vez al año.

## RALOXIFENO

Se trata de un fármaco perteneciente al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de los

estrógenos (SERM), al igual que clomifeno y tamoxifeno. Todos son agonistas parciales de los estrógenos; dependiendo de los receptores que posea el tejido sobre el que actúan, se comportan como agonistas o como antagonistas.

Raloxifeno actúa como agonista de los estrógenos sobre el hueso. Presenta un efecto antirresortivo, disminuye la calciuria y mejora la DMO, por lo que resulta útil en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. También tiene efecto estrogénico sobre el metabolismo del colesterol: disminuye la cifra de colesterol total en sangre, desciende la fracción LDL y tiene un efecto neutro sobre la HDL.

Por el contrario tiene un efecto antagonista de los estrógenos sobre el útero y la mama, por lo que puede resultar útil para la prevención del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. De hecho los resultados de alguno estudio apuntan en esta dirección.

En 1999 comenzó el estudio STAR, en el que se comparaban los efectos de tamoxifeno y raloxifeno en la prevención del cáncer de mama. Con la participación de casi 20.000 mujeres, es uno de los mayores ensayos clínicos realizados hasta ahora sobre la prevención del cáncer de mama. Dicho estudio concluye que raloxifeno iguala a tamoxifeno en la reducción del riesgo del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo, aunque con menores efectos secundarios. Los investigadores informaron de que ambos medicamentos reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo en cerca del 50%. Las mujeres que tomaron raloxifeno tenían un 36% menos de cánceres de útero y un 29% menos de episodios tromboembólicos que las que tomaron tamoxifeno. El riesgo de accidente cerebrovascular, ataque cardíaco y fractura fue similar en ambos grupos. El estudio también halló que raloxifeno no aumentó el riesgo de desarrollar cataratas, a diferencia de tamoxifeno.

El estudio MORE ("The Multiple Outcomes of Raloxifene") ha demostrado una reducción estadísticamente significativa de las fracturas vertebrales y, dentro del grupo de las no vertebrales, de las de tobillo. No ha podido demostrar una disminución del número de fracturas de cadera a pesar de que produce un aumento



de la DMO en esta zona. Al igual que ocurre con otros fármacos, puede ser debido a que siendo la fractura de cadera un acontecimiento menos frecuente que la fractura vertebral y que aparece en edades más avanzadas, el diseño del estudio MORE quizá no resultaba adecuado para poner de manifiesto esta circunstancia. Por otra parte, por razones éticas, al grupo de mujeres tratadas con placebo se administraba tratamiento con un antirresortivo si se observaba una excesiva pérdida de masa ósea, con lo que el número de fracturas de cadera de los controles del grupo placebo probablemente ha sido menor de lo que hubiera sido si se les hubiese dejado mantener su evolución espontánea.

No existe contraindicación si fuese necesario para asociarlo con calcitonina o con bifosfonatos. Aunque en este último caso no existen ensayos clínicos que avalen esta asociación, los hay que demuestran que la utilización conjunta de estrógenos y bifosfonatos produce mayor incremento de la masa ósea que la suma de sus efectos por separado.

El descenso de la incidencia de las fracturas vertebrales ha sido mayor de lo que cabía esperar en relación con el incremento de la DMO, lo que hace pensar que, además de aumentar ésta, mejora la calidad del hueso.

Se presenta en comprimidos de 60 mg de hidrocloreuro de raloxifeno que pueden ser administrados en cualquier momento del día, ya que su absorción no se ve interferida por los alimentos ni por los antiácidos. Por el contrario, no debe ser ingerido con colestiramina, ya que esta sustancia disminuye su biodisponibilidad. Se contraindica su uso en pacientes con insuficiencia hepática y deben vigilarse los parámetros de control de coagulación en pacientes que además estén tratados con cumarínicos.

Entre sus efectos secundarios están los sofocos que aparecen sobre todo al principio del tratamiento, el aumento de los triglicéridos y de la incidencia de pólipos endometriales. Su efecto secundario más grave es el incremento del riesgo de tromboembolismo venoso, por lo que se contraindica su uso en pacientes que hayan tenido un episodio previo y si existen factores que

puedan favorecer su aparición, como los estados de hipercoagulabilidad o las varices. Si hay troncos varicosos gruesos es preferible comprobar previamente el estado del sistema venoso profundo mediante eco-doppler.

#### TERIPARATIDA

Es una proteína de 34 aminoácidos obtenida mediante recombinación genética, cuya secuencia es idéntica a la fracción terminal de la parathormona humana y constituye su parte biológicamente activa; por tanto, sus acciones son idénticas a las de la hormona natural. Fisiológicamente sabemos que la parathormona tiene actividad hipercalcemiente y actúa promoviendo la acción de los osteoclastos y produciendo incremento de la reabsorción ósea; su efecto, por tanto, es osteolítico. En principio parece un contrasentido utilizarla para el tratamiento de la osteoporosis. No obstante, experimentalmente se ha observado que esta actividad destructora de tejido óseo sólo aparece cuando sus niveles se mantienen en el tiempo; administrada de forma intermitente produce activación de los osteoblastos, pero no promueve la actividad osteoclástica: utilizada así, se comporta como un importante osteoformador.

Farmacológicamente es un efectivo promotor de la formación de hueso a través de la diferenciación y de la activación de los osteoblastos; también contribuye a aumentar la duración de su ciclo vital al inhibir su apoptosis.

En la primera semana de tratamiento el número de osteoblastos se incrementa en un 1.000%.

Se ha comercializado en solución inyectable para administrar 20 mg diarios por vía subcutánea en una sola dosis. Se absorbe rápidamente y alcanza su concentración máxima a los treinta minutos. A las tres horas sus niveles plasmáticos son ya indetectables. Esta forma de tratamiento consigue picos pulsátiles del producto, lo que impide que puedan manifestarse sus acciones sobre los osteoclastos.

Tan peculiar fenómeno parece estar mediado por la activación del sistema *RANK/RANK-L/osteoprotegerina*: en una primera fase la parathormona actúa sobre los

osteoblastos, activa los genes responsables de sus acciones específicas y segrega osteoprotegerina; cuando su acción se mantiene en el tiempo, este mecanismo se bloquea y se produce la síntesis de RANK-L que se acopla con los receptores RANK de los osteoclastos y los activa.

Esta acción promotora de la neoformación ósea se manifiesta tanto sobre el hueso en reposo como sobre las cavidades de reabsorción. La consecuencia es que la teriparatida aumenta en gran medida el grosor de las trabéculas, que vuelven a interconectarse entre ellas. Por otra parte, no inhibe la reabsorción ósea sino que incluso puede incrementarse ligeramente, posiblemente por un mecanismo reactivo. De esta forma se realiza un adecuado recambio del tejido óseo antiguo por tejido nuevo, con lo que se asegura una buena calidad ósea.

Es evidente que el fin último de todo tratamiento frente a la osteoporosis no pretende incrementar sólo la DMO sino evitar las complicaciones de la enfermedad. El ensayo FPT realizado de forma multicéntrica incluyó 1.637 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis grave. Divididas en dos grupos uniformes, se comparó en ellas la administración de calcio, vitamina D y placebo frente a calcio, vitamina D y teriparatida. Al final del tratamiento el riesgo relativo de sufrir una nueva fractura disminuyó en un 65% en las que recibieron teriparatida. Dieciocho meses después de haberse suspendido su administración, el riesgo de aparición de nuevas fracturas seguía siendo más bajo en el grupo tratado que en el grupo que recibió placebo.

Entre los inconvenientes de la administración de teriparatida está su elevado coste, su administración por vía parenteral y el desconocimiento a largo plazo de sus potenciales efectos adversos. En experiencias de laboratorio se ha observado la aparición de mayor incidencia de osteosarcomas en ratas tratadas, pero no parece que este hallazgo pueda extrapolarse a nuestra especie. En primer lugar, el hueso de la rata tiene una estructura histológica y un metabolismo diferente del humano; la aparición de tumores se observó con dosis que producían un área bajo la curva tres veces superior a la que se observa en humanos con la

dosis de 20 mg/día y durante periodos de tiempo que comprenden el 70-90% de la vida total de una rata. Esta cifra supone una duración relativa 23 veces mayor que las pautas utilizadas en humanos. Por otra parte, este efecto carcinógeno no ha sido detectado en otras especies.

No obstante, actualmente sólo se autorizan tratamientos con una duración máxima de dos años (en Europa dieciocho meses), y su uso está contraindicado en pacientes que tienen incrementado el riesgo de tumores óseos: enfermedad de Paget, personas que han recibido radioterapia o con elevaciones de la fosfatasa alcalina de causa desconocida. Las contraindicaciones se amplían a pacientes con hipercalcemia previa, hiperparatiroidismo, urolitiasis cálcica e insuficiencia renal grave. También debe usarse con precaución en cardiopatas digitalizados, ya que la hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de estos fármacos. Las elevaciones del calcio sérico son frecuentes, pero rara vez alcanzan valores patológicos y desaparecen entre las 16 y 24 horas de la administración del producto. Este efecto puede paliarse disminuyendo la dosis de los suplementos cálcicos y de vitamina D.

No existen ensayos clínicos que aconsejen la utilización conjunta de la teriparatida y productos antirresorptivos. Mientras no se disponga de mayor información, lo correcto en pacientes previamente tratados es retirar éstos al iniciar la terapia con la hormona y reanudar su administración una vez finalizado el ciclo.

#### RANELATO DE ESTRONCIO

Es un medicamento de reciente introducción que presenta un mecanismo de acción dual: por un lado incrementa la formación de hueso nuevo aumentando la actividad de los osteoblastos y por otro disminuye también la resorción ósea mediante el descenso de la acción de los osteoclastos.

Su utilidad en la prevención de las fracturas osteoporóticas ha quedado demostrada en dos ensayos clínicos frente a placebo planteados a tres años: el estudio SOTI y el TROPOS. En ellos se aprecia un importante descenso del número de fracturas vertebrales y también

de fracturas de cadera, aunque en este último caso no alcanza significación estadística, por lo que son necesarios nuevos ensayos que puedan corroborar este punto.

Su capacidad osteoformadora puede hacerlo especialmente útil en osteoporosis graves que no respondan a otros tratamientos. Frente a la teriparatida tiene la ventaja de que puede ser administrado por vía oral, así como su menor coste económico.

Entre sus inconvenientes hay que mencionar el hecho de la poca experiencia que sobre él se tiene en la actualidad, así como el desconocimiento de sus efectos a largo plazo. Su administración resulta incómoda porque la absorción se ve dificultada por los alimentos, el calcio y los antiácidos que contienen aluminio y magnesio. Esto hace que deba tomarse separado al menos dos horas de las comidas; quizá el mejor momento es después de la cena, al acostarse.

Si el paciente está en tratamiento con tetraciclinas o quinolonas, el ranelato de estroncio debe interrumpirse temporalmente mientras dure la toma de estos antibióticos. En 2007 se ha modificado la ficha técnica del producto para incluir en ella la posibilidad de aparición en pacientes tratados con este fármaco de síndrome de Stevens-Johnson y de síndrome DRESS (del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). El síndrome DRESS se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y compromiso orgánico (adenopatía, hepatitis, neuropatía intersticial, enfermedad pulmonar intersticial...). El tiempo de aparición fue normalmente de alrededor de 3-6 semanas.

Desde el punto de vista práctico quizá el mayor problema deriva de que invalida a la densitometría como método de monitorización de los tratamientos. Al ser el estroncio un metal con una masa atómica muy superior a la del calcio, su fijación en el hueso hace que la DMO medida con DXA aumente de forma independiente a que mejore o no el proceso osteoporótico.

De los efectos secundarios el más importante es el incremento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso, por lo que su uso está contraindicado en pacientes que tengan factores predisponentes o que hayan tenido algún proceso previo. También está contraindicado en

mujeres que no hayan alcanzado la menopausia, durante el embarazo, la lactancia y en enfermos osteoporóticos que tengan antecedentes de enfermedades convulsivas.

No existe experiencia sobre el beneficio que pueda aportar utilizado en combinación con otros productos.

Mientras no se cuente con más estudios que avalen la utilidad del ranelato de estroncio, su uso debería quedar limitado a pacientes en los que estén contraindicados medicamentos que cuenten con mayor experiencia o en osteoporosis que no hayan respondido a éstos.

Se presenta en forma de sobres de 2 gramos para utilizar diluidos en agua, en una toma única diaria.

## OTROS TRATAMIENTOS

Con posterioridad al estudio WHI, que tuvo que ser interrumpido al demostrar que la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y gestágenos en el climaterio presentaba un balance de riesgo-beneficio negativo, ya no podemos considerar a ésta como una posibilidad válida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. En todo caso, el efecto que presentan los estrógenos sobre la masa ósea debe ser contemplado como un beneficio adicional que reciben las mujeres que necesitan tratamiento hormonal por presentar un síndrome climatérico intenso. Mientras no contemos con estudios más amplios, la misma actitud debemos tener con respecto a la tibolona, interesante molécula que presenta en sí misma efectos estrogénicos, androgénicos y gestagénicos.

La observación de que las mujeres asiáticas, que tienen un pico de masa ósea similar al de las occidentales presentan menos sofocos durante la postmenopausia y luego tienen una incidencia de fracturas osteoporóticas más baja, hizo que se prestara especial atención a la dieta y en concreto a su alto contenido en soja. Esta leguminosa es especialmente rica en unas sustancias con capacidad para unirse a los receptores estrogénicos y estimularlos de forma parcial, por lo que se les ha denominado "fitoestrógenos". Entre ellos hay que considerar varios grupos: los lignanos, los cumestanos, las lactonas del ácido resorcílico y las isoflavonas. Estas últimas son las más potentes, en especial una

sustancia conocida como genisteína, cuya composición química es muy parecida a la del estradiol.

Los "fitoestrógenos" tienen una afinidad mayor por los receptores betaestrogénicos (que predominan en el sistema nervioso central, en el tracto urogenital -vejiga y vagina- y en el hueso) que por los receptores alfaestrogénicos (presentes en el tejido mamario, en el hepático y en el endometrio); sobre éstos su acción es prácticamente nula. En este sentido se comportan de modo parecido a los SERM.

El complejo oseína-hidroxiapatita suministra el calcio

bajo la forma natural presente en el hueso (la hidroxiapatita) junto con proteínas derivadas de la matriz ósea. En algún ensayo clínico ha demostrado mayor eficacia que los suplementos de carbonato cálcico para prevenir la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. Al igual que ocurre con la calcitonina, parece tener cierto efecto analgésico.

Los diuréticos tiazídicos disminuyen las pérdidas urinarias de calcio. En pacientes hipertensos con patología osteopénica pueden considerarse de elección si no existen otros factores que contraindiquen su uso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Osteoporosis. 2003;vol 26:supl 3.
2. Castelo-Branco C et al. Osteoporosis y menopausia. Ed. Médica Panamericana 2004.
3. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Mosby-Doyma 1995.
4. Ficha Técnica de Alendronato.
5. Ficha Técnica de Calcitonina.
6. Ficha Técnica de Complejo Oseína-Hidroxiapatita.
7. Ficha Técnica de Raloxifeno.
8. Ficha Técnica de Ranelato de Estroncio.
9. Ficha Técnica de Risedronato.
10. Ficha Técnica de Teriparatida.
11. Ficha Técnica de Tibolona.
12. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. Osteodistrofia Renal.
13. Holgado Pérez S. Osteomalacia. Siete Días Médicos 2005; n° 645 (30 de septiembre-6 de octubre).
14. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Ed. Médica Panamericana 2004.
15. Nolla y Rozadilla. Atlas de osteoporosis. Euromedice 2004.
16. Palacios S. Guía de actuación con el Raloxifeno. Health & Research Consulting 2001.
17. Rodríguez Merchán et al. Fracturas osteoporóticas. Prevención y tratamiento. Ed. Médica Panamericana 2003.
18. Sociedad Navarra de Medicina Familiar y Atención Primaria. Documento para el manejo de la osteoporosis en Atención Primaria.