

Tratamiento de la enfermedad osteoporótica

Mónica Diosdado Figueiredo.

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

PAC de Valga. Pontevedra.

Cad Aten Primaria
Año 2014
Volume 20
Páx. 235

RESUMEN

Cada vez la enfermedad osteoporótica tiene una mayor relevancia clínica, debido a la alta incidencia y prevalencia de la misma y a la posibilidad de prevención y tratamiento que tiene. Sus complicaciones, en forma de fracturas, hacen que se generen unos costes sanitarios elevados y una gran cantidad de incapacidades y un importante deterioro en la calidad de vida. Fármacos antirresortivos como los bifosfonatos o el ranelato de estroncio, osteoformadores como la teriparatida o terapias hormonales, son algunas de las opciones disponibles para el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: *bifosfonatos, ranelato de estroncio, hormonal.*

El hueso sano es continuamente remodelado para garantizar una calidad óptima del mismo. Ello implica un delicado equilibrio entre la resorción ósea y la formación. Todos perdemos hueso después de los 30 años a razón de 1% anual independientemente del sexo, deteriorándose así nuestra masa ósea, aumentando la fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas. Las mujeres en los 5-10 años posteriores a la menopausia tenemos una fase rápida de pérdida de masa ósea (4% anual), pudiendo así perder hasta un 40% de nuestra masa ósea entre los 40-70 años; ello unido a que las mujeres acumulan menos masa ósea que los hombres durante el crecimiento hace que la incidencia de fracturas sea de 2-3 veces mayor.

Medidas como una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, ejercicio físico practicado de forma regular, evitar consumos excesivos de alcohol y cafeína y suprimir el tabaco; son medidas poblacionales que han demostrado una reducción en las fracturas por fragilidad en las personas que ya tienen la enfermedad OP, y son fundamentales en la prevención de la OP en aquellas personas libres de ella.

Pero además de estas medidas disponemos de fármacos antirresortivos como los bifosfonatos, el ranelato de estroncio, raloxifeno o calcitonina; osteoformadores como la teriparatida o parato-hormona; terapias hormonales como la terapia hormonal sustitutiva, que nos ayudan en el tratamiento de los pacientes OP. Pero no todos ellos son candidatos a estos tratamientos. El tratamiento debe basarse en el riesgo de que se produzca una fractura, objetivo primordial tanto del diagnóstico como del tratamiento.

¿Pero a quienes tratamos?

Son candidatas las mujeres postmenopáusicas y varones de más de 50 años que cumplan cualquiera de las siguientes condiciones:

- En presencia de cualquier fractura de cadera o vertebral sospechosa de fractura por fragilidad, clínica o radiológica.
- Ante un T-Score de $-2,5$ o menos en cuello femoral o en columna lumbar (OSTEOPOROSIS), tras la evaluación para excluir causas secundarias.
- Ante un T-Score entre -1 y $-2,5$ en cuello femoral o columna lumbar (OSTEOPENIA) que se acompañe de una probabilidad a los 10 años de un 3% o más de fractura de cadera, ó de un 20% de fractura mayor medida por FRAX. El FRAX es una herramienta muy útil en estos pacientes, ya que la mitad de los pacientes con fracturas por fragilidad no poseen un T-Score en rango osteoporótico.

Una vez definida la población a estudio, debemos proceder al tratamiento farmacológico de los mismos, y para ello tenemos:

1. SUPLEMENTOS DE CALCIO Y VITAMINA D: Se recomiendan en aquellas personas cuyo aporte de calcio y vitamina D, no se consiga con la dieta habitual y exposición solar de una 15-30 minutos diarios en manos y cara. El aporte combinado de ambos ha demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales, y sobre todo en personas institucionalizadas. Esta reducción en la incidencia de fracturas no se observa si se realiza el aporte de manera aislada de calcio o de vitamina D. Estos deben de ser a dosis de 1000-1500 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D.

Los efectos adversos más frecuentes son de carácter leve-moderado, y son: hipercalcemia/hipercalciuria y alteraciones gastro-intestinales

Correspondencia

Mónica Diosdado Figueiredo
monica.diosdado.figueiredo@sergas.es

como flatulencia, náuseas, diarrea, estreñimiento o dolor epigástrico. Solo etarian contraindicados en la hipercalcemia, hipercalciuria y en la insuficiencia renal grave.

2. BIFOSFONATOS: Son de 1ª elección salvo contraindicaciones. Son potentes agentes antirresortivos que actúan inhibiendo la resorción ósea por inhibición de la actividad de los osteoclastos. Después de su administración los bifosfonatos se unen rápidamente a la superficie del hueso mineral, y durante el proceso de reabsorción estos se internan en los osteoclastos (OC) inhibiendo la actividad de estos de dos formas, dependiendo de si contienen un átomo de nitrógeno o no en su estructura:

- No nitrogenados: Etidronato. Es el primer bifosfonato comercializado para el tratamiento de la OP y es el menos potente. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia en la no vertebral.
- Nitrogenados: Por orden de potencia están el ácido zolendrónico seguido por risedronato e ibandronato. Son inhibidores de la actividad de la farnesil sintetasa, que es el principal objetivo farmacológico de los mismos, porque así producen una interrupción de la función de las proteínas importantes de la célula pudiendo llegar a causar muerte celular. Al igual que los estrógenos, los bifosfonatos también atenúan la apoptosis de los osteocitos lo que contribuye a la competencia mecánica del esqueleto independientemente de la densidad mineral ósea (DMO). Además los bifosfonatos tienen una influencia tanto directa como indirecta en la función de los osteoblastos. Los estimulan para producir un factor no identificado que inhibe la activación de los OC y también producen una osteoprotegerina que inhibe la reabsorción del hueso por estos OC.

Los bifosfonatos son bien tolerados cuando se administran correctamente. Por su baja disponibilidad, ya que se absorben mal, y sus efectos irritantes sobre la mucosa digestiva tienen pautas de administración concretas. Se deben administrar con un vaso de agua del grifo en ayunas y antes de la ingestión de los primeros fármacos, permaneciendo en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.

Los efectos secundarios más habituales son gastro-intestinales: dolor abdominal, náuseas, dispepsia y regurgitación ácida que puede producir erosiones y úlceras gástricas, esofagitis y estenosis esofágicas (así ante la aparición de disfagia, odinofagia, dolor retro-esternal o pirosis tras el inicio del tratamiento se debe pensar en ellas).

El tratamiento con bifosfonatos se ha asociado a osteonecrosis de mandíbula. Esta es una complicación rara que en el 94% de los casos eran pacientes con cáncer y tratamiento intravenoso con bifosfonatos.

Los bifosfonatos se asocian a un incremento en el riesgo de fracturas atípicas femorales, que siguen un patrón radiológico específico, suelen ser frecuentemente bilaterales y asociadas a un uso prolongado de estos fármacos (más de 5 años); así ante todo paciente que

desarrollen un dolor en muslo, ingle o cadera debemos pensar en ellas.

Los bifosfonatos no han demostrado que su uso incremente la incidencia de episodios coronarios.

El alendronato oral, risedronato oral y zoledronato endovenoso, han demostrado su eficacia en reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (cadera, muñeca) en mujeres postmenopáusicas, hombres con OP y OP inducida por glucocorticoides. El ibandronato oral y endovenosos, ha demostrado su eficacia en reducir el riesgo de fracturas vertebrales, en general, y de fracturas no vertebrales, solo en grupos de riesgo alto (T-Score de <-3).

El alendronato es el más coste-efectivo y dosis de 10mg /día demostraron su equivalencia con dosis de 70mg/semanales; dosis de 5mg/día de risedronato demostraron su equivalencia con dosis de 35 mg/semanales; dosis de ibandronato de 2,5mg/día son equivalentes a dosis de 150mg/mensuales. El ibandronato endovenoso se usa a dosis de 3mg cada 3 meses y el zoledronato a dosis endovenosas de 5mg anuales, reservándose solo para pacientes de alto riesgo que no toleran o no cumplen con el tratamiento vía oral ó pacientes que están hospitalizados por fracturas de cadera.

Debemos evitar su uso en la hipocalcemia, en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <35ml/min) y en enfermedades que retrasa el vaciamiento esofágico como las estenosis o la acalasia. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia; tampoco en mujeres premenopáusicas (salvo casos especiales). En pacientes con fracturas subtrocanterea se debe evaluar el balance riesgo-beneficio individual. Se recomienda una buena higiene bucodental, sobre todo si se usan bifosfonatos intravenosos.

No se deben mantener tratamientos más de 10 años, lo más recomendable son 5 años y solo mantener hasta los 10 años en mujeres con riesgo muy alto. En estudios hechos a mujeres a las que se le retiraba el alendronato después de 5 años, tenían un declive en la DMO y un aumento de los marcadores óseos, pero eso no se traducía en un riesgo mayor de fractura que las que los seguían tomando.

3. RANELATO DE ESTRONCIO: Aumentan la formación de hueso en cultivos de tejido óseo, así como la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno, reduciendo la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de la resorción.

Son fármacos de segunda elección, que demostraron una reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral, en mujeres postmenopáusicas. No debe administrarse en mujeres con riesgo elevado de enfermedad tromboembólica y aclaramiento de creatinina <30ml/minuto. Se recomienda interrumpir el tratamiento ante la aparición de reacciones cutáneas por el riesgo de DRESS (Drug Rash and

Eosinophilia and Systemic Symptoms), que cursa con fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral.

Se aconseja no prolongar el tratamiento con ranelato de estroncio más de 8 años hasta disponer de más datos de seguridad. La dosis diaria recomendada es de 2gr/día vía oral en un vaso de agua y mejor dos horas después de cenar, ya que su absorción es lenta.

4. RALOXIFENO: Es un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM). Los SERM constituyen un grupo de fármacos no hormonales, ni derivados hormonales, que se unen a los receptores estrogénicos alfa y beta; produciendo efectos parecidos a los estrógenos en hueso y sistema cardiovascular y bloqueando los efectos del estrógeno en mama y útero. Así ha demostrado ser eficaz en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, no demostrando eficacia en la prevención de las fracturas no vertebrales. Y también ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo. No se recomienda que el tratamiento supere los 8 años hasta que no se dispongan de más datos de seguridad.

Los efectos secundarios más frecuentes son sofocos, calambres en extremidades inferiores y edemas periféricos; y el más grave y poco frecuente, es la enfermedad tromboembólica venosa. Por lo que está contraindicado en personas con riesgo elevado de enfermedad tromboembólica venosa, en mujeres premenopáusicas con sangrado uterino no filiado y ante clínica climatérica (sofocos) intensa.

5. FARMACOS OSTEOFORMADORES: Son fármacos de segunda línea, tras los bifosfonatos orales, ranelato de estroncio y raloxifeno. No se recomiendan tratamientos superiores a los 24 meses y pueden aumentar la calcemia de forma transitoria, por lo que se recomienda hacer un seguimiento y si esta se eleva reducir los suplementos de calcio y vitamina D. Su administración es subcutánea.

No se recomienda en mujeres en edad fértil sin medidas anticonceptivas, ni en personas que hayan recibido radioterapia.

La TERIPARATIDA es útil para reducir el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres postmenopáusicas, varones con OP y OP inducida por glucocorticoides. Presenta un efecto analgésico, aunque no se recomienda su uso con esta indicación.

La HORMONA PARATIROIDEA (PTH) solo reduce el riesgo de fractura vertebral.

6. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS): El uso de la THS (estrógenos solos o combinados) ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero por los riesgos asociados solo se recomienda en caso de pacientes con OP y contraindicaciones para otros fármacos. Los riesgos de THS que combina estrógenos y gestágenos son: tromboembolismo, eventos cardiovasculares, cáncer de mama, ovario y endometrio, deterioro cognitivo, demencia y alteraciones de la vesícula biliar. En la THS con

estrógenos solos, aumenta el sangrado vaginal irregular y el riesgo de cáncer de endometrio, y si usamos estrógenos equinos aumenta el riesgo de ictus de manera significativa.

Por ello debe valorarse de manera individualizada la relación beneficio-riesgo, no dar en mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, no tratamientos superiores a 5 años y nunca iniciar la pauta combinada hasta un año después de establecerse la menopausia.

7. TIBOLONA: Actúa de forma similar a los estrógenos sobre el tejido óseo en la prevención de fractura vertebral y no vertebral, y además reduce la incidencia de cáncer de mama y colon, pero no se aconseja su uso dado que no está demostrada la seguridad a largo plazo y aumenta el riesgo de ictus.

8. CALCITONINA: es una hormona que inhibe reversiblemente la actividad osteoclástica. Ha demostrado por vía intranasal su eficacia en la reducción del riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas. Tiene un efecto analgésico moderado en el dolor de espalda asociado a la fractura vertebral, pero no se recomienda su uso para esta aplicación.

Debido a sus efectos adversos solo se usa en caso de no disponer de otra opción farmacológica.

9. DENOSUMAB: Es un anticuerpo monoclonal actualmente no comercializado. Los ensayos clínicos en fase III han demostrado incrementos de la DMO en todas las localizaciones y con buen perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Mary Gayle Sweet, Carilion, Jon M. Sweet, Michael P. Jeremiah, Sim S. Galazka. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2009; 79(3):193-202.
- 2 Ronald C. Hamdy, Sanford Baim, Susan B. Broy, E. Michael Lewiecki, Sarah L. Morgan, S. Bobo Tanner, Howard F. Williamson. Algorithm for the Management of Osteoporosis. *Southern Medical Journal*. 2010; 10(103):1009-1015.
- 3 M.V. Groba Marco, S. García Santana, A. Mirallave Pescador, E. González Rodríguez, E. González Padilla y M. Sosa Henríquez. Enfermedades metabólicas óseas. Introducción. Remodelado óseo y pérdida ósea. Osteoporosis: concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad. Repercusiones económicas de la osteoporosis. Enfermedad infradiagnosticada. *Medicine* 2010; 10(60):4109-16
- 4 J. González Macías y C. Valero Díaz de Lamadrid Evaluación clínica de la osteoporosis. Diagnóstico. Medidas preventivas. Calcio y vitamina D en la salud ósea y las fracturas. *Medicine*. 2010; 10(60): 4117-27
- 5 B. López Álvarez, G. Hawkins González, G. Martínez Díaz-Guerra y F. Hawkins. Manejo del paciente con osteoporosis en Atención Primaria. *Medicine*. 2010; 10(60):4167-72.
- 6 M. Jill Gronholz, DO. Prevention, Diagnosis, and Management of Osteoporosis-Related Fracture: A Multifactorial Osteopathic Approach. *J Am Osteopath Assoc*. 2008; 108:575-585.
- 7 S. Boonen, D. Vanderschueren, K. Venken, K. Milisen, M. Delforge & P. Haentjens. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med* 2008; 264: 315-332.