

## PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS: UN NUEVO DESAFÍO CLÍNICO\*

Las enfermedades óseas inducidas por fármacos, y específicamente la osteoporosis, son una nueva forma de osteopatía como efecto colateral de los nuevos tratamientos para las enfermedades crónicas<sup>1,2</sup>. El paradigma de estas complicaciones es la osteoporosis inducida por glucocorticoides<sup>3</sup>; sin olvidar que el género masculino es el que la presenta con más frecuencia en estos casos<sup>4</sup>.

Los análogos de la hormona hipotalámica estimuladora de las gonadotropinas (GnRH) se han usado solos o como terapia coadyuvante en diferentes enfermedades como la endometriosis sintomática, el carcinoma de endometrio, leiomioma uterino, fibromas uterinos, ovario poliquístico, hemorragia uterina disfuncional, parafilia, hiperplasia adrenal congénita y en la pubertad precoz, idiopática o central<sup>5</sup>. En recientes años ha sido también el tratamiento ideal para el cáncer de próstata metastásico, la forma más común del cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer, entre hombres<sup>6</sup>.

Con este tratamiento se ha demostrado una disminución de la densidad mineral ósea<sup>7</sup>, un aumento de los marcadores de resorción (telopéptido urinario), y de la formación ósea (fosfatasa alcalina)<sup>8</sup> así como un aumento en el riesgo de fracturas óseas<sup>9</sup>.

Este efecto del hueso se ha ligado a cambios en la sensibilidad esquelética a la hormona paratiroidea<sup>10</sup> y en los efectos metabólicos de la supresión de estrógenos en el hombre<sup>11</sup>.

La prevención del tratamiento con GnRH incluye para los síntomas la medicina herbaria<sup>12</sup> y la ipriflavona<sup>13</sup> o la vitamina K especialmente combinada con calcitriol<sup>14</sup>, que puede parcialmente revertir la pérdida ósea. También son eficaces los suplementos del calcio, si se asocian desde el principio<sup>15</sup>, y la hormona paratiroidea (PTH)<sup>16</sup>.

Recientemente<sup>17</sup>, en un estudio abierto de 48 semanas, 47 hombres con cáncer prostático avanzado o recurrente y sin metástasis óseas fueron asignados aleatoriamente para recibir leuprolide solo (22,5 mg por vía intramuscular cada 12 semanas) o leuprolide depot por 3 meses con pamidronato sódico (60 mg por vía intravenosa cada 12 semanas). Cuarenta y un hombres completaron este estudio. Se encontraron fenómenos adversos en 8 hombres aunque no necesariamente relacionados con la terapéutica.

Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en los cambios en la densidad mineral ósea medidas por densitometría radiológica de doble fotón (DXA) a las 48 semanas tanto a nivel de la columna (p < 0,001) como trocánter (p = 0,003), cadera (p = 0,005) y el hueso trabecular de la columna lumbar (p = 0,002) medida por tomografía computarizada cuantitativa.

Este hallazgo es consistente con otras observaciones previas a las que los bisfosfonatos reducen la pérdida de masa ósea en hombres y mujeres recibiendo otros fármacos perdedores de hueso, incluyendo los glucocorticoides<sup>18,19</sup>.

Las limitaciones de este estudio incluyen haber sido un diseño abierto que puede afectar a puntos finales subjetivos, tal como los efectos adversos comunicados y que la mayoría de los hombres eran blancos, por lo que los efectos del pamidronato no se pueden aplicar a otros grupos raciales. Estos hallazgos deben completarse con estudios a más largo plazo para determinar si el pamidronato también disminuye la incidencia de fracturas óseas.

Al mismo tiempo, se plantean nuevas preguntas: en todos los pacientes que reciben, durante largo tiempo, análogos de la GnRH para cáncer prostático, ¿es necesario medir periódicamente la densidad mineral ósea y los marcadores metabólicos del hueso?, ¿se debe, en todos los casos, evaluar una osteoporosis secundaria?, ¿hay que iniciar, desde el principio, un tratamiento farmacológico activo?

Será siempre necesario, como sucede en enfermos tratados durante largo tiempo con glucocorticoides<sup>20</sup>, recomendar a todos los enfermos ejercicio físico, medidas nutricionales, evitar la pérdida de hueso por tabaquismo, alcohol y, en los pacientes mayores, tomar medidas para prevenir caídas. En los casos con factores de riesgo elevado para la osteoporosis, tras una evaluación densitométrica, debe iniciarse un tratamiento antirresortivo para prevenir la posterior pérdida de masa ósea<sup>21</sup>. Ciertamente, la osteoporosis inducida por fármacos es un nuevo desafío y una nueva sobrecarga económica en el tratamiento de nuestros enfermos, incluyendo los hombres<sup>22</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 637-59.
2. Moro Álvarez MJ. Fármacos que afectan el metabolismo del hueso. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2001; 10: 56-64.
3. Parfitt AM. Glucocorticoid Osteoporosis-Relations to BMU Theory and to Bone Cell Birth. *IBMS BoneKEy* 2001 May 8; 10.1138/ibmske; 2001026.
4. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ, et al. Etiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 936-41.
5. Pickersgill A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 475-85.
6. Allouf K, Sauriol L, Lafortune L. Meta-analysis and economic evaluation of LH-RH agonists depot formulation in advanced prostatic carcinoma. *Can J Urol* 1998; 5: 585-94.
7. Revilla M, Villa LF, Cortes J, Arribas I, Rico H. Changes in body composition in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Maturitas* 1998; 31: 63-8.
8. Stoch SA, Parker RA, Chen L, Bublely G, Ko YJ, Vincelette A, Greenspan SL. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2787-91.
9. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 449-52.
10. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee ML, Finkelstein JS. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 511-6.
11. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2370-7.
12. Tanaka T. Effects of herbal medicines on menopausal symptoms induced by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 20-3.
13. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3202-6.
14. Somekawa Y, Chiguchi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K2 (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2700-4.

\*Reproducido de IBMS bonekey 2001. Nov 30;10.1138

15. Antoniazzi F, Bertoldo F, Lauriola S, Sirpresi S, Gasperi E, Zamboni G, Tato L. Prevention of bone demineralization by calcium supplementation in precocious puberty during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1992-6.
16. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Thoth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone- (1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1067-73.
17. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld AD, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-55.
18. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11:98-101.
19. Goa KL, Balfour JA. Risedronate. *Drug & Ageing* 1998; 13: 83-91.
20. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271-92.
21. Grupo de Trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Prácticas Clínicas. En prensa.
22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johnsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 417-27.

A. RAPADO ERRAZTI

*Fundación Jiménez Díaz y Universidad Autónoma.  
Madrid.*

## **VI CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE OSTEOLÓGÍA Y METABOLISMO MINERAL (SIBOMM)**

Marzo 23-26, 2003 Quito (Ecuador).

Presidente Comité Organizador Local. Dr. Raúl Jarvis.

e-mail: [sibomm@hmetro.med.ec](mailto:sibomm@hmetro.med.ec). Web: [www.sibomm.com](http://www.sibomm.com)

Secretaría técnica Centro Médico Meditrópoli. Avda. Mariana de Jesús y Occidental, of. 619.  
Quito (Ecuador)

## **IV SIMPOSIO SOBRE AVANCES EN OSTEODISTROFIA RENAL**

OVIEDO, Junio 6-8 de 2002

Presidente Comité local: Jorge B. Cannata Andía

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral

Instituto «Reina Sofía» de Investigación

Hospital Central de Asturias

Julián Cervera, s/n 33006 Oviedo

[www.telecable.es/persobales/isr](http://www.telecable.es/persobales/isr)