

Avances y controversias en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis

D. Rodríguez^a, C. Aguilera^{a,b,c}, A. Vallano^{a,b,c} y C. Carbonell^d

^aFundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ^cUniversitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. ^dABS Vía Roma. Institut Català de la Salut. Grup d'osteoporosi. SCMFic. Barcelona. España.

Introducción

La osteoporosis es uno de los problemas de salud que recientemente han generado mayor interés y debate en la comunidad médica, porque han surgido nuevos datos que replantean la relación beneficio-riesgo de las estrategias terapéuticas clásicas, nuevas estrategias farmacológicas, y por las consecuencias sanitarias y económicas relacionadas con los tratamientos farmacológicos en una población tan numerosa y heterogénea. En este artículo se comentan las novedades terapéuticas más relevantes, según el criterio subjetivo de los autores, que han aparecido en los últimos 2 años.

Se han identificado y seleccionado los artículos publicados durante los años 2003 y 2004 de la base de datos bibliográfica informatizada «Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud» (SIETES; www.sietes.org) y se ha utilizado como palabra clave «osteoporosis».

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Relación beneficio-riesgo del tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

La información de que disponíamos sobre la eficacia del THS con estrógenos indicaba que reducía las fracturas en

Correspondencia: Dolores Rodríguez.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: dr@icf.uab.es

Manuscrito recibido el 26 de abril de 2003.
Manuscrito aceptado para su publicación el 28 de abril de 2004.

Palabras clave: Osteoporosis. Prevención. Tratamiento.

mujeres posmenopáusicas y moderaba a la sintomatología climatérica, aunque había dudas sobre su eficacia en la prevención del riesgo cardiovascular en esta misma población. Sin embargo, el THS se había relacionado con un aumento del riesgo de cáncer de mama y de endometrio, y de trombosis venosa profunda. Esta información provenía sobre todo de estudios observacionales. La publicación del ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI) ha replanteado el lugar terapéutico de una de las estrategias más recomendadas durante años en el tratamiento de la osteoporosis.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

Objetivos. Evaluación de la relación beneficio-riesgo de una combinación de estrógenos con progesterona.

Método. Se incluyó a 16.608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años, no histerectomizadas, que fueron distribuidas de forma aleatoria a recibir una combinación de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día) con medroxiprogesterona (2,5 mg/día) o placebo, con un seguimiento previsto de 8,5 años. La variable principal fue la incidencia de cardiopatía isquémica (CI), compuesta por infarto de miocardio (IAM) o muerte por CI. El cáncer de mama invasivo fue considerado como el principal efecto adverso. Se calculó un índice global que resumía el conjunto de efectos beneficiosos y adversos incluía los 2 criterios principales junto con los casos de accidente vascular cerebral (AVC), tromboembolia pulmonar (TEP), cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte asociada a otras causas.

Resultados. Después de un seguimiento medio de 5,2 años, el comité del estudio recomendó interrumpir esta parte del ensayo WHI porque los casos de cáncer de mama en el grupo tratado con TSH excedían los límites estadísticos previstos y el índice global mostraba un exceso de efectos adversos. El riesgo relativo (RR) para la variable de CI fue de 1,29 (IC del 95%, 1,02-1,63) y para el cáncer de mama, RR = 1,26 (IC del 95%, 1,00-1,59). En la prevención de fractura de cadera mostró beneficio, con RR = 0,66 (IC del 95%, 0,45-0,98).

En valores absolutos, por cada 10.000 personas y año se atribuye al THS combinado 7 acontecimientos más de CI, 8 más de AVC y 8 casos más de cáncer de mama respecto a placebo, y de 6 casos menos de cáncer colorrectal y 5 fracturas de cadera menos en el grupo tratado.

Conclusiones. Según los autores, los riesgos del tratamiento con el THS a largo plazo exceden sus beneficios en las mujeres posmenopáusicas. Los resultados sobre los beneficios y riesgos hallados en este ensayo no son compatibles con los que debería cumplir una intervención para la prevención primaria de enfermedades crónicas.

Comentario

Los resultados de este ensayo clínico han generado un gran debate en el que se cuestiona el papel del THS. Para hacer este análisis se ha de tener en cuenta las alternativas terapéuticas existentes en las indicaciones atribuidas al THS. En este sentido, el control de la sintomatología cli-

matérica, fundamentalmente los sofocos, cuando éstos alteren la calidad de vida de las mujeres es la única indicación en la que el THS podría considerarse de elección. Se recomienda utilizar la menor dosis y el menor tiempo posible para controlar los síntomas. Sin embargo, en el tratamiento de la osteoporosis, sólo podría ser un tratamiento alternativo, de segunda línea, en casos de intolerancia o falta de eficacia de otras alternativas que también han mostrado su eficacia en la reducción de fracturas, pero son más seguras. En esta misma línea se ha pronunciado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en una nota informativa dirigida a médicos y usuarias (www.agemed.es).

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Efectos de la interrupción del THS en la pérdida de masa ósea

Recientemente se han publicado nuevos estudios que intentan aportar más información en relación con los efectos de la retirada del THS y la pérdida de masa ósea, que en algunos estudios¹⁻³ se había sugerido que era importante o tan rápida como la observada en la posmenopausia inmediata.

Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Conor E, for the PEPI safety follow-up study (PSPS) investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy. Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) safety follow-up study. *Arch Intern Med* 2002; 162:665-72.

Objetivos. Determinar la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) al interrumpir el THS, valorar si esta pérdida es superior a la de las mujeres que no recibían THS y determinar si el tratamiento a largo plazo con THS se asocia a una ganancia de DMO duradera.

Método. Un total de 495 mujeres asignadas al tratamiento durante 3 años en el ensayo clínico Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions randomized controlled trial (PEPI-RCT), y a las que se les habían realizado determinaciones adicionales de DMO en el estudio de seguridad (PEPI Safety Follow-up Study), fueron seguidas 4 años más tras el ensayo clínico.

Resultados. Las mujeres que durante el ensayo clínico interrumpieron el THS después de 1 año presentaron tasas anuales de cambio de la DMO de -0,54% en la cadera y -0,81% en la columna durante los siguientes 2 años. Las mujeres que siguieron el THS durante los 3 años que duró el ensayo presentaron tasas anuales de cambio de -1,01% y -1,04%, respectivamente. Las tasas de DMO perdidas de las mujeres que interrumpieron el tratamiento durante o al acabar el ensayo clínico no fueron significativamente diferentes respecto a las de las mujeres que

no habían recibido THS, las cuales presentaron pérdidas anuales aproximadas de un 1% el primer año, y de la mitad en períodos posteriores. Por último, las mujeres que continuaron con THS tras el ensayo clínico no mostraron beneficios adicionales.

Conclusiones. Según los autores, los resultados no apoyan la hipótesis de una rápida pérdida de la masa ósea tras la retirada del THS ni sugieren que tratamientos a más largo plazo proporcionen beneficios adicionales más allá de los 3 años.

Greenspan SL, Emkey RD, Bone III HG, Weiss SR, Bell NH, Downs Jr RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:875-83.

Objetivo. Determinar la pérdida de masa ósea cuando se interrumpe el tratamiento con alendronato, estrógenos o ambos.

Diseño. Estudio a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 18 centros, en el que 425 mujeres posmenopáusicas fueron inicialmente aleatorizadas a recibir tratamiento con 10 mg/día de alendronato (n = 92), 0,625 mg/día de estrógenos conjugados (n = 143), ambos tratamientos (n = 140) o placebo (n = 50). Las 244 mujeres que completaron los primeros 2 años del tratamiento asignado fueron redistribuidas en 5 grupos y seguidas durante 1 año más. En total, de 28 continuaron tomando placebo y 44, el tratamiento combinado; fueron cambiadas al grupo placebo 50 que tomaban alendronato, 81 con estrógenos conjugados y 41 con el tratamiento combinado. Las variables de medida fueron la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Resultados. Al tercer año del estudio, las mujeres que recibieron estrógenos y luego cambiaron a placebo presentaron una pérdida significativa de la DMO en la columna (-4,5%; IC del 95%, -5,0 a -4,0%) y en el trocánter (-2,4%; IC del 95%, -2,7 a -2,1%). Por el contrario, en las pacientes que tomaron alendronato o terapia combinada y que cambiaron a placebo no se produjeron cambios significativos en la DMO. En comparación con las mujeres que durante todo el estudio tomaron placebo, las mujeres que recibieron estrógenos y luego cambiaron a placebo tuvieron una DMO más alta, tanto en la columna (2,9%; IC del 95%, 1,2-4,6%) como en el trocánter (2,9%; IC del 95%, 1,6-4,2%). Asimismo, la DMO fue significativamente más alta en las mujeres que tomaron alendronato (4,1%; IC del 95%, 2,6-5,6% en la columna y 3,4%; IC del 95%, 2,3-4,6% en el trocánter) o terapia combinada (6,6%; IC del 95%, 5,0-8,2% en columna y 3,0%; IC del 95%, 1,8-4,2% en el trocánter) y fueron cambiadas a placebo que las que tomaron estrógenos y cambiaron a placebo (p < 0,001). No se produjeron cambios significativos de los marcadores bioquímicos en los diferentes grupos.

Conclusiones. Según los autores, los resultados indican que la pérdida de masa ósea que se observa tras la interrupción del tratamiento con estrógenos es superior a la observada tras la interrupción de alendronato o del tratamiento combinado, y que estas diferencias deberían ser consideradas al plantear el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

Ascott-Evans BH, Guañabens N, Kivinen S, Stuckey BGA, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with

discontinuation of hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:789-94.

Objetivo. Valorar el efecto del alendronato en la DMO de mujeres que han dejado recientemente el THS.

Método. Ensayo clínico multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y de 12 meses de duración, realizado en 144 mujeres posmenopáusicas (por lo menos desde hacía 3 años) con DMO baja que habían recibido THS (por lo menos 1 año) y que lo habían abandonado en los 3 meses previos a la entrada en el estudio.

Resultados. Las mujeres que recibieron alendronato presentaron un aumento de la DMO en la columna del 2,3% (IC del 95%, 1,7-3,0%). Por el contrario, las que recibieron placebo presentaron una pérdida de la DMO espinal del 3,2% (IC del 95%, -4,6 a -1,7%). Los marcadores bioquímicos de recambio óseo disminuyeron con alendronato y aumentaron con placebo.

Conclusiones. En mujeres con una DMO baja previa se observa una pérdida importante de hueso en los primeros 12-15 meses tras interrumpir el TSH. El tratamiento con alendronato aumenta o mantiene la DMO en la columna y la cadera, y previene el aumento de la resorción ósea que se observa tras la retirada del THS en esta población.

Comentario

Los resultados de 2 de estos estudios confirman los resultados de estudios previos¹⁻³, que sugerían una pérdida acelerada de la masa ósea al interrumpir el THS. No obstante, en uno de ellos, esta pérdida, aunque se produce, no es diferente de la de las mujeres que recibieron placebo. Independientemente de si la pérdida es acelerada o no, lo que también se constata en estos estudios es que ésta no ocurre con el tratamiento con alendronato y que éste podría prevenir la pérdida ósea tras la interrupción del THS.

Bibliografía

1. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:385-90.
2. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978;1325-7.
3. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol IB. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981;1:459-61.

Terapéutica

Diagnóstico

Pronóstico

Etiología

Prevención

Nuevos enfoques en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis

La mayoría de los medicamentos actuales (bisfosfonatos, estrógenos, calcitonina, y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos) reducen la pérdida ósea inhibien-

do la resorción ósea, pero durante los últimos años se ha desarrollado un nuevo grupo de medicamentos que pueden aumentar la masa ósea a través de un aumento o de estimulación de la formación ósea por efecto directo sobre los osteoblastos, como la hormona paratiroidea recombinante humana o el ranelato de estroncio.

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.

Antecedentes. Dado que la hormona paratiroidea estimula la formación ósea y los fármacos antirresortivos disminuyen la destrucción ósea, el objetivo del estudio fue comprobar la hipótesis de un efecto superior sobre la densidad mineral ósea (DMO) de la combinación de un bisfosfonato y hormona paratiroidea en comparación con el uso de cada uno de ellos por separado.

Método. Ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 283 mujeres posmenopáusicas (edad media, 70 años) con baja DMO de columna vertebral y cadera. Se comparó el tratamiento diario durante 12 meses en 3 grupos: uno tratado con hormona paratiroidea (100 µg diarios), otro con alendronato (10 mg), y otro con la combinación de ambos. Se determinó la DMO de columna y cadera, y los marcadores de recambio óseo.

Resultados. La DMO de columna aumentó en todos los grupos, y no se observaron diferencias entre el grupo tratado con hormona paratiroidea y el de la combinación. Aunque la DMO trabecular de la columna aumentó en todos los grupos, este incremento fue casi 2 veces superior en el grupo tratado con la hormona paratiroidea que en los otros grupos. Los marcadores de formación ósea se incrementaron en el grupo tratado con la hormona paratiroidea, pero no lo hicieron en el grupo tratado con la combinación, y los marcadores de resorción ósea disminuyeron en el grupo tratado con alendronato y con la combinación.

Conclusiones. Según los autores, no hay pruebas de un efecto sinérgico entre la hormona paratiroidea y alendronato. Los cambios de la densidad ósea trabecular y cortical en la cadera y de los marcadores de recambio óseo sugieren que el bisfosfonato alendronato podría reducir el efecto anabólico de la hormona paratiroidea. Los autores plantean la necesidad de estudios a largo plazo que evalúen las fracturas para determinar si pueden ser usados de forma óptima los fármacos antirresortivos junto con la hormona paratiroidea. Si en algún momento ha de plantearse el tratamiento combinado, no sería simultáneo, sino secuencial. Es decir, dar pauta de antirresortivos para frenar la resorción aumentada y luego administrar un osteoformador durante un período concreto.

Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.

Antecedentes. La paratirina incrementa tanto la formación como la resorción ósea. Se considera que la combinación de paratirina y un fármaco con un efecto antirresortivo podría aumentar la densidad mineral ósea (DMO), y se evalúa la eficacia de esta combinación.

Método. Ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó a 83 varones (edad media, 58 años) que tenían una DMO baja. Se compararon 3 grupos de tratamiento: a) pacientes que fueron tratados con alendronato (10 mg diarios) durante 30 meses; b) pacientes que inicialmente no fueron tratados durante 6 meses y luego fueron tratados con hormona paratiroidea (a dosis iniciales de 40 µg subcutáneas al día y posteriormente ajustadas) durante 24 meses, y c) pacientes tratados con la combinación de ambos fármacos. La variable principal del estudio fue la determinación del cambio de la DMO en la columna lumbar a los 30 meses, y otras variables secundarias analizadas fueron los cambios de la DMO en otras localizaciones y las concentraciones de fosfatasas alcalinas.

Resultados. El aumento de la DMO en la columna lumbar fue significativamente superior en el grupo tratado con hormona paratiroidea que en los otros 2 grupos, y también fue superior en el grupo tratado con la combinación el tratado con alendronato. En relación con las variables secundarias, el aumento de la DMO femoral y los cambios de las concentraciones de fosfatasas alcalinas también fueron significativamente superiores en el grupo tratado con hormona paratiroidea que en los otros 2 grupos.

Conclusión. Según los autores, el bisfosfonato alendronato altera el efecto de la hormona paratiroidea respecto al aumento de la DMO lumbar y femoral en los varones, y este efecto podría ser debido a que el bisfosfonato atenúa el efecto estimulador de la formación ósea inducido por la hormona paratiroidea.

Comentario

La teriparatida es un segmento recombinante de la hormona paratiroidea humana que se ha autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y se administra en inyecciones diarias por vía subcutánea^{1,2}. En los ensayos clínicos previos han demostrado que aumenta la DMO y reduce la incidencia de las fracturas vertebrales, pero no de las de cadera, en pacientes con osteoporosis posmenopáusica e inducida por corticoides^{2,3}. Sus efectos sobre otras localizaciones diferentes de las vertebrales son

controvertidos porque disminuye la densidad mineral del hueso radial, y aunque en un ensayo clínico se observó una disminución de todas las fracturas no vertebrales, el número de estas fracturas fue reducido y no se pudo analizar si había diferencias entre las distintas localizaciones^{3,4}. Se ha sugerido que su efecto es superior al de los bisfosfonatos, pero los datos actuales son insuficientes para confirmar este hecho; además, se desconoce su efectividad y su seguridad a largo plazo¹. Cabe destacar que en los estudios preclínicos se ha observado un aumento de la incidencia de osteosarcomas en ratas tras una administración prolongada y, aunque todavía se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, se recomienda no superar un período de 18 meses de tratamiento². Los resultados de los 2 ensayos descritos sugieren que la combinación de la hormona paratiroidea y los bisfosfonatos tiene un efecto antagónico sobre la mineralización ósea en pacientes –mujeres posmenopáusicas y varones con baja DMO– sin tratamiento previo. Así pues, el lugar de la hormona paratiroidea en el tratamiento de la osteoporosis todavía es incierto.

Bibliografía

1. Teriparatide (Forteo) for osteoporosis [editorial]. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45:9-10.
2. The European Agency for the Evaluation for Medicinal products. European public assessment report. Forsteo. CPMP/6598/02. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm>
3. Neer R, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, 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.
4. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162:2297-309.

Conclusiones

- Los nuevos datos aparecidos sobre la relación beneficio-riesgo del THS limitan su uso en el tratamiento de la osteoporosis porque, aunque hayan demostrado ser eficaces en esta indicación, tienen otros riesgos y disponemos de otras alternativas más seguras.
- La retirada del THS puede estar relacionada con una pérdida de masa ósea. En cada mujer se ha

de valorar individualmente la necesidad de utilizar otro tratamiento con el objetivo de disminuir el riesgo de tener una fractura ósea.

- Como alternativa en el tratamiento de la osteoporosis, la teriparatida, un segmento recombinante de la hormona paratiroidea, se ha mostrado eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, pero la falta de información sobre su efectividad y seguridad a largo plazo hace que su lugar terapéutico sea todavía incierto.