

BOLETIN INFORMATIVO FARMACOTERAPEUTICO



INSALUD

Area de Atención Primaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

Vol. I N° 2 AÑO 2000

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

(Estrógenos, Moduladores de Receptores Estrogénicos (Raloxifeno), Calcitonina, Calcio, Bifosfonatos, Fluoruro sódico).

Autor: González Sánchez, JM

SUMARIO:

Introducción. Importancia terapéutica. Prevención farmacológica. Fármacos disponibles. Estrógenos. Calcitonina. Bifosfonatos. Moduladores de Receptores Estrogénicos. Calcio. Fluoruro sódico. Conclusiones.

• Introducción. Importancia terapéutica.

El tratamiento de la osteoporosis dista de ser satisfactorio. Hay dos circunstancias que contribuyen a ello:

- **Los tratamientos orientados a retrasar la resorción ósea son mucho más efectivos que los destinados a promover la remineralización.** Esto significa que los tratamientos deben ser preventivos, empezando antes que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible.

- **La dificultad de identificar factores de riesgo.** Datos epidemiológicos indican que el riesgo relativo de fractura aumenta en 2-3 veces por cada desviación estándar que disminuya la densidad ósea respecto a la media. Pero los equipos precisos de medición no están muy extendidos (la técnica mejor es la absorciometría de rayos X de energía dual).(1)

No se hacen medidas sistemáticas de la población ni está claro que estén justificadas. La osteoporosis se ha diagnosticado tradicionalmente con la primera fractura.

La combinación de los factores citados tiene dos consecuencias desfavorables. La primera es que conduce a tratamientos preventivos sin que sea fácil identificar con precisión los grupos de riesgo. La terapia estrogénica, el tratamiento más experimentado y posiblemente el más eficaz, puede servir para ilustrar la situación: para conseguir la máxima efectividad hay que comenzar lo antes posible tras la menopausia, antes de que se produzca pérdida excesiva de masa mineral (acelerada en los primeros años de la postmenopausia). Esto significa comenzar un tratamiento a los 50-60 años de edad para prevenir un cuadro que suele evidenciarse a los 70-80 años, sin que pueda suspenderse porque los beneficios en términos de conservación de masa ósea se pierden rápidamente al cesar la administración. Puede verse tanto el interés de la identificación precisa de los posibles pacientes, y también la importancia de la relación beneficio/riesgo del tratamiento elegido.

El escaso conocimiento del aspecto beneficio/riesgo de los tratamientos es la segunda consecuencia desfavorable de la situación. El desconocimiento se debe fundamentalmente a que, salvo a grandes rasgos, es difícil de correlacionar la densidad mineral con el riesgo de fracturas. Esto significa que para definir un tratamiento como eficaz no basta con demostrar diferencias significativas en la densidad ósea (relativamente sencillo con los métodos actuales) **sino diferencias en la incidencia de fracturas**, lo cual requiere ensayos muy largos con gran cantidad de pacientes.

Por esta razón, la evidencia real de eficacia terapéutica de tratamientos tan usuales como los estrógenos o la calcitonina no han podido obtenerse hasta fechas muy recientes, y la evidencia de naturaleza epidemiológica es mucho más abundante que la basada en ensayos clínicos controlados. Relacionado con esto nos encontramos que la mayoría de los ensayos se realizan en el período inmediatamente posterior a la menopausia, y no en el grupo de edad donde suelen producirse la mayoría de las fracturas (más de 70 años). Tampoco hay en estos momentos estudios comparativos de eficacia entre distintos medicamentos.

Por el contrario se está progresando en el diagnóstico prefractura de la osteoporosis. Ha tenido gran influencia la clasificación de la O.M.S. basada en la densidad ósea, que define la osteoporosis como la densidad ósea inferior en 2.5 desviaciones estándar a la de un adulto joven.

Las fracturas de cadera son las de mayor trascendencia social, sanitaria y económica debido a su alta morbimortalidad. Se estima que la prevalencia podría tipificarse en los próximos 60 años.(2). Los datos de incidencia varían mucho (hasta 30 veces), encontrándose España en los niveles intermedios con incidencias también variables según zonas entre 190.5 y 399.8 casos por 100.000 habitantes. (3).

La medida de marcadores bioquímicos está en la infancia pero puede ser una vía futura de identificar mejor los grupos de riesgo.

En cualquier caso, actualmente se identifican como **factores de riesgo para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas** los siguientes:

- **Genéticos.**
- **Ambientales:** Tabaquismo, abuso de alcohol, inactividad física, bajo consumo de calcio en la dieta, escasa exposición al sol.
- **Estado menstrual:** Menopausia precoz (antes de los 45 años), amenorreas previas (anorexia nerviosa, hiperprolactinemia, etc).
- **Medicamentos:** Glucocorticoides (7.5 mg/día de prednisona durante más de seis meses), antiepilépticos (fenitoí-

na, etc.), terapias de restauración hormonal excesivas (tiroxina, hidrocortisona, etc), anticoagulantes (warfarina, heparina, etc.).

- **Enfermedades endocrinas:** Hiperparatiroidismo primario, tirotoxicosis, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison.

- **Enfermedades hematológicas:** Mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, linfomas, leucemias, anemia perniciosa.

- **Enfermedades reumáticas:** Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante.

- **Enfermedades gastrointestinales:** Síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, gastrectomía, etc.), enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis biliar primaria, etc)

* **Prevención farmacológica. Fármacos disponibles.**

Actualmente, los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis son:

- **Estrógenos:** El mecanismo no se conoce bien, pero se cree que es una reacción directa sobre el hueso porque se han descubierto receptores de estrógenos en los osteoblastos. La terapia de reemplazamiento estrogénico es el más experimentado de los tratamientos de las osteoporosis, y el que tiene mayores pruebas de eficacia.(4)

Produce una diferencia significativa de la densidad ósea en favor de los pacientes tratados y la evidencia indica que ello se traduce en una disminución del 35-60% en la incidencia de fracturas en tratamientos de más de cinco años de duración. Los mejores resultados se obtienen en la prevención de las fracturas espinales, en tanto que las fracturas de las localizaciones óseas extraespinales son algo menos protegidas por el tratamiento estrogénico. Uno de los problemas potencialmente importantes del uso prolongado de estrógenos es su capacidad de estimular la proliferación del endometrio, incrementando el riesgo de cáncer de endometrio. Dado que los progestágenos son capaces de limitar esta condición, se recomienda su asociación en las mujeres con útero intacto.

- **Calcitonina:** Es una hormona que interviene en la regulación natural de metabolismo óseo del calcio y su acción principal es la inhibición de los osteoclastos. La eficacia de la calcitonina en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos y los efectos indeseables a largo plazo son menores. El hecho de que alivia el dolor de origen óseo es una ventaja adicional para algunos pacientes. Hasta 1992 no ha existido ninguna prueba clínica que confirmase que la acción sobre la densidad ósea se traduce en disminución del riesgo de fracturas. Los nuevos estudios han sido posibles por la introducción de formulaciones para la administración intranasal, que facilitan en gran medida la administración continuada. Sin embargo, hay datos que cuestionan la eficacia de la calcitonina intranasal en la prevención de la pérdida ósea en mujeres con menopausia reciente.

- **Bifosfonatos:** Son variaciones químicas de los pirofosfatos que constituyen la estructura mineral del hueso. Los bifosfonatos son más resistentes a la hidrólisis enzimática que los pirofosfatos.(5)

A las dosis usadas en osteoporosis no se incorporan a la estructura ósea, sino que se absorben sobre los cristales de hidroxiapatito y una vez allí inhiben la acción de los osteoclastos. El alendronato es el bifosfonato de introducción más reciente y seleccionado específicamente por tener propiedades adecuadas para el tratamiento de la osteoporosis.

La ventaja principal es que puede administrarse en régimen continuo porque no afecta desfavorablemente la mineralización. Un inconveniente general de los bifosfonatos es que se absorben mal.(6)

- **Moduladores de Receptores Estrogénicos (Raloxifeno):** Retrasan la desmineralización. Son fármacos que interactúan con el receptor estrogénico, desarrollando efectos agonistas ó antagonistas, dependiendo del tejido y del contexto fisiológico. Producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso.(7)

En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos, aunque esto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad.

Estudios realizados a 24 meses con raloxifeno muestran incrementos del 1.2-2 % en la densidad ósea total corporal, con elevaciones del 1.3 al 2.4 en las localizaciones de espina lumbar y de cadera.(8)

También produce modificaciones en los marcadores biológicos del ciclo óseo similares a los obtenidos con estrógenos. Produce efectos favorables sobre los lípidos plasmáticos, aunque menos marcados que los conseguidos con estrógenos, especialmente en lo que se refiere a HDL. No induce activación del endometrio ni parece estar relacionado con un incremento del riesgo de cáncer de mama.(9)

- **Calcio:**

Retrasa la desmineralización, probablemente porque el aumento de la calcemia inhibe la secreción de hormona paratiroidea.

La opinión sobre la utilidad de los suplementos de Calcio está cambiando. Del escepticismo de hace pocos años (fundamentado en que numerosos ensayos no terminaban de demostrar la eficacia protectora) se ha pasado a una actitud favorable basada en nueva evidencia clínica y en la reinterpretación de los resultados anteriores.

Un criterio básico en la nueva interpretación es minimizar la importancia de los datos de los primeros cinco años de la postmenopausia, porque el calcio no puede contrarrestar la descalcificación acelerada debida a la falta de estrógenos. Los resultados en este período sugieren una falta de eficacia que no es totalmente real. Pasado el período inicial postmenopáusicos, los datos indican que el aporte regular de calcio retrasa significativamente la velocidad de descalcificación. Se está dando importancia a los suplementos de Calcio, que eran ya en cualquier caso un tratamiento tradicional y casi obligado de la osteoporosis por no haber demasiadas alternativas y parecer intuitivamente correcto.(10)

La dosis óptima no ha sido establecida. Las recomendaciones actuales son del orden de 1500 mg diarios, junto con 400-800 UI de vitamina D. Es mejor administrarla en varias dosis junto con las comidas, usando preparados efervescentes o solubles para facilitar la absorción, que en ancianos suele estar disminuida.

- **Fluoruro sódico:**

Induce el aumento de densidad mineral ósea, posiblemente por estímulo de osteoblastos.

El fluoruro sódico fue el primer agente que demostró la capacidad de producir aumento persistente de la densidad ósea, sobre todo en hueso trabecular.

Sigue habiendo reservas sobre su empleo por la posibilidad de que el hueso formado sea menos resistente que el normal.

La eficacia de los fluoruros parece depender mucho de

la dosis y de un aporte adecuado de Calcio. El fluoruro sódico produce irritación gástrica, que puede ser reducida si el fármaco se administra conjuntamente con suplementos de calcio.

También puede producir fracturas de estrés, una condición también conocida como "síndrome doloroso de las extremidades inferiores".

Por consiguiente, hasta que las condiciones de utilización de los fluoruros no estén bien definidas, no puede recomendarse su uso generalizado.

Aunque los datos clínicos actualmente disponibles para

Raloxifeno sugieren un interesante perfil terapéutico, su experiencia clínica es notablemente inferior que la de sus alternativas terapéuticas. Todo parece indicar que es una alternativa directa a los estrógenos en aquellas pacientes que presenten alguna contraindicación frente a estos últimos, o cuando la duración del tratamiento estrogénico (más de cinco años) aconseje su finalización.

Más complicado parece la comparación indirecta con las otras alternativas (calcitonina y bifosfonatos), ya que por el momento no se dispone de ensayos clínicos comparativos. En cualquier caso, no parece razonable la sustitución de ninguno de estos tratamientos por raloxifeno, si la paciente responde adecuadamente.

CARACTERÍSTICAS COMPARADAS DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN Y/O TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Característica	Estrógenos	Moduladores estrogénicos	Calcitonina	Bifosfonatos
Aumento de la densidad mineral ósea	+	+	+	++
Efectos positivos en los lípidos sanguíneos	++	+	-	-
Mejoría de los síntomas vasomotores	+	-	-	-
Actividad analgésica	-	-	+	-
Estimulación endometrial	+	-	-	-
Riesgo de cáncer de mama	+	+	-	-

Otro aspecto importante que queda por determinar es el potencial cancerígeno real del raloxifeno. Teóricamente, dada su prácticamente nula actividad endometrial y, su escasa actividad sobre tejido mamario, es poco probable una incidencia negativa en este terreno. Sin embargo, conviene no olvidar que raloxifeno está emparentado con

tamoxifeno, y que el incremento del riesgo de cáncer de endometrio asociado a este último agente sólo fue detectado tras un largo período de uso en clínica. Por ello, la farmacovigilancia debería estar especialmente minuciosa durante los primeros años tras la puesta en el mercado de raloxifeno.

COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO

Dosis y coste	Raloxifeno	Estrógenos conjugados/ Medroxiprogesterona	Calcitonina (nasal)	Alendronato
Dosis habitual	60 mg	0,625-1,25 mg (21 días/mes)/ 5-10 mg (12 días/mes)	200 UI	10 mg
Coste mensual (pesetas)	6.807	1.234-1.432	15.400	7.352

Conclusiones:

- El diagnóstico de la osteoporosis es de escaso interés por sí solo puesto que es incapaz de discernir las personas que padecerán fracturas y en todo caso se debería hacer con técnicas no disponibles desde Atención Primaria.
- El abordaje de la prevención de fracturas debe realizarse partiendo de la identificación y corrección de los factores de riesgo ambientales y farmacológicos modificables.
- Los fármacos utilizados como tratamiento de la osteoporosis son antirresortivos y tienen un papel secundario debido a que ninguno restaura completamente la arquitectura ósea.
- El calcio asociado a colecalciferol es una terapia eficaz, segura y aceptable para el paciente anciano y la terapia hormonal sustitutiva la más recomendable en mujeres con menopausia precoz.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Alastair JJW. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med* 1998; 338(11): 736-46.
2. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *The Am J Med* 1993; 94: 646-50.
3. Rodríguez Escolar C, Fidalgo García ML, Rubio Cebrián S. Análisis coste-efectividad de alendronato frente a placebo en la prevención de fractura de cadera. *Atención Primaria* 1999; 24:390-6.
4. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425-9.
5. Alendronato sódico. Ficha de Novedad Terapéutica 1996 nº 5. Cadime, EASP.
6. Disodium etidronate. In: Martindale, *The Pharmacopeia* 30th Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1993: 658-60.
7. Arworth LE. Focus on Raloxifene: A selective estrogen receptor modulator for prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Formulary* 1998; 33: 305-17.
8. Ettinger B, Black D, Cummings H, Genant C, Lips P et al. Reduction of vertebral fracture risk of postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
9. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of Raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-51.
10. New Drugs for osteoporosis . *The Med Lett* 1996; 38:1-3.

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Catalán Cólera LV, Cuenca Toro J, Díaz Jimenez JM, Fernández Santa-Cruz J, García Castillo AM, Hermoso Castro LF, Sava Garcerán E, Sedano Fernández J, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 352-00-027-5