

# Viejas y Nuevas Drogas en el Tratamiento de Osteoporosis.

## ¿Cómo elegir las? ¿Cuándo aplicarlas?

Prof. Dra. Zulema Man\*  
Argentina

Un fármaco ideal es aquel que tiene un bajo costo, que haya demostrado efectividad en reducir en forma rápida y sostenida la pérdida ósea acelerada, que tenga capacidad de disminuir la incidencia de fracturas osteoporóticas en cualquier sitio del esqueleto, tanto en una fase temprana como en una fase avanzada de la enfermedad.

Debemos tener en consideración que, a medida que se conoce más sobre la estructura del hueso, la evolución de los criterios para valorar tratamientos en osteoporosis se ha ido modificando:

1. En 1985-1990: Se buscaba incrementar la masa ósea mensurable en cualquier sitio.
2. En 1990-1995: Se estableció que se debía incrementar la masa ósea de columna lumbar anteroposterior y cuello femoral y disminuir los marcadores óseos.
3. En 1995-2000: Incrementar la masa ósea de columna lumbar anteroposterior y cuello femoral, disminuir los marcadores óseos y reducir el riesgo de fractura.
4. En 2000 hasta la fecha, el criterio es incrementar la masa ósea de columna lumbar anteroposterior y cuello femoral, disminuir los marcadores óseos, reducir el riesgo de fractura, rapidez de acción, seguridad y conservación de la microarquitectura ósea.

En la actualidad el objetivo primario de la eficacia de una droga en el tratamiento de osteoporosis es:

- Que demuestre prevención de fracturas.
- Que demuestre en forma sostenida ser capaz de evitar la aparición de nuevas fracturas.
- Que revierta el proceso de osteoporosis.
- Que demuestre seguridad a corto y a largo plazo.

La FDA ha definido para la Terapéutica Farmacológica en Osteoporosis los siguientes criterios:

**Prevención:** Una droga es aprobada con este fin si logra preservar la pérdida de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas con masa ósea normal o baja. El objetivo final es aumentar o mantener la densidad mineral ósea (DMO).

**Tratamiento:** Una droga es aprobada con este fin si ha sido estudiada en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El objetivo final es la reducción de fracturas.

En las últimas décadas se han sucedido avances en el tratamiento de la osteoporosis; como sabemos, las drogas anticatabólicas han demostrado en diferentes estudios incrementar la densidad mineral ósea (DMO) y reducir el riesgo de fractura, y con las terapias anabólicas se han introducido los primeros tratamientos que parecieran reconstruir el hueso.

Sin embargo, existen situaciones que pueden generar dificultad en la decisión a tomar, como puede ser el caso de una mujer posmenopáusica con moderada reducción en la DMO, cuánto tiempo usar una medicación antirresorptiva en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, cuál es el rol de la combinación terapéutica.

En primer lugar, es importante definir correctamente a qué paciente tratar, ya que existen muchas pacientes sobretreatadas y muchas pacientes no diagnosticadas.

Los agentes anticatabólicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica incluyen:

\*Médica Especialista en Endocrinología, Medicina Nuclear y Osteología, Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Ex Vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Directora del Curso de Posgrado "OSTEOLOGÍA", Facultad de Medicina, Universidad Favaloro. Directora Médica del Centro Médico TIEMPO. Directora Médica de la Unidad de Investigación Clínica del Centro Médico TIEMPO.

- **Bisfosfonatos (BF):** Alendronato 10 mg diarios y 70 mg semanales; risedronato 5 mg diarios o 35 mg semanales; ibandronato oral 2,5 mg diarios o 150 mg mensuales, e intravenoso en dosis de 3 mg trimestral

- **Calcitonina:** 200 UI diarias intranasales o 100 UI subcutáneas tres veces por semana.

- **Raloxifeno:** 60 mg diarios.

**Bisfosfonatos:** Dentro de las drogas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis, los BF son los que reúnen la mayor experiencia. Los distintos BF varían ampliamente en su potencia para inhibir la resorción ósea. Estas drogas son agentes anticatabólicos que previenen la pérdida ósea y las fracturas vertebrales y no vertebrales, principalmente aquellos BF nitrogenados más potentes. Sus efectos aparecen en forma temprana, dentro de los seis a 12 meses de iniciado el tratamiento y parecen ser sostenidos, aunque todavía no está establecida claramente la duración óptima del mismo. La mejoría de la fortaleza ósea atribuida a los BF no está totalmente comprendida, pero probablemente el mecanismo de acción esté dado por la restauración o el mantenimiento de la microarquitectura ósea. Existe cierto consenso en que la acumulación de BF en el hueso por un período prolongado podría llevar a una excesiva reducción de la resorción ósea, con la consecuente incapacidad de reparar el microdaño óseo, e incluso conducir a un hueso congelado ("frozen bone"). Esta posición está sustentada por datos provenientes de experiencias animales que mostraron mayor presencia de microfracturas con muy altas dosis de BF.

Los BF de gran potencia se unen fuertemente al hueso y se liberan durante su reabsorción a lo largo de meses y años. Los más potentes son alendronato y zoledronato, que se unen a la superficie del hueso y se liberan en la zona en la que actúan los osteoclastos, pero luego de la liberación, los BF, por reciclaje, vuelven a unirse al hueso en la misma zona.

La administración por vía parenteral, por infusión, una vez al año, podría tener la gran ventaja de superar la escasa adhesión a largos tratamientos. Dado que aproximadamente el 50% de las pacientes abandonan el tratamiento oral, estas formulaciones son especialmente útiles en aquellas que no pueden o no quieren cumplir dicho tratamiento.

La duración óptima de la terapia con BF en la osteoporosis y el momento adecuado de la suspensión de la misma son dos temas de importancia sobre los cuales aún no hay consenso. De acuerdo a los potenciales determinantes de riesgo de fractura, se podrían plantear tres posibilidades:

1) Tratamiento de por vida.

2) Cese del tratamiento cuando se alcanza la respuesta adecuada (no definida aún).

3) Terapia intermitente después de alcanzar la respuesta adecuada.

Estudios tales como el FIT long-term extension (FLEX) demostraron un incremento continuo en la DMO de columna; sin embargo, existen datos limitados de la eficacia antifractura a largo plazo.

Es importante examinar los efectos de los BP a largo plazo sobre la microarquitectura, ya que existen algunos resultados donde los BP podrían suprimir exageradamente el remodelado óseo, limitando la reparación fisiológica normal de las microfracturas o grietas y de esta forma alterar la fortaleza ósea.

Si nos preguntamos si la supresión prolongada del remodelado óseo por los BP es realmente buena para el hueso, podemos respondernos que hay estudios histomorfométricos obtenidos en mujeres tratadas con alendronato en dosis de cinco a 20 mg diarios que no mostraron deterioro de la microarquitectura luego de tres años de tratamiento. El remodelado óseo se redujo, pero la mineralización fue normal, lo mismo en pacientes que recibieron risedronato. Se debe tener en cuenta que el número de pacientes estudiados por biopsia histomorfométrica es limitado.

Esto es de destacar, ya que los BP no nitrogenados tales como el etidronato se ha asociado con osteomalacia o defectos en la mineralización.

En general, las pacientes osteoporóticas deberían recibir la terapia antirresortiva por un mínimo de cinco años.

Recientemente se han reportado nueve pacientes que presentaron alteración en la curación de fracturas posteriores a un tratamiento prolongado con BP que presentaban marcada supresión de la formación ósea en las superficies de hueso trabecular.

El uso racional de los BF en dosis oral diaria, semanal o incluso mensual, ya sea en comprimidos o en solución, o las administraciones intravenosas a intervalos prolongados, junto con una adecuada suplementación de calcio y vitamina D, parecen ser las bases adecuadas para el tratamiento en los años venideros.

**Calcitonina:** Esta hormona polipeptídica produce modestos incrementos de la DMO de columna y reducción en el riesgo de fractura vertebral; sin embargo, su efecto sobre la cadera no pudo ser demostrado. Se recomienda en el tratamiento de la osteoporosis de mujeres luego de cinco años de menopausia. Cabe destacar su importante acción analgésica. Nuevas vías de administración, como es la oral, están en estudio.

**SERM:** El modulador selectivo de los receptores

estrogénicos (SERM) aprobado tanto para prevención como tratamiento de la osteoporosis es el raloxifeno. Ha demostrado la disminución de la incidencia de fractura vertebral, pero no pudo lograrlo a nivel de las otras fracturas osteoporóticas. Como beneficio adicional hay que resaltar la disminución del riesgo de cáncer de mama invasivo con receptores estrogénicos positivos. El riesgo de enfermedad venosa tromboembólica es semejante al de la estrogenoterapia.

Nuevos SERM más selectivos están actualmente en desarrollo y estudio, como el lasofoxifeno, basodoxifeno y arzoxifeno.

**TE-TEP:** La terapia con estrógenos o estrógenos + progestágenos es extremadamente efectiva para reducir el recambio óseo y preservar o incrementar la masa ósea, tanto en mujeres posmenopáusicas sanas como osteoporóticas, y podemos decir que es la más fisiológica de las terapéuticas. Luego de los resultados del estudio "Women's Health Initiative" (WHI) quedó confirmada su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas tanto vertebrales, no vertebrales como de cadera; sin embargo, debido a los riesgos asociados, su indicación se reduce al tratamiento de los síntomas climatéricos por un período de tiempo corto y no debería ser utilizada primariamente para la prevención de enfermedades crónicas.

La recomendación de la FDA limita su indicación a la prevención (no tratamiento de la osteoporosis) y solamente en aquellos casos en los cuales otras medicaciones están contraindicadas o no son toleradas y los síntomas climatéricos son muy marcados.

Bajas y ultrabajas dosis de estrógenos están siendo estudiadas en la actualidad y parecerían tener efectos positivos tanto en el remodelado óseo como en la DMO. Estudios a largo plazo en relación a su seguridad y eficacia antifractura se encuentran en curso.

**Agentes anabólicos:** El teriparatide es un análogo sintético de la hormona paratiroidea (PTH 1-34) que se administra diariamente por vía subcutánea en dosis de 20  $\mu$ g con un tiempo máximo de tratamiento aprobado de dos años. Su uso está indicado en pacientes con alto riesgo de fractura o con osteoporosis avanzada. Otra PTH, como la 1-84, y otras vías de administración se encuentran actualmente en estudio

**Vitamina D:** No debemos olvidarnos de la vitamina D, que puede mejorar la fuerza muscular y prevenir las caídas, sobre todo en la población anciana.

**Ranelato de estroncio:** El ranelato de estroncio parece ser una droga prometedora, por su doble mecanismo de acción tanto inhibitorio de la resorción como activador de la formación.

**Combinaciones terapéuticas:** Se ha postulado la utilización de combinaciones terapéuticas con el objetivo de potenciar las acciones que cada uno de los fármacos tiene por separado. Una de las más prometedoras sería la utilización secuencial de un agente anabólico seguida de otro anticatabólico, como podría ser PTH seguido de algún BF o de un SERM.

**Drogas en estudio:** La **vitamina K**, esencial para la síntesis de proteínas que participan en la coagulación sanguínea y el metabolismo óseo. Su deficiencia produce reducción en la DMO e incrementa el riesgo de fractura; como contrapartida, su administración promueve la mineralización ósea e inhibe la resorción.

Se ha postulado un posible uso terapéutico de las **estatinas**, ya que se ha comprobado que activan la proteína morfogenética 2, incrementan la diferenciación osteoblástica, y por lo tanto, la formación ósea, además de inhibir la síntesis del mevalonato.

**Denosumab:** El descubrimiento del sistema osteoprotegerina RANK-RANKL ha abierto un nuevo horizonte en la biología ósea. La osteoprotegerina es un regulador del metabolismo óseo, y el uso del anticuerpo monoclonal humano denosumab, que liga RANKL con alta afinidad y especificidad e inhibe su acción, se halla actualmente en investigación como agente terapéutico.

**El óxido nítrico (NO)** es una molécula muy potente, que está presente en todos los sistemas; se produce localmente en los tejidos en forma aleatoria y se transporta hacia el resto del organismo. Los estudios indican que participaría en muchos de los efectos de los estrógenos, como la vasodilatación, la formación ósea y quizás incluso la resorción y que es un mediador de los efectos óseos del ejercicio, puesto que el bloqueo de la síntesis de NO anula el efecto de éste sobre la formación ósea.

Otros agentes se están desarrollando sobre la base del conocimiento de la biología ósea y la patogénesis de la osteoporosis, ya que han surgido muchos tratamientos que podrían resolver los problemas de los usados anteriormente, como la adhesión a los tratamientos a largo plazo y lograr mayor formación ósea sin ocasionar efectos deletéreos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosen CJ y Brown SA. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis. *Am J Med* 2005; 118:1183-1189.
- Russell RG, Espina B, Hulley P. Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis. *Cur Op Rheum* 2006; 18(suppl 1):S3-S10.
- Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112:281-289.