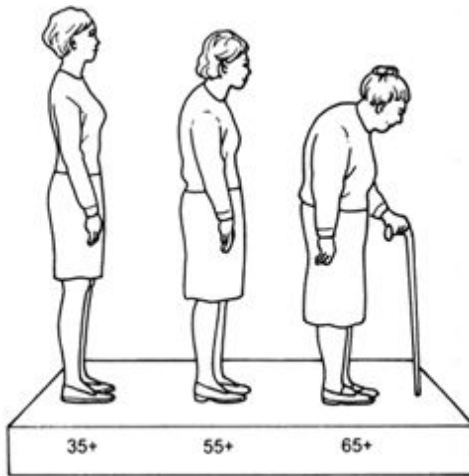


TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

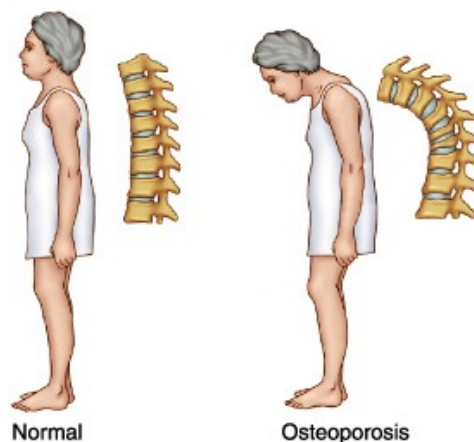


La osteoporosis es un trastorno caracterizado por aumento de la fragilidad ósea como resultado de la reducción en la cantidad y la calidad ósea. Los síntomas clínicos de esta enfermedad pueden incluir dolor de espalda, pérdida de altura, y una historia de fracturas.

La Densidad mineral Ósea (DMO), que se puede determinar por varias técnicas, está a menudo marcadamente reducida en pacientes con osteoporosis con fracturas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como una enfermedad en la que la DMO es inferior a -2,5 desviaciones estándar (SD) por

debajo de la masa ósea pico (es decir, un T-score medida como las unidades de SD por debajo de la media de un mujer de 35 años de edad). Sin embargo, varios grandes estudios observacionales han demostrado que las fracturas osteoporóticas pueden producirse a través de un amplio espectro de DMO. Estos eventos están probablemente relacionados con la calidad del hueso alterado, como resultado de cambios en la microarquitectura del esqueleto trabecular y cortical. Determinantes cualitativos de las fracturas osteoporóticas son las perforaciones trabeculares, microfisuras, defectos en la mineralización, los cambios en el tamaño del hueso, y el recambio rápido de la masa ósea. Desafortunadamente, la mayoría de estos cambios cualitativos en el esqueleto no pueden ser mensurados por las mediciones clínicas, aunque influyen fuertemente en el riesgo general de fractura.

Recientemente, la introducción de la tomografía computarizada (TC) de alta resolución y las mediciones cuantitativas más refinadas de TC han permitido a los investigadores medir el tamaño trabecular, el número y forma precisa, aunque hasta la fecha la predicción de fracturas no es marcadamente mejorada con estas nuevas herramientas. Por lo tanto, a pesar de que una baja DMO define la osteoporosis, este diagnóstico no debe excluirse en individuos susceptibles, en particular aquellos con una historia de una fractura de bajo impacto. Finalmente, aunque la OMS define la osteopenia como una condición con un T-score entre -1,0 y -2,5, y por lo tanto pone a un individuo



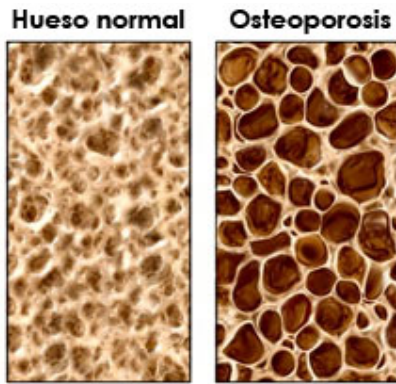
determinado en un mayor riesgo de fractura, la importancia clínica de este plazo sigue siendo nebulosa.

Herramientas de Internet, que evalúan factores clínicos de riesgo asociados con la DMO de la cadera, pueden proporcionar una mayor seguridad en el riesgo de fracturas a largo plazo en los individuos con una masa ósea baja. En suma, una baja DMO es un factor de riesgo de fracturas subsiguientes, pero no hay una DMO umbral por encima o por debajo de la cual se producen las fracturas. Otros factores de riesgo, como antecedentes de fractura, la edad mayor de 65 años, una fuerte historia familiar, y la reciente pérdida significativa de peso debe ser considerado.

EPIDEMIOLOGÍA

A la edad de 50 años, el riesgo de desarrollar una fractura como resultado de osteoporosis en una mujer blanca es casi del 40%, similar a las enfermedades cardíacas en los hombres. La cifra correspondiente en hombres es del 13%. En los Estados Unidos, aproximadamente 350.000 fracturas de cadera, cerca de 1 millón de fracturas vertebrales, y 200.000 fracturas de muñeca se producen cada año. Además, otras fracturas relacionadas con la fragilidad, en particular las de pelvis y húmero, son significativas causas de morbilidad en personas de edad avanzada. La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta notablemente con la edad. En las mujeres, este aumento se ve después de la edad de 45 años y es principalmente el resultado de fracturas de antebrazo. Después de la edad de 65 años, la incidencia de fractura de cadera aumenta de manera exponencial. En los hombres, la incidencia de las fracturas relacionadas con la fragilidad aumenta después de la edad de 75 años, y en ambos sexos la fractura de la cadera es más común después de la edad de 85 años.

La incidencia de fracturas vertebrales en hombres y mujeres esta menos documentada, porque muchos de estos pacientes son asintomáticos. Fracturas Vertebrales clínicas aumentan drásticamente con la edad en los hombres, mientras que un aumento más lineal relacionado con la edad se observó en las mujeres. Este aumento de prevalencia de fracturas con la edad es independiente del cambio en la DMO y se refiere casi con toda seguridad a los cambios cualitativos en el hueso trabecular y cortical. Por lo tanto, la edad por sí sola es un factor de riesgo independiente de fractura.



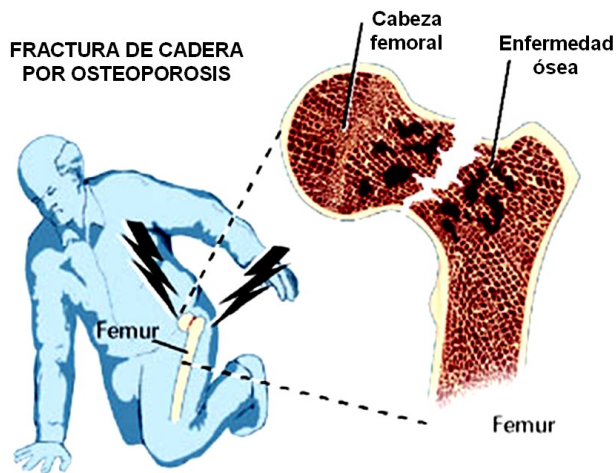
Hay importantes variaciones geográficas en la incidencia de fracturas osteoporóticas son informadas. Esta característica puede explicarse en parte por las diferencias raciales en el tamaño del esqueleto; la osteoporosis es más común en poblaciones asiáticas y blancas y es menos frecuente en los negros africanos y afro americanos. En muchas partes del mundo, la evidencia indica que las fracturas osteoporóticas han aumentado considerablemente, incluso teniendo en cuenta el envejecimiento de la población. Sin embargo, un reciente informe en individuos

canadienses ha demostrado que en los últimos 10 años, ha habido una disminución de las fracturas de cadera. No obstante, con una mayor esperanza de vida es esperable que aumente el número de fracturas de cadera en los próximos 50 años.

Las diferencias étnicas y de género juegan un papel importante en la epidemiología de las fracturas. Los hombres tienen una mayor densidad ósea que las mujeres y los afroamericanos una DMO significativamente mayor durante su vida adulta que los blancos, tanto en el compartimiento cortical como en el trabecular. Estas diferencias se relacionan en parte con los efectos de la composición corporal, incluyendo la distribución de la fuerza muscular del cuerpo, la grasa, y el tamaño del hueso. Por lo tanto, las fracturas se producen en una cantidad significativamente menor en afroamericanos que en asiáticos o blancos, sobre todo en blancos de ascendencia europea.

Sin embargo, el papel de la masa grasa en relación con la DMO ha sido objeto recientemente de nuevo examen. Claramente, el índice de masa corporal bajo (<20) se asocia con una baja DMO y un mayor riesgo de fractura. Esto es en parte debido a una menor conversión periférica de la testosterona en estrógeno y menos aislamiento durante el impacto. Por otra parte, la relación de la masa ósea relacionada a un aumento de la masa grasa ($IMC > 30$) es menos clara. Aumento de la grasa subcutánea incide positivamente en la zona del hueso cortical, pero varios informes recientes sugieren que la grasa visceral puede tener un impacto negativo sobre la masa ósea y puede estar asociado con un riesgo de fractura mayor. Aunque a menudo se considera de protección, se ha establecido que la obesidad no previene las fracturas y en algunas circunstancias puede aumentar el riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Aunque la osteoporosis es a menudo considerada una enfermedad silenciosa, su presentación ha cambiado dramáticamente en las últimas dos décadas. Anteriormente, las fracturas de vértebras, con o sin pérdida de altura, fueron la queja más frecuente. Hasta hace poco, las fracturas de cadera en pacientes de edad avanzada, que puede ser una manifestación tardía de la osteoporosis, se consideraban con frecuencia

traumáticas, pero no metabólicas. Del mismo modo, las fracturas de muñeca en mujeres con posmenopausia temprana son una indicación centinela de osteoporosis subyacente. Ellas fueron tratadas en el pasado por los cirujanos ortopédicos sin tener en cuenta la patología ósea subyacente. Sin embargo, estos patrones comenzaron a cambiar en el siglo 21, en particular con la disponibilidad de energía dual de rayos X (DXA), el método de elección para la medición de la DMO. Ahora, la presentación más frecuente a un médico en relación con la osteoporosis es una medición de la DMO baja, la cual se hace de manera rutinaria o con fines de detección. Debido a que la masa ósea es sólo uno de varios factores de riesgo para la osteoporosis, otras manifestaciones clínicas de esta enfermedad deben ser consideradas. La pérdida de más de 5 cm de altura es un sustituto razonable del criterio de fracturas vertebrales previas. La historia clínica de fracturas de la muñeca o tobillo es otra indicación de osteoporosis subyacente y puede ser la primera manifestación de enfermedad en mujeres posmenopáusicas más jóvenes. Fractura compresión de la columna vertebral con mínimo estrés es otra presentación de osteoporosis. Estas fracturas causan dolor lumbar y dolor de espalda torácica baja significativo, que puede irradiarse a los costados o hacia delante. El dolor punzante de espalda después de una lesión aguda es incapacitante, con frecuencia requiere de estupefacientes, y con frecuencia disminuye luego de un período de semanas o meses a menos que aparezca una nueva fractura. Los pacientes tienen una probabilidad de aproximadamente 20 % en el primer año, de una nueva fractura vertebral después de la primera. Además, algunos pacientes tienen dolor de espalda crónico, como resultado de una o más fracturas vertebrales.

La baja masa ósea en sí misma no da lugar a dolor de espalda y otros diagnósticos deben ser considerados en esa situación. Lordosis cervical y cifosis dorsal son las manifestaciones clásicas de la "joroba", pero son menos frecuentes en mujeres jóvenes. Las fracturas de cadera por injuria de cuello femoral, trocánter, o las lesiones cervicales ocurren generalmente después de una caída. La dirección y la altura de la caída son elementos críticos para determinar el tipo de fractura de cadera, la cirugía posterior, y la discapacidad. Las fracturas de cadera pueden ser muy catabólicas, tanto por el trauma como por la cirugía mayor resultante. Estos factores,

combinados con enfermedades subyacentes, aumentan la mortalidad de las fracturas de cadera en personas mayores a aproximadamente el 20% en el primer año.

La osteoporosis también puede ser diagnosticada por un radiólogo mediante radiografías simples. Muy a menudo, los pacientes tienen una evidente pérdida de masa ósea, dando como resultado el término radiográfico de osteopenia, aunque en esta etapa la DMO por DXA por lo general está muy por debajo de -2,5 DE.

Las radiografías de la columna vertebral pueden demostrar la cifosis, la osteopenia y la compresión por fracturas en las vértebras torácicas o lumbares. Para las áreas lumbar superior y las más bajas torácicas, que son las zonas más vulnerables a las injurias, la fractura compresión con frecuencia puede ser visualizada. El colapso de elementos anteriores o posteriores son a menudo visibles en las radiografías laterales de la columna vertebral; acunamiento anterior es debido al debilitamiento de las placas subcondrales y a la expansión de los discos intervertebrales.

TC de columna solicitada por otras razones, a veces será capaz de detectar fracturas y puede ser utilizado clínicamente para medir la densidad. La resonancia magnética (RM) es ahora más frecuentemente utilizada como herramienta de diagnóstico, ya que puede demostrar una fractura por compresión con o sin edema de médula. Las exploraciones óseas con tecnecio-99m son muy sensibles a las fracturas y se pueden utilizar para detectar fracturas en la pelvis, el fémur o la tibia. Sin embargo, debido a su alta sensibilidad, esta prueba no es una herramienta útil para el diagnóstico de la osteoporosis. De hecho, es raro que la gammagrafía ósea sea la primera pista en la osteoporosis, y el establecimiento de un rastreo óseo positivo, se deben considerar otros diagnósticos alternativos, como una enfermedad maligna.

PLAN DE TRATAMIENTO

Un plan de manejo integral para el diagnóstico de la osteoporosis incluye a las personas con mayor riesgo, con exclusión de las causas secundarias de una baja DMO, y la selección de tratamiento apropiado. La toma de decisiones también debe tener en cuenta varias salvedades.

En primer lugar, la terapia de la osteoporosis puede reducir el riesgo de fractura un 50%, pero algunas mujeres seguirán teniendo fracturas a pesar del tratamiento. La identificación de aquellas mujeres con mayor riesgo de progresión de la enfermedad es obligatoria.

En segundo lugar, el estilo de vida y las intervenciones farmacológicas son compromisos de por vida de tal manera que el costo, cumplimiento y seguridad deben tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas. Los estudios sugieren que incluso con la terapia con bifosfonatos semanal o mensual, más del 40% de los individuos tratados no continúan la terapia más allá de 1 año.

En tercer lugar, no es infrecuente que las mujeres con puntuaciones T superiores a -2,5 tengan fracturas. De hecho, en la cohorte de Evaluación Nacional de riesgo de Osteoporosis de 140.000 mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos, casi un tercio tuvieron fracturas con

puntuaciones de DMO en el rango "osteopenia". Por lo tanto, las decisiones terapéuticas no deben basarse únicamente en la DMO.

La terapia para la osteoporosis posmenopáusica se enmarca en términos de prevención primaria cuando se prescribe para personas en riesgo, que no tienen masa ósea baja (T-score <-2,5) o fracturas, o en términos de tratamiento para personas que tienen enfermedad, incluyendo las fracturas osteoporóticas anteriores o una marcada reducción de la DMO, o ambos. Por lo tanto, la selección de un régimen de tratamiento apropiado depende sobre si la terapia está diseñada principalmente para evitar la pérdida de hueso o para reducir la probabilidad de una nueva fractura de columna vertebral o no, en alto riesgo individuos.

MEDIDAS GENERALES

DIETA

CALCIO

Los suplementos de calcio deben ser un complemento de los tratamientos farmacológicos para las mujeres con osteoporosis establecida, y debe ser parte de cualquier medida de prevención para mejorar la pérdida de hueso, independiente de otras opciones de tratamiento.

El aumento en la ingesta de calcio reduce el hiperparatiroidismo secundario, a menudo asociado a la edad y puede aumentar la mineralización del hueso recién formado. Evidencia de que el calcio y vitamina D, juntos o por separado, pueden reducir el riesgo de fractura osteoporótica, sigue siendo controversial.

Sin embargo, recientes meta-análisis de suplementación de calcio y vitamina D ha demostrado un consistente, aunque pequeño aumento, en la DMO y una reducción en las fracturas no vertebrales, cuando al menos 1200 mg de calcio se combinan con más de 400 unidades de vitamina D. El calcio solo no ha demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales en mujeres de alto riesgo.

Un ensayo muy grande de calcio, no demostró reducción de fracturas de cadera con suplementos de 1000 mg diarios de calcio y 400 UI de vitamina D en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, administrada en mayores de 60 años, la reducción del riesgo fue estadísticamente significativa. Curiosamente, los suplementos de calcio en este grupo se asociaron con un riesgo 17% mayor de litiasis en el riñón. Las normativas recomiendan 1200 mg de calcio al día en mujeres mayores de edad y entre 700 y 800 UI de vitamina D por día en ese mismo grupo etario. Ciertamente, con un consumo superior a 2000 mg por día, aumenta el riesgo de nefrocalcinosis.

LA VITAMINA D

La vitamina D es esencial para el mantenimiento del esqueleto y para la mejora de la absorción de calcio. La insuficiencia de esta vitamina es un problema creciente, ya que las dos terceras partes de todos los pacientes que tienen fracturas de cadera se clasifican como deficientes en vitamina D.

Sin embargo, los resultados de los ensayos aleatorios son controversiales. Las personas mayores en situación de cuidados crónicos, son especialmente vulnerables a la deficiencia de vitamina D y pueden beneficiarse de los suplementos. En un gran grupo aleatorizado y controlado con placebo, se demostró una reducción del 33% en las fracturas de cadera para residentes en asilos de ancianos que recibieron calcio y vitamina D, en comparación con aquellos que solo recibieron placebo. En otro estudio, las dosis altas intermitentes de vitamina D reducen las fracturas no vertebrales en casi un tercio de las personas ambulatorias de edad avanzada.

En ancianos de Nueva Inglaterra, la combinación de citrato de calcio y 700 UI de vitamina D demostró disminuir en un tercio el riesgo de fracturas no vertebrales. Sin embargo, en otra gran población, un estudio basado en suplementación de calcio y vitamina D, no tuvo ningún efecto en las fracturas no vertebrales, aunque el cumplimiento y la evaluación de los niveles de vitamina D no fueron suficientemente bien documentados. Varios estudios recientes de meta-análisis sugieren que 800 UI por día de vitamina D son necesarios para tener eficacia en la prevención de fracturas. Además de los efectos potencialmente positivos de la suplementación con vitamina D sobre el esqueleto, especialmente en mujeres mayores, la vitamina D puede también aumentar la fuerza muscular y se ha demostrado que reduce el riesgo de caídas. Por lo tanto, para la mayoría de los individuos con osteoporosis, 800 UI / día de vitamina D es suficiente para mantener niveles adecuados de 25-hidroxivitamina D. Sin embargo, en los pacientes con masa ósea baja e insuficiente o con niveles deficientes de 25-hidroxivitamina D (es decir, <20 ng / ml), la administración de 50.000 UI de ergocalciferol (Vitamina D2) o colecalciferol (vitamina D3) una vez por semana, es una manera efectiva y segura de restaurar los niveles de vitamina D. Los límites superiores de los suplementos de vitamina D están siendo revisados para determinar si hay toxicidad en dosis más altas.

Análogos de vitamina D se han utilizado en el tratamiento de la osteoporosis desde la década de 1980. Sin embargo, esto sigue siendo un tema controvertido. Altas dosis de 1,25-dihidroxivitamina D aumentan la masa ósea, pero muchos pacientes desarrollan hipercalcemia o hipercalcemia, o ambos. A dosis de 0,5 mg / día, el calcitriol redujo la tasa de fracturas tanto vertebrales y no vertebrales, y aumentó la densidad ósea en un ensayo muy pequeño. Otros estudios han encontrado poco beneficios y con un margen terapéutico estrecho, particularmente en relación con la función renal y la hipercalcemia. Actualmente, análogos de vitamina D no se recomiendan para el tratamiento de rutina de la osteoporosis. Un subgrupo de pacientes con insuficiencia renal y altos niveles de PTH pueden beneficiarse de los suplementos con calcitriol.

ACTIVIDAD FÍSICA

El reposo en cama o la inmovilidad, sobre todo en personas de edad avanzada, puede dar lugar a una rápida pérdida de hueso. Además, el número de caídas aumenta con la edad, y también se eleva el número de caídas que resultan en fracturas. Un meta-análisis realizado por el Grupo de Revisión Cochrane, demostró que el fortalecimiento muscular, el reentrenamiento del equilibrio, la prevención de los peligros en el hogar, el retiro de medicamentos psicotrópicos, y el uso de un programa de evaluación multidisciplinario sobre factores de riesgos son beneficiosos en la protección contra las caídas. Un enfoque adicional consiste en reducir las cargas aplicadas a la cadera durante una caída mediante el relleno de protectores de cadera. Los protectores de cadera han demostrado en algunos grupos reducir el riesgo de fracturas de cadera, aunque el cumplimiento es generalmente pobre. Un estudio más reciente no pudo demostrar la eficacia de estos dispositivos en las mujeres mayores en un centro de asistencia. La actividad física regular, incluyendo la aeróbica, el levantamiento de pesas, y ejercicios de resistencia, son eficaces en el aumento de la DMO de la columna y en el fortalecimiento de la masa muscular en las mujeres posmenopáusicas, pero no existen estudios a gran escala que hayan establecido si estas intervenciones reducen realmente el riesgo de fractura.

ESTILO DE VIDA

Algunos cambios de hábitos, como el dejar de fumar y la reducción de alcohol, se deben considerar en el marco de las medidas preventivas. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha no han sido concluyentes en relación a entender cómo los cambios en estos estilos de vida afectan el riesgo general de fractura.

TERAPIA MÉDICA

Hay abundantes pruebas que indican que un programa de intervención agresiva puede tener éxito en la reducción del riesgo de fractura y en la mejora de la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Varias opciones farmacológicas están disponibles, y estas pueden ser clasificadas por su mecanismo de acción.

Las dos clases principales de medicamentos para la osteoporosis son:

- (1) **ANTIRRESORTIVOS** (es decir, agentes que bloquean la resorción ósea por inhibición de los osteoclastos)
- (2) **ANABÓLICOS** (Es decir, fármacos que estimulan la formación de hueso principalmente actuando sobre los osteoblastos).

LOS AGENTES ANTIRRESORTIVOS

Los Antirresortivos inhiben la resorción ósea al suprimir la actividad de los osteoclastos. La desaceleración del ciclo de remodelación ósea permite ponerse al día, mejorando la mineralización de la matriz y la estabilización de la micro arquitectura trabecular.

Los antirresortivos aumentan la densidad mineral ósea y reducen el riesgo de fractura, pero su eficacia varía.

1. Estrógenos

La terapia de reemplazo de estrógeno fue considerada durante mucho tiempo la piedra angular en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Funciona al desacelerar la resorción ósea mediante la inhibición de la señalización de citoquinas incluyendo a los osteoclastos, lo que aumenta la DMO. El reemplazo con Estrógeno inhibe tanto la pérdida de hueso cortical y trabecular, y la DMO en general, aumenta en un 3 a un 5% después de 3 años.

No parece tener un efecto aditivo la progesterona sobre la masa ósea en mujeres que también reciben estrógenos.

Por el contrario, la progesterona es una parte necesaria de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con útero, ya que impide el desarrollo de cáncer de endometrio, hiperplasia y carcinoma. En algunos estudios el estrógeno y la progesterona bajan el riesgo de fractura de cadera en un tercio. El uso de bajas dosis de estrógenos conjugados (0,3 o 0,45 mg / día) y ultra-dosis de estradiol, aumentan la DMO y han sido de eficacia aprobada para la prevención de la pérdida ósea, pero la dosis anti fractura para estas preparaciones no ha sido establecida.

Gran preocupación en cambio se ha expresado acerca de los riesgos a largo plazo asociando estrógenos en combinación con progesterona. Particularmente preocupante es el aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso a largo plazo de estrógenos y progesterona. En un estudio, hubo un 26% de aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo en un período de 5,2 años de seguimiento. Por lo tanto, el reemplazo de estrógeno está contraindicado en mujeres con historia de cáncer de mama, y las mamografías anuales deben indicarse en todas las mujeres que reciban terapia de reemplazo hormonal.

Algunos estudios sugieren que el estrógeno podría reducir el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria, pero en otros, el riesgo de infarto de miocardio o muerte por enfermedad arterial coronaria fue del 29% mayor en mujeres que recibieron la combinación.

La enfermedad tromboembólica también aumentó más de tres veces. Por lo tanto, el uso de estrógeno o estrógeno en combinación con progestágenos para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis se han reducido drásticamente. Además, la disponibilidad de nuevos y efectivos fármacos antirresortivos para el tratamiento de la osteoporosis ha disminuido el entusiasmo de la terapia hormonal principal en mujeres osteoporóticas.

2. Moduladores selectivos de receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de receptores de estrógeno como el tamoxifeno y el raloxifeno también inhiben la resorción ósea al bloquear la liberación de citoquinas de los osteoblastos. Ambos se han demostrado que reducen la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, pero sólo el raloxifeno ha sido aprobado por los EE.UU. (FDA) para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Ambos agentes bloquean las acciones de los estrógenos sobre la mama, pero actúan como agonistas de los estrógenos en el hueso, pero no tienen la propiedad agonista del estrógeno en el útero y se asocian con un mayor riesgo de carcinoma de endometrio con el uso a largo plazo. Ambos agentes se han asociado con una reducción de nuevos casos de cáncer de mama cuando se administran como profilaxis para pacientes de alto riesgo. 8 de baja densidad colesterol de las lipoproteínas

También se reducen los niveles de lipoproteínas de baja densidad en pacientes que reciben estos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.

El raloxifeno aumenta ligeramente la DMO de la columna (al igual que el tamoxifeno) y baja el riesgo de fractura vertebral en un 40%, aunque no tiene efecto sobre el riesgo de fractura no vertebral. Los sofocos, calambres en las piernas, y un riesgo mayor de trombosis venosa profunda puede ocurrir con el tratamiento con raloxifeno. La dosis recomendada de raloxifeno es de 60 mg una vez al día.

3. Los bifosfonatos

Los bifosfonatos son los antirresortivos más recetados y a menudo se consideran como el tratamiento de primera línea para los casos graves de osteoporosis de la post menopausia. Estos fármacos se unen fuertemente a los cristales de hidroxapatita.

Los bifosfonatos de primera generación incluyen el etidronato y el clodronato.

La dosis de etidronato es de 400 mg / día durante 2 semanas cada 3 meses. La droga tiene pocos efectos secundarios gastrointestinales y la reducción del riesgo de fractura vertebral es significativa.

El alendronato y el risedronato, de segunda generación, son eficaces en la supresión de la resorción ósea y el aumento de la DMO. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, el alendronato y el risedronato reduce las fracturas de cadera, vertebral, y las fracturas no vertebrales en casi un 50%, particularmente durante el primer año de tratamiento. Al igual que otros fármacos antirresortivos, los aumentos en la DMO con alendronato y risedronato representan una pequeña fracción de su eficacia antifractura. Por lo tanto, el seguimiento con mediciones densitométricas puede subestimar significativamente la reducción del riesgo de fractura. Recientemente los ensayos clínicos han demostrado que estos medicamentos pueden administrarse de forma segura durante 7 años, sin afectar negativamente a la resistencia ósea. Por otra parte, la interrupción de alendronato después de 5 años resulta en un mínimo de pérdida de masa ósea durante los siguientes 5 años. Ambos

fármacos tienen excelentes perfiles de seguridad, aunque la esofagitis erosiva es una complicación grave de todos los bifosfonatos que contienen nitrógeno. La administración una vez por semana de alendronato ha demostrado reducir la prevalencia de esofagitis inducida por medicamentos, y en la actualidad los bifosfonatos son comercializados como tratamientos de una vez por semana. Recientemente, la FDA aprobó el uso de una vez al mes de risedronato (150 mg) para el tratamiento de la osteoporosis.

Dos nuevos bisfosfonatos han sido aprobados por la FDA de EE.UU. y han llegado al mercado en los últimos 5 años: el ibandronato y zoledronato. El ibandronato se da en una sola dosis mensual de 150 mg o por vía intravenosa (3 mg) cada 3 meses. Se suprime la resorción ósea y reduce la tasa de fracturas de columna, pero su eficacia en las fracturas no vertebrales es algo menor que la del alendronato o risedronato. El cumplimiento con el régimen de una vez al mes es mayor que la dosificación semanal, aunque datos a largo plazo no son alentadores.

Zoledronato también está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Se administra como una perfusión intravenosa única durante 15 minutos (5 mg), una vez al año. Grandes ensayos controlados aleatorios, de forma inequívoca han establecido su eficacia antifractura en cadera, columna vertebral y otras fracturas de otros sitios.

Recientemente, la FDA aprobó el uso de zoledronato para la prevención de la osteoporosis por administración del fármaco una vez cada 2 años.

Los nuevos bisfosfonatos pueden causar efectos secundarios con la primera dosis, como dolor en las articulaciones, rigidez y fiebre de bajo grado. Estos no se mantienen con la administración recurrente. Sin embargo, la FDA ha advertido que el ácido zoledrónico debe administrarse durante más de 1 hora en lugar de 15 minutos para disminuir cualquier riesgo, aunque sea pequeño, de daño renal.

El Ácido zoledrónico por vía intravenosa también está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia de malignidad y el mieloma múltiple, y como paliativo en la terapia para la enfermedad metastásica.

Otros bisfosfonatos están siendo investigados para el tratamiento de la osteoporosis. Pamidronato por vía intravenosa ha estado disponible desde mediados de la década de 1990 para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la hipercalcemia maligna. En la actualidad se utiliza también para tratar la osteoporosis de mujeres que no toleran los bifosfonatos orales, aunque no ha sido formalmente aprobado por la FDA para esta indicación, y su eficacia antifractura no ha sido establecida. La dosis varía de 30 a 90 mg administrado cada 3 a 9 meses. Reacciones de hipersensibilidad aguda y de tipo tardía pueden producirse con este fármaco, y su uso está contraindicado en pacientes con déficit de vitamina D, ya que puede caer precipitadamente el calcio en suero.

En lo que respecta a los bifosfonatos, dos efectos secundarios poco comunes han sido reportados. La osteonecrosis de la mandíbula es una condición devastadora asociada con la destrucción de la mandíbula después de una intervención dental. Se ha visto en pacientes que toman bifosfonatos, en particular los que la reciben por vía intravenosa y tienen condiciones asociadas, como el mieloma múltiple, o cáncer de mama metastásico. Su prevalencia real es

desconocida, pero es probable que sea alrededor de 1 en 250.000 casos, y es rara en las mujeres y los hombres tratados por osteoporosis que son por lo demás sanos. Sin embargo, se debe tener precaución en la recomendación de cirugía dental para pacientes que toman un bifosfonato. Fractura Subtrocanteriana es la otra condición que puede estar asociada con el uso a largo plazo de bisfosfonatos. Estas fracturas de la diáfisis generalmente se presentan en mujeres de mediana edad tomando un bifosfonato oral durante varios años, con frecuencia acompañada de tratamiento con glucocorticoides o el uso de un agente antirresortivo adicional.

El paciente se queja de dolor en la pierna antes de la fractura, y se observa engrosamiento cortical de la región subtrocantérea en la radiografía antes de fracturarse. La prevalencia real de esto es desconocida, pero es extremadamente rara, y la etiología se cree que está relacionada con la "sobre supresión" del recambio óseo. El tratamiento no difiere de cualquier tratamiento quirúrgico, aunque se recomienda la interrupción del bifosfonato.

4. La calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 amino ácidos producida normalmente por las células C tiroideas. Los osteoclastos tienen receptores de calcitonina, y la calcitonina puede inhibir rápidamente la resorción ósea. La calcitonina de salmón es más potente que la humana y es la opción de tratamiento preferida. Calcitonina nasal y subcutánea están aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Sin embargo, evidencias a favor de un fuerte efecto de esta hormona sobre la pérdida ósea o su eficacia en fracturas, sigue faltando. En un ensayo con mujeres padeciendo osteoporosis posmenopáusicas, la administración de 200 UI / día de calcitonina nasal redujo la incidencia de fractura vertebral en un tercio. Sin embargo, defectos metodológicos en ese ensayo han limitado el entusiasmo para que este agente se indique como un tratamiento primario para la osteoporosis. En al menos un trabajo controlado con placebo, calcitonina nasal reduce el dolor asociado con nuevas fracturas vertebrales. La dosis recomendada de calcitonina nasal es de 200 UI / día, y la de la calcitonina subcutánea es de 100 UI / día. Los efectos secundarios son poco frecuentes con calcitonina intranasal e incluyen congestión nasal y enrojecimiento. Con administración subcutánea, las náuseas no son infrecuentes.

5. Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio se administra oralmente y estimula la absorción de calcio en hueso mientras que inhibe la resorción ósea. Se cree que tienen algún efecto anabólico, aunque el mecanismo exacto de acción en el esqueleto, no se conoce. En un ensayo con mujeres posmenopáusicas con enfermedad establecida, el estroncio diario redujo el riesgo de fracturas vertebrales en un 40%. Sin embargo, un efecto estadísticamente significativo sobre las fracturas no vertebrales fue limitado a un pequeño subconjunto de esas mujeres. Este medicamento está aprobado por las agencias reguladoras europeas, pero no por la FDA.

LOS AGENTES ANABÓLICOS

Una nueva clase de fármacos antiosteoporosis se introdujo en 2002. Estos son los llamados anabólicos, agentes que estimulan la formación ósea más que la resorción de hueso. Como tal, estos agentes mejoran la remodelación ósea y contrastan fuertemente con los antirresortivos, los cuales endentecen el recambio de masa ósea. PTH1-34 (teriparatida) fue el primero de esta clase de medicamentos en ser aprobados por la FDA.

La droga anabólica prototipo era el fluoruro de sodio, que fue extensamente utilizada en los años 1970 y 1980, debido a su capacidad para estimular la formación de hueso nuevo. Sin embargo, un ensayo en 1990 estableció que, aunque hubo aumentos espectaculares en la DMO, el riesgo de fractura no vertebral en realidad aumentó. A diferencia del fluoruro de sodio, la PTH sintética (PTH1-34) fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas, ya que no sólo aumenta la masa ósea sino que también reduce las fracturas. En el ensayo más grande con teriparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave, 20 µg / día de la PTH, administrados por vía subcutánea, redujo las fracturas vertebrales y no vertebrales en más del 50%, con un aumento sustancial (es decir, un 8% por año) de la DMO lumbar. Hallazgos similares se observaron en hombres con osteoporosis que recibieron tratamiento durante 11 meses.

Por desgracia, el ensayo de PTH en mujeres postmenopáusicas se detuvo después de 20 meses debido a preocupaciones relacionadas con el desarrollo de osteosarcoma en ratas tratadas con dosis altas de PTH1-34. Sin embargo, los estudios retrospectivos no encontraron asociación entre el osteosarcoma y el hiperparatiroidismo primario o secundario, y sólo dos casos de osteosarcoma en pacientes tratados con PTH han sido reportados. Más recientemente, la PTH humana recombinante (PTH1-84) tiene demostrados beneficios similares. Actualmente, se recomienda que la PTH terapia sea limitada a aquellos individuos con moderado a alto grado de osteoporosis, y luego que se tomen solamente por 2 años.

A pesar de la propuesta de utilización de un anabólico con un antirresortivo, no hay pruebas que indiquen que las combinaciones de estas clases de fármacos tengan efecto aditivo o sinérgico.

A diferencia de los bifosfonatos, la interrupción de la PTH puede resultar en pérdida de hueso de 3 a 4% en el primer año después del cese. Este efecto post-tratamiento se impide mediante la adición de un fármaco antirresortivo después que la PTH se detuvo. En general, la PTH es bien tolerada, aunque las náuseas, sofocos, hipotensión, y una leve, pero asintomática hipercalcemia (es decir, calcio sérico <11,0 mg / dl) pueden ocurrir. Costo y cumplimiento han sido los principales factores limitantes.

LA VERTEBROPLASTIA / CIFOPLASTIA

La vertebroplastia (inyección percutánea de cemento en una vértebra colapsada para estabilizarla) y la cifoplastia (uso de un globo para inflar el cuerpo vertebral antes de la inyección del cemento, en un intento de restablecer la altura y el ángulo del cuerpo vertebral)

son ampliamente utilizados para tratar el dolor de fracturas compresivas vertebrales. A pesar de los resultados promisorios para el alivio del dolor en comparación con la atención estándar, los trabajos realizados hasta ahora, no han observado diferencias significativas cuando se comparan con procedimientos de tipo placebo.

Consultas y mensajes a

e-mail: carlosrenatocengarle@gmail.com

Web: <http://www.lapaginadelmedico.com.ar>