

CORREO DE LECTORES

LaPlata, 22 de marzo de 1999

Sr Director y Comité Editorial de la Revista «Medicamentos, y Salud»

S / D

He conocido recientemente la revista que uds. dirigen, lo que me ha motivado para felicitarlos por el contenido valioso y útil de la misma, y para opinar acerca de uno de los artículos incluido en el N° 2 (junio 1998). La actualización *Trevención y tratamiento de la Osteoporosis* que realiza el Dr. Eliseo Ferrari resulta clara y precisa sobre el tema. La profusa bibliografía actual nos va aportando nuevos conceptos que merecen incluirse en la misma (como el uso de los marcadores bioquímicos de recambio óseo), hallazgos muy recientes sobre los fármacos mencionados, y nos permite polemizar sobre el tratamiento de la Osteoporosis Senil.

Los pacientes con osteoporosis pueden tener aumento de los niveles de laboratorio de marcadores de formación ósea (como Osteocalcina en sangre, que mide al osteoblasto) y de resorción ósea (como D-Piridinolina y N-Telopéptidos en orina, mucho más sensibles y específicos que la antigua hidroxiprolina, que miden al osteoclasto). Valores elevados de los mismos deberían interpretarse como «actividad actual» de la enfermedad, y quizás predecirían si los pacientes serán «perdedores rápidos o lentos» de Densidad Mineral Ósea (DMO). Los antiresortivos disminuyen los niveles de todos los marcadores y aumentan la DMO de casi todos los pacientes en el primer año de tratamiento, siendo mayor la ganancia minera; en los que tienen marcadores al-

tos (1-2). La principal utilidad de los mismos es el control del tratamiento, ya que la gran mayoría de los pacientes disminuyen sus niveles un 40 % del basal para el 40 al 60 mes de uso de Estrógenos o Alendronato. Esto nos puede orientar si la terapia está siendo efectiva hasta esperar el control anual de la: DMO por Densitometría Ósea.

Con respecto al tratamiento de la Osteoporosis, la prevención de fracturas (vertebrales, de cadera y de radio) en estudios con-trolados con, Alendronato justifica su uso cada vez más abundante. En la *Osteoporosis Postmenopáusica* establecida el autor indica que los bifosfonatos son una alternativa cuando hay contraindicaciones o intolerancia a las hormonas». Se podría extender la indicación a cuando la paciente no quiere recibir estrógenos (porque tiene derecho a opinar sobre su tratamiento, una vez que se le ha explicado los beneficios de los mismos) o tiene más de 60 años. Pero es sin duda en el tratamiento de la *Osteoporosis Senil* donde la controversia será mayor. Si bien el tratamiento con 800 Uldía de vitamina D más 1-1,2 gramos/ldía de calcio previnieron nuevas fracturas en los estudios de Chapuy (3-4), estos fueron en, pacientes de geriátricos del norte, de Francia, sin exposición solar y con déficit de Vit.D. Como otros autores no encontraron igual beneficio, podría suponerse que calcio + vit D son necesarios para todos, pero sólo sirvan como único tratamiento en los que no consumen calcio ni vit D ni toman sol. Los que ya lo incorporan, (dietético o farmacológico) y se fracturan y pierden DMO, no están beneficiándose con el tratamiento y necesitan algo más. Se ha mencionado que casi toda la población estaría destinada a tener osteoporosis en esta edad. Sin embargo Kanis mostró que tienen una DMO menor a -2.5 D. St. el 50 % de los mayores de 80 años, y porcentajes me-

nores a medida que se estudia a pacientes de menor edad (5), y que dentro de las mujeres de 75 años tienen osteopenia el 94% y osteoporosis el 38% (6). Como el Alendronato, por ejemplo, se ha mostrado efectivo en esta población creemos que debería utilizarse ante osteoporosis confirmada, incluso en la «senil», si queremos prevenir fracturas.

Finalmente, si bien toda la bibliografía reconoce la distinción en post-menopáusica vs senil sobre la base de fisiopatología diferente en cada una, no se establece un tipo de tratamiento diferente para cada una en las revisiones recientes ni en las recomendaciones de la Fundación Europea para la Osteoporosis (EFO) (7) ni la National Osteoporosis Foundation (8).

Con respecto a otros fármacos se ha demostrado que el citrato de calcio se absorbe mucho mejor que otras sales de calcio, recomendándose su uso en ancianos y aciorhídricos (9-11), que la Calcitonina nasal a la dosis de 200 Uldía previno fracturas vertebrales sin gran cambio de la DMO (12), y que el Raloxifeno (que estimula el receptor estrogénico en el hueso y en el metabolismo de colesterol y lo bloquea en la mama y el útero) mejora la DMO y previene el cáncer de mama en estudios controlados con placebo (13), lo que lo transforma en un tratamiento preventivo de varias patologías, adecuado para pacientes con patologías de mama o antecedentes familiares de cáncer mamario.

Destacando nuevamente el valor de la revisión mencionada y de la revista en general se despide de udes. atentamente,

Dr José Luis Mansur

Bibliografía

- Rosen, J Clin Endoc Metab 82:1904-1910, 1997
- Bauer, J. Bone Min Res 12(suppl1): S150,1997
- Chapuy MC. N Engl J Med 327:1637-1642,1992
- Chapuy MC. BMJ 308:1081-1082,1994.
- Kanis J, Osteop Int 4:368-381, 1994
- National Osteop. Foundation, Osteop Int 8, suppl 4:8-9,1998
- EFO, Kanis J et al, Osteop Int 7:390-406, 1997
- NOF. Physician's, Guide to prevention and treatment of osteoporosis, 1998.
- Talbot, J. Congreso Argentino de Osteoporosis, Rev Arg Endoc Metab 1994.
- Levenson D. Nutrition Review 52:221-232, 1994
- Guillemand S. Osteop. Int 4:66-67, 1995.
- Estudio PROOF. Abstracts a los Congresos Americanos (ASBMR) de: Osteoporosis (J Bone Min Res 12 (suppl 1) abs 187,1997, y Bone,23(5) (suppl1) abs T373: S290, 1998.
- Estudio MORE. Presentado en el Congreso Europeo de Osteoporosis, Berfin, y Abstract en el American Society of Clinical Oncology, 1998.

Sr Director y Comité Editorial de la Revista Medicamento y Salud

S/D

Tengo el agrado de dirigirme a usted a fin de responder a las opiniones vertidas por el Dr. José L. Mansur respecto al artículo *prevención y tratamiento de la osteoporosis* publicado en el volumen 2, del año 1998.

Uno de los primeros comentarios se refiere al empleo de los marcadores de resorción y formación ósea, con lo que coincido con los conceptos proporcionados por el Dr Mansur. No hice mención a ellos en el artículo mencionado solo por ser un trabajo dedicado a prevención y tratamiento y por cuestiones de espacio.

También coincido respecto al reemplazo hormonal, donde la paciente debe participar activamente de la decisión, sobre todo teniendo en cuenta los efectos potenciales generados por los estrógenos a largo plazo, lo que debe ser informado a la paciente antes de la toma de cualquier actitud.

Sin duda que la mayor controversia se genera con el manejo de la osteoporosis senil.

La osteoporosis senil es una entidad que reconoce múltiples causas. Por una lado hay una menor absorción de calcio intestinal lo que se

atribuye entre otras cosas al envejecimiento. A esto se suma un menor aporte que tiene que ver con dietas extravagantes o carentes de los mínimos aportes necesarios para mantener un balance adecuado.

Es frecuente observar menores niveles de vitamina D en los pacientes ancianos. Esto tiene que ver a su vez con varios factores. Por un lado hay una menor exposición solar, y como consecuencia una menor síntesis de vitamina D. El envejecimiento se asocia con una menor producción de 1-25 hidroxivitamina D en el riñón como

consecuencia de una menor actividad de la 1 alfa hidroxilasa del aparato yuxtaglomerular renal(5).

Todos estos fenómenos causan un balance cálcico negativo que lleva a un hiperparatiroidismo secundario. Como demostración de esta hipótesis podemos observar frecuentemente valores reducidos de 25 OH vitamina D en ancianos. En un trabajo de Omhdal J. Se observaron valores menores a 20ng/ml (compatibles con osteomalacia) en 15% de pacientes que vivían en áreas soleadas del sudeste de EEUU(1-2). Doppelt S. Reportó valores reducidos de 25 OH Vitamina D en 40 % de los ancianos admitidos en hospitales de Boston con fracturas de cadera(3) en un trabajo de Egmore C. Se observaron valores bajos de 25 OH Vitamina D en la mitad de los ancianos que se hallaban institucionalizados en geriátricos(4). Thomas mas recientemente reportó niveles reducidos de vitamina D en 42 % de pacientes admitidos en hospitales en Massachusetts(20).

Hace varios años se planteó el concepto de las osteoporosis de alto recambio óseo caracterizadas por un aumento de la actividad osteoclástica no compensada por los osteoblastos. Este modelo caracterizaba la osteoporosis tipo 1 o postmenopáusica. En el otro extremo tenemos la osteoporosis senil que suele tener un bajo recambio óseo. El pionero en este concepto fue Parfitt M.(7) y luego Riggs M. planteó conceptos similares(8).

Existe sin embargo alguna controversia a este respecto, pues algunos trabajos mostraron pérdida ósea incrementada en ancianos sobre todo en la cadera(21). Se atribuye esta pérdida a un aumento de los niveles de paratohormona en ancianos secundario a la caída de los valores de vitamina D(5).

Hace algunos años Chapuy M. publicó sus conclusiones en un trabajo a doble ciego que incluyó 3270 mujeres de 69 a 106 años, seguidas inicialmente por 18 meses. Observó una marcada reducción en la incidencia de fracturas. (29 % fracturas vertebrales y 24 % no vertebrales). Coincidió con la observación del Dr Mansur. acerca de la posible selección de los casos al haber reclutado a pacientes de geriátricos de Francia. Con lo cual pudieron incluirse muchos pacientes con hipovitaminosis D. Sin embargo otros autores que ensayaron el uso de vitamina D en ancianos lograron resultados favorables, tomado muestras de población menos sesgadas, tal como lo demuestra Hughes en una reciente publicación(10-11).

No hay claras evidencias a favor del alendronato en el tratamiento de la osteoporosis senil. El estudio FIT que es quizás el más significativo respecto al uso de alendronato incluyó a mujeres postmenopáusicas de 55 a 81 años. En su rama inicial incluyeron exclusivamente a mujeres que tenían una fractura vertebral previa. Sin embargo cuando se analiza cuidadosamente se observa un menor efecto en los pacientes mayores de 75 años, que en los de menor edad. La reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 51 % para pacientes de menos de 75 años, comparado con 38 % para pacientes de

mas de 75 años. Otra observación que surge de un análisis pormenorizado del estudio FIT es que el riesgo relativo de fracturas clínicas es 0,70 lo que representa una reducción de 30 % para mujeres de menos de 75 y 0,80 o sea 20% de reducción para las de mayor edad, mostrando una diferencia de respuesta vinculado al grupo etáreo(9-13). Mas recientemente se ha publicado la rama del estudio FIT que tomó a las pacientes sin fracturas previas. Luego de 4 años de seguimiento observó una reducción en el aparición de fracturas de 36 % en el grupo tratado, siempre que tuvieran una osteoporosis instalada con un T score menor a 2,5 desvíos standard. Pero no obtuvieron cambios significativos cuando la densidad mineral ósea se encontraba por encima de 2,5 standard(14).

De este análisis surge que las edades de inclusión no sobrepasan los 81 años en ninguno de los trabajos que han evaluado el alendronato. Se observa alguna diferencia respecto a la densidad mineral ósea a tomar como criterio de inclusión. Pues Dennis Black y col. en el estudio FIT tomaron una DMO en cadera menor a 2 desvíos standard, en cambio Libbermann y col. tomaron una DMO menor 2,5 desvíos estándar en columna más acorde con la definición de la OMS.

Se puede plantear hasta que punto es posible una división tajante entre la osteoporosis senil y la postmenopáusica. Una paciente puede pasar por una u otra según la etapa de la vida en que se encuentre. Quizás son dos extremos de una línea donde puede existir algún grado de superposición. Si bien no es fácil plantear cual es el límite de separación entre ambas, algunos plantean que luego de los 75 años se observa la forma senil.

No hay estudios comparativos entre bifosfonatos y vitamina D en ancianos así como tampoco hay estudios con alendronato en pacientes cuya edad supere los 81 años.

Agencias reguladoras internacionales como la FDA de los Estados Unidos recomiendan el alendronato para la osteoporosis postmenopáusica, sin expedirse sobre la forma senil.

Por lo tanto en esta época donde se plantea la medicina basada en la evidencia, creo que no hay datos que demuestren la eficacia del tratamiento con alendronato en osteoporosis senil.

Respecto al comentario de Dr Jose Luis Mansur sobre el uso cada vez más extendido del alendronato en la prevención de osteoporosis, coincido parcialmente con ello. En los trabajos publicados recientemente se muestran resultados alentadores. Sin embargo como crítica que se les debe hacer a estos estudios es no tener un claro criterio de inclusión. Hoskings D. Y colaboradores (17) Realizaron un estudio doble ciego en donde se incluyó a 1174 mujeres postmenopáusicas menores a 60 años. Observaron una ganancia ósea en las mujeres tratadas con 5 mg/día de Alendronato en comparación al grupo placebo. No evaluaron en este estudio la incidencia de fracturas, y menos aún las ventajas que podría tener en la población la profilaxis universal. En el mis-

mo año se publicó el estudio de Mc Clung y colaboradores(18), que evaluaron el efecto del alendronato en un grupo de 447 mujeres postmenopáusicas. Este trabajo doble ciego se extendió por un lapso de 36 meses. Al igual que el anterior demostraron una ganancia ósea significativa en el grupo tratado, pero tampoco evaluaron la tasa de fracturas.

Por lo tanto la crítica que se les debe hacer a estos trabajos son varias. Por un lado se reclutaron a todas las pacientes postmenopáusicas sin seleccionar a las de mayor riesgo y como sabemos las estrategias de prevención universal hoy son muy discutidas. Ni siquiera el tratamiento hormonal de reemplazo que está mucho más evaluado en la prevención de la mujer postmenopáusica es aceptado universalmente(24). Por otra parte los trabajos se ocuparon de la evolución de la masa ósea sin tener en consideración la tasa de fracturas. Quizás el lapso de observación fue demasiado corto como para brindar información sobre este punto. Además cuando se compararon los efectos del alendronato con el tratamiento hormonal de reemplazo se observaron que la ganancia ósea era mayor para el grupo que recibió estrógenos. Por lo tanto creo que hace falta mayor información para adoptar el tratamiento preventivo con alendronato en todas las mujeres postmenopáusicas.

Respecto al comentario del Dr Mansur acerca de la prevalencia de osteoporosis, creo que las estadísticas son algo discordantes. Pero de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud se encuentra osteoporosis en un 70 % de los pacientes de más de 80 años, y una de cada tres mujeres tiene osteoporosis entre los 65 a 75 años de edad(1-12-13).

Finalmente acerca del comentario del Dr Mansur sobre otros fármacos coincido con la observación sobre la mejor absorción del citrato de calcio. Respecto a la calcitonina nasal los resultados del estudio PROOF, no difieren mayormente del estudio inicial de Overgaard K., donde la ganancia ósea era discreta pero se lograba una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales de 30% con dosis de 200 U/día. Si bien no hay estudios comparativos entre Calcitonina y otras drogas antirresortivas, parece claro que los estrógenos y los bifosfonatos tienen una mayor eficacia a la hora de evaluar la tasa de fracturas y la ganancia de la masa ósea. Si además tenemos en cuenta los costos de un tratamiento eficaz con calcitonina nasal a las dosis que corresponden de 200U/día (alrededor de 600\$ por mes) creo que debe relegarse a una segunda línea terapéutica, o se puede mantener la indicación como adyuvante analgésica por un lapso breve de hasta tres meses en el tratamiento de fracturas vertebrales establecidas.

Respecto a los moduladores del receptor estrogénico cabe un comentario adicional. Parecen ser drogas promisorias, y atractivas desde el punto de vista fisiopatológico. Sin embargo creo que aun hace falta mayor experiencia y sobre todo largos años de farmacovigilancia. Los trabajos originales de Pierre Delmas, mostraron una ganancia ósea significativa en el grupo tratado vs el grupo placebo. Los trabajos de Ettinger