



Volumen 13, Número 5, Mayo 2007

Expertos Invitados

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS

Columnista Experto de SIIC

Dr. Arturo Zárate

Doctor en Medicina, Investigador Emérito Nacional, Profesor de Medicina, Jefe de la Unidad de Investigación de Endocrinología, México D.F., México

Introducción

En la actualidad existe un gran interés por la osteoporosis, que se considera como uno de los principales problemas de salud. La osteoporosis es una enfermedad sistémica que se caracteriza por un deterioro en la calidad del hueso, por lo que al afectar su resistencia se constituye en factor de riesgo de fractura, particularmente en la columna vertebral, la cadera y otros huesos. Generalmente el diagnóstico de osteoporosis se basa en los resultados obtenidos por la densitometría ósea, que se realiza con un aparato de absorciometría de rayos X de doble energía; de esta manera se estableció una escala, denominada T, en la que se estima la desviación estándar de la media. Se acepta que una cifra por arriba de 2.5 desviaciones estándar establece el diagnóstico de osteoporosis y una etapa previa que se denomina osteopenia se diagnostica con un puntaje entre -1 y -2.5.¹⁻² Hasta ahora no se pudo establecer cuándo se debe iniciar el tratamiento ya que la densidad ósea sólo se refiere a la cantidad de hueso mineralizado y es uno más de los varios componentes que determinan la "calidad" del hueso y, en consecuencia, el grado de "resistencia". La estimación de la densidad ósea se generalizó por la facilidad con que se mide y por ello puede aceptarse como un indicador indirecto de osteoporosis y, en consecuencia, un factor de riesgo de fractura.³

Hasta ahora la forma más aceptada para medir la densidad ósea es con la absorciometría de energía dual ya que otros instrumentos portátiles de ultrasonido no tienen la confiabilidad diagnóstica (variaciones entre el 30% y el 40%, dependiendo del instrumento). Se espera que en el futuro se desarrollen instrumentos que muestren, en la práctica clínica, la calidad del hueso.⁴⁻⁵

Tratamiento

Existen numerosos factores de riesgo de fractura ósea entre los que se encuentran la densidad ósea, la edad, bajo peso corporal, hábito de fumar, alcoholismo, inmovilización prolongada, uso de fármacos que afectan el hueso (glucocorticoides, anticoagulantes, antiepilépticos, hormonas tiroideas), hipoestrogenismo y, muy importante, el antecedente de fracturas fortuitas, tanto personales como en familiares directos. Otros elementos que impactan como factores de riesgo de osteoporosis son la etnia, la situación geográfica y los hábitos alimentarios. El diagnóstico de osteoporosis se acepta de manera general como suficiente para fijar un tratamiento; en cambio aún se discute la conveniencia de establecer alguna terapéutica preventiva en presencia de osteopenia.

Los fármacos que se utilizan para la osteoporosis se dividen en dos grupos de acuerdo con su efecto predominante sobre el hueso: inhibidores de la resorción y anabólicos óseos (tabla 1). Los primeros son los que más se utilizan y que han permitido estudios extensos para evaluar la eficacia para evitar fracturas, la tolerancia, la adhesión y el costo.

Tabla I. Principales medicamentos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis.

Inhibidores de la resorción ósea	
Estrógenos	Vit D & calcio
Bisfosfonatos	Calcitonina
SERMs	Calcitriol
Estroncio	Tibolona
Anabólicos del hueso	
Parathormona sintética (1-34 aminoácidos)	
Estatinas	
Hormona de crecimiento	

Estrógenos

Los estrógenos ejercen, tanto en la mujer como en el hombre, una función esencial sobre el hueso, desde la infancia hasta la senectud regulan, en general, la correcta formación y crecimiento lineal del esqueleto.⁶⁻⁷ En particular el estradiol, que es el estrógeno más potente, participa en todo el mecanismo de recambio óseo, por lo que en presencia de hipoestrogenismo se altera la dinámica del esqueleto; en la posmenopausia existe un incremento progresivo y continuo (aproximadamente el 2% anual) de la resorción ósea que lleva finalmente a la osteoporosis. La administración de estrógenos en esta etapa inhibe la resorción y disminuye el riesgo de fractura de cadera hasta un 30%.⁸ Aunque son indudables los beneficios de la estrogenoterapia en este sentido, como consecuencia del informe de "la iniciativa de salud en la mujer" se han cuestionado los inconvenientes de la terapia combinada de estrógenos conjugados con medroxiprogesterona.⁹ Se propuso que para el tratamiento de los síntomas del climaterio y prevención de osteoporosis pueden ser efectivas algunas formulaciones de estradiol administradas por una vía diferente de la oral (transdérmica, nasal y vaginal) o dosis bajas de estradiol transdérmico (25 o 50 µg/día), estradiol por vía oral (0.5 a 1 mg/día) o estrógenos conjugados (0.312 mg/día).¹⁰

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos generalmente conocidos como SERM (del inglés *selective estrogen receptor modulators*, que describen su acción celular). Al usar el tamoxifeno como un agente antiestrogénico para evitar recidivas en mujeres tratadas por cáncer de mama se encontró accidentalmente que poseía un efecto antirresortivo sobre hueso, como si fuera un estrógeno. Sin embargo, el tamoxifeno tiene el inconveniente de producir hiperplasia del endometrio y trombosis venosa periférica, por lo que se buscaron otros compuestos de tipo SERM. De esta manera se sintetizó el raloxifeno que mostró una mayor acción benéfica sobre la mama y el hueso, pero mínima sobre endometrio y trombosis.¹¹⁻¹² Se demostró que el raloxifeno evita las fracturas tanto vertebrales como no vertebrales y se cree que también estimula la neoformación de hueso tanto cortical como subperióstico. Por su acción antiestrogénica tiene el inconveniente de acentuar los sofocos, disomnia, disforia y sequedad vaginal con dispareunia.¹²⁻¹³

Tibolona

Es un esteroide sintético formado a partir de una progestina con efectos específicos, de tal manera que de acuerdo con el tejido donde actúe se metaboliza y puede dar origen a tres compuestos diferentes con actividad ya sea estrogénica, androgénica o progestacional.¹⁴ La tibolona resulta sumamente eficaz para el tratamiento de los síntomas climatéricos con escaso o mínimo efecto sobre la mama y el endometrio por lo que se cree que tiene menos probabilidades de influir sobre las patologías mamaria y uterina. Por otra parte, conserva su efecto estrogénico benéfico sobre el

hueso y varios estudios confirmaron la protección contra fracturas, particularmente de la columna vertebral.¹⁴

Bifosfonatos

El alendronato y el risedronato son los más conocidos, con una efectiva y sostenida potencia antirresortiva para evitar fracturas, aunque no modifican la microarquitectura ni la matriz ósea; tampoco forman nuevo hueso.¹⁵ En la actualidad existen presentaciones farmacológicas para uso diario, semanal y mensual (esto último se consiguió con el ibandronato de sodio). De esta manera se consigue una mayor aceptación y tolerancia lo que asegura continuidad prolongada del tratamiento. Los efectos indeseables ya son mínimos y se reducen a molestias del tubo digestivo alto; el inconveniente es la necesidad de ingerirlos en ayunas y en posición erecta, la cual se debe mantener media hora y no ingerir nada durante ese tiempo.¹⁵

Calcio y vitamina D

La administración suplementaria de comprimidos de calcio es una costumbre generalizada porque se demostró que reduce la resorción de hueso, sobre todo en pacientes de edad avanzada; sin embargo, no es efectiva para el tratamiento de la osteoporosis. El efecto del suplemento de calcio se relaciona con factores geográficos y climatológicos debido a la diferente exposición a los rayos solares y, en consecuencia, la formación de vitamina D; por ello se debe tomar en cuenta el aporte de esta vitamina, al grado que algunos estudios mostraron que con la administración adecuada de vitamina D se podrían reducir en 20% las fracturas no vertebrales en la población.¹⁶

Un análogo sintético de la vitamina D es el calcitriol (vit D3), que se utiliza ampliamente como parte del tratamiento del hipoparatiroidismo con el objetivo de mejorar la absorción intestinal de calcio y secundariamente regular la mineralización del hueso. Con este antecedente se supuso que el calcitriol podría ser útil para el tratamiento de la osteoporosis, pero ya no se acepta como una opción debido al riesgo de producir hipercalcemia y toxicidad por vitamina D.¹⁷

Calcitonina

La calcitonina sintética de salmón fue un recurso frecuente en el tratamiento de la osteoporosis, pero debido a su efecto moderado sobre la resorción ósea y no demostrarse que pudiera evitar fracturas se utiliza muy poco.¹⁸ Los bifosfonatos prácticamente llevaron a abandonar tanto el uso de calcitonina como de calcitriol.

Anabólicos

Hormona paratiroidea. Hasta ahora, la hormona paratiroidea o parathormona obtenida en forma sintética (PTH 1-34) y denominada teriparatida es el anabólico óseo más efectivo debido a su efecto inmediato sobre la arquitectura ósea, al promover la formación de nuevo hueso tanto subperióstico como cortical y a la capacidad de reducir la resorción.¹⁹ La PTH (1-34) previene eficazmente las fracturas tanto vertebrales como no vertebrales e incluso posee efecto directo sobre la línea de fractura, por este motivo se cree que puede acelerar la consolidación del hueso en personas que recientemente sufrieron una fractura. Hasta ahora, la limitación de esta terapia es la necesidad de su administración diaria por la vía subcutánea, por lo que se debe recurrir a jeringas como las utilizadas para la administración de insulina y la hormona de crecimiento. Todo esto eleva el costo del tratamiento, pero la teriparatida es el recurso más eficaz para el tratamiento de fracturas recientes cuando es necesario inducir la neoformación de hueso. Se ha propuesto la combinación con otro agente de tipo antirresortivo, pero hasta ahora no parece que aumente la eficacia sobre la prevención de fracturas ni sobre la osteoporosis.

Ranelato de estroncio. El ranelato de estroncio tiene un efecto dual sobre el hueso ya que estimula tanto la formación como la antirresorción, por lo que demostró una propiedad benéfica sobre la protección de fracturas tanto vertebrales como en hueso sólido.²⁰ Una dosis efectiva es la ingestión de 2 gramos de sales, preferentemente por la noche y prácticamente con mínimos efectos indeseables por lo que se considera una opción prometedora por su bajo costo.²¹ Es interesante recordar que el estroncio es un elemento natural de la tierra que se descubrió hace muchos años en Escocia.

Hormona de crecimiento. Se ha propuesto que la hormona de crecimiento, por su efecto anabólico sistémico, podría resultar favorable para la formación de nuevo hueso, tanto en el hombre como en la mujer, pero ahora que se cuenta con la teriparatida, prácticamente no se acepta para el

tratamiento de la osteoporosis.²²

Estatinas

Se encontró que las estatinas utilizadas para corregir dislipidemias muestran un efecto colateral sobre la formación de hueso debido a que pueden estimular la diferenciación y actividad osteoblástica paralelamente a la inhibición moderada de la resorción ósea.²³ En otras palabras, aunque las estatinas no están indicadas primariamente para tratamiento de la osteoporosis, ya que no existen estudios que demuestren su capacidad de evitar las fracturas, su utilización en el tratamiento de las dislipidemias podría aceptarse como un beneficio adicional sobre el hueso.

Osteoporosis en el varón

Cabe hacer algunas consideraciones sobre la osteoporosis en el varón porque durante mucho tiempo se pensó que era una enfermedad exclusiva de la mujer. El envejecimiento en el hombre se acompaña de una disminución en la mineralización ósea que también es un factor de riesgo de fracturas, aunque con una frecuencia menor comparada con la mujer (relación 3:1). Aunque los cambios en el hueso durante la senectud del varón se habían asociado con las modificaciones que tienen lugar en los niveles circulantes de varias hormonas, como la de crecimiento, la somatomedina, la deshidroepiandrosterona y en particular la testosterona, recientemente se describió que la disminución en la producción de estrógenos participa de manera relevante sobre el desarrollo de la osteoporosis.^{24,25} Teóricamente, la administración de andrógenos en el hombre podría considerarse una opción terapéutica, pero el efecto colateral sobre la próstata contraindica su aplicación,²⁶ por ello se iniciaron estudios para conocer la posibilidad de usar, como en la mujer, alguno de los siguientes: bifosfonatos, raloxifeno, estroncio, teriparatida.

Evaluación del tratamiento

En vista de que la densitometría sólo refleja cambios como resultado de la terapéutica a muy largo plazo, su valor es mínimo o nulo para el seguimiento de un programa de tratamiento, por lo que se persiste en la implementación de diferentes instrumentos que puedan evaluar la calidad y resistencia del hueso. Es inaceptable la realización de densitometría en forma reiterada en breves intervalos para evaluar la efectividad terapéutica ni para la selección del tipo de fármaco.^{27,28} Los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea que se utilizan en la práctica clínica son principalmente la osteocalcina, la fosfatasa alcalina específica de hueso y el telopéptido carboxiterminal de la colágeno tipo I, que indican de manera indirecta y a corto plazo el grado de la dinámica de remodelación.²⁹ Aunque sería preferible utilizar estos marcadores para la estimación periódica de la remodelación, todavía carecen de la estandarización necesaria para generalizar la evaluación del efecto terapéutico. Una vez que se corrijan estas limitaciones, se puede esperar la utilización más frecuente de estos marcadores bioquímicos.³⁰

Sinopsis

Se podría concluir que la osteoporosis es un trastorno del esqueleto que significa una disminución de la resistencia ósea con riesgo de fractura. La elección del tratamiento se hace individualmente tomando muy en cuenta los antecedentes tanto personales como familiares y, en términos generales, la primera línea incluye estrógenos (menopausia reciente), bifosfonatos y raloxifeno; para casos especiales se emplea teriparatida. El uso de estroncio aún se encuentra en la etapa de evaluación, pero se ha constituido en una promesa para la prevención de fracturas, que es el objetivo fundamental para considerar en el tratamiento de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36.
2. McGarry KA, Kiel DP. Postmenopausal osteoporosis: strategies for preventing bone loss, avoiding fracture. *Postgraduate Med* 2000; 108:79-91.
3. Frost HM. Emerging views about "osteoporosis" bone health strength fragility, and their determinants. *J Bone Miner Metab* 2002; 20:319-25.
4. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 390:46.
5. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporosis Int* 1997; 7:89-99.

6. Zárate A, Basurto L, Saucedo R. Paradoja endocrinológica: los hombres necesitan estrógenos y las mujeres andrógenos. *Ciencia* 2003; 51:5-11.
7. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Science* 2000; 98:217-40.
8. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-97.
9. 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.
10. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6:273-76.
11. Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, et al. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2003; 14:814-22.
12. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2197-2202.
13. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action an application to clinical practice. *New Eng J Med* 2003; 348:618-629.
14. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to hormone therapy? *Contemporary Ob Gyn* 2003; 48:54-68.
15. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
16. Zárate A, Hernández M, Morán C, et al. El enfoque moderno de la osteoporosis. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46:49-51.
17. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-82.
18. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109:267-76.
19. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932-41.
20. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 459-468.
21. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis, a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2060-2066.
22. Marcus R, Wong M, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Rev* 2002; 23:16-37.
23. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003; 139:97-101.
24. Kaufman JM, Johnell O, Badie E et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:765-772.
25. Amin S, Zhang Y, Felson DT et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006; 119:426-433.
26. Liu PY, Swerdloff RS, Veldhuis JD. The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations. *JH Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4789-4796.
27. Zárate A, MacGregor C, Basurto L. Fundamento del manejo de la osteoporosis en la menopausia para evitar el consumismo diagnóstico y terapéutico. *Gac Méd Méx* 1999; 135:535-539.
28. Marshall D. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-9.
29. Bikle D. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997; 103:427-36.
30. Basurto L, Saucedo R, Zárate A. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. *Rev Med IMSS* 2002; 40:193-6.