

Fundamento del manejo de la osteoporosis en la menopausia para evitar el consumismo diagnóstico y terapéutico

Arturo Zárate-Treviño,* Carlos MacGregor,* Lourdes Basurto*

Recepción versión modificada 24 de agosto de 1999; aceptación 1 de septiembre de 1999

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del hueso y por su mayor prevalencia en la menopausia ha penetrado en la cultura popular; lo anterior explica porque este tema se discute tanto en el medio profano como una señal de alarma, y en el medio médico como algo confuso. La esperanza de vida, en particular de las mujeres se acerca a los 80 años y por ello la etapa menopáusica se ha convertido en la más prolongada de su existencia, despertando un gran interés por conocer su fisiología, así como la relación entre los niveles hormonales y la vulnerabilidad a enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad de Alzheimer y osteoporosis. Llama la atención que la osteoporosis es popularmente la complicación que más temen las mujeres y puede ser el principal motivo de consulta durante la menopausia. Debido a lo anterior se ha considerado de interés realizar una revisión de algunos de los aspectos relevantes de la osteoporosis.

En la década de los 50', el eminente profesor Fuller-Albright, del Hospital General de Massachusetts, paradigma indiscutible de lo que es el "investigador clínico", resaltó la importancia de la relación entre el calcio y el hueso y organizó la primera clínica para el estudio de las enfermedades óseas (de manera eufemística conocida como la "Clínica de la Piedra o la Cantero"). Entre sus múltiples contribuciones científicas, la relación entre hipogonadismo y osteoporosis llamó particularmente la atención y derivó en el uso de estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis. A pesar de aceptar-

se que los estrógenos podrían evitar la osteoporosis en la menopausia, dicha medida estuvo limitada por el temor a que los estrógenos promovieran el desarrollo de cáncer mamario. La osteoporosis tiene un gran interés para los investigadores básicos, los médicos científicos, la industria farmacéutica y de diagnóstico, los medios masivos de información y por las mismas pacientes. El médico se encuentra rebasado por la información, la promoción comercial y la consulta profesional.

Fisiopatogenia

Dentro de un contexto simplista, el hueso es una estructura dinámica que continuamente se está remodelando para conservar la arquitectura necesaria y así cumplir con sus dos funciones esenciales, una mecánica-estructural y la otra metabólica, como almacén de calcio y fósforo e intercambio iónico. Dos tipos de células desempeñan el trabajo de remodelaje, los osteoblastos que se encargan de la formación del "hueso nuevo" y los osteoclastos que remueven el "hueso viejo" bajo la dirección de un sistema de señales hormonales a su vez moduladas por factores locales óseos que mantienen el equilibrio (Cuadro I).

La concentración de las hormonas que regulan el metabolismo del calcio, determina la dirección del recambio óseo, pero los factores locales modulan el efecto final y su vez modifican la concentración de las hormonas y la respuesta biológica a nivel de los osteoblastos y los osteoclastos. El

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas, Hospital Nacional de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social y Hospital de México, México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr A. Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, 11800 México D.F., tel. 5827-6913, fax 5272-6458, e-mail: azarat@mediweb.com. mx.

Cuadro I. Regulación del metabolismo óseo

	Resorción	Formación
Hormonas reguladoras:		
Parathormona	↑	↓
1,25(OH)2D	↓	↑
Calcitonina	↓	--
Otras hormonas que influyen:		
Estrógenos	↓	↑
Hormona de crecimiento	--	↑
Tiroxina	↑	↑
Insulina	--	↑
Glucocorticoides	↑	↓
Factores locales:		
IGF-1	--	↑
Interleucina 1	↑	↓
Factor de necrosis tumoral	↑	↑
Prostaglandina E2	↑	↓
Factor epidermoide de crecimiento	↑	↓

1,25(OH)2D3: vitamina D-3 (colecalfierol), IGF-1: factor insulinoide 1.

esqueleto alcanza su máximo crecimiento al terminar la etapa puberal, pero se mantiene en un proceso de remodelación lenta, acumulando masa ósea, que concluye alrededor de los 35 años de edad, a partir de entonces la masa ósea decrece con mayor velocidad en la mujer y esta pérdida se acelera con la menopausia. La existencia de receptores a estrógenos tanto en el osteoblasto como en el osteoclasto, explica el efecto notable de una modificación tanto fisiológica como terapéutica de los esteroides en la menopausia. El aporte de calcio y vitamina D desde la infancia y en etapas de mayor demanda (pubertad, embarazo, lactancia) influye en la magnitud de la masa ósea que llega alcanzar el adulto.

Diagnóstico

Una radiografía convencional de cualquier parte del esqueleto no revela con seguridad la pérdida de la masa ósea y por lo tanto no se acepta como un método diagnóstico de osteoporosis. La cantidad de masa ósea se determina mediante la densitometría y así se puede pronosticar el riesgo de fractura. En la actualidad la técnica más precisa, que además permite evaluar la mayor parte del esqueleto es la densitometría conocida como DXA (de las siglas en inglés: "dual energy X-ray absorciometric"); informa de la cantidad del hueso por área cuadrada y los

resultados se expresan con referencia a lo que se podría encontrar en una persona joven del mismo sexo (otra referencia es una persona sin osteoporosis, de la misma edad y sexo). La cifra obtenida expresa el número de desviaciones estándares que tiene la persona estudiada con relación a lo que reporta el testigo, y de esta manera se puede calcular el riesgo de fractura. En otras palabras, la densidad ósea sirve nada más como un pronóstico de fractura, de la misma manera que los niveles de colesterol se relacionan con el pronóstico de riesgo cardiovascular. Existen otras técnicas como son la absorciometría radiográfica, la tomografía computada y el ultrasonido pero sólo sirven para el estudio de ciertos huesos periféricos y de aquí su principal limitación. La densitometría no se debe considerar como un examen de rutina en la perimenopausia, por ello varias organizaciones internacionales han promovido recomendaciones para su uso (Cuadro II). Los resultados de la densitometría al inicio de la menopausia no sirven como indicadores para el tipo de terapia ni establecen la dosis del fármaco que se utiliza, mucho menos en aquellas personas que ya se encuentran recibiendo reemplazo hormonal con estrógenos. Desafortunadamente en nuestro medio la densitometría se realiza en forma indiscriminada y comercial como un estudio rutinario en la menopausia.

La actividad metabólica del hueso que refleja el recambio óseo, se puede determinar con marcadores bioquímicos en muestras de sangre o de orina. Las pruebas de osteocalcina y fosfatasa alcalina específica miden la velocidad del recambio óseo y por ende la actividad osteoblástica; son técnicas inmunológicas que se realizan en una muestra de sangre y ofrecen resultados el mismo día. Las técnicas que se efectúan en la orina de 24 hrs, para determinar hidroxiprolina, piridinolina y telopéptidos estiman la actividad osteoclástica, pero tienen el inconveniente de ser más complicadas y prolongadas. Los marcadores bioquímicos se están generalizando como marcadores útiles para el seguimiento de las personas bajo tratamiento farmacológico.

Tratamiento

La prevención de la osteoporosis consiste en una ingesta adecuada de calcio y vitamina D desde la infancia, además se debe considerar que el

Cuadro II. Indicaciones para la realización de densitometría ósea en mujeres menopáusicas

Postmenopausia sin reemplazo hormonal
Historia familiar o personal de fractura
Alteraciones vertebrales detectadas por una radiografía convencional
Tabaquismo
Bajo índice de masa corporal
Inmovilización prolongada
Elevación de las concentraciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo
Terapia crónica con glucocorticoides, anticonvulsivantes, litio, hormonas tiroideas
Algunas enfermedades: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, prolactinoma, síndrome de Cushing

tabaquismo y el sedentarismo son factores de riesgo. El conocimiento que se ha obtenido de la farmacoterapia es resultado esencialmente de la experiencia obtenida en el manejo de la mujer menopáusica (Figura 1).

Reemplazo hormonal con estrógenos

Es el tratamiento tradicional que ha demostrado efectividad ya que los resultados epidemiológicos han revelado que puede reducir entre 50 y 80% las fracturas óseas si se mantiene al menos durante 5 años. Los estrógenos son potentes agentes antiresorcivos y previenen la pérdida de masa ósea; además aumentan la absorción de calcio por el intestino. Esta modalidad terapéutica sirve como cardioprotector y alivia los síntomas del climaterio, en particular los bochornos y la sequedad vaginal; también tiene efecto benéfico sobre el sistema nervioso central, mucosas y piel; pero uno de los problemas de la estrogenoterapia es que las pacientes abandonan con frecuencia el tratamiento. La adición de un progestágeno en mujeres que conservan su útero, no se contrapone ni decrece el efecto antiosteoporótico de los estrógenos. La densitometría puede ser útil para convencer a una

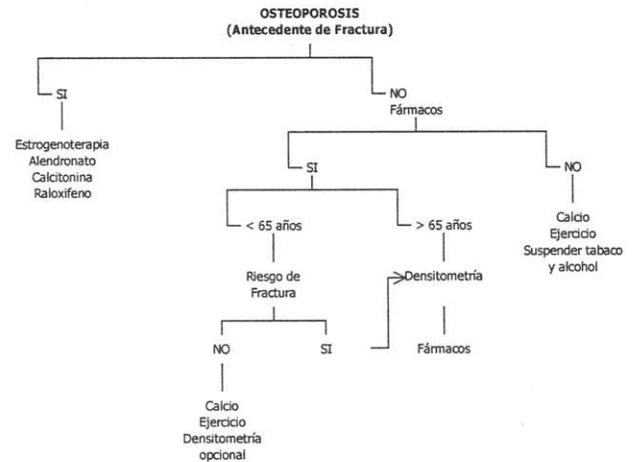


Figura 1. Algoritmo de manejo de riesgo de fractura en osteoporosis.

paciente del beneficio de la terapia estrogénica; sin embargo no como la base del tipo o la dosis hormonal. El valor aditivo de otros agentes antiresorcivos como serían los bisfosfonatos o la vitamina D3 (calcitriol) aún es discutible y por ello podrían resultar superfluos y de costo elevado.

Tibolona

Pertenece a la familia de los esteroides conocidos como 19-nortestosterona y se metaboliza en tres isómeros con actividad biológica diferente de acuerdo con el tejido en que actúan. Tiene actividad híbrida: estrogénica, progestacional y androgénica, de aquí su versatilidad terapéutica en el hueso (antiresorciva), en el endometrio (atrofia), en la mama (inhibidor de proliferación celular), en otros tejidos (anabólica) y estimulante de la actividad sexual.

Bisfosfonatos

El alendronato forma parte de la segunda generación de los agentes antiresorcivos; es el fármaco más conocido y es la alternativa cuando no se ha aceptado el reemplazo hormonal con estrógenos. Aunque no tiene la misma efectividad antiresorciva, el alendronato es una buena opción, pero se tiene que ingerir en ayunas y permanecer en posición erecta varias horas para así evitar los efectos

indeseables sobre el tubo digestivo alto. Varios bisfosfonatos de la tercera generación como el risendronato se encuentran bajo experimentación clínica y se espera tendrán algunas ventajas.

Calcitonina

Es un potente inhibidor de la resorción ósea y pudiera actuar sobre la formación de nuevo hueso, por ello tiene gran efecto en el caso de fractura reciente o ante la presencia de una metástasis osteolítica. Su poder analgésico es una ventaja para casos especiales como las fracturas; produce una rápida mineralización. Un inconveniente puede ser su forma de administración (nasal, intramuscular o subcutánea), pero pronto se contará con presentación para la vía oral.

Moduladores específicos del receptor de estrógenos

Se conocen como SERMs (del inglés: "selective estrogen receptor modulators"), son utilizados cuando existe alguna contraindicación específica para estrógenos, como podría ser el antecedente de haber presentado cáncer de mama o carga familiar en primera línea su principal desventaja es que no mejoran los síntomas menopaúsicos y existe el riesgo de que pueden favorecer el desarrollo de trombosis venosas profundas, aunque esto último aún se encuentra bajo investigación uno de ellos es el raloxifeno que ha mostrado su efectividad para prevenir osteoporosis y fracturas, así como su benéfico efecto sobre las lipoproteínas.

Parathormona

Se han conseguido buenos resultados cuando se administra en forma prolongada intermitente y a dosis bajas, induciendo la formación de nueva masa ósea. Se le puede considerar como un agente anabólico, estimulante de la formación de hueso y complementa la estrogenoterapia; la administración es subcutánea y aún se encuentra en la fase experimental clínica.

Hormona de crecimiento

Las pruebas clínicas han sido decepcionantes y no se ha podido probar su utilidad como una anabólico óseo ni su efectividad para incrementar

la masa ósea; esto mismo se puede extender para la utilización del factor insulinoide que es un mensajero biológico final de la hormona de crecimiento y que se le conoce como "IGF-1", (del inglés: insulin-like growth factor 1). Su costo y dudosa acción protectora sobre el hueso han sido determinantes para no recomendarse en la prevención de fracturas.

Fluoruros

Los estudios con estos compuestos han sido controversiales y debido a múltiples efectos indeseables se han abandonado; sin embargo se están desarrollando nuevas modalidades farmacológicas que pudieran ser aceptadas.

Calcitriol

Es un análogo sintético de la 1,25 (OH)₂D que estimula la absorción intestinal del calcio y de manera teórica tiene una acción sobre los receptores osteoblásticos para inducir la formación de nuevo hueso; sin embargo no se ha demostrado que en forma aislada prevenga fracturas. Varios estudios han determinado que su única aplicación es para el tratamiento de algunas enfermedades metabólicas del hueso y en las nefropatías que requieren diálisis; como terapia adyuvante o complemento de terapia hormonal de reemplazo no ha demostrado ninguna ventaja.

Conclusión

Aunque ha sido explosivo el caudal de información que se ha generado con relación a la osteoporosis, la mayor parte se refiere a la menopausia; poco se sabe en lo relacionado con el hombre. Estudios más extensos de tipo epidemiológico y farmacológico probablemente permitan establecer la naturaleza y magnitud del problema; asimismo contribuirán a mejorar los métodos diagnósticos y las medidas tanto preventivas como curativas. La densitometría es un procedimiento de pronóstico de riesgo de fractura y de ninguna manera un indicador de la terapéutica; la osteoporosis es para una fractura lo que la hipertensión arterial es para un ataque cerebrovascular. Podría decirse que los estudios sobre la osteoporosis son un tributo póstumo a la memoria del eminente

endocrinólogo Fuller Albright, quien generó la conciencia y preocupación por la osteoporosis y su relación primaria con la menopausia así como la estrogenoterapia.

Lecturas recomendadas

Wise p, Kranjnack K, Kashon M. Menopause: the aging of pacemakers. *Science* 1997; 273:67-70.

Raisz I. Local and systemic factors in pathogenesis of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995; 32:305-311.

Peterlik M. Aging, neuroendocrine function and osteoporosis. *Experimental Gerontology* 1997; 32:577-586.

Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90:107-10.

Jonhston CC, Slemenda C, Meltos Sc. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 1991; 324:1005-1009.

Fonseca ME, Galván R, Ochoa R, Mercado M, Zárate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-

like growth factor 1 associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6:112-116.

Friend K, Hartman M, Pezzoli A, Clasey J, Thorner M. Both oral and transdermal estrogen increase growth hormone release in postmenopausal women. *J clin endocrinol metab* 1996; 81:2550-2556.

Marus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogen in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 100:633-640.

Klein N, Bataglia D, Miller P, Soules R. Circulating growth hormone insulin-like growth factor 1 and gh binding protein in normal women of advanced reproductive age. *Clin Endocrinol* 1996; 44:285-86.

Clark P, De La Peña F, Gómez F, Orozco J, Tugwell P. Risk factors for osteoporotic hip fractures in mexicans. *Arch Med Res* 1998; 29:25-257.

Cooper C, Backer D. Risk factors for hip fracture. *N Engl J Med* 1995; 332:814-816.

Bikle O. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997; 103:427-436.

