

Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis**

Arturo Zárate,* Renata Saucedo,* Lourdes Basurto*

Resumen

En la actualidad la osteoporosis se considera solamente como un riesgo de fractura y por lo tanto se debe analizar en compañía de otros riesgos para decidir la conveniencia del tratamiento. Es más importante considerar la calidad ósea que confiere la resistencia, en la que la densidad ósea es uno de los varios componentes junto con la microarquitectura, la matriz y el recambio óseo. El tratamiento de la osteoporosis se hace en forma individual, considerando la edad y el antecedente de fractura, para así seleccionar varios recursos que se pueden agrupar en antiresortivos y anabólicos. Entre los primeros están los estrógenos, los bisfosfonatos y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos como los principales; los anabólicos aún se encuentran en estudio y el más adelantado es la parathormona sintética. La administración de calcio y vitamina D no es suficiente para el tratamiento de la osteoporosis. El principal problema del tratamiento, que ha provocado una baja adherencia es el costo de los medicamentos y la falta de información sobre la necesidad de que el tratamiento sea a muy largo plazo.

Palabras clave: *Osteoporosis, bisfosfonatos, raloxifeno, estrógenos, parathormona, recambio óseo, densitometría ósea*

Summary

Osteoporosis has to be considered only as a risk factor for bone fractures and its measurement by the bone mass index has some limitations. The aim of treatment of osteoporosis is to reduce the frequency of fractures (especially at the vertebral and the hip) which are responsible for morbidity and mortality with the osteoporosis. It has been demonstrated that antiresorptive drugs (bisphosphonates, estrogens, raloxifen) as well as anabolic agents (synthetic parathormone) are useful for preventing fractures. Calcium and vitamin D supplementation is not sufficient to treat persons with osteoporosis. Choice of treatment depends of age, the presence or absence of prevalent fractures, and the degree of bone mineral density measured at the spine and hip. The main inconvenient for the adherence of treatment is the high cost of the medicaments and agents as well as the poor information given to the patients.

Key words: *Osteoporosis, bisphosphonates, raloxifen, parathyroid hormone, estrogens, bone turnover, bone mineral densitometry*

*Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional IMSS.

** Financiado parcialmente por el Fondo de Fomento a la Investigación del IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. A. Zárate. Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional IMSS. Tel 55887521, e-mail: zarate@att.net.mx

Introducción

En la actualidad existe un gran interés por la osteoporosis debido a que se considera un importante factor de riesgo de fractura ósea. 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 ha establecido una escala, denominada T, que estima la desviación estándar de la mineralización ósea. Se acepta que una cifra que sea igual o mayor de dos y media desviaciones estándar establece el diagnóstico.¹⁻² Aunque la densidad es solo uno de los componentes de la calidad del hueso que en realidad representa la resistencia (cuadro I), desde el punto de

Cuadro I. Elementos que determinan la calidad ósea

Microarquitectura
Tasa del remodelado óseo
Mineralización (densidad ósea)
Matriz (colágeno)
Acumulación de daños

vista práctico la densitometría se acepta como indicador de osteoporosis y en consecuencia como riesgo de fractura.³ Por esto mismo, la osteoporosis así diagnosticada requiere tratamiento; además si una persona ha sufrido una fractura vertebral también se debe someter a tratamiento, aún sin contar con resultados de la densitometría.^{4,5} Esto último se basa en que la ocurrencia de fractura vertebral cuadruplica el riesgo de nuevas fracturas, duplica el riesgo de una fractura de cadera y existe una mayor tasa de mortalidad asociada en personas que han tenido fracturas por osteoporosis.⁶ La fractura vertebral es subclínica en 70% de los casos y generalmente se descubre al realizar por otras causas, una simple radiografía de columna; la fractura siempre se manifiesta como una deformidad vertebral, pero no toda deformidad vertebral corresponde a una fractura.

Hasta ahora la forma más aceptada para medir la densidad ósea es con la absorciometría de energía dual ya que los instrumentos portátiles, que abundan en los centros comerciales y algunos consultorios, no tienen la confiabilidad diagnóstica (variaciones entre 30 y 40% dependiendo del instrumento) para hacer un correcto diagnóstico de osteoporosis.^{6,7}

Tratamiento

Es indiscutible que lo más importante es la prevención de la osteoporosis y por ello se debe insistir en varias

medidas como son el aporte necesario de calcio, el ejercicio físico regular, la exposición a la luz solar y evitar el tabaquismo y el alcoholismo. Cuando se detecta un trastorno en la mineralización ósea se puede recurrir a los agentes farmacológicos que modifican la remodelación ósea; estos se dividen en dos grupos:

- 1) Los inhibidores de la resorción ósea
- 2) Los anabólicos o formadores de nuevo hueso (cuadro II). La indicación terapéutica se hace de acuerdo con cada caso.

Cuadro II. Farmacoterapia de la remodelación ósea

Inhibidores de la resorción ósea

Estrógenos	Calcitonina
Bisfosfonatos	Calcitriol
SERMs	Isosorbide
Vit D & calcio	Tibolona

Anabólicos del hueso

Parathormona sintética (1-34 aminoácidos)
Estatinas
Hormona de crecimiento

Inhibidores de resorción

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.^{8,9} En particular el estradiol, que es el estrógeno de mayor potencia biológica, participa en todo el mecanismo de recambio óseo por lo que en condiciones de hipoestrogenismo se altera la dinámica del esqueleto. Así en la posmenopausia se incrementa progresivamente la resorción ósea (aproximadamente 2% por año) hasta que se desarrolla una osteoporosis. La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en la posmenopausia inhibe la resorción ósea y en consecuencia reduce el riesgo de fractura de cadera hasta en cerca de 30%;¹⁰ sin embargo, como consecuencia del informe de los resultados iniciales del estudio conocido como *iniciativa de salud en la mujer* (en inglés *Women Health Initiative*) se ha cuestionado los inconvenientes de la terapia de reemplazo hormonal que utiliza la combinación de estrógenos conjugados equinos con medroxiprogesterona debido a un mayor riesgo de cáncer de mama y patología cardiovascular.¹¹ Cabe mencionar que recientemente se reveló la última parte del estudio (anunciado para

publicación en abril 2004 en *New England J Medicine*) en la que se encontró que en las mujeres que sólo recibían estrógenos (sin progestágeno por estar hysterectomizadas) no hubo un riesgo mayor de cáncer de mama ni de cardiopatía isquémica. En este estudio la terapia hormonal redujo el riesgo de fractura de cadera, sin embargo se estableció que la administración de la terapia debe tener como objetivo el tratamiento de osteoporosis solo en mujeres que tienen riesgo significativo. En la actualidad se discute si alguna vía diferente a la oral (transdérmica, nasal, vaginal) y/o dosis bajas pudieran evitar los efectos indeseables.¹² El consenso actual es que los estrógenos tienen como objetivo esencial el alivio de los síntomas climatéricos (bochornos, resequeidad vaginal y dispareunia) usados en dosis baja y durante el tiempo que dicte la valoración individual, sin necesidad de agregar en esa etapa otro agente antiresortivo.^{4,13}

Modulador selectivo del receptor de estrógenos

Se conoce por las siglas SERM (del inglés *selective estrogen receptor modulator*) debido al modo de acción selectivo sobre los diferentes tejidos. El primer SERM, tamoxifeno, se utilizó como un fármaco *antiestrogénico* para el tratamiento secundario del cáncer mamario y más adelante apareció el raloxifeno, encontrándose circunstancialmente un efecto adicional benéfico sobre el intercambio óseo.^{14,15} El raloxifeno tiene la ventaja de no producir hiperplasia de endometrio y posee una mayor potencia antiresortiva.¹⁶ El raloxifeno previene efectivamente las fracturas vertebrales y no vertebrales, tanto primarias como recurrentes; con la ventaja que la acción antiresortiva es reversible y simultáneamente forma nuevo hueso tanto cortical como subperióstico.¹⁶ Se puede usar a largo plazo ya que posee un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, aunque debido a la acción antiestrogénica puede acentuar los bochornos y la resequeidad vaginal. Actualmente se están estudiando nuevos SERMs con menos efectos colaterales. El raloxifeno se administra por vía oral, es bien tolerado, pero tiene un costo elevado lo cual limita la adherencia.

Tibolona

Es un esteroide sintético formado a partir de un progestágeno que posee efectos específicos sobre el tejido donde actúa ya que éste lo metaboliza de manera diferente y entonces puede adquirir una acción estrogénica, o androgénica o progestacional.¹⁷ La tibolona, por no ser considerada genéricamente como un estrógeno, se usa como alternativa

de la terapia de reemplazo y tiene la ventaja de no producir hiperplasia de endometrio ni aumentar el riesgo de cáncer mamario.¹⁷ La administración es por vía oral, diaria o terciada, y los efectos indeseables (acné, piel seborreica y aumento de peso) son inconstantes y moderados. La tibolona reduce la resorción ósea, pero no se ha valorado su efecto sobre fractura ósea.¹⁸

Bisfosfonatos

En la actualidad los más utilizados son el alendronato y el risedronato, poseídos de un enérgico y potente efecto antiresortivo e irreversible; sin embargo no ejercen acción sobre la microarquitectura ni la matriz ósea, por lo que no hay neoformación ósea.^{3,19} La vía de administración es oral diaria, pero ya existen presentaciones para toma semanal para comodidad y reducción de los efectos indeseables sobre tubo digestivo. La biodisponibilidad de los bisfosfonatos se ve afectada por la administración simultánea de algunos medicamentos, así como por los alimentos y la ingesta de café. Por eso los bisfosfonatos deben tomarse con agua natural, 30 minutos antes de la primera comida o bebida. Los estudios con alendronato han señalado que reduce las fracturas vertebrales en cerca del 50 %.^{3,20} El principal inconveniente con estos agentes es la adherencia terapéutica insatisfactoria debido al costo a largo plazo y los efectos gastrointestinales; por ello se encuentra en progreso de investigación el uso de otra presentación parenteral anual.

Calcio y Vitamina D

La administración suplementaria con calcio, que es una opción terapéutica muy difundida puede reducir la pérdida ósea, particularmente en mujeres de edad avanzada, pero por si sola no es suficiente para el tratamiento de la osteoporosis. En lugares en donde se presenta escasa exposición solar (países escandinavos y en donde las personas no acostumbran asolearse) son necesarios los suplementos tanto de calcio como de vitamina D (vit D). En nuestro país existe la costumbre, cada vez mas frecuente, de tomar las combinaciones de calcio (fosfatos, citratos, lactatos) asociados con vit D. Algunos estudios han mostrado que la administración de vit D puede reducir hasta 24% de las fracturas no vertebrales.²¹ Existe una forma sintética de vit D que es el calcitriol (vit D3), que se diseñó para el tratamiento del hipoparatiroidismo, por corregir la absorción intestinal de calcio y secundariamente regular la mineralización del hueso. Por este motivo se supuso que el calcitriol podría utilizarse en el tratamiento de la osteoporosis, pero ya no hay justificación para su uso por el riesgo de producir hipercalcemia y toxicidad.²¹

Calcitonina

La calcitonina sintética de salmón se puede administrar tanto por vía subcutánea como intramuscular y por pulverizaciones nasales, la más aceptable es la última. La calcitonina tiene una acción antiresortiva moderada, pero no se ha confirmado su potencia antiosteoporótica ni para la prevención de fracturas.²² Los bisfosfanatos y los SERMs prácticamente han reemplazado a la calcitonina debido al costo y los efectos indeseables.

Cuadro III. Costo aproximado en moneda nacional de los tratamientos para osteoporosis

Fármaco	Vía	Costo mensual*
Vit D & calcio	oral	60 - 90
Calcitriol	oral	230
Raloxifeno	oral	450
Calcitonina	nasal	680
Alendronato	oral	600
Risedronato	oral	500
Estrógenos	no oral	150 - 170
Tibolona	oral	340
PTH	subcutánea	4000 - 5000
Hormona de crecimiento	subcutánea	3000 - 6000

*Costo en pesos mexicanos (a principios del año 2004 el tipo de cambio corresponde a once pesos por US\$ 1.00).

Anabólicos

Parathormona

Hasta ahora la hormona paratiroidea o parathormona (PTH) obtenida en forma sintética (aminoácidos 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.²³ Se administra por vía subcutánea, una vez al día, y de esta manera se evita el riesgo de provocar un hiperparatiroidismo farmacológico. La PTH previene eficazmente las fracturas tanto vertebrales como no vertebrales e incluso posee un 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.

Hormona de crecimiento

Se ha propuesto que la hormona de crecimiento por su efecto anabólico global pudiera resultar favorable para la

formación de nuevo hueso, tanto en el hombre como en la mujer, pero por su costo elevado no resulta práctico el uso de esta hormona como tratamiento de osteoporosis.²⁴

Estatinas

Las estatinas son fármacos con actividad pleiotrópica, primeramente utilizadas para corregir dislipoproteinemias, ahora han mostrado un efecto favorable sobre los componentes del síndrome metabólico en la edad adulta así como en la osteoporosis.²⁵ Algunos estudios han mostrado que las estatinas pueden estimular la formación ósea y mejorar la calidad total del hueso.²⁶ En otras palabras, aunque las estatinas no están indicadas primariamente para tratamiento de la osteoporosis, se ha encontrado que tienen efecto antiresortivo.

Oxido nítrico

Finalmente, se ha observado que la administración de mononitrato de isosorbide por vía oral e intermitente, además del efecto sobre el endotelio vascular y la vasodilatación, puede incrementar la densidad ósea,²⁷ constituyendo una opción para prevenir la resorción ósea en la población general, con el beneficio adicional del bajo costo.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Densitometría

No existe forma de estimar la efectividad de la terapéutica ya que la repercusión sobre la densidad ósea medida por la absorciometría de doble energía solo muestra cambios a muy largo plazo, es por ello que se están buscando nuevos aparatos (de costo bajo y uso general) que oportunamente ofrezcan información sobre la calidad del hueso.³ Llevar a cabo repetidamente *densitometrías* en periodos menores de seis meses ofrece poca información acerca de la efectividad del tratamiento;²⁸ además el objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la prevención de fractura, siendo secundario valorar el efecto sobre la densidad ósea.^{29,30} En otras palabras, el tratamiento de la osteoporosis tiene la finalidad de prevenir el riesgo de fractura. El uso de métodos sonográficos para medir la mineralización ósea aún no se han generalizado por su inexactitud e imprecisión.³¹

Marcadores bioquímicos

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 colágena tipo I que indican de manera indirecta y a corto plazo, el grado de la dinámica de remodelación.^{32,33} 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.

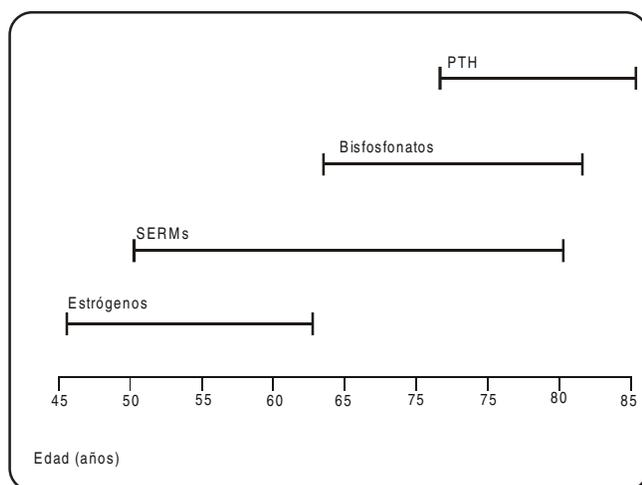


Figura 1. Una manera esquemática del tratamiento entre la edad y el tipo de agente para prevenir o tratar la osteoporosis. Por otra parte se recomienda tomar en cuenta la conveniencia de suplementos de calcio y vit D.

Sinopsis

Se puede resumir que la osteoporosis es un trastorno del esqueleto que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea, lo cual puede aumentar el riesgo de fractura ósea. En la clínica todavía no se cuenta con aparatos sencillos y confiables que estimen la calidad ósea y por ello se sigue utilizando sólo la medición de la densidad o *densitometría* como apoyo diagnóstico y para decidir la iniciación de un tratamiento. En consecuencia, el tratamiento debe establecerse de manera individual, en la evaluación de cada caso, tomando en consideración varios factores como la edad de la persona, los antecedentes de fractura personal y familiar, el grado de hipostrogenismo en el caso de mujeres posmenopáusicas, tabaquismo, sedentarismo, peso corporal bajo, los datos de la densitometría, así como haber usado corticoterapia y medicamentos anticonvulsivos, antidepresivos y hormonas tiroideas. Otros factores de riesgo son los que propicien de manera general las fracturas como disminución en la capacidad visual y hogares de mala calidad de iluminación. Por otra parte, el hecho de que la

farmacoterapia sea versátil obliga a un enfoque individual (Figura 1). El tratamiento es a largo plazo y para asegurar la adherencia es fundamental tomar en cuenta la efectividad y seguridad de los fármacos así como la aceptación por parte de los pacientes. En esto último influye de manera determinante el costo del tratamiento (cuadro III). Aunque se ha demostrado que los estrógenos utilizados como reemplazo hormonal reducen el riesgo de fractura de cadera, en la actualidad se ha propuesto que su uso debe limitarse para el tratamiento del síndrome climatérico y no para la prevención a largo plazo de la osteoporosis. Por ahora el raloxifeno y los bisfosfonatos son los medicamentos de elección para la osteoporosis en los casos con un riesgo alto de fractura.

Referencias

1. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-1936.
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;20:319-325.
4. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-2026.
5. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
6. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:390-346.
7. 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.
8. Zárate A, Basurto L, Saucedo R. Paradoja endocrinológica: los hombres necesitan estrógenos y las mujeres andrógenos. *Ciencia* 2003;51:5-11.
9. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Science* 2000;98:217-240.
10. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2002;285:2891-97.
11. 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.
12. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6:273-276.
13. 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.
14. Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, Greenwald M, Crans G, Muchmore DB. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2003;14:814-822.
15. Prestwood KM, Guinness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-2202.
16. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action an application to clinical practice. *New Eng J Med* 2003;348:618-629.
17. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to hormone therapy? *Contemporary Ob Gyn* 2003;48:54-68.
18. Prelevic GM, Markou A, Arnold A, Bartram C, Puzigaca Z, Ginsburg J. The effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis - 8 years follow-up. *Maturitas* 2004;47:229-234.
19. 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;348:1535-1541.
20. Zárate A, Hernández M, Morán C, Angeles L. El enfoque moderno de la osteoporosis. *Rev Fac Med UNAM* 2003;46:49-51.
21. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-1082.
22. 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;109:267-276.

23. **Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF.** Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-1941.
24. **Holmes SJ, Shalet SM.** Role of growth hormone and sex steroids in achieving and maintaining normal bone mass. *Hormone Res* 1996;45:86-93.
25. **Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC.** Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002;162:537-540.
26. **Brudder JM, Mundy GR.** Statins and their effects on bone formation. *The Endocrinologist* 2000;10:225-28
27. **Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR.** Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporosis fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:1755-1759.
28. **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.
29. **Marshall D.** Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
30. **Kamia JA.** Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-1936.
31. **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.
32. **Bikle D.** Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997;103:427-436.
33. **Basurto L, Saucedo R, Zárate A.** Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. *Rev Med IMSS* 2002;40:193-196.