

Osteoporosis Posmenopáusica

DAVID VÁSQUEZ AWAD*

Introducción

La Osteoporosis se ha definido como un “desorden esquelético caracterizado por compromiso de la fortaleza ósea que predispone a un aumento en el riesgo de fractura”. Esta enfermedad ha venido mostrando una frecuencia creciente en la medida en que la expectativa de vida de la población aumenta, con el subsecuente envejecimiento de la misma.

Los estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados estiman que en Estados Unidos existen 10 millones de personas que sufren osteoporosis y otros 18 millones tienen importante pérdida de masa ósea. Alrededor del mundo se calcula que existen 200 millones de personas con esta enfermedad, situación que llevó a que la OMS la definiera como “la epidemia del siglo XXI”. No hay datos certeros respecto de la incidencia de osteoporosis en Colombia, aunque se supone que está en aumento dado el incremento de promedio de vida de la mujer, que se sitúa en la actualidad en 74 años. El principal problema de la osteoporosis es el aumento en el riesgo de fracturas: el riesgo de fractura de columna, muñeca y cadera en mujeres mayores de 50 años es del 40% aproximadamente, en contraste con los hombres quienes tienen un riesgo del 13%. Las fracturas osteoporóticas que ocurren en la columna y el antebrazo se asocian a una morbilidad significativa, pero la fractura de cadera, especialmente en personas mayores de 70 años, de ambos sexos, se asocia a un aumento notable de la mortalidad, que se ubica en la mayoría de estudios entre el 15 y el 20%. Esta situación se traduce en un incremento de la ocupación hospitalaria y en los costos por tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Fisiopatología de la osteoporosis

El esqueleto humano es un órgano altamente especializado, dinámico y complejo, que está permanentemente regenerándose en un proceso de modelado y remodelado. Durante toda la vida humana, el hueso viejo es removido por resorción y el hueso nuevo es formado. Los osteoblastos, o células “erosionadoras” de hueso, invaden la superficie ósea y crean pequeñas cavidades que son subsecuentemente llenadas por osteoblastos o células “formadoras” de hueso.

Durante la infancia y adolescencia, el hueso nuevo es formado más rápidamente que lo que gasta el hueso viejo en reabsorberse, causando huesos que llegan a ser más grandes, más fuertes y más densos (proceso de modelado). Esta fase

normalmente continúa hasta mediados de la década de los 20, cuando se alcanza el llamado “pico de masa ósea”.

Cuando el esqueleto ha alcanzado su madurez, la regeneración continúa con nuevo hueso reemplazando al viejo (proceso de remodelado), lo cual conlleva a que el esqueleto humano sea renovado en su totalidad aproximadamente cada 10 años.

Después de los 30 años, sin embargo, la fase de reabsorción ósea comienza a sobreponerse a la fase de formación. Tanto en hombres como en mujeres, 1% a 3% de masa ósea es perdida cada año después de los 50 años de edad. En las mujeres, la pérdida ósea es más acentuada durante los primeros 5 a 10 años después de la menopausia, aunque continúa durante toda la vida posmenopáusica.

La Osteoporosis se desarrolla cuando la resorción ósea ocurre más rápidamente que la formación ósea. Obviamente, el riesgo de osteoporosis es más grande en individuos que no alcanzan un óptimo pico de masa ósea. La acelerada y severa pérdida ósea que ocurre en algunas mujeres en el período posmenopáusico es clasificada como tipo I (osteoporosis posmenopáusica), mientras que la que ocurre con el proceso normal de envejecimiento, la cual ocurre tanto en mujeres como en hombres, es llamada tipo II (osteoporosis senil).

La Osteoporosis también puede ser clasificada como un desorden primario (típicamente posmenopáusica o senil) relacionado con la edad. O como un desorden secundario (ingesta de glucocorticoides u otras drogas, hipogonadismo, enfermedad inflamatoria intestinal, hipotiroidismo, fibrosis quística, enfermedades malignas u otros desórdenes).

Factores de riesgo

Universalmente se han identificado unos factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis; algunos de ellos han sido mencionados en la fisiopatología. Los podríamos resumir de esta manera:

No modificables

1. Edad avanzada.
2. Género femenino.
3. Raza caucásica.
4. Historia personal o familiar de fracturas.
5. Demencia.

Modificables

1. Menopausia natural o prematura.
2. Bajo peso.
3. Alcoholismo.
4. Historia de baja ingesta de calcio y vitamina D en la dieta.
5. Sedentarismo.
6. Tabaquismo.
7. Alteraciones de visión y caídas recurrentes.
8. Mal estado de salud actual.

Diagnóstico

Evaluación de la masa ósea

Un cambio crucial en la identificación de la osteoporosis ha sido la detección de la enfermedad mediante la evaluación de la densidad mineral ósea. Los métodos disponibles son: la absorciometría por rayos X de energía dual, conocido como método DEXA o DXA, la absorciometría fotométrica, la tomografía cuantitativa computarizada y la evaluación ósea ultrasonográfica. De estos, el DEXA es el más usado. Utiliza como fuente de radiación un generador de rayos X, que emite dos fotones de diferente energía. Las ventajas de este método sobre los restantes es la resolución espacial mejorada, un rastreo rápido, no utiliza isótopos y tiene menor costo. Ha demostrado validez en la predicción de fracturas en múltiples estudios. Puede realizarse a nivel del esqueleto axial y apendicular y se considera actualmente como el método estándar para el cálculo de la masa ósea por su costo, rapidez, exactitud, precisión y baja radiación para el paciente. Todo estudio por método DEXA debe incluir columna lumbar -AP y lateral- y fémur. Existe otro método para la determinación de la densidad mineral ósea, aún mas económico, pero de menor precisión, como es el método sonográfico de ecografía de calcáneo. Se considera el método ideal para tamizaje en evaluación de grandes poblaciones; pero el método para diagnóstico y seguimiento es el DEXA.

Las indicaciones para la solicitud de la densitometría ósea incluyen:

1. Hombres y mujeres mayores de 65 años.
2. Mujeres con deficiencia estrogénica, natural o iatrogénica, sin suplencia. Se excluyen las pacientes con menopausia natural sin factores de riesgo de osteoporosis.
3. Mujeres con deficiencia estrogénica y bajo peso.
4. Osteopenia radiológica y/o anormalidades

vertebrales, para confirmar o excluir osteoporosis.

5. Pacientes en tratamiento y seguimiento por osteoporosis.

6. Pacientes con antecedente de enfermedades causantes de osteoporosis o con uso de medicamentos predisponentes (Glucocorticoides, tiroxina, anticoagulantes).

7. Historia personal de fracturas.

8. Nunca hacerla si no va a conducir a una intervención terapéutica.

La evaluación de la Densitometría ósea de acuerdo a las recomendaciones de la OMS establece cuatro categorías diagnósticas para la mujer:

*Normal: densitometría ósea no mayor de una desviación estándar (DE) por debajo del promedio para un adulto joven.

*Osteopenia: masa ósea baja. Densitometría ósea de más de una DE por debajo del promedio del adulto joven, pero no inferior a -2.5.

*Osteoporosis: densitometría ósea menor de -2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven.

*Osteoporosis Severa: densitometría ósea menor de -2.5 DE por debajo del promedio para el adulto joven y presencia de una o más fracturas.

*Los mismos criterios se aplican para los hombres.

Valoración bioquímica de la Osteoporosis

Los índices indirectos del metabolismo esquelético proporcionan una valiosa herramienta para la valoración del paciente, especialmente para la evaluación del tratamiento instaurado. En contraste con la valoración de la masa ósea, los índices bioquímicos proporcionan datos sobre la actividad de la enfermedad subyacente, de tal manera que proporcionan una información básica para determinar tempranamente las modificaciones terapéuticas. Ellos son:

Calcio sérico y urinario

En la osteoporosis no complicada los valores de calcio no se modifican significativamente. En algunas formas generalizadas de osteoporosis y debidas generalmente a enfermedad subyacente, los niveles de calcio sérico y urinario pueden incrementarse indicando aumento en la absorción intestinal o de la resorción del hueso. Estas alteraciones son: la enfer-

medad de Paget, el hiperparatiroidismo y las fracturas con inmovilización prolongada. Las mediciones de calcio tienen una utilidad limitada y tan solo la excreción urinaria podría utilizarse para monitorear el tratamiento con estrógenos, bifosfonatos, calcitonina y otros inhibidores de la resorción ósea, cuando ella se demuestre afectada.

Marcadores de formación ósea

1. Fosfatasa alcalina: es el marcador bioquímico empleado con más frecuencia; indica actividad de los osteoblastos y la mitad de su actividad sérica se deriva del hueso. En la actualidad se dispone de ensayos que distinguen la isoenzima derivada del hueso, los cuales se están utilizando ampliamente. Este parámetro se encuentra claramente elevado en la osteoporosis, aún en el inicio de la menopausia cuando se incrementa la renovación ósea.

2. Osteocalcina: es la proteína no colagénica más abundante en el hueso; se cree que es sintetizada exclusivamente por los osteoblastos. Puede ser determinada en el suero y su elevación se asocia con incremento en el índice de renovación ósea.

Marcadores de resorción ósea

1. Deoxipiridinolina y Piridinolina: son índices específicos para metabolismo esquelético. Los estudios disponibles hasta el momento indican que son eficientes para demostrar resorción ósea activa; en la actualidad se utilizan con frecuencia para el seguimiento y evaluación terapéutica en los pacientes con osteoporosis.

2. N-telopéptido: mide el telopéptido N terminal del colágeno tipo I, proveniente en su mayoría del hueso; es un indicador de resorción ósea y ha mostrado una correlación con los parámetros histo-morfométricos de resorción- formación.

Tratamiento

Es claro que las medidas modificadoras de estilo de vida como dieta rica en calcio, ejercicio (básicamente caminar), su-

primir hábitos de tabaquismo y consumo de alcohol, etc. son pilares fundamentales en la prevención y en el tratamiento de la osteoporosis.

Los medicamentos usados para el tratamiento de la osteoporosis pueden dividirse en dos grandes grupos: los agentes que disminuyen la resorción ósea (antiresortivos) y los que estimulan la formación ósea.

Agentes antiresortivos

Terapia de reemplazo hormonal

Los estrógenos conservan la masa ósea reduciendo el recambio al inducir la secreción de mediadores químicos que inhiben la actividad de los osteoblastos. La terapia estrogénica (TE) y la terapia estrógeno-progestágeno (TEP) —esta última en mujeres no hysterectomizadas— ha mostrado aumento de la densidad mineral ósea con disminución en la incidencia de fracturas en columna y cadera, así como en todo el esqueleto I.

Mujeres con menopausia temprana, historia familiar cercana de osteoporosis o presencia de enfermedades o fármacos relacionados con la enfermedad, son candidatas a la TE o TEP, la cual se prefiere en mujeres menores de 55 años ya que a edad mayor la mastalgia y la presencia de sangrado vaginal son frecuentes y mal tolerados. La dosis usada tradicionalmente ha sido de 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados o de 2 mg de estradiol, aunque investigaciones recientes hablan de efecto benéfico con la mitad de las dosis mencionadas². El estudio WHI y el HERS mostraron incremento de cáncer de mama y de trastornos cardiovasculares en usuarias de estrógenos con progestinas (pacientes con útero) por lo que en mujeres con alto riesgo cardiovascular o de cáncer de mama, se recomienda el uso de otras terapias para el tratamiento de la osteoporosis.

Existe consenso hoy en día que la terapia estrogénica sería una excelente opción, especialmente en pacientes con síntomas vasomotores y en los primeros cinco años de posmenopausia.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Algunos clínicos y pacientes son muy renuentes a usar estrógenos para el tratamiento de la osteoporosis. Los SERMs proveen los beneficios óseos de los estrógenos sin sus efectos indeseables. El primer SERM aprobado para el manejo de la osteoporosis es el Raloxifeno. El estudio MORE3, un estudio multicéntrico, randomizado, que involucra 7.705 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, ha mostrado incremento importante de densidad mineral ósea en columna y fémur, con reducción del riesgo de fracturas vertebrales. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.60 (0.50- 0.70). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.91 (0.79-1.06). El raloxifeno

induce la expresión diferencial de varios genes reguladores de estrógenos en diferentes tejidos, actuando favorablemente en tejido óseo, sin efectos deletéreos en mama y útero. Por otra parte posee efectos benéficos en los niveles de colesterol y perfiles lipídicos.

La dosis usual es de 60 mg. diarios y está contraindicado en pacientes con antecedentes tromboembólicos, alteraciones hepáticas, incluyendo colestasis y en alteración renal severa. No debe usarse en posmenopausia inmediata (tres años posmenopausia) ni en pacientes con síntomas vasomotores porque los puede incrementar.

Existen en investigación actual muchos nuevos SERMs, siendo el Lasofoxifeno y el Bazedoxifeno los más prometedores por su potencia como antiresortivos, su excelente comportamiento en cuanto a perfil lipídico y su carencia de efectos indeseables en útero y mama⁴.

Bifosfonatos

Estos compuestos, actualmente los más potentes anti-resortivos, previenen la resorción e incrementan la densidad mineral ósea, posiblemente por inhibición de la actividad de los osteoblastos y promoviendo la muerte de las células erosionadoras del hueso. El más representativo y probado de los bifosfonatos es el Alendronato, compuesto que en pacientes osteoporóticas protege contra la pérdida de hueso y previene de una forma muy significativa la aparición de fracturas tanto en columna como en cadera⁵, hallazgo muy importante dada la morbilidad tan alta en este último tipo de fracturas. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.52 (0.43-0.65). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.51 (0.38-0.69). Está también aprobado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides y en la masculina. La dosis usual es de 70 mg semanales, en ayunas, dada su escasa biodisponibilidad por vía oral. Otros bifosfonatos que han mostrado efecto antiresortivo importante incluyen el risedronato¹⁰, con resultados en columna y cadera tan eficaces como el alendronato pero menos efectos gastrointestinales, y el etidronato¹¹, aunque éste último solo ha mostrado eficacia en columna y no en cadera. Pueden producir fenómenos gastrointestinales como diarrea y náuseas y están contraindicados en pacientes con acalasia, especialmente el alendronato. El Ibandronato¹² ha sido lanzado recientemente en Colombia y ha mostrado eficacia en columna y cadera; tiene la ventaja de su administración oral mensual de 150 mg., lo cual, a no dudarlo, hace a las pacientes más adherentes al tratamiento.

Calcitonina

Es un péptido producido por las células C de la tiroides. Previene la pérdida ósea por inhibición de la actividad de los osteoblastos. Su vía más común de

administración es la nasal como calcitonina de salmón, a dosis de 200 UI al día. Mejora la densidad mineral ósea aunque su efecto para prevención de fracturas es dudoso. RR (95% CI) para fracturas vertebrales 0.79 (0.62-1.00). RR (95% CI) para fracturas no vertebrales 0.80 (0.59-1.09)⁶. Es útil en pacientes con dolor asociado a osteoporosis.

Tibolona

Es un esteroide sintético con acción tejidospecífica. En hueso y vagina es convertida en metabolitos estrogénicos, mientras que en el endometrio tiene acción progestacional y en el hígado acción androgénica. Esta singular característica hace que se comporte como un estrógeno a nivel óseo, siendo eficaz en prevenir la pérdida ósea en la posmenopausia, tanto en columna como en fémur⁷. Actualmente es muy usada en Europa y en el resto del mundo, incluido nuestro país, tanto para el alivio de síntomas vasomotores como para prevención de osteoporosis, a dosis de 2.5 mg. al día. No ha sido aprobado su uso en Estados Unidos. Está en fase III un estudio multinacional para evaluar su impacto en disminución de fracturas.

Anabólicos

Análogos de PTH

La PTH es un péptido que se comporta como el principal regulador del calcio. Se libera en respuesta a niveles bajos de calcio y tiene efectos anabólicos en el hueso ayudando a su formación. Tiene doble función: en dosis bajas e intermitentes se comporta como anabólico óseo pero en dosis altas y continuas se comporta como un potente antiresortivo. El Teriparatide, una forma recombinante de PTH ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 20 mg diarios aplicados por vía subcutánea. Ha mostrado incremento importante en densidad mineral ósea y disminución de fracturas vertebrales⁸. Tiene el inconveniente de su alto costo.

Estroncio

Un reciente estudio europeo⁹ mostró que el ranelato de estroncio, usado en mujeres con osteoporosis posmeno-

páusica a dosis de 1 a 2 gramos vía oral diarios, incrementó la densidad mineral ósea y disminuyó el índice de fracturas. Tiene acción dual sobre el hueso, esto es, antiresortivo y formador de hueso.

Otras terapias

En esta categoría podríamos incluir el calcitriol, metabolito activo de la vitamina D, que incrementa la absorción intestinal de calcio y aumenta la síntesis de proteínas formadoras como la osteocalcina y la osteopontina. Se usa en la osteoporosis senil y en pacientes con osteodistrofia renal, a dosis de 0.25 mcg. dos veces al día. Las estatinas, hipolipemiantes ampliamente usados, también han mostrado incrementos en la densidad mineral ósea, específicamente la lovastatina y la simvastatina. Igualmente, terapias novedosas, con acción a nivel molecular, genético e inmunológico están en investigación y es probable que ofrezcan alternativas diferentes a lo disponible en el momento actual.

Referencias

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288: 321-333.
2. Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 β and dydrogesterone. Osteoporosis Int 2001; 12: 251-258.
3. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. J Am Med Assoc 1999; 282: 637.
4. Ke HZ, et al. Lasofoxifene (CP-336, 156) protects against the age-related changes in bone mass, bone strength, and total serum cholesterol in intact aged male rats. J Bone Miner Res 2001; 16(4): 765.
5. Cummins SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates JA, La Croix AZ. Alendronate reduces the risk of vertebral fractures in women without pre-existing vertebral fractures: results of the Fracture Intervention Trial (FIT). JAMA 280: 2077-2082.
6. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Giomona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. Am J Med 2000; 109: 267-276.
7. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McLung MR. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized double-blind, placebocontrolled, dose-finding studies. J Clin Endocrin Metab 2001; 86: 4717- 726.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchette JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441.
9. Meunier PJ, Slosman DO, DelmasPD, et al. Strontium ranelate: dose-dependant effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial. J Clin Metab 2002; 87: 2060- 066.
10. Watts N, Harris S, Genant H, et al. Intermittent cyclical atidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 323: 73-79.
11. McClung M, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344: 333-340.
12. Chesnut CH, et al. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-1249.