

# LA MUJER EN LA MENOPAUSIA: EL PROBLEMA DE LA OSTEOPOROSIS

## RESUMEN

La osteoporosis es un problema de salud potencial en la etapa posmenopáusica. No solo disminuye la masa ósea, sino también aumenta el riesgo de fracturas, así como la morbimortalidad en estas pacientes. El diagnóstico se realiza mediante la densitometría ósea central (DXA) y su manejo es no farmacológico y mediante diversos medicamentos que actúan, ya sea inhibiendo al osteoclasto (antirresortivos) o estimulando al osteoblasto (anabólicos). Todas las pacientes deben recibir calcio y vitamina D. A su vez, la elección del medicamento a utilizar (sea antirresortivo o anabólico) variará según la paciente presente osteoporosis exclusivamente vertebral o además osteoporosis no vertebral, o si la paciente desarrolla fracturas vertebrales clínicas.

**PALABRAS CLAVE:** Osteoporosis, densitometría ósea, calcio, vitamina D, antirresortivos, anabólicos.

## Women in menopause: the osteoporosis problem

## ABSTRACT:

Osteoporosis is a potential health problem in the postmenopausal period. It does not only decrease bone mass but also increases fracture risk and morbidity and mortality in these patients. Diagnosis is done by central bone densitometry (DXA) and treatment is non-pharmacologic and by various drugs that either inhibit osteoclasts (anti resorptives) or stimulate osteoblasts (anabolics). All patients must receive calcium and vitamin D. Drug election (either anti resorptive or anabolic) will depend on the patient presenting exclusive vertebral osteoporosis or also non-vertebral osteoporosis, or whether the patient develops clinical vertebral fractures.

**Key words:** Osteoporosis, bone densitometry, calcium, vitamin D, anti resorptives, anabolics

La osteoporosis es una enfermedad esquelética difusa que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea, lo cual incrementa el riesgo de fracturas (figura 1). La resistencia ósea refleja primariamente la integración de la densi-

dad mineral ósea (70% de la resistencia) y la calidad del hueso (30%)<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de osteoporosis se realiza mediante el examen de densitometría ósea, con la que se evalúa el valor T (desviación estándar del que se aleja la paciente de un valor promedio previamente instituido en cada densitómetro). Si el valor T es positivo o está entre 0 a -1,0 DS, se le considera como masa ósea conservada; si el valor T está entre -1,0 y - 2,5 DS, se le considera osteopenia; y valores T igual o

menores a -2,5 DS, se las señala como osteoporosis. Se informa como osteoporosis severa al valor T menor a -2,5 más la presencia de una o más fracturas atraumáticas<sup>(2)</sup>.

Es importante añadir que también debe observarse el valor del puntaje Z. Si este es menor de - 2,0 DS, se debería sospechar que la osteoporosis de la paciente no se debe solo al hipoestrogenismo o a la edad avanzada, sino que además pudieran existir causas secundarias de osteoporosis (mieloma múltiple, corti-

## Alfredo Berrocal-Kasay

Reumatólogo y Densitometrista Clínico  
Servicio de Reumatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia  
Profesor Principal de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado – Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Reumatología

Correspondencia: Dr. Alfredo Berrocal Kasay  
aberrocal@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:93-98.

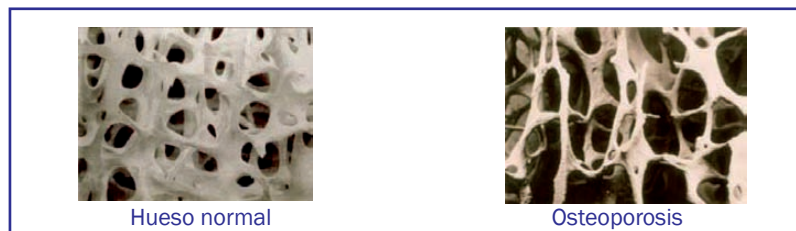
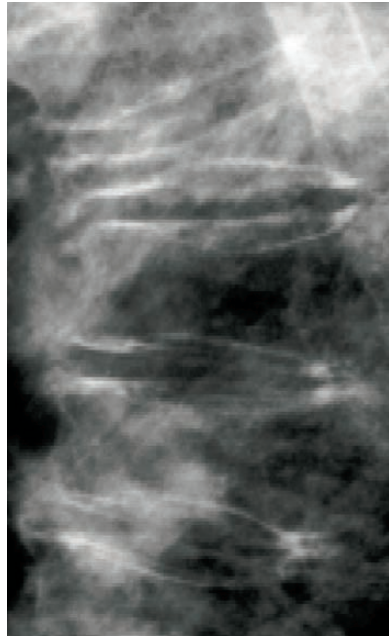


Figura 1. Diferencias entre el hueso normal y el hueso con osteoporosis.



coides, enfermedades sistémicas -como artritis reumatoide-, entre otros).



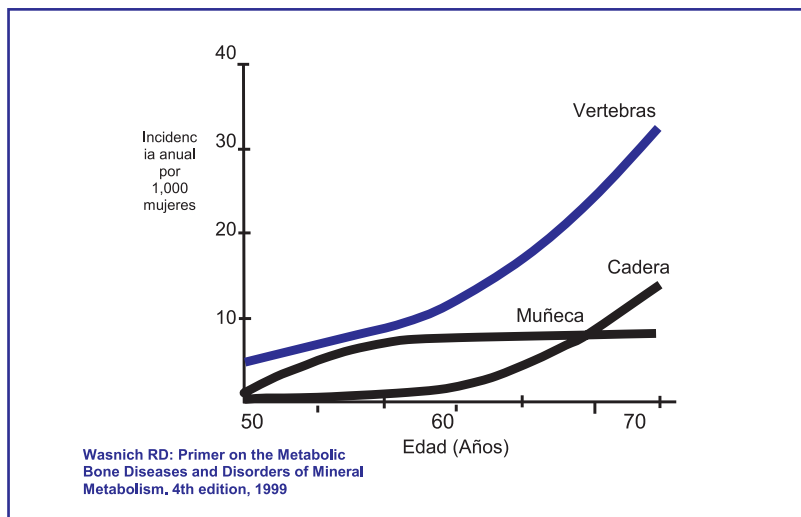
**Figura 2.** Osteoporosis: Fracturas vertebrales

La osteoporosis en esta población resulta inicialmente de una actividad incrementada de los osteoclastos y, en la mujer adulta mayor, de una actividad disminuida del osteoblasto. La principal complicación de la osteoporosis es la fractura, la cual en los casos de vértebras y de cadera resulta en un incremento no solo de la mortalidad <sup>(3)</sup> sino también del deterioro de la capacidad funcional y la calidad de vida de estas pacientes (Figuras 2,3,4 y Tabla).

Se debe resaltar además que la mayoría de fracturas vertebrales es asintomática y que solo 20 a 30% consisten en fracturas clínicas (dolor severo secundario al colapso vertebral). Una fractura vertebral aumenta el riesgo de nuevas fracturas vertebrales<sup>(4)</sup> y la mortalidad aumenta con el mayor número de fracturas vertebrales prevalentes<sup>(5)</sup>, lo cual nos obliga a realizar no solo una adecuada prevención sino también un diagnóstico precoz de osteoporosis,

**Tabla. Factores de riesgo para desarrollar osteoporosis**

<b>No modificables:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edad &gt; 65 años</li> <li>Raza caucásica u oriental</li> <li>Menopausia precoz</li> <li>Antecedente materno de fracturas</li> </ul>
<b>Modificables:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tabaquismo</li> <li>Sedentarismo</li> <li>Ingesta pobre de calcio, vitamina D</li> <li>Medicamentos: corticoides</li> <li>Enfermedades: artritis reumatoide,</li> </ul>



**Figura 3.** Incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en mujeres de más de 50 años

ya que un tratamiento farmacológico adecuado disminuye el riesgo de fracturas.

**Tratamiento de la osteoporosis**

- a) No farmacológico: dieta rica en calcio y vitamina D, evitar el sedentarismo, ejercicios contra la gravedad (caminar, aeróbicos de bajo impacto), dejar de fumar.
- b)
- c) Farmacológico: incluye suplementos de calcio y vitamina D; antirresortivos, como moduladores selectivos de receptores de estrógeno (MSRE); bifosfonatos y anabólicos, como teriparatida.

Se recomienda 1000 a 1200 mg de calcio elemental diarios y una cantidad de vitamina D de 400 a 800 UI al día, en personas menores de 50 años; en mayores de 50 años, se sugiere una ingesta mínima de 800 a 1 000 UI de vitamina D al día <sup>(6)</sup>.

Los antirresortivos, llamados también anticatabólicos, se caracterizan por disminuir la acción del osteoclasto y pueden ser los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (raloxifeno) y los bifosfonatos orales (alendronato y risedronato, de administración semanal, o el ibandronato, dosis mensual) o intravenosos (zoledronato).

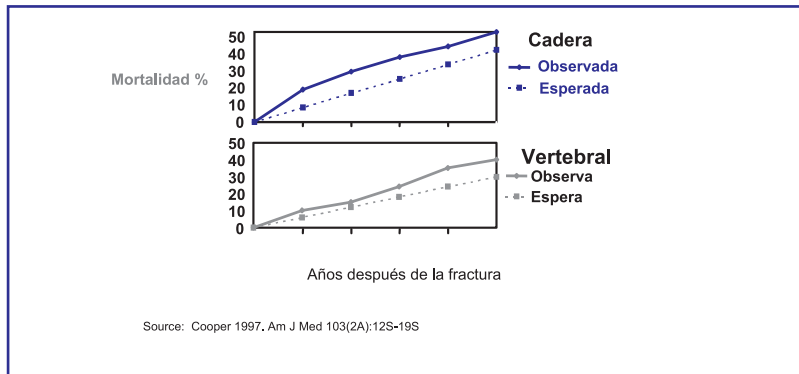


Figura 4. Mortalidad después de fracturas

**1. Raloxifeno:** La eficacia del raloxifeno sobre las fracturas vertebrales fue demostrada con el estudio MORE, el cual incluyó 7 705 mujeres posmenopáusicas, de 31 a 80 años de edad, tratadas durante 36 meses con raloxifeno (60 o 120 mg/día) o placebo (7). En el grupo de mujeres sin fracturas vertebrales preexistentes, el raloxifeno 60 mg/día redujo el riesgo relativo de fractura en 55%; en el grupo de mujeres con al menos una fractura vertebral previa, el raloxifeno 60 mg/día redujo el riesgo relativo de una nueva fractura vertebral en 30%. Cuando este estudio se extendió a 4 años de tratamiento, la protección contra fracturas vertebrales fue similar en el grupo de raloxifeno 60 mg/día: en aquellas pacientes sin fractura vertebral previa se redujo el riesgo de fracturas vertebrales en 49% y en aquellas con al menos una fractura vertebral preexistente, se redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 34% (8).

Se recomienda una dosis de 60 mg de raloxifeno una vez al día (con o sin alimentos); está aprobado además en pacientes con osteopenia. Un estudio reciente mostró que raloxifeno 60 mg/día administrados durante 5 años redujo significativamente la probabilidad de desarrollar

OP y en algunas mujeres revirtió la osteopenia vertebral hacia valores normales. Asimismo, durante esos 5 años de tratamiento se observó que, en comparación al placebo, no existió aumento en el riesgo de sangrado vaginal o de hiperplasia endometrial (9). En este estudio, se observó además beneficio en el nivel de lípidos (reducción del colesterol total y del LDL-colesterol, respecto a placebo). Recientemente, el estudio CORE (seguimiento a 8 años de tratamiento con raloxifeno 60 mg/día) encontró una reducción en el riesgo de cáncer invasivo de mama (receptor estrogénico positivo) en 76% (10).

Es una droga generalmente bien tolerada y sus efectos adversos suelen

incluir mareos y calambres en miembros inferiores. En un porcentaje bajo, aumenta el riesgo de trombosis venosa, por lo cual no debe usarse en pacientes con antecedente de trombosis venosa/embolia pulmonar o en pacientes postradas en cama o con períodos prolongados de inmovilización.

**2. Alendronato:** Un reporte inicial de Liberman y colaboradores demostró que el alendronato aumentó la densidad mineral ósea, tanto vertebral como de cadera, y redujo la frecuencia de fracturas vertebrales en mujeres con densidad mineral ósea (DMO) baja (11) (Figura 5). Sin embargo, este estudio no mostró disminución significativa de fracturas no vertebrales. El estudio FIT, realizado en mujeres posmenopáusicas entre 55 y 81 años, con DMO baja a nivel del cuello femoral (< -2,0 DS) y al menos una fractura vertebral, mostró disminución significativa de nuevas fracturas vertebrales y del riesgo de fracturas clínicas no vertebrales, luego de 3 años de seguimiento (12).

Cummings, en otro subgrupo del estudio FIT, que incluyó mujeres pos-

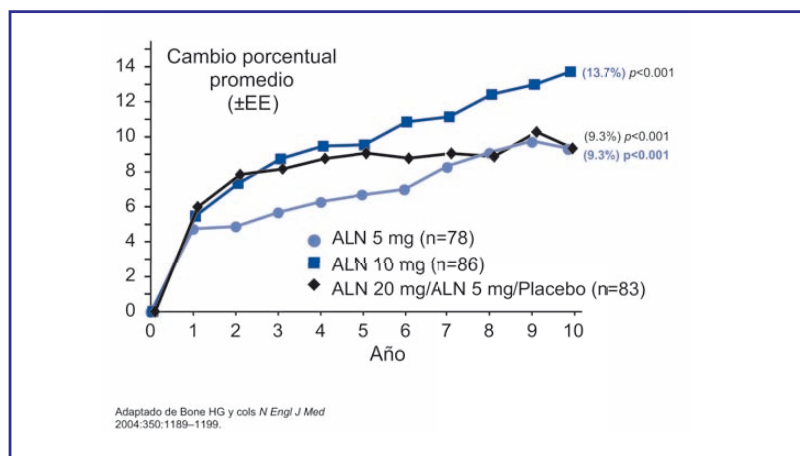


Figura 5. Incrementos continuos en la DMO de columna lumbar con alendronato 10 mg



menopáusicas entre 54 y 81 años, con DMO baja en cuello femoral y sin fracturas vertebrales prevalentes, mostró que, luego de 4 años de tratamiento, el alendronato redujo significativamente el riesgo de la primera fractura vertebral<sup>(13)</sup>. El estudio FOSIT, en mujeres posmenopáusicas menores de 85 años y con DMO lumbar menor de -2,0 DS, halló que luego de 12 meses de tratamiento el alendronato redujo significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales, respecto al placebo<sup>(14)</sup>.

La dosificación inicialmente era 10 mg/día. Sin embargo, actualmente se ha mostrado que 70 mg una vez a la semana tiene la misma eficacia<sup>(15)</sup>. Debe señalarse que, para lograr una adecuada absorción, el alendronato debe ser ingerido en ayunas y solo con agua pura. Hasta el momento, los estudios muestran que su uso durante 10 años continuos permite no solo seguir mejorando la masa ósea a nivel vertebral sino también disminuir el riesgo de fracturas<sup>(16)</sup>. Recientemente, se ha lanzado al mercado una presentación con vitamina D concomitante, sin disminución de su absorción. La ventaja es añadir una dosis importante de vitamina D que ha demostrado además beneficio no solo a nivel óseo sino también a nivel muscular, lo cual puede ayudar a disminuir el riesgo de caídas, que es un factor de riesgo de fracturas.

**3. Risedronato:** También ha mostrado beneficio en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales. En el estudio VERT, en el cual 1 226 mujeres posmenopáusicas, con al menos 2 fracturas vertebrales, recibieron risedronato, se observó que luego de 3 años de seguimiento risedronato 5 mg/día

redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 49%, mientras que la reducción de fracturas no vertebrales fue 33% en el grupo control<sup>(17)</sup>. Actualmente, su dosificación es semanal (35 mg por vez) e igualmente debe ingerirse en ayunas y con agua pura, aunque un estudio reciente mostró que su ingesta 2 horas después del desayuno no afectaba su eficacia<sup>(18)</sup>.

**4. Ibandronato:** El ibandronato fue aprobado para el manejo de osteoporosis y prevención de fracturas vertebrales, administrado tanto diariamente (2,5 mg/día) como en forma intermitente -mensual-<sup>(19)</sup>. El estudio MOBILE mostró que la dosis de 150 mg mensual era similar en eficacia a la dosis oral diaria de 2,5 mg<sup>(20)</sup>, por lo cual se recomienda últimamente este uso mensual. Dicha forma de administración podría mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento. Recientemente, se dispone de una presentación intravenosa de aplicación trimestral.

Según lo comunicado, los estudios demuestran su eficacia antifractura vertebral. Sin embargo, los datos sobre eficacia para prevenir fracturas no vertebrales aún no son concluyentes.

**5. Zoledronato:** Un estudio preliminar mostró que este producto, a la dosis de 4 mg, intravenoso anual, mejoraba la masa ósea significativamente, cuando se comparaba con placebo<sup>(21)</sup>, sugiriendo que podría ser de utilidad en la prevención de fracturas por osteoporosis. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que la disminución de los marcadores bioquímicos de resorción ósea no se mantenían

constante los 12 meses, por lo cual recientemente se ha aprobado una presentación de 5 mg intravenoso una vez al año<sup>(22)</sup>, la cual ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales. En dicho estudio se observó un mayor riesgo de desarrollar arritmias cardíacas (fibrilación auricular severa), con respecto al placebo, aunque su frecuencia no fue alta. Una comunicación reciente también ha mostrado eficacia en disminuir la mortalidad posfractura de cadera en estos pacientes<sup>(23)</sup>. En este estudio, no se observó incremento en el riesgo de arritmias cardíacas.

## ANABÓLICOS

**a. Teriparatide:** A diferencia del iperparatiroidismo, en el que las elevaciones de la parathormona (PTH) son constantes, lo cual incrementa la acción del osteoclasto y por ende la resorción ósea, la administración intermitente y a dosis bajas de PTH estimula al osteoblasto y previene la resorción ósea. Por esta razón, recientemente se viene utilizando teriparatide (fracción 1-34 de la PTH, biológicamente activa). La dosis aprobada es 20 microgramos subcutáneos, una vez al día, y ha mostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>(24)</sup>, recomendándose una duración máxima de tratamiento de 18 meses. Una ventaja adicional es el beneficio en el alivio del dolor debido a la fractura vertebral clínica, gracias a la rápida estabilización de la arquitectura trabecular. Se ha comunicado una reducción de fracturas vertebrales en 65% de los casos tratados y la disminución de fracturas no vertebrales en 54%<sup>(25)</sup>.

Su efecto benéfico no se modifica



por la edad del paciente, y se da por igual a pacientes menores como mayores de 75 años<sup>(26)</sup>. Se puede presentar hipercalcemia, en 1 a 3% de casos, durante su uso, pero esta es temporal y no significativa, pudiendo corregirse con una restricción de la ingesta de calcio y vitamina D. Otros efectos adversos menos severos incluyen mareos, náuseas y calambres en miembros inferiores<sup>(27)</sup>. Aunque el uso concomitante de bisfosfonatos y teriparatide puede ser atractivo por los diferentes mecanismos de acción, observaciones preliminares del uso combinado de teriparatide y alendronato no han mostrado mayor beneficio que el uso único, ya sea de alendronato o teriparatide<sup>(28)</sup>, por lo cual actualmente no se recomienda el uso combinado. Sin embargo, un estudio de 6 meses de duración mostró que la combinación de raloxifeno más teriparatide mejoró significativamente la masa mineral ósea en cadera total, respecto al basal, cuando se comparó con teriparatide solo<sup>(29)</sup>.

**b. Ranelato de estroncio:** Se ha comunicado una acción dual de este medicamento, tanto estimulando el osteoblasto como inhibiendo al osteoclasto, en modelos *in vitro*, aunque las biopsias óseas solo han mostrado disminución de la resorción, mas ningún efecto sobre un incremento de la formación ósea<sup>(27)</sup>. La dosis aprobada es de 2 gramos diarios, existiendo trabajos que muestran reducción del riesgo de fracturas vertebrales y modesta reducción en el riesgo de fracturas no vertebrales<sup>(30,31)</sup>. Recientemente, se ha propuesto que el aumento de masa mineral ósea observado en estudios de densitometría ósea puede ser un artefacto secundario debido al efecto de

la acumulación de este producto en la matriz cristalina del hueso, sin que ello refleje necesariamente mayor protección trabecular<sup>(27)</sup>.

Según se ha discutido, existen diferentes fármacos para el manejo de la masa ósea en estas pacientes. En casos de osteopenia, los medicamentos recomendados son raloxifeno, alendronato y risedronato. Si la osteoporosis es solo vertebral, se puede usar raloxifeno, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato, así como teriparatide. En casos de osteoporosis vertebral y no vertebral, las mejores recomendaciones incluyen alendronato, risedronato, zoledronato o teriparatide. Definitivamente, una individualización cuidadosa del valor de la masa ósea de la paciente, así como de las condiciones subyacentes y los factores de riesgo, tanto de osteoporosis como de fracturas, nos permitirán prescribir el mejor agente en cada caso, que permita primariamente disminuir la posibilidad de fracturas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA. 2001;285:785-95.
2. International Society for Clinical Densitometry: Bone Densitometry Standards. www.iscd.org.
3. Cauley J, Thompson D, Ensrud K, et al. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporosis Int. 2000;11:556-61.
4. Lindsay R, Silverman S, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285:320-3.
5. Kado D, Browner W, Palermo L, et al. Vertebral fracture and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med. 1999;159:1215-20.
6. National Osteoporosis Foundation: Calcium and vitamin D requirements. www.nof.org.
7. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al. Reduction of vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA. 2000;282:637-45.
8. Eastell R, Adachi J, Harper K, et al. Efficacy of raloxifene on incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: 4 year results from MORE trial. J Bone Min Res. 2000 (suppl 1):S229.
9. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. Menopause. 2003;10(4):337-44.
10. Martino S, Cauley J, Barrett-Connor E, et al. Continued outcome relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Nat Cancer Inst. 2004;96:1751-61.
11. Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. NEJM. 1995;333:1437-43.
12. Black D, Cummings S, Karpf D, et al. Randomised trial of effect of alendronate ion on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet. 1996;348:1535-41.
13. Cummings S, Black D, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA. 1998;280:2077-82.
14. Pols H, Felsenberg D, Hanley D, et al. Multinational placebo-controlled, randomised trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. Osteoporosis Int. 1999;9:461-8.
15. Schnitzer T, Bone H, Crepaldi G y col. Equivalencia terapéutica de 70 mg de alendronato una vez a la semana y 10 mg de alendronato diarios en el tratamiento de osteoporosis. Aging Clin Exp Res. 2000;12:1-12.
16. Bone H, Hosking D, Devogelaer J, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. NEJM. 2004;350:1189-99.
17. Reginster J Minne H, Sorensen O, et al. Randomized trial of the effect of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis (VERT Study). Osteop Int. 2000;11:83-91.
18. Mitchell D, Heise M, Pallone K, et al. Dose regime effect on risedronate pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:536-42.
19. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporosis Int. 2004;15:792-8.



20. Reginster J, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:654-61.
21. Reid I, Brown J, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *NEJM.* 2002;346:653-61.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
23. Van den Berg P, Lopez C, Tasneem Z, et al. Zoledronate, fractures, and mortality after hip fracture. *NEJM.* 2008;358:967-9.
24. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM.* 2001;344(19):1434-41.
25. Chen P, Miller P, Delmas P, et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1785-90.
26. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:782-9.
27. Canalis E, Giustina A, and Bilezikian J. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *NEJM.* 2007;357:905-16.
28. Black D, Greenspan S, Ensrud K, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *NEJM,* 2003;349:1207-15.
29. Deal C, Omizo M, Schwartz E, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1905-11.
30. Meunier P, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *NEJM.* 2004;350:459-68.
31. Reginster J, Seeman E, De Vernejoul M, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22.