

# PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER

*Reporte del Comité de Opinión de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva*

## DEFINICIÓN Y ANTECEDENTES

La osteoporosis postmenopáusica (tipo I) ocurre frecuentemente en mujeres entre los primeros 15 y 20 años de la menopausia. La osteoporosis es una enfermedad del sistema esquelético caracterizada por el deterioro de la microestructura del tejido óseo con incremento de su fragilidad<sup>1</sup>. Esto conduce a un aumento en el riesgo de fractura, que puede ocurrir aun en ausencia de un traumatismo intenso.

Entre 13 y 18% de las mujeres norteamericanas de 50 años o mayores presentan osteoporosis, mientras que otras 37 a 50% han perdido masa ósea (osteopenia)<sup>2</sup>. Tanto la osteopenia como la osteoporosis incrementan el riesgo de fractura. Aunque se ha señalado que las fracturas de cadera son causa de una morbilidad y mortalidad muy significativa, entre 15 y 20%<sup>3</sup>, la fractura de la columna es la más frecuente y es responsable de morbilidad muy significativa, que incluye dolores, deformidad, pérdida de la independencia—por lo que requiere de ayuda para movilizarse—y disminución de las funciones cardiovascular, respiratoria e, inclusive digestiva.

## FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

El ciclo de la remodelación ósea es una combinación compleja entre la resorción ósea por los osteoclastos y la formación ósea mediante los osteoblastos. Esto mantiene el balance entre resorción y reconstrucción de masa ósea hasta alcanzar el pico de masa ósea, a la edad de 25 a 35 años.

Traducido del inglés por el Dr. Samoel Soihet, con autorización oficial del Dr. Cheryl B. Finch, del Comité de Prácticas de la Sociedad de Medicina Reproductiva.

A partir de esta edad, la masa ósea declina de manera lenta, pero progresiva, a un ritmo de 0,4% al año. La aceleración de pérdida de masa ósea comienza en los años perimenopáusicos. A partir de la menopausia, la pérdida se incrementa drásticamente y alcanza entre 2 y 5% anual por los primeros 5 a 10 años desde la suspensión del ciclo menstrual<sup>4,5</sup>.

## Criterio de la OMS

La osteoporosis ha sido definida según la medida de la densidad mineral de la masa ósea (DMO) relacionándola con la población de mujeres adultas jóvenes sanas (puntaje -T). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteopenia y osteoporosis usando la medición de la densidad del hueso<sup>6</sup>.

1. DMO mayor de -1,0 DE por debajo de la media de una mujer adulta joven y menor de -2,5 DE, la define como osteopenia.
2. DMO mayor o igual de -2,5 DE por debajo del promedio de la mujer adulta joven lo define como osteoporosis.

Si una paciente tiene una densidad ósea mayor de -2,5 DE por debajo de la media de una mujer joven normal y hay presencia de fractura(s), se dice que tiene osteoporosis severa<sup>4</sup>. El puntaje -Z es el valor que se define basado en la distribución media de la DMO axial en relación a la edad cronológica de la paciente. Si el puntaje -Z es mayor de -1 DE, requiere una evaluación más extensa sobre otras causas responsables de la osteoporosis. El uso del puntaje T y del puntaje Z en el estudio del ultrasonido no puede ser aplicado en igual forma, a no ser que se haga una investigación independiente.



### Determinación del factor de riesgo modificable

Los factores modificables de riesgo en la osteoporosis incluyen la nutrición deficiente en calcio y vitamina D, menopausia precoz, actividad física limitada por inmovilización o parálisis<sup>7,9</sup>, dificultad en la visión, enfermedad consuntiva, tendencia a caídas, tabaquismo<sup>7</sup> y consumo excesivo de alcohol.

Las causas que no son modificables incluyen: historia familiar de osteoporosis o fractura de cadera<sup>10,11</sup>.

Son causas secundarias de pérdida ósea el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo (incluye consumo excesivo de glucocorticoides), mieloma múltiple, osteogénesis imperfecta, hipoestrogenismo por menopausia o por la utilización prolongada de análogos de factores liberadores hormonales o similares.

### DENSITOMETRÍA ÓSEA

Lo recomendable es medir la DMO en todas las mujeres posmenopáusicas que no reciben tratamiento de reemplazo hormonal. La columna lumbar y la articulación de la cadera cuya densidad se mide por la energía dual de la absorción de rayos X (DEXA), es a la fecha la mejor técnica para el diagnóstico y la medición de la respuesta a la terapéutica. En mujeres jóvenes con menopausia precoz, la DMO de la columna lumbar responde con mayor rapidez a la deficiencia estrogénica (y pérdida de masa ósea). Éstas son las mejores áreas para hacer la medición en este grupo de mujeres. En mujeres mayores, particularmente aquellas por encima de los 65 años, debemos entender que los osteofitos y la compresión de las vértebras fracturadas generalmente elevan de manera artificial de la DMO lumbar, por lo que la articulación de la cadera y cuello del fémur son las áreas más favorables para esta prueba. La tomografía computadorizada cuantitativa tiene la ventaja de mostrar concomitantemente las fracturas y elimina los diversos artefactos de técnica que se presentan en la prueba; sin embargo, es mucho más costosas, menos precisa y expone a la paciente a mayor nivel de radiación<sup>11</sup>.

Existen varias alternativas en la técnica de despistaje periférico óseo en diferentes áreas, como dedos, antebrazos o el calcáneo; este último es el sitio preferido para este examen, porque es un hueso trabecular, resiste mucho peso y tiene un excelen-

te valor de predicción de fractura de cadera. Sin embargo, este hueso no es útil para monitorizar la respuesta terapéutica, porque la remodelación es muy lenta y generalmente imperceptible. El seguimiento generalmente será por lo menos cada dos años. Antes de este tiempo es útil en algunas condiciones, particularmente cuando la paciente recibe tratamiento con corticosteroides y puede haber modificaciones más rápidas de la DMO.

### MARCADORES ÓSEOS

Los marcadores óseos son utilizados en los estudios clínicos para evaluar el efecto terapéutico del tratamiento en la remodelación del hueso. La osteocalcina sérica, la fosfatasa alcalina ósea periférica y la degradación proteica de productos procolágenos han sido utilizados para el proceso de la formación ósea. Durante la resorción de hueso por los osteoclastos, el calcio y los metabolitos de la matriz de colágeno son liberados, los cuales pueden ser medidos en el suero en la orina. Estos marcadores de resorción ósea son: N-teleopéptido, C-teleopéptido, piridinolina y dioxipiridinolina. Lamentablemente, las concentraciones séricas y urinarias de los marcadores de formación y reabsorción ósea varían considerablemente durante el día o de día a día. Estas amplias variaciones limitan la utilidad de biomarcadores en detectar osteoporosis o la respuesta terapéutica de la paciente<sup>13</sup>.

### TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Un gran número de agentes terapéuticos han sido aprobados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En general, estos compuestos se dividen en drogas que inhiben la resorción ósea y también la formación ósea (agentes antirresortivos) y aquellos que estimulan sólo la formación ósea (agentes anabólicos). En el presente, toda droga aprobada para la osteoporosis demuestra primariamente su acción antirresortiva. Una vez que la osteoporosis está en proceso, el tratamiento antirresortivo previene que se continúe perdiendo tejido óseo, pero no puede incrementarse la masa ósea, la acción conectiva ósea o la resistencia ósea. Dos agentes anabólicos óseos, la hormona paratiroidea humana 1-34 (hPTH 1-34)<sup>12,14</sup> y fluoruro<sup>15,16</sup> parece que ayudan, aunque aún están en experimentación clínica.



**Tabla 1.** Dosis mínimas de estrógenos requeridas para la prevención de osteoporosis.

Compuesto	Dosis preventiva
• Estrógenos conjugados equinos <sup>20</sup>	0,3 mg/día
• Estrona conjugada <sup>12</sup>	0,3 mg/día
• Estradiol micronizado	0,5 mg/día
• Estradiol transdermal <sup>22</sup>	0,025 mg/día
• Etinilestradiol <sup>23</sup>	5 mg/día

Los estrógenos permanecen por amplio margen como agentes de prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. Debido a su acción antirresortiva, los estrógenos administrados por vía oral, transdermal o vaginal son efectivas en la prevención de pérdidas de masa ósea. Estudios recientes se están enfocando en reducir la dosis requerida de estrógeno para conservar el tejido óseo. La Tabla 1 muestra la dosis recomendada en la prevención de osteoporosis basada en estudios clínicos aleatorios de investigación reciente. El uso paralelo de las progestinas podría ser necesario en algunas mujeres que tienen útero, pero no hay evidencia clara que el acetato de medroxiprogesterona *per se* tenga efectos significativo sobre el hueso<sup>18</sup>. Por contraste, la noretindrona, que es una progestina no frecuentemente utilizada, aparenta dar efectos de apoyo óseo independiente al estrógeno<sup>19</sup>.

Recientemente, compuestos esteroideos sintéticos llamados moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM) han mostrado tener pro-

iedades antirresortivas en el hueso, que van a los receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$  con diferentes variedades de recepción a fin y aparentemente han demostrado acción estrogénica en algunos tejidos (hueso e hígado) y acciones antiestrogénicas en otros tejidos (endometrio y mama). Las investigaciones clínicas han demostrado que el raloxifeno<sup>24,25</sup> y tibolona<sup>26,27</sup> son efectivas en el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 2).

Los bifosfonatos, que derivan de los pirofosfatos, actúan potentemente como inhibidores de la resorción ósea. Aunque estos compuestos son efectivos por vía oral, se absorben menos de 1%, administrándose en ayunas con 6 a 8 onzas de agua, media hora antes de los alimentos o líquidos. En la actualidad existen dos bifosfonatos en el mercado, el alendronato<sup>28,29</sup> y el risedronato<sup>30,31</sup>, para el tratamiento de la osteoporosis (Tabla 2).

La calcitonina del salmón es administrada por vía intranasal diariamente<sup>33,34</sup>. Algunas pacientes desarrollan anticuerpos que, a través del tiempo, pueden ser responsables de que disminuya su eficacia (Tabla 2).

La administración suplementaria de calcio en dosis de 1000 a 1500 mg/día solo o combinado con vitamina D ha demostrado su efectividad en prevenir la pérdida de masa ósea en las mujeres de edad avanzada<sup>35,37</sup>. Sin embargo, esta dosis puede ser inadecuada para la prevención de osteoporosis en el primer periodo de la menopausia, en la que se produce la deficiencia estrogénica marcada que va asociada con la pérdida de masa ósea acelerada.

**Tabla 2.** Dosis efectivas de elementos conservadores de hueso basado en diferentes estudios clínicos.

Compuesto	Tipo	Modo de acción	Dosis preventivas	Dosis terapéuticas
• Raloxifeno	SERM	Antirresortivo	60 mg/día	60 mg/día
• Tibolona	SERM	Antirresortivo	2,5 mg/día	2,5 mg/día
• Alendronato	Bifosfonato	Antirresortivo Inhibidor de osteoclastos	5 mg/día	10 mg/día 70 mg/día
• Risedronato	Bifosfonato	Antirresortivo Inhibidor de osteoclastos	2,5 mg/día	5 mg/día
• Calcitonina de salmón	Regulador del calcio	Antirresortivo	No aprobado	200 UI/día
• Calcitrol	Análogo de vitamina D	Antirresortivo	1 $\mu$ g/día	–
• Carbonato de calcio	Calcio	Antirresortivo	1000 mg/día	–



Los fluoruros en forma de fluoruro de sodio o monofluoruro fosfático, no se usa en todos los países (EU de A. por ejemplo) para el tratamiento de la osteoporosis<sup>38</sup>. Es el único agente, además del hPTH 1-34, que incrementa la formación ósea. Una dosis efectiva es entre 20 y 30 mg de ion fluoruro al día administrado en tabletas con protección entérica.

### ACEPTACIÓN, CREDIBILIDAD Y CONCLUSIONES

A pesar de la evidencia, que indica que el empleo de los estrógenos es el más efectivo en la prevención de pérdida de masa ósea, menos del 20% de las mujeres se mantiene en estrogenoterapia por más de 5 años<sup>39,40</sup>. Evaluaciones recientes sugieren que, además del esfuerzo del médico, existen otros factores que influyen sobre las pacientes, como las publicaciones periodísticas, revistas no científicas y las "amigas" que influyen significativamente sobre la motivación de mantenerse en la terapia hormonal de reemplazo. Con la introducción y la documentación, y la promoción de otros agentes no estrogénicos, como el SERM y bifosfonatos, hay gran optimismo de que el tratamiento prolongado con agentes que conservan el bienestar óseo llegará a extenderse durante los años posmenopáusicos.

Este reporte ha sido desarrollado bajo la dirección del Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, como una contribución para sus asociados y médicos en ejercicio. Este documento refleja el manejo adecuado para los problemas que se presentan en la consulta de la medicina reproductiva, no tiene la intención de aprobarlo como un método estándar o ser un manual exclusivo sobre el tratamiento. Otros programas de manejo pueden ser los apropiados, teniendo en cuenta las necesidades individuales de cada paciente, o contar con los medicamentos disponibles, o tener instituciones o clínicas que tienen facilidades limitadas. Este comité de opinión fue aprobado por el Comité del Ejercicio Profesional de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en julio 2000 y revisado por el Comité de Práctica de la SAMR en enero 2001 y publicado en abril 2001.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 11: 1761-8.
3. Nacional Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica, Inc; 1998.
4. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999; 21:1025-44.
5. Cummings RS, Nevit MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
6. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. (Technical report series 843). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994.
7. Slemenda CW, Johnston CC Jr. High intensity activities in young women: site specific bone mass effects among female figure skaters. *Bone Miner* 1993; 20: 125-32.
8. Globus RK, Bikle DD, Morey-Holton E. The temporal response of bone to unloading. *Endocrinol* 1986; 118: 733-42.
9. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8.
10. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, et al. Bone mass in low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988; 109: 870-3.
11. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1649-62.
12. Fujita T, Inoue T, Morii H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int*. 1999; 9(4): 296-306.
13. Jensen JE, Kollerup G, Sorensen HA, Sorenson OH. Intraindividual variability in bone markers in the urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57 (suppl 227) 29-34.
14. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (12): 1067-73.
15. Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3013-20.
16. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal / osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporos Int* 1999; 9(2): 171-8.
17. Pak CY, Zerwekh JE, Antich PP, Bell-NH, Singer FR. Slow-release sodium fluoride in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(5): 561-4.
18. The writing group for the PEPI trial: Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
19. Surrey ES, Fournet N, Voigt B, Judd HL: Effects of sodium etidronate in combination with low-dose norethindrone in patients administered a long-acting GnRH agonist: a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 581-6.
20. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP: The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(11): 897-904.
21. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is pre-



- vented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106: 40-5.
22. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. Transdermal estradiol investigator group. *Obstet Gynecol* 1999; 94(3): 330-6.
  23. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density endometrium and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1397-403.
  24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (More). *JAMA* 1999; 282(7): 637-45.
  25. Delmas PD, Bjarnason N, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
  26. Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(7): 678-83.
  27. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 pt 1): 574-9.
  28. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
  29. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
  30. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-52.
  31. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 396-402.
  32. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/estrogen study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 720-6.
  33. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98: 452-8.
  34. Peichl P, Rintelen B, Kumpan W, Broll H. Increase of axial and appendicular trabecular and cortical bone density in established osteoporosis with intermittent nasal salmon calcitonin therapy. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(1): 7-14.
  35. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 337: 1637-42.
  36. Storm D, Eslin R, Porter ES, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly new england women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11): 3817-25.
  37. Aerssens J, Declercq K, Maeyaert B, Boonen S, Dequeker J. The effect of modifying dietary calcium intake pattern on the circadian rhythm of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(1): 34-40.
  38. Pak CY, Sakhaee K, Zerwekh JE, Parcel C, Peterson R, Johnson K. Safe and effective treatment of osteoporosis with intermittent slow release sodium fluoride: augmentation of vertebral bone mass and inhibition of fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 150-9.
  39. Torgerson DJ, Donaldson C, Russell I, Reid DM. Hormone replacement therapy: compliance and cost after screening for osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 59: 57-60.
  40. Brett KM, Madans JH. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am Epidemiol* 1997; 145: 536-45.