

PROFILAXIS E IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Isaac, Crespo Retes *

Conforme se prolonga la expectativa de vida de la mujer y la población posmenopáusica se incrementa, un mayor tiempo de la clínica médica se dedica a ésta. Además del tratamiento de los síntomas por deficiencia estrogénica tales como bochornos, sofocos, sudoraciones, etc. es muy importante la prevención de las consecuencias de este déficit a largo plazo, principalmente de las enfermedades cardiovasculares y de la osteoporosis.

DEFINICION

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea disminuída y deterioro de su microarquitectura con reducción del tejido óseo total, con el consiguiente incremento de fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas.

El riesgo de fractura está directa y continuamente relacionado con la densidad ósea, siendo mucho mayor en aquellos sitios donde existe una proporción mas alta de hueso trabecular que forma parte de los huesos planos, vértebras y epifisis de los huesos largos.

La densidad ósea declina con la edad, conforme la reabsorción ósea exceda a la formación de hueso; después de la menopausia este proceso se acelera llegando a perderse anualmente aproximadamente un 5% de hueso trabecular. Esto puede continuar por varios años pero eventualmente puede disminuir alrededor del 1% por año. La pérdida de la función ovárica es el factor más importante en la etiología de osteoporosis de la mujer.

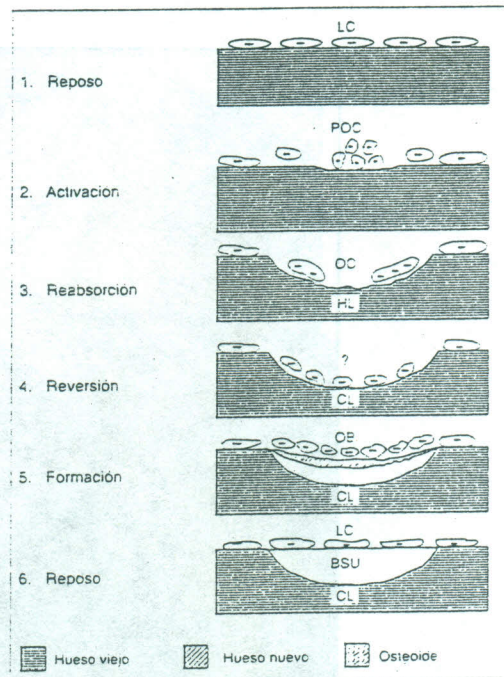


Figura 1. Acontecimientos secuenciales de remodelación ósea en el hueso trabecular. LC - Periostio. POC - Preosteoclastos mononucleares. OC - Osteoclastos. HL - Laguna de Howship. CL - Línea de hueso compacto. OB - Osteoblasto. BSU - Unidad ósea estructural.

En un determinado momento el esqueleto ingresa a un proceso de recambio al que se denomina remodelamiento, que dura entre 4 a 5 meses y durante el cual se reabsorbe una cantidad de hueso para ser reemplazado por una masa ósea similar en el mismo lugar. Este proceso se realiza en forma ordenada en cada unidad funcional llamada Unidad de Remodelamiento Oseo.

* JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA, SUBJEFE DE LA SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HCFAP PROFESOR PRINCIPAL ESCUELA DE MEDICINA UNFV

La activación de este proceso se realiza en respuesta a un conjunto de entidades como son: paratohormona, vitamina D3, factor activador del plasminógeno, prostaglandinas, interleuquinas 1, 3 y 6, factor de crecimiento transformante beta, entre otras sustancias, las que van actuar promoviendo el reclutamiento de osteoclastos. La calcitonina inhibe este reclutamiento, los osteoclastos inician el proceso de resorción ósea activando una serie de enzimas donde sobresale la fosfatasa ácida, colagenasa, anhidrasa carbónica y la hialuronidasa, este período dura entre 15 días y 2 meses y es seguido por la fase de reversión donde intervienen los osteoblastos que se multiplican en respuesta al factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento insulínico símil I y II (IGF1, IGF2) factor de crecimiento derivado de las plaquetas las cuales inician la fase de formación ósea.

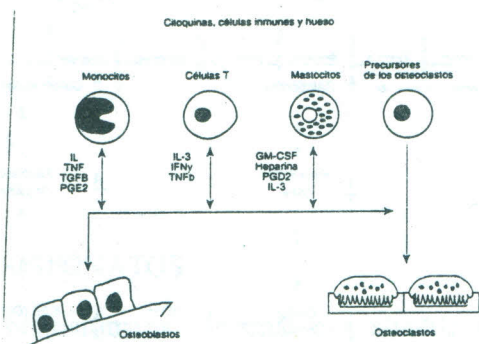


Figura 2.

Cuando la resorción está aumentada, como ocurre en la menopausia, o la formación está disminuída, sobreviene la osteoporosis.

A los 70 años de edad, una de cada dos mujeres habrá sufrido al menos una fractura osteoporótica. De las que sufren fractura de cadera morirán un 20% por causa directa y las que sobreviven presentarán dolor prolongado e inmovilidad.

IMPORTANCIA

La osteoporosis es una de las mayores causas de mortalidad, morbilidad y gastos médicos en el mundo. Se estima que 75 millones de personas en Estados Unidos, Europa y Japón incluyen una de cada tres mujeres postmenopáusicas y de la tercera edad que presentan osteoporosis.

La Osteoporosis es causante de 1,300,00 fracturas anuales solamente en Estados Unidos y este problema tiende a agravarse en el futuro porque la población de la tercera edad va en aumento y la incidencia de fracturas osteoporóticas se incrementa en muchas áreas geográficas. La fractura de cadera es la mayor causa de morbimortalidad en el paciente osteoporótico y es la principal causa de incapacidad en la tercera edad. Del 12% al 20% de las víctimas de fractura de cadera fallecen dentro del primer año de producido el evento y esta tasa de mortalidad es progresiva según avanza la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las personas que sobreviven a la fractura de cadera son incapaces de desarrollar una vida normal. Un pequeño pero significativo porcentaje de estos pacientes requieren cuidados permanentes de enfermería. La mayor frecuencia de caídas en edad avanzada contribuye significativamente a la mayor probabilidad de fracturas de caderas y otros. Las fracturas de columna son causa común de dolor, pérdida de talla e invalidez.

En nuestro país no tenemos datos acerca del costo del tratamiento de estas enfermedades, pero en los Estados Unidos cada año se gastan mas de 10 billones de dólares en el manejo de esta enfermedad.

FACTORES DE RIESGO Y CAUSAS

La masa ósea pico se alcanza poco después del crecimiento esquelético lineal, depende en gran parte del factor genético y por lo tanto es difícil de influir. Existen datos que sustentan las diferencias raciales que intervienen en la densidad ósea y que éstas se mantienen aún cuando se cambie de lugar geográfico, así, la raza negra tiene una masa ósea mayor a la de la raza blanca o amarilla. En la mujer blanca la densidad ósea es débil y tiende a tener huesos más pequeños; el tabaquismo y el consumo de alcohol aumentan el riesgo.

Otro factor importante es el papel de la alimentación adecuada y mantenida durante la vida; numerosos autores consideran que los factores de riesgo mayores en el desarrollo de osteoporosis son la ingesta inadecuada de calcio y su deficiente absorción.

Para mantener la homeostasis cálcica en situaciones donde existe una escasa disponibilidad de mi-

neral, por una ingesta dietética inadecuada o una absorción intestinal disminuída, el calcio es extraído de los almacenes óseos produciéndose una pérdida de hueso.

En los últimos años ha aparecido una gran cantidad de publicaciones sobre la relación entre ingesta de calcio y pérdida de masa ósea, pero el papel del calcio en la génesis de la osteoporosis todavía permanece sin aclarar, ya que existe una magnitud de investigaciones con resultados contradictorios, así, en una revisión de publicaciones aparecidas desde 1988, 26 trabajos encuentran que existe una relación en mayor o menor medida, mientras otras 17 no la encuentran.

Heaney demostró que una alimentación baja en calcio durante la juventud podía producir un hueso más débil en la vida adulta.

La práctica de ejercicio físico en forma regular, es un mecanismo de defensa que conlleva a obtener una mayor masa ósea.

Trastornos endocrinos como el síndrome de Cushing, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo aumentan el riesgo; también ciertos medicamentos pueden interferir con el metabolismo óseo como sucede con los de corticoides o con la heparina administrados a largo plazo.

La intervención precoz es por lo tanto muy importante para mantener la integridad estructural del hueso, antes de que el daño sea irreversible.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Inhibidores de la resorción ósea.

ESTROGENOS

En la osteoporosis posmenopáusica existe un predominio de la reabsorción ósea y por lo tanto una alteración de la homeostasis hormonal del metabolismo cálcico, siendo éstas el factor principal la insuficiencia estrogénica producida en esta etapa de la vida de la mujer.

En la figura 3 podemos observar la acción sistémica de los estrógenos en relación a otras hormonas reguladoras de la masa ósea, el estímulo estrogénico que sobre la acción moduladora realiza la paratohormona y vitamina D produciendo un efecto de conservación de tejido óseo que es en definitiva el órgano diana de estas sustancias.

En la actualidad una serie de trabajos realzan la importancia de la acción local o inmunoregulación de los estrógenos mediados por citoquinas, y los receptores óseos para los estrógenos; en la Figura 2 se observa la acción local de las citoquinas relacionadas con el metabolismo óseo.

En resumen podemos decir que la insuficiencia estrogénica va producir un aumento de la reabsorción ósea.

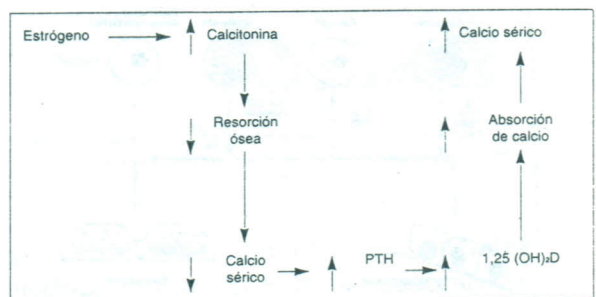


Figura 3.

La terapéutica estrogénica en la osteoporosis puede ir como terapéutica única o asociada con otros fármacos antireabsortivos, debe estar acompañada de consejos sobre tipo de vida y hábitos nutritivos. Antes de iniciar una terapia estrogénica se deben tener en cuenta cuatro puntos:

- 1) Individualizar el tratamiento (vías, formas, pautas) según las características de cada paciente.
- 2) En pacientes que no están histerectomizadas asociarlo con gestágenos.
- 3) Vigilancia periódica del endometrio y de la mama.

- 4) Valorar adecuadamente las contraindicaciones de la terapia de reemplazo hormonal.

CALCITONINA

Las acciones bioquímicas de la calcitonina juegan un papel muy importante en el metabolismo óseo, particularmente en el hueso en remodelación; en la figura 4 se ilustra el papel de la calcitonina como uno de los factores hormonales que regula el proceso de la remodelación ósea.

Se puede combinar con cualquier otra terapia y es útil en los diferentes tipos de osteoporosis.

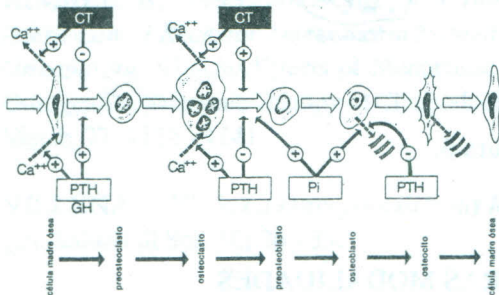


Fig. 4

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se une a la hidroxiapatita del hueso. Los primeros bisfosfonatos, tales como el etidronato, presentaron diversas desventajas tales como disturbios gastrointestinales e inhibición de la mineralización ósea (osteomalacia), lo cual ocurre con una dosis cercana a la dosis terapéutica necesaria para inhibir la resorción ósea. Lo último mencionado determinó que se crearan esquemas intermitentes para prevenir un posible aumento de fracturas.

Formulaciones más recientes de bisfosfonatos como el ALENDRONATO SODICO han demostrado que restablece la pérdida de masa ósea sin afectar la mineralización, y de esa manera permite la formación de nueva masa ósea de calidad normal.

La acción del alendronato se produce en los lugares de resorción ósea mediada por osteoclastos, disminuyendo el tamaño y profundidad de la cavidad de resorción.

CALCIO

La importancia de un adecuado ingreso de calcio en los distintos ciclos de la vida ha sido ya establecido, este es un pre requisito para un crecimiento normal

y para obtener el pico de masa ósea; asimismo, un elevado ingreso de calcio no sustituye la terapia estrogénica durante la pérdida ósea acelerada que se presenta en el climaterio. Un adecuado ingreso de calcio es necesario en sujetos de avanzada edad y un mínimo de 800 mg de calcio es recomendado para todos los adultos; mayores cantidades se recomiendan en niños, adolescentes, durante el embarazo y la lactancia.

TIBOLONA

Es un nuevo esteroide sintético producto de una investigación que combina los efectos favorables de tres tipos de hormonas sexuales: estrógenos, progestágenos y andrógenos y disminuye sus efectos indeseables. Es un derivado de la 19 Nortestosterona y estructuralmente parecido al Noretidonel y a la Noretisterona.

El perfil farmacológico de la Tibolona al evitar algunas de las desventajas de la estrogenoterapia como la proliferación endometrial y el tratarse de un agente hormonal múltiple, hacen de este producto una alternativa en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Fogelman ha señalado que a dosis de 2.5 mg/día tiene un efecto protector sobre el hueso cortical en mujeres postmenopáusicas, resultando tan efectivo como cualquier otro estrógeno. Dequeker y Geusens (Figura 5) han investigado los resultados sobre el hueso trabecular, encontrando que grupos tratados con Tibolona ganan un 3% de masa ósea en 8 meses y 8% a los 24, a diferencia de grupo placebo que perdió un 2% de masa ósea. Linsay encuentra un efecto positivo sobre la pérdida de masa ósea inducida por los análogos GnRH.

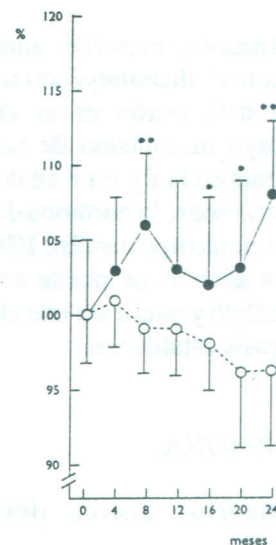


Figura 5.

Por todo lo anterior podemos señalar que Tibolona ha mostrado ser un compuesto activo para el hueso, por sus propiedades antireabsortivas y formadoras, previniendo la pérdida de hueso cortical y trabecular en mujeres postmenopáusicas.

ESTIMULACION DE LA FORMACION DE HUESO

La terapia ideal para la osteoporosis establecida puede ser la estimulación de la formación del hueso con el consiguiente incremento de la masa ósea suficiente y una disminución de la ocurrencia de nuevas fracturas.

FLUOR

El fluor estimula e incrementa a los osteoblastos, asimismo tiene un efecto controversial en la incidencia de fracturas, lo cual puede ser dependiente de la dosis. En un reciente estudio de dobleciego controlado con placebo a una dosis de 75mg NaF por día en fracturas de cadera, se incrementa la masa ósea trabecular y no se presentan cambios en la estructura ni fracturas vertebrales; a dosis menores no se observa este efecto beneficioso sobre la tasa de fracturas. Es conocido el efecto del fluor sobre el sistema gastrointestinal y en la presentación de artalgias y esto puede disminuirse en los cambios en la formulación usando otras sales y reduciendo la dosis.

Por estas consideraciones, si bien el fluor estimula la formación ósea, alteraría la mineralización y calidad del hueso haciéndolo más frágil.

ESTEROIDES ANABOLICOS

Los esteroides anabólicos pueden aumentar la masa ósea en osteoporosis disminuyendo la resorción. El medicamento más usado es el Decanoato de Nandrolona cuyo mecanismo de acción sobre el hueso se presenta en la figura 6 en donde observamos su influencia sobre la hormona de crecimiento, factor de crecimiento tipo insulina IGF1. La terapia con esteroides anabólicos puede actuar sobre la masa total de calcio y puede ser una efectiva terapia en la osteoporosis establecida.

PARATOHORMONA

Datos promisorios acerca del uso de la

paratohormona indican que ésta incrementa la masa ósea total, justificando la investigación clínica de esta hormona sobre el tratamiento anabólico.

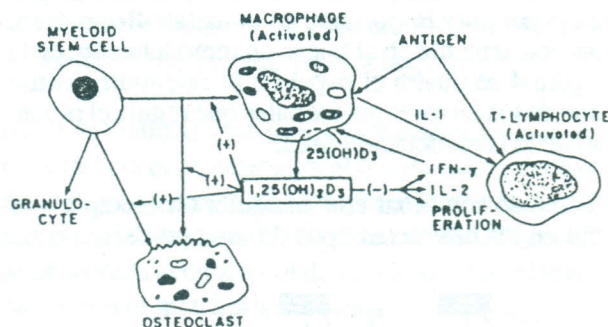


Figura 6.

OTRAS MODALIDADES

El positivo efecto de la vitamina D3 y la 1 alfa Hidroxivitamina D sobre la incidencia de fracturas en algunos estudios reportados en sujetos osteoporóticos reflejan una promoción de la absorción de calcio especialmente en sujetos de mayor edad y aquellos que ingieren baja dosis de calcio. En la Figura 7 se presenta un modelo del efecto paracrina de la vitamina D.

VITAMINA D Y SISTEMA PARACRINO

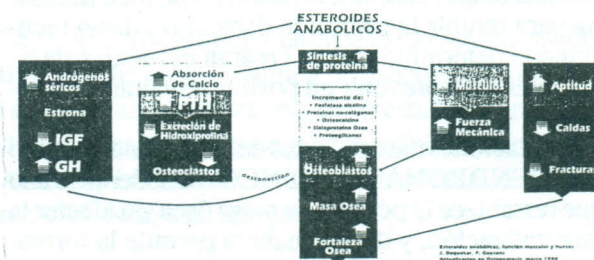


Figura 7.

En conjunto, con el ingreso de calcio, y un adecuado ejercicio físico se contribuye a desarrollar y mantener la masa ósea, en contraste con un exceso de ejercicio que puede ser causa de amenorrea, la que está asociada a una pérdida de masa ósea acompañada de insuficiencia ovárica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Conference Report, *Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis*, 1993, *Am. J Med* 94: 646 - 50.
2. DIA CUIEL M, 1993, *Fisiopatología de la Osteoporosis Postmenopausica Climateria y Menopausia*. pag. 119-128 - Editorial MIRPAL - MADRID.
3. PACIFICI R, VANNICE JL, RIFAS L, KIMBLE B; 1993, *Monocytic Secretion of Interleukin - 1 Receptor Antagonist in Normal and Osteoporotic Women: Effects of Menopause and Estrogen/Progesterone Therapy* - *J Clin Endocrinol Metab*, 77: 1135 - 1141.
4. VILLENA J, 1994; *La Osteoporosis y sus Riesgos*, *Salud Pública*, 50; 26 - 39.
- 5.- BOTELLA LLUSIA J. 1990; *La Edad Crítica - Climaterio y Menopausa* - Salvat Editores.
6. LINDSAY, R. 1989: *Los Estrógenos en la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis*, Ediciones CEA.
7. HERRERA J, COLLANTES A, VILLEGAS E, 1994. *Prevención de la Osteoporosis mediante la administración de Estrógenos*, *Osteoporosis y Menopausa* 55 - 70 Editorial MIRPAL.
8. RUSELI, R; OYAJOBIB; PRICE, J; 1992 *Relaciones entre el Sistema Inmune y el Hueso*; 47:53 Jarpyo Editores.
9. Conference Report, *Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis*, 1990, Copenhagen.
10. RASMUSSEN H; BORDIER P; KUROKAWA K; NAGATA N; OGATA E; 1974, *Hormonal Control of skeletal and mineral homeostasis*. *Am. J. Med* 56, 751.
11. LINDSAY H, ALLEN; 1982, *Calcium Bioavailability and absorption: a review*; *Am. J. Clin Nutr* 35, 783 - 802.