

Diagnóstico y tratamiento de la osteopenia

Diagnosis and treatment of osteopenia

Gulay Karaguzel & Michael F. Holick Rev Endocr Metab Disord (2010) 11:237–251

INTRODUCCIÓN

La pérdida gradual de masa ósea causa osteopenia y osteoporosis con la edad. El riesgo de fractura acumulativa de fractura en una mujer de 50 años con osteoporosis es del 60%. El objetivo principal del screening y tratamiento de la osteopenia es prevenir el desarrollo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas.

DEFINICION

De acuerdo al criterio utilizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la osteopenia se define como una densidad mineral ósea (DMO) entre 1 y 2.5 DS por debajo del valor correspondiente de un adulto joven normal (T-score entre -1 y -2.5).

La osteopenia se asocia con osteoporosis y otras enfermedades metabólicas tales como hiperparatiroidismo y deficiencia de vitamina D.

Aproximadamente el 50% del calcio del esqueleto del adulto se deposita durante el período comprendido entre los 13-17 años de edad. Luego de los 30 años sobreviene una gradual reducción natural de la masa ósea.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Se estima que para el 2020 habrá 47 millones de personas con osteopenia a nivel mundial.

Las fracturas vertebrales son las fracturas por osteoporosis más frecuentes, alcanzando el 70% de todas las fracturas. Una de cada cinco mujeres con una fractura sintomática o asintomática experimentará otra fractura vertebral dentro del año.

La OMS ha desarrollado una herramienta llamada FRAX para evaluar el riesgo de fractura de los pacientes dentro de los próximos diez años. La misma se basa en un algoritmo que incluye 12 preguntas con respecto a la edad, sexo, peso, altura, fractura previa, antecedente familiar de fractura de cadera, tabaquismo, uso de glucocorticoides, artritis reumatoidea, osteoporosis secundaria, alcohol (3 o más unidades por día) y densidad mineral ósea de cuello de fémur.

A continuación se presentan los distintos factores de riesgo para desarrollar osteopenia/osteoporosis

Factores de riesgo para desarrollar osteopenia/osteoporosis

Herencia caucásica o asiática	Deficiencia crónica de vitamina D	Hipogonadismo
Historia familiar	Tabaquismo - Alcohol	Inadecuada ingesta de calcio
Constitución física delgada	Aparición de canas antes de los 40 años, que comprometan más del 50% del pelo	Inmovilización
Menopausia temprana	Bebidas cola	Esteroides y otros fármacos
Amenorrea u oligomenorrea en 2da o 3ra década	Baja actividad física	Excesivo reemplazo de hormona tiroidea

DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Se ha observado un número *elevado de fracturas en mujeres postmenopáusicas con T scores en rango no osteoporótico*, por lo que el diagnóstico de osteopenia ha cobrado aún más importancia. En la actualidad, el método de elección para determinar la presencia de osteopenia u osteoporosis es la densitometría ósea.

El examen físico debe incluir talla y peso para obtener el índice de masa corporal (IMC).

El laboratorio en sangre para evaluar a un paciente con diagnóstico de osteopenia u osteoporosis incluye calcio, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina, hepatograma, creatinina, 25 hidroxicolecalciferol, TSH y al menos un marcador de recambio óseo.

La medición con densitometría ósea durante o al final del tratamiento es la más utilizada para monitorizar el mismo.

PREVENCIÓN

Ejercicio

Asikainen y col. sugiere que las mujeres postmenopáusicas podrían beneficiarse con 30 minutos diarios de caminata moderada combinado con un programa de ejercicios de resistencia de dos veces por semana.

Contrariamente, Martyn-St James y col. establece que la caminata regular no tiene efecto significativo sobre la preservación de la densidad mineral ósea a nivel lumbar en mujeres posmenopáusicas, mientras que los efectos positivos a nivel del cuello de fémur fueron evidentes positivamente en su meta análisis

La mejor recomendación para los pacientes adultos es caminar 3 a 5 millas (5 a 8 kilómetros) a la semana lo cual ayuda a mantener y probablemente incrementar la densidad mineral ósea de la columna lumbar, sacra, y de la cadera.

Cambios en el estilo de vida

Debe evitarse el uso excesivo de alcohol, bebidas cola y tabaquismo. Las bebidas cola contienen ácido fosfórico que disminuyen los niveles del calcio corporal por el secuestro del mismo a nivel del tracto intestinal, con la consecuente necesidad de liberar el calcio del hueso para neutralizar el ácido, produciendo de esta manera hiperparatiroidismo secundario

Drogas como glucocorticoides o anticonvulsivantes deben evitarse o reducir su dosis y duración.

Dieta

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es el factor más importante para la prevención de osteopenia/osteoporosis. Luego de que los hombres y mujeres alcanzan su pico óseo máximo, pueden perder entre 0.25% a 0.5% de su masa ósea por año si no reciben un aporte adecuado de calcio.

La forma más adecuada de obtener una cantidad adecuada de calcio es a través de la ingesta de leche descremada. Teniendo en cuenta que 250 ml de leche descremada tiene 300 mg de calcio, tomando una taza con cada comida se alcanzan los requerimientos de calcio diarios recomendados. Se aconseja jugo de naranja fortificado con calcio y vitamina D.

La vitamina D juega un rol crítico en el mantenimiento de las concentraciones de calcio y fosfato lo cual es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la salud del hueso. La deficiencia de vitamina D es muy común en pacientes con osteoporosis. Dicha deficiencia no sólo precipita y exacerba la osteopenia y osteoporosis, también causa defectos en la mineralización del hueso y debilidad muscular, incrementando el riesgo de fractura.

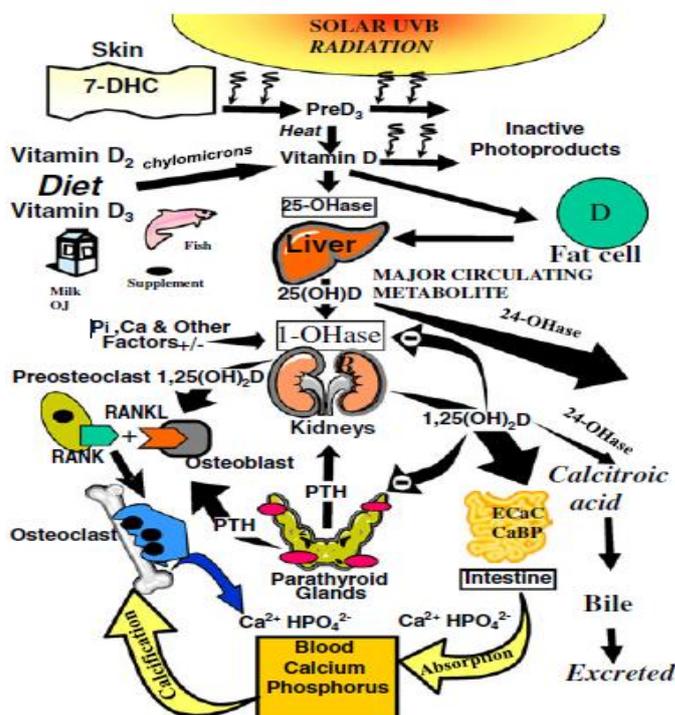
Muy pocos alimentos contienen vitamina D. Se encuentra en pescados grasos como el salmón y la caballa, aceite de hígado de bacalao, champiñones irradiados y yema de huevo.

En Estados Unidos, la leche, el jugo de naranja, y algunos yogures, cereales y panes están fortificados con vitamina D. En Europa la mayoría de los países prohíben la fortificación de leche con vitamina D, excepto Suiza y Finlandia.

La mayor fuente de vitamina D para la mayoría de los humanos es la exposición al sol. Cuando la piel se expone al sol, los fotones de la luz ultravioleta son absorbidos por la 7 dehidrocolesterol epidérmica (Provitamina D₃). Esta energía transforma a la provitamina D₃ en previtamina D₃, la cual rápidamente se transforma en vitamina D₃ (colecalfiferol). Una vez formada es volcada al espacio extracelular y por difusión entra a la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D.

La vitamina D es convertida en el hígado por la 25 hidroxilasa en 25 hidroxivitamina D, la cual es biológicamente inerte y requiere la hidroxilación en los riñones por la 1,25 hidroxivitamina D 1 alfa hidroxilasa, formando la 1,25 dihidroxivitamina D, forma activa de vitamina D, responsable de la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo.

La 1,25 dihidroxivitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio. Cuando hay deficiencia de calcio, el intestino delgado es capaz de absorber alrededor de 10-15% del calcio obtenido a través de la dieta. La vitamina D en cantidad adecuada incrementa la absorción de calcio al 30-40%.



Los pacientes con déficit de vitamina D usualmente tienen calcemia normal e hipofosfatemia por la acción fosfatúrica de la PTH en el riñón. La PTH interactúa con su receptor en los osteoblastos e incrementan la expresión del receptor activador de Kappa B (RANKL) para inducir la osteoclastogénesis. Los osteoclastos liberan ácido clorhídrico y enzimas para disolver la matriz y la liberación de calcio, disminuyendo la densidad mineral ósea.

Estudios recientes han demostrado la asociación entre el déficit de vitamina D y las caídas o inestabilidad postural.

La obesidad incrementa el riesgo de deficiencia/insuficiencia de vitamina D debido al secuestro de la vitamina liposoluble en la grasa corporal.

En adición al calcio y vitamina D, la toma adecuada de magnesio, fósforo, cobre, zinc, vitamina K, vitamina C, vitamina B, carotenoides, sodio, y potasio se ha relacionado con la salud del hueso.

Las principales fuentes alimenticias de magnesio, son el pan integral, leche, cereales, banana y jugo de naranja. Fuentes de potasio son la leche, batatas, jugo de naranja, banana y tomate.

Tucker y col. reportó que hubo asociación significativa entre la ingesta de potasio y magnesio y la densidad mineral ósea.

El potasio promueve la retención de calcio a nivel renal mientras que la ingesta disminuida del mismo incrementa la excreción diaria urinaria de calcio. En otro estudio la densidad del hueso trabecular se incrementó con la administración de magnesio vía oral a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Las proteínas son esenciales para el hueso, pero el efecto de la ingesta alta de proteínas en la pérdida de calcio es un importante punto de debate. Las dietas altas en proteínas crean un medio ácido, y para compensarlo el organismo extrae el calcio del esqueleto para el balance del pH. Sin embargo, la ingesta adecuada de proteínas mantienen los niveles de IGF-1, estimulando a los osteoblastos y manteniendo la actividad del remodelado óseo.

TRATAMIENTO

Tratamiento preventivo

La National Osteoporosis Foundation (NOF) recomienda iniciar el tratamiento en mujeres postmenopáusicas con osteopenia a nivel del cuello femoral o columna y en pacientes con riesgo de fractura a 10 años mayor o igual al 3%.

CALCIO

El suplemento de calcio solo no podría prevenir la fractura de cadera en mujeres y se sugirió un incremento en el riesgo con la suplementación del mismo en hombres y mujeres. El citrato de calcio puede reducir la absorción de fosfato, lo cual estaría relacionado con el probable riesgo de fractura.

Sin embargo, se demostró que la vitamina D sumado al calcio tiene efecto beneficioso sobre el riesgo de fractura de cadera en mujeres mayores.

La NOF recomienda que las mujeres mayores de 50 años consuman al menos 1200 mg de calcio elemental por día. La toma en exceso podría aumentar el riesgo de desarrollar cálculos renales y de enfermedad cardiovascular

VITAMINA D

La NOF recomienda la toma de 800 a 1000 UI por día a partir de los 50 años Bischoff-Ferrari y col. reportaron que la vitamina D3 en dosis de 700 a 1000 UI por día reducen el riesgo de caída en individuos mayores en alrededor del 19% (dosis menores no reducirían el riesgo).

A continuación se detallan las recomendaciones de ingesta de vitamina D según grupo etario.

Recomendaciones de ingesta de vitamina D (NOF)

400–1,000 UI niños menores a 1 año
1,000–1,500 UI/día para niños entre 1 y 10 años
1,500–2,000, UI/día para adolescentes
1,500–2,000 UI/día para adultos

La intoxicación con vitamina D es muy rara y se observa a partir de valores de 10000 UI por día por más de 5 meses.

Richy y col. reportaron que los análogos de la vitamina D, como calcitriol, podrían ser más eficaces en la prevención de la pérdida de hueso a nivel de la columna y de fracturas vertebrales o no vertebrales en la osteoporosis primaria. Sin embargo, el calcitriol está asociado con un incremento en el riesgo de hipercalcemia.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen agentes farmacológicos que incrementan la masa ósea por medio de la inhibición de la resorción (drogas anti resorptivas) y otros a través del estímulo de la formación de hueso (medicación anabólica). Ambas demostraron incremento en la DMO y disminución en el riesgo de fracturas esqueléticas.

El tratamiento de la osteopenia/osteoporosis está basado principalmente en drogas anti resorptivas (bifosfonatos, estrógenos, moduladores del receptor de estrógenos, calcitonina y denosumab)

1. Bifosfonatos

Actúan inhibiendo la enzima necesaria para el funcionamiento y supervivencia de osteoclastos, es decir, induciendo la apoptosis de los mismos.

Alendronato

Utilizado para prevención y tratamiento de osteoporosis.

Incrementa la densidad mineral ósea de la cadera y la columna en 1-2% y 2-4% respectivamente y podría disminuir el riesgo de fractura de cadera y columna en un 51% y 63% respectivamente. Reduce la incidencia de fracturas de cadera y vertebrales en alrededor de un 50% a los 3 años en pacientes con fractura vertebral previa.

Risedronato

Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en alrededor del 41 al 49% y de fracturas no vertebrales en un 36% a los 3 años de uso, con una reducción de riesgo significativa en pacientes con fractura vertebral previa.

Ibandronato

Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 50% a los 3 años.

No presenta eficacia como indicación de reducción de fracturas no vertebrales

Zoledronato

Es un bifosfonato de tercera generación usado una vez al año en forma endovenosa.

Está indicado para la prevención de nuevas fracturas clínicas en pacientes que recientemente tuvieron una fractura de cadera.

Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 70 %, de fractura de cadera en 41% y

de fracturas no vertebrales en un 25% en tres años.

Efectos adversos

Cuando los bifosfonatos se administran vía oral son pobremente absorbidos (0.7%) y pueden causar irritación esofágica y síntomas gastrointestinales.

Se debe tomar en ayunas y evitar recostarse los siguientes 30 a 60 minutos posteriores a la toma para permitir una adecuada absorción y reducir los síntomas gastrointestinales.

La única vía de eliminación de los bifosfonatos es la renal. La toxicidad renal puede ocurrir con infusiones endovenosas rápidas.

Estudios recientes sugieren que hay una conexión entre el uso de bifosfonatos y el desarrollo de fracturas atípicas. Esto se debe a una supresión prolongada del recambio óseo conduciendo a un daño en el remodelamiento óseo, acumulación de microdaños en el hueso y aumento de la fragilidad del mismo.

Un estudio reciente de American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) sugirió que basados en información publicada y no publicada, la incidencia de fracturas femorales atípicas asociadas a la terapia con bifosfonatos es muy baja.

Continúa en discusión cuánto tiempo tratar a las pacientes con bifosfonatos, ya que se acumulan en el esqueleto y se continúan liberando por meses u años luego de que el tratamiento es suspendido.

2. Estrógenos/terapia hormonal

La terapia hormonal estrogénica se encuentra aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de osteoporosis. Hay evidencia de que los estrógenos estimulan la apoptosis de los osteoclastos actuando a través del receptor de estrógenos alfa y suprimen la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos. Por el contrario, la deficiencia de estrógenos incrementa la producción de RANKL.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) reportó que 5 años de terapia hormonal reduciría el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera utilizando estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona.

La FDA recomienda que sean considerados otros tratamientos no hormonales como primera opción cuando únicamente se desee realizar prevención de osteoporosis.

3. Moduladores selectivos del receptor de estrógeno SERMs (agonistas/antagonistas estrogénicos)

Raloxifeno es el único SERM aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Arzoxifeno, bazedoxifeno, Lasofoxifeno son SERMs más recientes.

Los SERMs son compuestos no esteroides con acciones específicas en diferentes tejidos. Mejoran la apoptosis del osteoclasto con respecto a los estrógenos.

El raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en el 30 al 55% en mujeres postmenopáusicas en tres años. No protege contra fracturas de caderas o no vertebrales.

Está indicado en la reducción del riesgo de invasión por cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Incrementan el riesgo de trombosis venosa profunda a grados similares a los observados con los estrógenos y no reducen el riesgo de enfermedad coronaria. Además incrementan los sofocos.

4. Hormona paratiroidea (PTH) (TERIPARATIDE)

Aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y hombres con elevado riesgo de fractura. También fue aprobado para el tratamiento de hombres y mujeres con alto riesgo de fractura por osteoporosis asociada al uso sistémico de glucocorticoides y en hombres con osteoporosis primaria o hipogonadal. Es un agente anabólico, se administra diariamente por vía subcutánea.

En dosis de 20 µg diarios demostró reducción del riesgo de fractura vertebral en un 65% y de fractura no vertebral del 35% en pacientes con osteoporosis, luego de 18 meses de terapia. La parathormona libera calcio y fósforo por estimulación de los osteoclastos, lo que causaría resorción ósea. Sin embargo, cuando es administrada en baja dosis y en forma intermitente, sus propiedades anabólicas se ven con mayor claridad.

Teriparatide es bien tolerada, aunque algunos pacientes experimentan calambres en las piernas y mareos. Por el aumento en la incidencia que se observó en ratas de osteosarcoma, pacientes con riesgo incrementado de tener este tumor (por ejemplo pacientes con enfermedad de Paget del hueso) y aquellos con antecedente de radioterapia ósea, metástasis ósea, hipercalcemia o antecedentes de tumores óseos malignos no lo deberían recibir. La eficacia y la seguridad de teriparatide no han sido demostradas más allá de los dos años de tratamiento, Es usado por un máximo de dos años. Se acostumbra asociar al mismo un agente antirresortivo, usualmente bifosfonatos, para mantener o incluso incrementar la densidad mineral ósea.

5. Denosumab

Es un anticuerpo humano monoclonal. Inhibe directamente al receptor activador de Kappa B (RANKL), lo cual es vital para la activación función y supervivencia de los

osteoclastos. Ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en la postmenopausia y para la pérdida ósea debido a la terapia de ablación hormonal utilizada para cáncer de mama y de próstata.

En el estudio FREEDOM Cummings y col. establecieron que el denosumab reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales

Denosumab también reduce el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de fracturas no vertebrales en comparación con el placebo. No hubo incremento en el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular, retraso en cicatrización de fracturas o hipocalcemia. No se reportaron casos de osteonecrosis de mandíbula ni reacciones adversas a la inyección de denosumab.

6. Calcitonina

Aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres con al menos 5 años de menopausia. Están disponibles la administración nasal por día (200 UI) y la subcutánea.

Stevenson y col. evaluó 90 ensayos randomizados relacionados a las 5 intervenciones (alendronato, etidronato, risedronato, raloxifeno y teriparatide). Reportaron que todas las intervenciones han demostrado reacción en el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis severa con adecuada ingesta de calcio. Alendronato y raloxifeno demostraron además reducir el riesgo de fractura vertebral en mujeres con adecuado calcio o vitamina D que tuvieron osteoporosis sin fractura. Sin embargo solo risedronato y teriparatide han demostrado reducción en el riesgo de fractura no vertebral en mujeres con osteoporosis severa y adecuada ingesta de calcio.

Conclusión

El suplemento con dosis adecuada de calcio y vitamina D y el ejercicio son los pilares en la prevención de la osteopenia/osteoporosis y son necesarios durante el tratamiento con agentes farmacológicos. La medicación osteoporótica es efectiva solo si el paciente tiene vitamina D en rangos normales y recibe el calcio adecuado.

Resumen realizado por:

Dra. Belardo Alejandra

Dra. Goncalves Julieta

Servicio de Ginecología, Sección Endocrinología Ginecológica y Sección Climaterio, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina