TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER PREMENOPÁUSICA

P. PERIS

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA.
HOSPITAL CLÍNIC. BARCELONA. ESPAÑA.

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER JOVEN PREMENOPÁUSICA

La incidencia de osteoporosis en la población joven, y concretamente en la mujer premenopáusica es baja. Así, en nuestra población la prevalencia de osteoporosis densitométrica en mujeres de menos de 45 años es del 0,34%¹. Además, en este grupo de población el desarrollo de la osteoporosis suele asociarse a causas secundarias. De hecho, se ha descrito que alrededor del 50% de las mujeres jóvenes con osteoporosis presentan enfermedades o fármacos relacionados con el desarrollo de esta patología ósea²⁻⁴, siendo el tratamiento prolongado con glucocorticoides una de las causas más frecuentes². Existen otros procesos que también han sido implicados en el desarrollo de la osteoporosis en este grupo de población, entre los que destacan: la osteogénesis imperfecta, osteoporosis asociada al embarazo, malabsorción intestinal, varias enfermedades endocrinas, la anorexia nerviosa, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la mastocitosis sistémica y algunos fármacos como los anticonvulsivantes y la heparina³⁻⁵. También se ha indicado que la osteoporosis idiopática es frecuente en este grupo de pacientes, en donde el antecedente de osteoporosis familiar o bien la presencia de hipercalciuria son hallazgos habituales³.

La osteoporosis es un desorden esquelético que cursa con una disminución de la

resistencia ósea (reflejo de la calidad y de la densidad mineral ósea) que predispone a sufrir fracturas⁴, y su diagnóstico se basa principalmente en la detección de una masa ósea baja asociada o no al desarrollo de fracturas. Es de todos conocido que en 1994 se establecieron unos criterios de diagnóstico, los criterios de la Organización Mundial de la Salud, aplicables únicamente a las mujeres posmenopáusicas⁶. Recientemente, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) ha indicado que estos criterios no deben aplicarse a la mujer joven premenopáusica, y aconsejan utilizar la escala Z en este grupo de población. La ISCD indica que en este grupo de población el diagnóstico de osteoporosis no debe realizarse basándose en el criterio densitométrico, y que serían necesarios otros factores de riesgo adicionales asociados al desarrollo de la osteoporosis, como son el tratamiento con glucocorticoides o el hipogonadismo, entre otros, para establecer dicho diagnóstico⁷.

Cuando se observa una disminución de la masa ósea en la mujer joven es aconsejable realizar un estudio minucioso que inicialmente incluya: hemograma, sideremia, ionograma, proteínas, función hepática y renal y calcio en orina de 24 horas, para descartar una osteoporosis secundaria. También es aconsejable determinar los valores de estradiol y gonadotrofinas y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Se realizarán otras determinaciones hormonales como la hormona paratiroidea, hormonas tiroideas, prolactina, IGF-I o cortisol en orina, o bien, la determinación de los anticuerpos antigliadina y antiendomiso, en función de la sospecha clínica. El diagnóstico de osteoporosis idiopática se establecerá sólo cuando se hallan excluido otras causas secundarias. En todas las pacientes deberán valorarse los antecedentes familiares de osteoporosis y excluir la existencia de una osteogénesis imperfecta. Además, existen varios facto-

res de riesgo que se han relacionado con la disminución de la masa ósea en la mujer joven premenopáusica como son el bajo peso, la edad de menarquia tardía y la inactividad física, que es recomendable valorar en todas las pacientes⁸.

En las pacientes con hipercalciuria, se deberán descartar otras enfermedades que induzcan un aumento de la excreción urinaria de calcio, especialmente la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo⁵.

TRATAMIENTO

Son aconsejables una serie de normas básicas en todas las pacientes, que deben incluir un estilo de vida que comporte ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D⁹, además de evitar el consumo de tabaco y alcohol. Este tratamiento puede ser suficiente en algunas pacientes, especialmente cuando únicamente existe una disminución de la masa ósea sin fracturas asociadas.

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento farmacológico en este grupo de población. Dicho tratamiento dependerá de la etiología de la osteoporosis. Así, se valorará el tratamiento hormonal sustitutivo o anovulatorios en aquellas pacientes en las que existan alteraciones menstruales, siempre que no existan contraindicaciones. Este hecho es especialmente frecuente en la anorexia nerviosa, en donde, además del tratamiento estrogénico¹⁰⁻¹², también se han ensayado otros tratamientos como la dihidroepiandrosterona que se ha mostrado igualmente efectivo en la prevención de la pérdida de masa ósea¹². Sin embargo, en este proceso la recuperación del peso corporal es uno de los factores más importantes en relación con la recuperación de masa ósea^{13,14}. Es importante recordar que algunos anovulatorios, concretamente los que contienen acetato de

Correspondencia: P. Peris.
Servicio de Reumatología.
Hospital Clínic. Barcelona.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: 22848ppb@comb.es

medroxiprogesterona, pueden producir una pérdida de la masa ósea, por lo que deben evitarse en estas pacientes¹⁵.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno, no deben utilizarse en la mujer premenopáusica para el tratamiento de la osteoporosis; sólo pueden indicarse en mujeres jóvenes si éstas son menopáusicas. Un estudio realizado en mujeres jóvenes con amenorrea secundaria a tratamiento con análogos de las gonadotropinas mostró que el tratamiento con raloxifeno prevenía la pérdida ósea en este grupo de población¹⁶.

En pacientes con osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria, se recomendará una restricción del sodio de la dieta, con el fin de disminuir la excreción de calcio en la orina¹⁷. En este proceso es aconsejable evitar la restricción de calcio en la dieta, ya que condicionaría un balance negativo de calcio¹⁸. De hecho, se ha descrito que la ingesta baja de calcio (menos de 500 mg/d) puede aumentar el riesgo de presentar litiasis renal¹⁹ y, recientemente, se ha indicado que la ingesta de 1.200 mg de calcio al día a través de la dieta, junto a una restricción del sodio y de las proteínas de origen animal, disminuye la calciuria y previene nuevos episodios de litiasis en pacientes con litiasis hipercalciúrica²⁰. Los diuréticos tiacídicos, la clortalidona, la indapamida y el amiloride son anticálciúricos. De hecho, las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio alrededor de un 50%, aumentando la reabsorción tubular de calcio²¹, aunque en la hipercalciuria absorptiva su efecto disminuye con el tiempo²². Su utilización en pacientes con osteoporosis asociada a hipercalciuria se ha asociado con un aumento de la densidad mineral ósea y una disminución de la calciuria^{23,24}. Además, el uso prolongado de este fármaco se ha asociado con un aumento de la densidad mineral ósea y con una reducción del riesgo de fractura de fémur en población de edad avanzada^{25,26}.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos debe abordarse dependiendo de la causa asociada, ya que el tratamiento de la propia enfermedad puede asociarse a una recuperación de la masa ósea. Este hecho es especialmente frecuente en los pacientes con síndrome de Cushing, en los que se ha descrito un aumento de la masa ósea

superior al 15% al año de la intervención²⁷, y también en pacientes con hiperparatiroidismo primario e hipertirodismo^{28,29}. Del mismo modo, las mujeres con osteoporosis asociada al embarazo presentan un aumento espontáneo y progresivo de la masa ósea tras el embarazo³⁰. Sin embargo, a pesar de este aumento, los valores de masa ósea no alcanzan los valores normales, lo que podría sugerir que estas pacientes probablemente parten de una masa ósea baja antes del embarazo³¹. Aunque se desconoce el tratamiento de este proceso, es aconsejable una ingesta correcta de calcio y vitamina D durante el embarazo y se desaconseja la lactancia (debido a la pérdida ósea que se produce durante este período); no se contraindican nuevos embarazos³².

Existen varias opciones en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea. Así, el tratamiento con bisfosfonatos como el etidronato^{33,34}, alendronato³⁵ y risedronato³⁶ se han mostrado efectivos en la prevención de la pérdida de masa ósea y en el desarrollo de fracturas vertebrales en estas pacientes. Sin embargo, debe recordarse que el número de mujeres premenopáusicas que se incluyen en estos estudios es muy pequeño, por lo que la información sobre el tratamiento y la prevención de la osteoporosis por glucocorticoides con bisfosfonatos en este grupo concreto de población es escasa. A pesar de ello, se recomienda iniciar tratamiento antirresortivo en pacientes de riesgo, indicando dosis de 5 mg/día de alendronato o bien 5 mg/día de risedronato³⁷. La calcitonina se considera un agente de segunda línea en esta patología, y puede utilizarse en aquellas pacientes que presenten contraindicaciones o que no toleren los bisfosfonatos^{37,38}.

En otros procesos como en la osteogénesis imperfecta, especialmente en aquellas formas graves asociadas a múltiples fracturas, el tratamiento con bisfosfonatos, concretamente con pamidronato endovenoso, se ha asociado a un aumento de la masa ósea y a una disminución de las fracturas; con resultados similares en pacientes con osteoporosis juvenil^{39,40}. Sin embargo, el efecto a largo plazo de los bisfosfonatos en el tejido óseo en la población joven no está totalmente aclarado. Así, recientemente se ha descrito el desarrollo de osteopetrosis en un niño que fue

tratado con dosis altas de pamidronato⁴¹, y también un retardo en la consolidación de las osteotomías correctoras en niños con osteogénesis imperfecta que han seguido tratamiento con este fármaco⁴². Debido a este hecho, algunos facultativos aconsejan retirar el tratamiento con bisfosfonatos 6 meses antes de la intervención y no introducirlo hasta que se haya formado el callo de fractura⁴³. Es probable que tanto la dosis acumulada como el efecto sobre el remodelado óseo de estos preparados deba controlarse en este grupo de población⁴³. En individuos adultos con osteogénesis imperfecta también se ha observado un aumento de la masa ósea y una disminución de las fracturas tras el tratamiento con bisfosfonatos, concretamente con neridronato endovenoso⁴⁴. En la población joven y, concretamente en la mujer premenopáusica, los aspectos principales a tener en cuenta al utilizar este tipo de tratamiento son su efecto a largo plazo y su posible teratogenicidad. Existe la preocupación teórica de que durante el embarazo los bisfosfonatos depositados en el tejido óseo materno puedan liberarse y transferirse al esqueleto fetal. Aunque, hasta la fecha no se han descrito anomalías congénitas en los niños de casos aislados de mujeres que han sido tratadas con alendronato⁴⁵, recientemente se han comunicado dos casos aislados de malformación congénita en pies e hipocalcemia posparto, respectivamente, en hijos de mujeres con osteogénesis imperfecta que fueron tratadas previamente con pamidronato⁴⁵.

Por todo ello, la Sociedad Canadiense de Metabolismo Mineral⁴⁶ señala que el tratamiento de la osteoporosis en la mujer premenopáusica debe abordarse con cautela, e indica la utilización de bisfosfonatos en la osteoporosis secundaria, especialmente en la osteoporosis por glucocorticoides, y también en otros casos aislados de osteoporosis (probablemente en aquellos en los que las pacientes presentan una disminución de la masa ósea asociada al desarrollo de fracturas). Contraindican la utilización de estos preparados durante el embarazo. Asimismo, sugieren que la calcitonina puede ser un fármaco útil en este grupo de población debido a su seguridad, aunque indican la falta de estudios que confirmen la utilidad de este fármaco en este grupo de población⁴⁶. De hecho, el

tratamiento con calcitonina por vía nasal en dosis de 100 UI/día se ha mostrado insuficiente en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes⁴⁷.

Por último, recordar que los fármacos con efecto anabólico como la teriparatida (hPTH 1-34) podría ser una opción terapéutica en este grupo de población. Sin embargo, son precisos estudios controlados que confirmen esta hipótesis, ya que apenas existen datos sobre la utilización de este tipo de tratamiento en la mujer joven⁴⁸. Además, debe recordarse que el uso de este preparado está contraindicado en individuos jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos⁴⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz Curriel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:86-8.
- Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton III LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15:551-5.
- Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Álvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32:64-70.
- NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
- Peris P. Osteoporosis en la mujer premenopáusica. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:52-8.
- World Health Organization Study Group: Osteoporosis. In assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, WHO Technical report series 843. Geneva: WHO; 1994:2-25.
- Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7:1-5.
- Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C. A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int*. 2002;13:400-6.
- Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Association of physical activity and calcium intake with the maintenance of bone mass in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13:211-7.
- Maugars YM, Berthelot JM, Forestier R, Mammari N, Lalonde S, Venisse JL, et al. Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:591-7.
- Seeman E, Szumkler GI, Formica C, Tslamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res*. 1992;7:1467-74.
- Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4935-41.
- Ginspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Micklely D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med*. 2000;133:790-4.
- Mehler PS. Osteoporosis in anorexia nervosa: Prevention and treatment. *Int J Eat Disord*. 2003;33:113-26.
- Berenson AB, Radiecki Breitkopf C, Grady JJ, Rickert V, Thomas A. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months use. *Obstet Gynecol*. 2004;103:899-906.
- Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pelligano A, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4476-81.
- Hess B, Ackermann D, Essig M, Takkinen R, Jaeger P. Renal mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1916-21.
- Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 OH₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med*. 1982;72:25-32.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Eng J Med*. 1993;328:833-8.
- Borghli L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346:84.
- Lemman J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. En: Coe FL, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral metabolism. New York: Raven Press; 1992. p. 685-706.
- Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urology*. 1987;137:1104-9.
- Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med*. 1999;130:658-60.
- Peris P, Guañabens N, Monegal A, Álvarez L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis asociada a hipercalciuria. Efecto del tratamiento con hidroclorotiazidas o etidronato cíclico. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:408-12.
- Wasnich RD, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ*. 1990;301:1303-5.
- LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Schen PA, George LK, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med*. 1990;322:286-90.
- Hermus ADR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep F, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2859-65.
- Siddiqi A, Burring JM, Noonana K, James I, Wood DF, Price CP, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:753-9.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1249-55.
- Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int*. 2000;11:449-54.
- Peris P, Guañabens N, Monegal A, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Ros I, et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:697-700.
- Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int*. 1996;6:345-54.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337:382-7.
- Nakayama S, Okada Y, Saito K, Tanaka Y. Etidronate prevents high dose glucocorticoid induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2004;31:163-6.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey R, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum*. 2001;44:202-11.
- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000;67:277-85.
- American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.
- Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax*. 1994;49:1099-102.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339:947-52.
- Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine*. 1997;76:266-83.

41. Whyte MP, Wenkert D, Clements JL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2003;349: 457-63.
42. Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1779-86.
43. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle?. *N Engl J Med.* 2003; 349:423-6.
44. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2003;18:126-30.
45. Munns CFG, Raunch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: A report of two cases. *J Bone Miner Res.* 2004;19: 1742-5.
46. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167 Supl 10:S1-34.
47. Arnala I, Saastamoinene J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone.* 1996;18: 629-32.
48. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med.* 1994;331:1618-23.
49. Cappuzzo KA, Delafuente JC. Teriparatide for severe osteoporosis. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:294-302.