

USO DE BIFOSFONATOS EN LA MUJER FÉRTIL: INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Alicia Bagur*

Sección Osteopatías Médicas; Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

La consulta médica por disminución de la densidad mineral ósea en la mujer fértil es cada día más frecuente. La causa de esta consulta es en muchos casos preventiva, para conocer el estado óseo debido a la información recibida sobre osteoporosis en los medios de comunicación, por antecedentes familiares de osteoporosis o por derivaciones de profesionales debido a enfermedades que puedan producir una disminución de la densidad mineral ósea.

Cuando se investiga la disminución de la densidad ósea en una mujer joven hay que pensar en causas idiopáticas o secundarias. Se considera causa idiopática a una disminución del pico de masa ósea -o sea, no haber llegado en la juventud a un buen capital de masa ósea- después de haber descartado enfermedades o tratamientos medicamentosos que puedan afectar al esqueleto. En estos casos, al interrogar a las mujeres jóvenes, es muy frecuente que tengan historia personal de fracturas por fragilidad ósea en la infancia y adolescencia, o que sus familiares directos (madre, abuela) hayan tenido osteoporosis o antecedente de fracturas (cadera, vértebras, muñeca, húmero) sin un diagnóstico claro.¹

Dentro de las causas secundarias (Tabla 1) se destacan las enfermedades endócrinas, reumáticas, renales, hepáticas, malabsorción, tumorales, etc. También

debido a drogas como corticoides, hormona tiroidea en exceso, anticonvulsivantes, entre otras.^{2,3}

Hay pocos estudios realizados en las mujeres jóvenes investigando las causas de la disminución de densidad mineral ósea y ninguno acerca de su posible tratamiento. La mayor información disponible sobre tratamiento surge de los estudios realizados en las mujeres postmenopáusicas.

El mecanismo fisiopatológico de pérdida de masa ósea en la pre- y post-menopausia parecerían ser diferentes. Donovan y col.⁴ estudiaron mediante histomorfometría a partir de biopsias de cresta ilíaca, a mujeres jóvenes con disminución de la densidad mineral ósea encontrando un desacople entre la resorción y formación ósea a expensas de una disfunción en los osteoblastos. La formación ósea en este estudio fue un 52% menor, acompañado por una disminución de la frecuencia de activación al comparar los resultados de las mujeres con disminución de la densidad mineral ósea idiopática *versus* mujeres jóvenes normales de igual edad. Este estudio muestra la diferencia de comportamiento de la pérdida de masa ósea entre la pre- y la post-menopausia. En las mujeres menopáusicas fue ampliamente estudiado que el mecanismo de pérdida de masa ósea se debe al aumento de la resorción ósea.

De estas diferencias surge el interrogante sobre el posible tratamiento de las pacientes jóvenes con disminución de la densidad ósea idiopática.

Por otro lado, en los casos en los que se diagnostica una enfermedad secundaria o en los que las pacientes están recibiendo drogas que estarían afectando al hueso la conducta terapéutica es mucho más clara. Ante un diagnóstico confirmado, el primer paso a seguir sería el tratamiento de la enfermedad de base. Mencionando unos pocos ejemplos: ante el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario el tratamiento sería la cirugía, en los pacientes con enfermedad celíaca la indicación sería la dieta sin gluten, en el hipogonadismo la

ENFERMEDADES	MEDICAMENTOS
Hipogonadismo	Glucocorticoides
Hiperparatiroidismo primario	Tiroxina
Tirotoxicosis	Anticonvulsivantes
Hipercortisolismo	Heparina
Osteomalacia	Litio
Malabsorción	Quimioterapia citotóxica
Cirrosis biliar primaria	Agonistas GnRH
Insuficiencia renal	
Enfermedades mieloproliferativas	
Enfermedades del tejido conectivo	
Osteogénesis imperfecta	
Deficiencia de hormona de crecimiento	

Tabla 1: Enfermedades y medicamentos que pueden producir disminución de la densidad mineral ósea.

* Correo electrónico: abagur@hospitaldeclinicas.uba.ar

reposición de hormonas sexuales, etc. Si después de realizar los tratamientos específicos la recuperación del esqueleto no llegara a ser la deseada, entonces habría que evaluar en cada paciente individualmente la posible indicación de bifosfonatos para optimizar la masa ósea.

Los bifosfonatos (Tabla 2) son drogas anticatabólicas utilizadas desde hace muchos años en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia.⁵⁻⁷

BIFOSFONATO	VÍA	DOSIS RECOMENDADA
Etidronato	Oral	400 mg/día durante 2 semanas cada 3 meses
Pamidronato	Oral Endovenoso	150 mg/día 30 mg en infusión endovenosa (1 hora) cada 3 meses
Alendronato	Oral	5 mg/día (prevención) 10 mg/día (osteoporosis establecida) 70 mg/semana (osteoporosis establecida)
Risedronato	Oral	5 mg/día 35 mg/semana
Ibandronato	Oral Endovenoso	2,5 mg/día 150 mg/mes 2 mg cada 2 ó 3 meses en bolo

Tabla 2: Bifosfonatos utilizados en la osteoporosis postmenopáusia: Dosis y vías de administración

Su indicación en la mujer fértil merece un análisis individual de la paciente a tratar. Hasta el momento no existen evidencias de su indicación y efecto positivo en la osteoporosis idiopática premenopáusia; sobre todo pensando que la fisiopatología en este caso no sería un aumento de la resorción sino

una disminución de la formación ósea.

Un gran interrogante es si el uso de estos medicamentos durante los años fértiles podría tener efecto teratogénico. No existen estudios controlados sobre la acción teratogénica de los bifosfonatos en humanos. En los casos aislados de pacientes que han tenido un embarazo durante el tratamiento con bifosfonatos, no se han evidenciado daños de sus bebés. La indicación preventiva en estos casos sería la suspensión del fármaco ante el diagnóstico de embarazo. De todas formas su posible uso debe quedar limitado si su potencial efecto justifica el potencial riesgo fetal.

Los bifosfonatos también son utilizados para la prevención de tratamientos con glucocorticoides, independientemente de la edad del paciente. Su administración permite evitar el efecto perjudicial del medicamento sobre el hueso.⁸

Por lo tanto, los bifosfonatos son drogas potentes que se pueden indicar en la mujer fértil en los casos de enfermedades que causan osteoporosis secundaria, después de haber realizado el tratamiento específico de la enfermedad de base y no haber obtenido una recuperación aceptable de la densidad mineral ósea y en la prevención de la osteoporosis corticoidea entre otras.

La indicación de bifosfonatos en la osteoporosis idiopática de la mujer fértil carece hasta el momento de sustento fisiopatológico.

(Recibido: mayo de 2006. Aceptado: julio de 2006)

Referencias

- Rubin M, Schusheim D, Kulak C, Kurland E, Rosen C, Bilezikian J, Shane E. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 526-33.
- Khan A, Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women. *J Clin Densit* 2004; 7: 85-92.
- Gourlay M, Brown S. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 603-14.
- Donovan M, Dempster D, Zhou H, McMahon D, Fleischer J, Shane E. Low bone formation in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3331-6.
- Mautalen C. Bisfosfonatos. En: *Osteoporosis en Iberoamérica*. (E. Ardila y C. Mautalen, editores). Bogotá; Vesalius, 2000. Pp 247-54.
- Fromm G, Vega E, Plantalech L, Galich A, Mautalen C. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 129-33.
- Mautalen C, Bagur A. Los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis. Fascículo Laboratorio Aventis. Buenos Aires, 2003. Pp 1-18.
- Sambrook PN. How to prevent steroid-induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 176-8.

ACTUALIZACIONES EN OSTEOLOGÍA REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

La revista *Actualizaciones en Osteología*, órgano oficial de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral publica, artículos relacionados con enfermedades del metabolismo óseo y mineral de autores argentinos y extranjeros. Serán consideradas también, aquellas publicaciones realizadas por argentinos en revistas extranjeras y que tengan autorización del editor obtenida por el presentador.

Presentación de manuscritos. Los manuscritos serán enviados por correo electrónico a asanchez@cimero.org.ar. En la primera página debe figurar: (a) el título, informativo aunque conciso; (b) los nombres completos de los autores (primero el nombre y luego el apellido) y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el nombre y dirección completa, con fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

Para los *Artículos especiales, Trabajos Originales y Comunicaciones Breves, Casuísticas, Imágenes en Osteología, Editoriales, Cartas al editor, Comentarios Bibliográficos* deberá usarse el castellano.

Los trabajos se prepararán en un procesador de textos (preferiblemente en una versión reciente de Microsoft Word), a doble espacio, en letra de tipo *Times New Roman 12, Arial 10*, u otra de tamaño similar.

Unidades de medida. Se emplea el sistema métrico decimal. Las medidas hematológicas y de química clínica se harán en los términos más corrientes en nuestro medio, o en el Sistema Internacional de Unidades (SI), empleando comas para los decimales.

Abreviaturas, siglas y símbolos. Sólo se emplearán abreviaturas estandarizadas. Se evitará su uso en el título y en el resumen. La primera vez que se use una abreviatura o sigla irá precedida del término completo, salvo que se trate de una unidad de medida estándar.

Los *Trabajos Originales*: comprende las investigaciones clínicas o de ciencias básicas cuyos resultados sean un aporte en el conocimiento del metabolismo óseo y mineral. Estarán divididos en *Introducción, Materiales y métodos, Resultados, y Discusión*. Todos los artículos, además de un breve Resumen en castellano, deberán incluir un *Summary* en inglés. Ambos *Resúmenes* se ubicarán a continuación de la primera página y ninguno de ellos podrá exceder las 250 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. El Resumen es independiente del texto del artículo. El desarrollo del resumen no es estructurado; al final del mismo se precisarán 3 a 6 **palabras clave** en inglés y en castellano, recurriendo para su elección a los términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para cada sección o componente del trabajo se iniciará una nueva página.

Para los *Trabajos originales*:

En la *Introducción* se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No deben incluirse resultados o conclusiones del trabajo.

Materiales y métodos incluyen una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas (ver detalle más adelante); (d) descripción de métodos estadísticos con suficiente detalle, para permitir verificarlos.

Los *Resultados* deben presentarse en una secuencia lógica. No deben repetirse en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

En la *Discusión* se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en su *Introducción*. No deben repetirse informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo. Deben evitarse declaraciones de prioridad y referencias a trabajos aún no completados.

Cuando corresponda se agregarán *Agradecimientos*, precediendo a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. En estos casos los autores serán responsables de contar con el consentimiento escrito de las personas nombradas.

La *Bibliografía* debe limitarse a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas, sólo aceptables en la sección *Artículos Especiales*. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las menciona en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión *et al.* (*et alia*; y otros). Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov>). Los nombres de las revistas deben ir en bastardilla.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices, y éstos deberán ser colocados preferentemente a continuación de los signos de puntuación. En la lista de referencias, las revistas, los libros y los capítulos de libros, actas de reuniones científicas e información disponible en *World Wide Web* deben presentarse de acuerdo a los siguientes ejemplos:

Holick, ME. MacCollum award lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-30.

Chapuy C.M. and Meunier P. Vitamin D insufficiency in adults and the elderly. In Feldman D. Glorieux F, Wesley Picke J. Vitamin D 1st ed San Diego: American Press. 1997; 679-694.

Tau C, Alvarez V, Rossi B, Salazar G, Lerena J. Estado vitamínico D en adolescentes de Río Gallegos, Provincia de Santa Cruz. *Libro de Resúmenes de la XV Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral*. Buenos Aires, Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, 1998 pag. 6

Censo Nacional Poblacional 2001 de la República Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censo de la República Argentina (INDEC). <http://www.indec.gov.ar>.

Importante: nótese que no hay puntos en las iniciales de los nombres de los autores y tampoco comas luego de los apellidos; cada autor está separado del siguiente sólo por una coma.

Las *referencias* de artículos a ser publicados mencionarán el nombre de la revista, y sólo podrán citarse si ya han sido aceptados para publicación (en prensa). Las comunicaciones personales se citan en el texto. Se evitarán en lo posible, las citas de comunicaciones o resúmenes. Todas las *referencias* deben ser verificadas por los autores sobre la base de los documentos originales.

Las *Tablas*, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título claramente explicativo de su contenido. Las notas aclaratorias deben ir al pie, y no en el título. No deben emplearse líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo, en general, tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

Todas las *Figuras* (dibujos o fotografías en blanco y negro) han de presentarse en formato **jpg**, para permitir una reproducción adecuada. El nombre del archivo de cada figura deberá incluir el número de la misma (Ej.: Pérez y col Fig 1). Las leyendas para las figuras se incluirán en el

cuerpo del documento de texto principal. En las **microfotografías** se debe indicar la escala (marcador). Además, las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo.

Las **Comunicaciones Breves** corresponden a resultados que, si bien preliminares, por su interés justifiquen una temprana difusión. Como el manuscrito no podrá exceder las ocho páginas, se prescindirá de la división en secciones, aunque manteniendo la secuencia habitual, con hasta 15 referencias y no más de dos Tablas o Figuras. La publicación de Comunicaciones Breves se concretará en un lapso menor a los tres meses de su aceptación.

Los **Artículos Especiales** tratan tópicos cuya actualización resulte pertinente y deben fundamentarse en una buena revisión bibliográfica. *Se aconseja: Introducción, separación de subtemas con títulos (mini capítulos) y conclusiones finales.* El número de páginas no debe ser mayor de 8 (ocho) sin bibliografía. Esta no deberá superar las 40 citas. Se aceptarán hasta 4 tablas y 4 figuras.

Las **Casísticas** corresponden a casos singulares con nueva información y observaciones. Se considerarán por su interés clínico, no sólo por su rareza. Estarán integradas por Introducción, Caso Clínico y Discusión, en un manuscrito que no exceda las ocho páginas y que incluya hasta dos Tablas y dos Figuras, y no más de 15 referencias.

Las **Imágenes en Osteología** pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas y acompañadas de una leyenda explicativa, no deben exceder la superficie de una página impresa, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario. Ver presentación de Imágenes en Figuras.

Las **Cartas al Comité de Redacción** estarán referidas a comentarios de naturaleza editorial, preferentemente con relación a artículos publicados en la revista. No deben exceder las dos páginas, pudiendo incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura.

La oportunidad y las eventuales características de los **Editoriales** quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

En todos los casos, cada autor de un artículo debe haber participado suficientemente en el trabajo como para asumir responsabilidad por su contenido. Cuando se trate de estudios multicéntricos, los participantes deberán figurar como autores debajo del título o bien en pie de página. Cuando no corresponda ese criterio, serán mencionados en *Agradecimientos*.

Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción, y habitualmente también por uno o dos revisores externos (que no forman parte de ese Comité). Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.

Seguiremos los lineamientos expuestos por el *International Committee of medical Journal Editors* (ICMJE, <http://www.icmje.org>) sobre otros aspectos no mencionados aquí, y también en lo referente a **Conflicto de intereses** de revisores, autores y editores, a las relaciones con la industria, al apoyo financiero de ella recibido, a la confidencialidad de los manuscritos y a las relaciones entre revistas médicas y los medios populares de difusión.

ANEXO

INSTRUCCIONES ESPECIALES PARA LA PREPARACIÓN DE LA VERSIÓN ELECTRÓNICA

Envío de versión electrónica: Se hará el envío por correo electrónico, como adjunto del mismo, a la casilla mencionada más arriba.

Algunas recomendaciones para la preparación de la versión electrónica

Siga exactamente las instrucciones para autores al escribir cada sección del artículo. En la primera página, en el ángulo superior izquierdo indique la sección correspondiente (trabajo original, casuística, artículo especial u otro).

Luego escriba el título, con letras mayúsculas, centrado, y a continuación los nombres de los autores, con mayúsculas en negrita. Cuando hay más de una institución involucrada cada nombre irá seguido de la indicación (número en superíndice y entre paréntesis) de su lugar de trabajo. Luego de los nombres de los autores, en bastardilla, figuran esas instituciones, cada una precedida del número correspondiente en superíndice.

ARTÍCULO ORIGINAL

ACCIONES MOLECULARES DE LA HORMONA PARATIROIDEA EN EL TUBULO DISTAL DEL POLLO RAQUITICO

JUAN GOMEZ,⁽¹⁾ TERESA GUTIÉRREZ,⁽¹⁾ LUIS GONZÁLEZ⁽²⁾

¹⁾ Cátedra de Farmacología y ²⁾ Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Oriente Medio, Ciudad de Medina, ...

Luego un título acortado, para cabeza de página, por ejemplo:

Raquitismo y hormona paratiroidea

Dirección postal: Dr Luis Gonzalez. Cátedra de Fisiología, Fac Ciencias Médicas

Dr. Ricardo Finocchietto 4456. Medina CP ABQ 1566,

Correo electrónico: luis.gonzalez@catfisisio.facmed.org.ar

Otras indicaciones útiles:

Cuando emplee sub o superíndices hágalo con las facilidades que le brinda el programa (formato), y no ajustando el tamaño de los caracteres. Los símbolos y caracteres en otro idioma pueden hallarse en los procesadores de texto. Si no hallara el que Ud. necesita, acláralo en el mensaje electrónico que acompaña el envío. No justifique el margen derecho. No dé espacios o tabulados, ni separe forzosamente las líneas dentro de un párrafo, pero sí use la tecla "entrar" al final de cada párrafo (punto y aparte) y después de los títulos. Deje sólo un espacio entre palabras y entre oraciones, como en lo que está leyendo ahora. Use números arábigos en superíndice, sin paréntesis, para las referencias en el texto.

Deje un espacio entre la última letra del texto y el número en superíndice, y si éste o éstos van al final de una oración, agregue el punto final antes y no después. Ejemplo: "...surjan nuevas alternativas terapéuticas de mayor eficacia.^{38, 39} "

Para encolumnar las tablas no dé espacios sino tabulados. Numere siempre las páginas de su trabajo con el numerador automático de su programa de texto.

Para mayor información: consultar a: asanchez@cimero.org.ar