

Evaluación del tratamiento de osteoporosis con determinación urinaria de desoxipiridinolina en mujeres posmenopáusicas

Bella Herlinda Solís-Cabrera,¹
 María del Carmen Ramírez-Benítez,²
 Yolanda Cocotle-Ronzón,²
 Magdalena Moreno-Todd,³
 Abraham Heriberto Soto-Cid³

RESUMEN

Objetivo: evaluar niveles urinarios de desoxipiridinolina (Dpd) en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia, después de tratamiento con alendronato sódico.

Métodos: estudio cuasiexperimental de 118 mujeres entre 41 y 69 años de edad. Con base en la densitometría ósea se formaron tres categorías: I, mujeres con osteoporosis a quienes se administró 10 mg/día de alendronato; II, mujeres con osteopenia, que se subdividieron en IIA, tratadas con 5 mg/día de alendronato, y IIB, con reemplazo hormonal (TRH); III, mujeres sanas, distribuidas en grupo IIIA, tratadas con cambio de hábitos, y IIIB, con TRH. Se obtuvieron cinco grupos experimentales. En todos se determinó Dpd urinario al inicio y a los 60 días del tratamiento. El análisis estadístico se llevó a cabo con *t* de Student pareada.

Resultados: el grupo I disminuyó 7.8 nmol Dpd/mmol Cr posterior al tratamiento ($p = 0.001$ con valor estadísticamente significativo). La reducción de los niveles de Dpd no fue significativa en los demás grupos.

Conclusiones: en osteoporosis la Dpd urinaria disminuye después de 60 días de tratamiento con 10 mg/día de alendronato sódico.

SUMMARY

Objective: to evaluate urinary desoxypyridinoline (Dpd) levels in postmenopause patients, with osteoporosis or osteopenia after treatment with sodium alendronate.

Methods: a quasiexperimental study was carried out in 118 patients, aged from 41 to 69 years. According to the densitometry results and treatment received, we formed five groups: group I, patients with osteoporosis, treated with 10 mg/day of alendronate; group IIA, patients with osteopenia treated with alendronate 5 mg/day; group IIB, patients with osteopenia treated with hormonal therapy replacement (HTR); group IIIA, patients with normal densitometry treated with change of life style habits; and group IIIB, patients with normal densitometry treated with HTR. Dpd urinary levels were measured in all patients at the beginning and 60 days after. The statistical analysis was *t* Student paired.

Results: the group I diminished 7.8 nmol Dpd/mmol Cr with a $p = 0.001$. In the other groups the reduction of the urinary Dpd level was not significant.

Conclusions: in osteoporosis the urinary Dpd excretion diminishes after 60 days of treatment with 10 mg/day of sodium alendronate.

¹Unidad de Medicina Familiar 10, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
²Universidad Veracruzana, Campus Jalapa
³Hospital General de Zona 11, IMSS

Jalapa, Veracruz, México

Comunicación con:
 Bella Herlinda Solís-Cabrera.
 Tel: (228) 814 1604.
 Correo electrónico:
 bellita1702@hotmail.com.mx

Recibido: 28 de febrero de 2007

Aceptado: 6 de septiembre de 2007

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad en la cual el hueso se vuelve más poroso, delgado y frágil, aumentando la velocidad de destrucción ósea.¹ En la población mexicana la prevalencia de esta enfermedad es de 16 a 20 %, a diferencia de 30 % en la población caucásica-norteamericana;² Delezé informó que en México es del doble en la mujer que en el hombre y que aumenta con la edad; la osteoporosis suele presentarse en 85 % de las mujeres de más de 80 años.³

El hueso es un órgano metabólicamente muy activo, en constante recambio y continuo proceso de ganancia y pérdida de masa ósea. Las dos fases del proceso de recambio óseo (osteorresorción y osteoformación) están acopladas y tienen un tiempo de duración diferente: la primera requiere una a tres semanas y la segunda, meses.⁴ Un desequilibrio en el remodelado óseo después de la menopausia provoca que la resorción de hueso exceda la formación.⁵

En el cuerpo humano, el colágeno es la proteína más abundante y existen 12 tipos distintos. El I

Palabras clave

osteoporosis
 posmenopáusica
 osteopatías metabólicas
 posmenopausia

Key words

osteoporosis
 postmenopausal
 bone diseases
 metabolic
 postmenopause

se encuentra en dermis, hueso, tendón y córnea. Las moléculas de colágeno tipo I se unen por puentes de piridinolina y desoxipiridinolina (Dpd) y son liberadas a la circulación durante el proceso de resorción. Se ha determinado que la Dpd es un marcador bioquímico que permite identificar cambios en la masa ósea.⁶ En un estudio en mujeres con osteoporosis que recibieron terapia con vitamina D, donde se correlacionó densitometría ósea con Dpd, se confirmó que los niveles de ésta última reflejan los diferentes estadios de destrucción y formación durante el remodelamiento óseo.⁷

La osteoporosis ha sido tratada con bisfosfonatos, inhibidores de la resorción osteoclástica, dentro de los cuales el alendronato es uno de los más recomendados para incrementar la masa ósea; un resumen del análisis de los tratamientos para la osteoporosis posmenopáusica concluyó que la disminución del riesgo relativo para padecer osteoporosis se reduce a la mitad con este fármaco si se compara con otros antirresortivos como el risedronato, la calcitonina y el reemplazo hormonal.⁸ Schnitzer demostró que la administración en dosis única de 70 mg/semana en mujeres con osteoporosis posmenopáusica producía efecto en los niveles de Dpd, así como en la densitometría mineral ósea en diferentes tiempos.⁹ Chesnut encontró que la dosis preventiva de 5 mg de alendronato redujo la excreción de Dpd hasta 40 %. Estos valores declinaron de 10 a 20 % más con dosis de 10 mg de alendronato.¹⁰

La identificación de las mujeres “perdedoras rápidas de hueso”, a través de densitometría mineral ósea y marcadores bioquímicos óseos como la Dpd, permite establecer medidas para prevenir la osteoporosis.¹¹ Algunos datos indican que después de iniciado el tratamiento con alendronato sódico se observa un descenso significativo de 20 a 80 % de la Dpd en el término de cuatro a seis semanas.¹² La no disminución de la Dpd podría indicar incumplimiento del tratamiento o necesidad de modificar la dosis o el medicamento.

El uso de los marcadores bioquímicos óseos en la determinación de la eficacia terapéutica constituye una gran ventaja sobre la densitometría mineral ósea porque el intervalo entre determinaciones seriadas de ésta debe ser de por lo menos 12 meses, y en indicadores como la Dpd el cambio es significativo a los 60 días, con lo que puede evaluarse antes el tratamiento instaurado.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles urinarios de Dpd en mujeres con osteoporosis u osteopenia tratadas con alendronato sódico, y correlacionarlos con la efectividad en la regeneración del hueso.

Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimental en el laboratorio de análisis clínicos de la Unidad de Medicina Familiar 10, entre el 23 de julio de 2001 y el 10 de mayo de 2002. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de Zona 11, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Jalapa, Veracruz.

El universo de estudio estaba constituido por pacientes adscritas a la Unidades de Medicina Familiar 11, 10, 66 y 17 de la región Jalapa-Coatepec, Veracruz. Las pacientes fueron enviadas por diagnóstico de probable osteoporosis al servicio de endocrinología del hospital referido, donde se les invitó a participar en este estudio de manera voluntaria y previa explicación de los objetivos, riesgos y beneficios.

Por muestreo no probabilístico quedaron incluidas 118 mujeres de 41 a 69 años de edad, sanas o con diagnóstico confirmado de osteoporosis u osteopenia, según la densitometría ósea. Se excluyó a las pacientes que habían recibido tratamiento previo con alendronato o reemplazo hormonal. A cada una se le practicó

densidad ósea en antebrazo izquierdo con el densitómetro Lunar PIXI 50997. Con los resultados de ésta clasificamos a las pacientes en tres grupos: grupo I, 18 mujeres con osteoporosis; grupo II, cuatro mujeres con osteopenia; y grupo III, 42 mujeres sanas, los dos últimos a su vez se subdividieron en IIA, IIB, IIIA y IIIB.

El ensayo de Dpd se llevó a cabo utilizando las muestras de orina sin conservantes de la micción obtenidas de las 8 a 10 horas, para evitar cualquier posible influencia de la variación diurna. El equipo utilizado para la determinación de Dpd fue donado por Laboratorios Corne (Corporación Operadora de Representaciones y Negocios, Ppyrilinks-D 8007 Metra Biosystems).

La prueba de Dpd es un inmunoensayo enzimático competitivo en un formato de placa de micropozos que utiliza un anticuerpo monoclonal antiDpd recubierto en la placa para capturar la desoxipiridinolina presente en la muestra de orina. La Dpd de la muestra compete con un conjugado de Dpd-fosfatasa alcalina por el anticuerpo y la reacción es detectada espectrofotométricamente con su sustrato paranitrofenolfosfato (PNP).¹³⁻¹⁵ Se usó un espectrofotómetro con lector de placas con capacidad de lectura de 405 nm Software de ajuste de curva de calibración de cuatro parámetros, valores de creatinina (mmol/L) para muestras de orina. Se transformaron los resultados obtenidos en el análisis metra Dpd para las variaciones de la concentración de orina dividiendo el valor de Dpd (nmol/L) entre el valor de creatinina (mmol/L) de cada muestra (mg/dL de creatinina \times 0.088 = mmol/L). Los resultados finales de metra Dpd se expresaron como nmol de Dpd/mmol de creatinina (nMDpd/MCr).

A los cinco grupos se les determinó Dpd y creatinina urinarios al inicio y al final del tratamiento, asignándose éste de acuerdo a los lineamientos de la Asociación Mexicana del Metabolismo Óseo y Mineral, que establece que a los pacientes con osteoporosis diagnosticados por la densitometría mineral ósea y los niveles de Dpd arriba de 18.7 nMDpd/MCr, seña de que el daño óseo es severo, se les administre 10 mg diario de alendronato. Las pacientes diagnosticadas por la densitometría mineral ósea con osteopenia, con niveles de Dpd arriba de 12.75 nMDpd/MCr, recibieron 5 mg diarios de alendronato. Las pacientes cuyo daño óseo era moderado y los niveles de Dpd arriba de 11.7 recibieron reemplazo hormonal con 0.625 mg de estrógenos conjugados más una tableta diaria de 2.5 mg de medroxiprogesterona.

Las mujeres con densitometría normal con niveles de Dpd arriba de 12.9 nMDpd/MCr recibieron reemplazo hormonal, mientras que a las pacientes

entre 7.5 y 12.8 se les prescribió cambio de hábitos: practicar ejercicio, exponerse a la luz solar durante 20 minutos diarios, evitar el tabaco y el café, y consumir una dieta rica en calcio.

A todas las pacientes se les determinó los niveles de Dpd a los 0 y 60 días después del tratamiento, debido a que deben pasar cuatro a seis semanas de iniciado el tratamiento con alendronato para observar cambios. El análisis estadístico se realizó mediante comparaciones iniciales y finales de Dpd de cada grupo con *t* de Student pareada.

Resultados

Las 118 pacientes se asignaron a cinco grupos de acuerdo con el tratamiento recibido. Al comparar las medias de los niveles de Dpd a los 0 y 60 días, solo en el grupo I se encontraron diferencias significativas ($p = 0.001$) al final del tratamiento (cuadro I).

Discusión

La prevalencia de osteoporosis en el presente estudio fue de 14.5 %, similar a 16 % del estudio multicéntrico en población mexicana llevado a cabo por Morales y Elizondo en 1995.¹⁶

El efecto del alendronato sódico para el tratamiento de osteoporosis se evaluó a través de la determinación de Dpd como marcador bioquímico de la resorción ósea. La población diagnosticada con osteoporosis después del tratamiento (una dosis de 10 mg diarios de alendronato sódico) tuvo una dis-

minución de 7.8 nMDpd/MCr, cifra estadísticamente significativa. Los resultados de esta investigación también coinciden con los informados por Black, Cummings y Karpf en 1996, quienes indicaron que el tratamiento con alendronato sódico disminuye la resorción ósea.¹⁷

En los grupos diagnosticados con osteopenia y normales hubo disminución de los niveles de Dpd después del tratamiento con reemplazo hormonal, si bien no fue significativa. Esto hace suponer que se requiere mayor tiempo para observar algún cambio; en 1991, Uebelhart señaló que después de seis meses de tratamiento con reemplazo hormonal, los niveles de Dpd regresaron a sus valores normales.¹⁸

En las pacientes con osteopenia que recibieron 5 mg diarios de alendronato sódico hubo disminución en los niveles de Dpd después del tratamiento, pero ésta no fue significativa.

Nuestros resultados no concuerdan con lo reportado en 1993 por Harris, quien investigó el efecto de 5 mg diarios de alendronato sobre el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas; identificó reducción de la excreción de Dpd alrededor de 40 % a los tres meses después del tratamiento. El máximo efecto del alendronato sobre índices de resorción ósea lo observó antes/después de uno a tres meses.¹⁹ No obstante, en este estudio, con la misma dosis (5 mg), la excreción urinaria de Dpd propiamente no se modificó a los 60 días de tratamiento, por lo que se demuestra que la dosis de 5 mg diarios de alendronato sódico en pacientes con osteopenia es menos efectivo que en pacientes con osteoporosis.

La situación presentada en este trabajo es parecida a la del estudio de Cummings y colaboradores en el año de 1996, donde demostró que el alendronato es eficaz solo con densitometría mineral ósea baja (-2.5 DE), cuando el daño es más severo. Estos datos ponen en duda la relación costo-beneficio del tratamiento de mujeres en estadios más tempranos de la enfermedad, cuando no han desarrollado la osteoporosis. Otros resultados de esta misma investigación mostraron que los valores de Dpd aumentan conforme se incrementa la edad y disminuyen cuando aumenta el peso.¹⁷

En conclusión, el tratamiento de osteoporosis con 10 mg diarios de alendronato sódico es efectivo, ya que a los 60 días de iniciado los niveles de Dpd disminuyeron significativamente. En osteopenia la dosis de 5 mg diarios des-

Cuadro I

Características de los grupos experimentales y resultados de desoxipiridinolina antes y después del tratamiento

Grupo	Osteoporosis I	Osteopenia IIA	Osteopenia IIB	Sano IIIA	Sano IIIB
n	18	22	12	32	10
Edad (años)	58	60	49	46	45
DMO (DE)	-2.86	-1.45	-1.45	-0.1304	-0.1304
Tratamiento	Alendronato 10 mg/24 h	Alendronato 5 mg/24 h	TRH	Cambio de hábitos	Dieta TRH
Dpd antes Tx*	18.7	13.0364	10.2183	8.37	12.9
Dpd después Tx*	10.9	12.8	9.4	9.86	10.6
<i>p</i>	0.001	0.959	0.923	0.050	0.705

t de Student, *Valor obtenido de dividir Dpd en nmol/creatinina en mmol, Dpd = desoxipiridinolina, DMO = densitometría mineral ósea, DE = desviación estándar, Tx = tratamiento, THR = tratamiento de reemplazo hormonal

Bella Herlinda Solís-Cabrera et al.
Osteoporosis y deoxipiridinolina urinaria

pués de 60 días no produjo cambios significativos en Dpd. El reemplazo hormonal en pacientes normales y con osteopenia no produjo cambios en los niveles de Dpd después de 60 días.

Agradecimientos

A los laboratorios Corne y Metra Biosystems, por la donación de reactivos.

Referencias

1. Baluja CL, Brey Montoto CA, Baluja Conde IB. Marcadores bioquímicos asociados a la osteoporosis. *Bioquímica* 1998;23(1):788-793.
2. Silverman SL, Madison RE. Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians and Blacks: California Hospital Discharge Data. *Am J Public Health* 1988;78(11):1482-1483.
3. Murillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F, et al. Osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67(5):227-233.
4. Morris HA, Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Nordin BE. The reproducibility of bone-related biochemical variables in post-menopausal women. *Ann Clin Biochem* 1990;27(PT 6):562-568.
5. Fleish H. Bone and mineral metabolism. En: Rubens RD, editor. *Bisphosphonates in metastatic bone disease*. Carnforth, England: Parthenon Publishing Group; 1995. p. 30.
6. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996;17(4):333-368.
7. Ohishi T, Takahashi M, Kushida K, Yamazaki K, Hoshino H, Kitazawa A, et al. Urinary collagen cross-links reflect further bone loss of femoral neck in osteoporotic patients undergoing vitamin D therapy. *Endocr Res* 1998;24(2):259-267.
8. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):570-578.
9. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiehl D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging Clin Exp Res* 2000;12(1):1-12.
10. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud K. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99(2):144-152.
11. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson K, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium, supplementation, and hormone-replacement therapy. *New Engl J Med* 1991;325(17):1189-1195.
12. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1693-1700.
13. Ogawa T, Ono T, Tsuda M, Kawanishi Y. A novel fluor in insoluble collagen: a cross-linking moiety in collagen molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;107(4):1252-1257.
14. Robins S, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MA. Direct enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific markers for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res* 1994;9(10):1643-1649.
15. Robins S, Duncan A, Wilson N, Evans BJ. Standardization of pyridinium cross-links, pyridinoline and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem* 1996;42(10):1621-1626.
16. Orozco J, Morales G, Elizondo J. Estudio multicéntrico prevalencia de osteoporosis en México. 1995
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-1541.
18. Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen J, Gineyst E, Christiansen C, Delemas P. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(2):367-373.
19. Harris S, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JN, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1399-1406.