

Osteoporosis

Definición e importancia del tema

Coordinadores:
Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad crónica, prevenible, frecuente, que afecta aproximadamente de 150 a 200 millones de personas en el mundo⁽¹⁾.

Reúne ciertas características que hacen de ella un problema de particular importancia, desde la definición de la misma, su forma de estudio y el frecuente subdiagnóstico, lo cual podría explicarse por ser una enfermedad asintomática manifestándose por su complicación: la fractura, pero incluso ante la presencia de una fractura osteoporótica sigue siendo subdiagnosticada y subtratada⁽¹⁾.

Existen múltiples definiciones las cuales son complementarias.

Se trata de un trastorno sistémico esquelético caracterizado por la disminución de la masa ósea y alteración en la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad para la fractura^(1,2).

La OMS en 1994 estableció definiciones basadas en mediciones de la masa ósea en columna lumbar, cadera y antebrazo de mujeres posmenopáusicas de raza blanca.

Para ello es necesario definir ciertos conceptos operativos:

- T score: se refiere al valor de DMO comparado con valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar.
- Z score: expresa la masa ósea en desviaciones estándar en comparación a la esperada para igual edad y sexo.
- Se considera una masa ósea normal valores de DMO superiores a -1 desviaciones estándar (DE) con relación a la medida en adultos jóvenes (T score > -1), osteopenia valores de DMO de entre -1 y -2,5 DE (T score entre -1 y -2,5), osteoporosis valores inferiores a -2.5 DE, OP establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad⁽⁴⁾.
- Según el Consenso del National Institute of Health es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone al aumento del riesgo de fracturas⁽³⁾. La resistencia ósea refleja la integración de la densidad y calidad ósea.
- La densidad ósea está determinada por los valores máximos de masa ósea y la magnitud de su pérdida. La calidad ósea depende de la arquitectura, recambio óseo, acumulación de microlesiones y la mineralización⁽³⁾.

En algunos estudios se ha comprobado que 95% de los pacientes que presentaban una fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de OP y aun a pesar de presentar

la complicación mayor de esta enfermedad, en un alto porcentaje de los casos éstos pacientes siguen sin recibir tratamiento⁽²⁾.

Incluso en los casos de recibirlo, actualmente ninguno de los hasta ahora existentes reducen en 100% el riesgo de fractura, estimándose que lo reducirían entre 40 y 65% empleando la medicación de manera continua durante 3 a 5 años⁽³⁾.

Todo esto se ve agravado por la escasa adherencia a los tratamientos existentes, ya en el primer año el porcentaje de abandono se encuentra entre el 30 a 50%⁽³⁾.

Los factores que explicarían esto son diversos siendo algunos vinculados al propio tratamiento tanto del fármaco en si (eficacia y efectos secundarios), como de la pauta de administración.⁽³⁾

La principal importancia de la OP se vincula al el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica, el cual oscila entre 40 y 50% en mujeres y de 13 a 22% en varones⁽⁴⁾.

El impacto de la misma está dada por su alta morbilidad determinada por el dolor, el alto consumo de analgésicos, reposo prolongado y sus complicaciones, deterioro de la calidad de vida, necesidad de institucionalización y de cuidados por terceros, además de la mortalidad en casos de fractura de cadera y el altísimo costo sociosanitario por internación⁽⁴⁾.

El 25% de las fracturas vertebrales y prácticamente la totalidad de las fracturas de cadera requieren de hospitalización. Al año de una fractura de cadera aproximadamente 30% de los pacientes ha fallecido; incrementándose hasta 40% al seguimiento a los 2 años^(3,5).

Por tanto se trata de una enfermedad subdiagnosticada, incluso ante su complicación mayor, subestimada en cuanto a la morbimortalidad que genera, subtratada y con una escasa adherencia a los tratamientos actuales. Puede ser además, como será más adelante analizado, parte de las repercusiones de enfermedades sistémicas y drogas con las cuales frecuentemente asiste el médico internista, por lo cual son fundamentales su conocimiento y manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Pino Montes J. Osteoporosis. Concepto e importancia. Cuadro clínico. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 4):S15-S20.
2. Castel H, Bonnet DY, Shef M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low impact fractures. Osteopors Int

2001;12:7559-64.

3. Gómez de Tejada Romero MJ. La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(Supl 4):S10-S14.
4. Cumming JR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
5. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993;2:41-4.

Reseña anatómo-fisiológica del hueso/metabolismo fosfocálcico

Dr. Federico Rivero

Residente de Medicina Interna. Clínica Médica 1. Hospital Maciel. UdelaR.

Dr. Alejandro Fernandez

Asistente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. UdelaR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta Clínica Médica 1. Hospital Maciel. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Además de constituir el centro del aparato locomotor y ser el eje biomecánico del cuerpo, el hueso cumple funciones de reservorio y regulación de iones como el calcio, el fósforo y el magnesio, ayudando a mantener un constante y activo equilibrio de ellos.

Para una correcta comprensión de la enfermedad osteoporótica, y en vistas a una actualización de los últimos avances en esta patología, se vuelve necesario el repaso de estos elementos.

ESTRUCTURA ÓSEA

El hueso cumple básicamente 4 funciones en el organismo:

1. Biomecánica: función de soporte e inserción de músculos y ligamentos.
2. Protección de Órganos Vitales.
3. Metabólica: Reserva y regulación iónica.
4. Contención de otros tejidos como Médula Ósea y Cartílago.

Arquitectura tisular

En el tejido óseo, sus componentes pueden adoptar diferentes grados de organización de acuerdo a su localización y función.

Del punto de vista tridimensional, la estructura ósea varía en 2 tipos de tejidos, que se encuentran en mayor o menor medida dependiendo de la ubicación del hueso y su funcionalidad.

Por un lado, el **Hueso Compacto**, constituye la parte externa del hueso y predomina en el esqueleto apendicular; formado por osteonas longitudinales con un conducto central y comunicantes, existiendo redes de osteocitos intercomunicados en los diferentes planos de él. Aporta resistencia a la Flexión y a la Torsión.

Por otro lado, el **Hueso Esponjoso**, es un entramado de trabéculas finas calcificadas que ocupan parcial o totalmente el interior del hueso, formado por espículas óseas que acompañan las líneas de fuerza, aporta resistencia a las fuerzas de

Compresión y Tensión, y predomina en el esqueleto axial. ⁽¹⁾

METABOLISMO DE CALCIO, FOSFATO Y MAGNESIO

El hueso es el mayor depósito de estos iones en el organismo, lo que traducido a porcentajes es 99% del Calcio, 85% del Fosfato y 66% del Magnesio.

Los principales órganos reguladores de la homeostasis mineral son el *intestino*, el *riñón* y el *hueso*, los cuales, a través de la acción de hormonas como la *Vitamina D3 (Calcitriol)*, la *Hormona Paratiroidea (PTH)* y la *Calcitonina*, modulan la absorción, eliminación y depósito de los iones mencionados. ⁽²⁾

CALCIO

El calcio se encuentra casi en su totalidad en fase mineral en el hueso a forma de Cristales de Hidroxiapatita. El resto del calcio (alrededor de 1%) se halla en forma iónica en el líquido extracelular y en el medio intracelular.

Dado que la concentración del calcio en el medio intracelular es 1.000 veces menor que en el LEC, su entrada y salida de la célula debe ser regulada por hormonas a través de bombas de membrana.

La concentración plasmática de calcio es uno de los parámetros fisiológicos mejor regulados del organismo; esto se debe a su participación en múltiples procesos biológicos.

A nivel plasmático, 10% va ligado a aniones (sulfatos, fosfatos, lactatos, citratos) y 40% va ligado a la albúmina e inmunoglobulinas. Esto último cobra relevancia, al punto que la *calcemia* debe ser corregida ante descensos de la albúmina.

La calcemia puede sufrir variaciones ante cambios de pH; en situaciones de acidosis se produce hipercalcemia por la unión de H⁺ a proteínas, lo que desplaza calcio iónico a la circulación; en alcalosis se tiende a la hipocalcemia.

Homeostasis del Calcio

La homeostasis del Calcio se basa en mecanismos de regulación rápidos y lentos.

Los *mecanismos rápidos*, son fundamentalmente la unión del calcio iónico a Proteínas Tamponadoras y la liberación ósea de calcio.

Los *mecanismos lentos* son los llevados a cabo por las hormonas.

El principal factor regulador de la calcemia es la *Parathormona (PTH)*; segregada por las paratiroides ante descensos de la calcemia; el *Receptor Sensor de Calcio (CaSR)* detecta la hipocalcemia y estimula la secreción de PTH, que actúa por 3 mecanismos:

1. Estimulación de resorción ósea osteoclástica
2. Promoción de producción de vitamina D3
3. Aumento de reabsorción tubular renal activa

A su vez, la producción de Vitamina D3 estimula directamente la absorción intestinal de calcio y también actúa sobre su reabsorción a nivel renal.

El aumento de la calcemia suprime la señalización de los CaSR y por tanto la secreción de PTH.

En cuanto a los tiempos de acción de la PTH, la regulación a nivel renal y óseo se produce de forma inmediata, y su efecto intestinal mediado por Vitamina D3 es máximo a las 24-48hs.

La Calcitonina completa el trípede hormonal, secretada por células parafoliculares de la glándula tiroides; con receptores en osteoclastos, nefrona, sistema nervioso central, células linfáticas y tumorales. El principal papel es evitar el exceso plasmático de calcio, inhibiendo la actividad y número

de osteoclastos, frenando por tanto la resorción ósea.

Como se ha visto, los 3 puntos de regulación homeostática son: la absorción intestinal, la excreción urinaria, y la formación/resorción ósea.

Hueso

Su papel en la homeostasis es ser fuente de calcio para compensaciones rápidas en circunstancias de hipocalcemia.

Intestino

La ingesta diaria promedio de Calcio es de 200-1.500 mg. Existe un equilibrio negativo, cuando la absorción del calcio es < a 200 mg/día. La absorción es óptima en la medida que el pH gástrico se mantenga ácido.

Los sitios de absorción intestinal son:

- 90% en Duodeno y Yeyuno: mediante transporte activo, en circunstancias de bajo consumo cálcico.
- 10% en Íleon: mediante transporte pasivo, en circunstancias de alto consumo.

El transporte pasivo depende de la concentración de Calcio intraluminal, por lo que un aumento del contenido de calcio en la dieta, aumenta la absorción pasiva del mismo.

El transporte activo es el promovido por el calcitriol y se da a través de canales transportadores Vitamina D3 dependientes.

Riñón

Del total del calcio filtrado diariamente a nivel renal, 98% se reabsorbe y sólo un 2% pasa a la orina y se excreta.

A grosso modo, la proporción es que se elimina a nivel renal igual cantidad que la absorbida por el intestino.

El sector de mayor regulación de la excreción es el *túbulo contorneado distal*; aquí, la paratohormona regula los pasos de transporte transcelular del calcio y actúa disminuyendo la filtración y aumentando la reabsorción tubular. También se promueve la reabsorción cálcica en el túbulo distal.

Se produce un *aumento de la reabsorción tubular de Calcio con: hipocalcemia; alcalosis metabólica; consumo de tiazidas; administración de fosfato; depleción del volumen extracelular.*

Disminuyen la reabsorción tubular de calcio: la Hipercalcemia; diuréticos de asa; acidosis metabólica; aumentos en el volumen extracelular.

FOSFATO

El Fósforo es un mineral que no existe libre en el metabolismo sino que se encuentra bajo forma de sales de fosfato. Ochenta y cinco por ciento se encuentra en el hueso como uno de sus principales constituyentes bajo forma de cristales. Quince por ciento restante se encuentra en el espacio intracelular y un mínimo en el líquido extracelular.

La escasa diferencia de concentración de fosfato entre los espacios intra y extracelular hace que los mecanismos de regulación de éste sean menos estrechos que para el calcio.

Homeostasis del fósforo

Los principales mecanismos de regulación se basan en el balance entre las ingestas y las pérdidas a nivel renal.

Ante un aumento de la fosfatemia, se estimula la secreción de PTH para estimular su excreción renal y, a su vez, disminuye la síntesis de Calcitriol, por lo que disminuye su absorción intestinal y renal. Normalmente 65% del fósforo ingerido se absorbe en el intestino delgado; la acción de la vitamina D3 radica en la estimulación del transporte activo contra gradiente, lo que eleva la tasa de absorción a 90%.

La absorción intestinal del fósforo se encuentra acoplada a la del calcio, tanto de manera activa como pasiva, por lo que, si disminuye el transporte activo de calcio, también sucede lo mismo con el de fósforo. Una reducción en la absorción intestinal puede deberse a una enfermedad difusa del intestino delgado, o a la formación de quelatos con cationes, como el calcio o el aluminio.

A nivel renal, se reabsorbe de forma activa y saturable 85% del fosfato; el resto es excretado. El principal regulador de la eliminación renal de fosfato es la PTH, que inhibe su reabsorción tubular estimulando la fosfatemia. Independiente la PTH, la fosfatemia es dependiente de la dieta, por lo que, si disminuye la ingesta de fosfato, disminuye la fosfatemia.

A pesar de que el hueso es el principal depósito de fosfato del organismo, su función como reserva es menos relevante que para el calcio, dado que la biodisponibilidad del fosfato en la dieta es mucho mayor. Es necesaria una correcta concentración de fosfato en sangre para una correcta mineralización ósea.

MAGNESIO

La concentración normal de magnesio en el líquido extracelular es fundamental para la correcta actividad neuromuscular. El magnesio interviene en el transporte de calcio y otros iones a nivel de la membrana celular, por lo que su déficit provoca trastornos de excitabilidad a nivel de tejidos como el neuronal, el muscular y el miocardio específico.

Homeostasis del Magnesio

Del total de magnesio corporal, 55% se encuentra en forma iónica, 30% unido a proteínas, solo 1% libre en plasma y el resto unido con aniones.

La forma iónica es la biológicamente activa, al igual que para el calcio. En el tejido óseo mineralizado se encuentra 66%, y 33% restante a nivel intracelular.

El *riñón* es el principal regulador de los niveles de magnesio. Su reabsorción a este nivel varía en relación a los cambios de la magnesemia, lo cual constituye el principal regulador fisiológico para su excreción. No hay hormonas que regulen la excreción renal de magnesio y su reserva ósea. A nivel intestinal, y sobre todo a nivel de yeyuno e íleon, se absorbe 30-40% del ingerido; dicha absorción no guarda relación con la acción de la vitamina D3.

REGULACIÓN LOCAL Y SISTÉMICA DEL METABOLISMO ÓSEO

A nivel sistémico, la tríada formada por el intestino, el riñón y el hueso, en conjunto con un variado grupo de factores reguladores hormonales, forman un sistema integrado de colaboración en el balance del metabolismo fosfocálcico.

A nivel local, se lleva a cabo el proceso denominado de *remodelado óseo*, el cual es imprescindible para mantener una correcta estructura ósea a lo largo de la vida. De esta forma, se sustituye el tejido envejecido o lesionado, se adapta a las diferentes necesidades biomecánicas y se contribuye a la homeostasis mineral. Este proceso, es regulado por diversos factores locales que son sintetizados por células óseas, del microambiente medular y del sistema inmune. A su vez, en su control intervienen factores sistémicos y hormonales y elementos de la matriz ósea liberados durante la resorción. ⁽³⁾

Regulación del Microambiente Óseo

Numerosas sustancias ejercen efectos sobre el crecimiento y los procesos de remodelado óseo a nivel local.

Cada ciclo de remodelado consta de 4 fases, que son reguladas en más y en menos por citoquinas y factores de crecimiento; se cree éstas actúan en un sistema “embudo”, por el cual toda la cascada enzimática confluye en la estimulación o inhibición de la maduración de los precursores de las células osteoclasticas mediante el sistema RANK-ligando/RANK/Osteoprotegerina⁽³⁾.

Tanto el RANK-ligando, el RANK y la Osteoprotegerina, pertenecen al grupo de proteínas relacionadas con el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) y juegan un papel fundamental en el control de la resorción ósea.

- **RANK-L**: Proteína expresada en la superficie de los *Osteoblastos* que activa la diferenciación y maduración de los osteoclastos al unirse con la proteína RANK, estimulando la actividad resorptiva. También se encuentra en células como fibroblastos, linfocitos T y células estromales.
- **RANK**: Proteína expresada en la superficie de los *Precursores Osteoclasticos*, que provoca la activación y translocación de genes implicados en la osteoclastogénesis.
- **Osteoprotegerina (OPG)**: Receptor “señuelo” producido por osteoblastos, células estromales, células endoteliales, Linfocitos B y células dendríticas, que impide la unión RANK-L/RANK, inhibiendo así la diferenciación osteoclastica y la resorción ósea.

De esta forma, los diferentes factores reguladores ejercen su efecto sobre la expresión de RANK-L y/o la Osteoprotegerina, influyendo en más o en menos sobre la resorción.

Dentro del grupo de factores reguladores locales, se destacan: IL1, IL4, IL6, IL17, TNF- α , INF, etc.

Fases del remodelado óseo

El remodelado óseo se produce de forma dinámica y en ciclos que constan de 4 fases: *Activación*, *Resorción*, *Inversión* y *Formación*. Puede ser iniciado por estímulos mecánicos, microfracturas, cambios hormonales (Paratohormona, calcitriol), o factores locales como IL1, IL6, TNF- α , y Prostaglandinas.⁽⁴⁾

1. **Activación**: Se produce por un lado, la preparación de la zona de remodelación mediante secreción de colagenasas por las células de revestimiento. Por otro lado, la diferenciación de las Células Estromales pluripotenciales a Preosteoclastos, quienes son atraídas al sitio por factores quimiotácticos, provocándose el contacto RANK-L/RANK entre éstas y los Osteoblastos, desencadenándose el proceso de Osteoclastogénesis. Los Estrógenos y la OPG, son capaces de inhibir la osteoclastogénesis.
2. **Resorción**: Inicia con la unión del Osteoclasto mediante integrinas a la zona de resorción, luego continúa con la polarización celular con la formación del Borde en Cepillo. Se produce el Sellado, la digestión de la matriz mediante reducción del pH y enzimas proteolíticas y la formación la Laguna de Howship. Esta etapa dura alrededor de 10 días y culmina con la apoptosis del Osteoclasto.
3. **Inversión**: Limpieza de detritus por células mononucleares que además envían señales de activación osteoblástica y preparan la superficie para la osificación.
4. **Formación**: Se produce por parte de los Osteoblastos, la reposición de la matriz ósea y la mineralización de la misma, adoptando formas trabeculares o concéntricas, dependiendo si el hueso es cortical o trabecular. Dura unos 3 meses.

Regulación sistémica del metabolismo óseo

A nivel sistémico, como se ha explicado anteriormente,

el metabolismo fosfocálcico está regulado por hormonas con funciones específicas sobre el mismo como son la *Paratohormona*, la *Calcitonina* y la *Vitamina D3*, e influido por otras como las *hormonas sexuales*, *Tiroideas* y la *hormona de crecimiento*, que juegan un papel importante en el grado de densidad ósea y en la patología osteoporótica^(5,6).

Las hormonas sexuales, estrógenos y andrógenos, influyen en la modelación ósea, hecho constatable con el dimorfismo sexual que manifiesta el esqueleto en los dos sexos. Los *estrógenos* disminuyen la diferenciación de las células precursoras a Osteoclastos, inhiben la producción de RANK-L y estimulan la producción de OPG, por lo que en conjunto reducen número y actividad osteoclastica.

Los *andrógenos* aumentan la formación ósea y el crecimiento longitudinal, actuando fundamentalmente a nivel periférico vía aromatización mediante su transformación a estrógenos.

En resumen, el *déficit estrogénico* como se ve en edades avanzadas de la vida y en la post menopausia, causa un incremento en la actividad osteoclastica, de la resorción ósea y es la principal causa de Osteoporosis involutiva.

Las *hormonas tiroideas* son relevantes en el crecimiento, mineralización y remodelado del hueso adulto. Provocan un aumento del remodelado óseo en situaciones de Hipertiroidismo, con pérdidas significativas de densidad ósea y aumento del riesgo de fracturas. Además y de forma secundaria, en estados de hipertiroidismo, existe un balance negativo de calcio a pesar de ingestas adecuadas, por disminución de la absorción intestinal y aumento de las pérdidas por la piel y el riñón.

La *hormona de crecimiento*, tiene una función anabólica de adquisición de masa ósea durante el crecimiento y su mantención en la vida adulta.

En casos de consumo de corticoides, se produce una inhibición de secreción de hormona de crecimiento y una resistencia a la acción de la misma sobre el osteoblasto.

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

Conceptos generales

El complejo trastorno que llamamos osteoporosis cuenta con una amplia gama de factores patogénicos diferentes, que a su vez pueden cambiar con el tiempo, cambiando así su fisiopatología.

Los elementos que la distinguen de otras entidades que cursan con baja masa ósea, incluyen la presencia de una concentración normal de calcio y fósforo en sangre, y una alteración de la microarquitectura ósea, consistente con un patrón morfológico de pérdida de hueso trabecular y aumento de la porosidad cortical sin cambios en la mineralización de la misma.

La alteración microarquitectural, responde a un desequilibrio en el proceso de remodelado óseo, con mayor peso en la etapa resorción ósea sobre la de formación. Este proceso, está determinado genéticamente, y a su vez influido por sustancias de acción autócrina y parácrina (citoquinas y factores de crecimiento), sistémica (hormonas), y por factores ambientales relacionados con el estilo de vida; estos últimos, pueden tener un efecto sustancial en la incidencia de fracturas por fragilidad a lo largo de la vida y sobre todo en la postmenopausia y la senectud⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuentes Boquete IM. Estructura del Hueso. Anatomía y Fisiología del Hueso. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L.

- Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;1-9.
- Ojeda Bruno S. Metabolismo del calcio, del fósforo y del magnesio. Anatomía y Fisiología del Hueso. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L. Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;11-17.
 - Fiter Aresté J. Factores locales reguladores del metabolismo óseo. Anatomía y Fisiología del Hueso. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L. Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;27-33.
 - De la Mata Llord J. Remodelado óseo. Anatomía y Fisiología del Hueso. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L. Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;19-25.
 - Pérez Sandoval T. Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo. Hormonas Sexuales Anatomía y Fisiología del Hueso. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L. Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;51-55.
 - Beltrán Audera Ch. Factores sistémicos reguladores del metabolismo óseo. Otras Hormonas. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L. Manual de Enfermedades Oseas. Sociedad Española de Reumatología. 2ª ed. Madrid: Panamericana 2010;57-59.
 - Lawrence G Raisz, MD. Pathogenesis of osteoporosis. UpToDate. January 2011.

Osteoporosis - Clasificación

Dr. Alejandro Fernández

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

Según la causa productora de lo OP se definen dos grandes grupos:

- Osteoporosis primaria o involutiva
- Osteoporosis secundaria

OSTEOPOROSIS PRIMARIA

Es el grupo más frecuente, se subdivide en:

- *Tipo I o posmenopáusica*: se produce en la mujer con el cese de la actividad ovárica y pérdida de hueso acelerada a predominio del hueso trabecular siendo típicas las fracturas vertebrales y de la extremidad distal del antebrazo.
- *Tipo II o senil*: se produce en ambos sexos, en edades más avanzadas, consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que tiene lugar con el transcurso de los años. Afecta tanto al hueso trabecular como cortical, siendo característica la fractura de cadera, además de la pelvis, húmero proximal y vértebras.⁽¹⁾

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Es causada por patologías o medicaciones, distintas a la pérdida ósea explicable por la etapa posmenopáusica o el envejecimiento.⁽²⁾

Las posibles etiologías de OP secundarias son diversas (Tabla II) lo cual refleja todas las interacciones e influencias que recibe el tejido óseo.

A continuación se desarrollarán la OP inducida por corti-

coides y por hormonas tiroideas dada la frecuente asistencia de pacientes con dichos tratamientos en la consulta del médico general de familia e internista.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES (GC)

Representa la segunda causa de OP luego de la posmenopáusica y es la causa más frecuente de OP secundaria.⁽³⁻⁷⁾

A pesar de sus reconocidos efectos osteopenizantes, menos del 14% de los pacientes en corticoterapia recibe profilaxis de OP.⁽⁶⁾

Se estima que 1/3 de los pacientes tratados con GC sufrirán fracturas al año de tratamiento y en un 50% en algún momento de su evolución.^(3,8)

El riesgo de fractura producida por glucocorticoides dependerá de: la DMO al inicio del tratamiento, dosis diaria y acumulada y enfermedad subyacente que motivó inicio de tratamiento corticoideo.⁽³⁾

Etiopatogenia

Los glucocorticoides determinan OP de manera multifactorial, tanto por efectos sistémicos como a nivel local óseo.⁽⁹⁾

Tiene un efecto directo a nivel de los osteoblastos aumentando su apoptosis, reducción de su número y función con la consiguiente disminución de la formación ósea.⁽⁹⁾

A nivel de los osteocitos también aumenta su apoptosis con una disminución de la reparación del daño microóseo. En los osteoclastos aumenta los mismos, acción mediada por los osteoblastos a través de un incremento del cociente RANKL/OPG.⁽⁹⁾

Por tanto la OP inducida por corticoides ocurre en dos fases una inicial, rápida con aumento de la resorción ósea mediada por la acción sobre el sistema RANK/OPG y otra fase más lenta y progresiva donde predomina la menor formación ósea.

A nivel sistémico inhiben la absorción intestinal de calcio, también llevan a un aumento de la calciuria por diferentes mecanismos.

Determinan una menor producción de hormonas sexuales y pueden llevar al desarrollo de miopatía con el consiguiente mayor riesgo de caídas.⁽⁹⁾

La pérdida de DMO es rápida principalmente durante el primer año de tratamiento, principalmente durante los primeros 3 a 6 meses, incluso a bajas dosis, pareciendo no haber dosis seguras, siendo el hueso trabecular el más afectado.^(1,10)

Los GC no solo disminuirían la DMO, sino que influirían en otros aspectos no cuantitativos de la calidad ósea dado que cuando se analiza la incidencia de fractura vertebral según el T-score en columna lumbar y cadera los individuos tratados con GC parecen tener mayor riesgo de fractura con cualquier grado de DMO que controles no tratados con GC.⁽⁹⁻¹¹⁾

De todas formas la mayoría de las guías recomiendan establecer el riesgo de fractura mediante la realización de densitometría de columna y cadera a todos los pacientes que han sido tratados con corticoterapia crónica (5-7,5 mg día) o van ha comenzarla con una duración probable mayor a 3 meses.⁽⁹⁾

Por tanto umbral de intervención se ha de situar por encima de la puntuación T de la OP posmenopáusica.^(3,6) Se aceptan 2 valores: un T score igual o menor a -1,5 desvíos estándar (DE) en columna lumbar y/o cuello de fémur para el *Royal College of Physician of London* y menor o igual a -1.0 DE para la *American College of Rheumatology*.^(12,13)

La DMO debe ser considerada un factor de riesgo de fractura pero no el único, en la decisión terapéutica ya que pacientes de alto riesgo clínico podrían comenzar la terapéutica sin medición de la DMO.⁽⁹⁾

Se recomienda iniciar medidas preventivas en pacientes con dosis equivalentes de prednisona de 5 mg/día durante 3 o más meses.^(1,9)

Los glucocorticoides inhalados pueden asociarse a una disminución leve de la masa ósea y en cuanto al riesgo de fractura los distintos estudios dan resultados contradictorios posiblemente debido a los efectos de la enfermedad subyacentes, diferencias en la potencias y dosis de los corticoides empleados y al uso intermitente de corticoides orales.⁽⁹⁾

Algunos autores señalan que las dosis menores de 400 ug/día de dipropionato de beclometasona, o equivalente, no presentan efectos adversos relevantes y por encima de 800 ug/día pueden determinar cambios en la DMO.⁽¹⁵⁾

Tratamiento

Se recomienda tratamiento antiosteoporótico en:

- pacientes que reciben tratamiento crónico con GC a dosis mayores a 5-7,5 mg/día de prednisona (o su dosis equivalente) que asocien: historia de fracturas o factores de riesgo elevado de desarrollar OP.^(1,9)
- en pacientes con bajo riesgo clínico de OP pero T score < -1.5 por densitometría
- en pacientes con bajo riesgo clínico y T score > -1.5 se recomienda monitorizar con densitometría o iniciar tratamiento si hay una disminución de la DMO vertebral de al menos un 3 al 4% luego de 1 año de recibir el tratamiento con corticoides.^(1,9)

Considerar el tratamiento con tiazidas (25 mg/día) si se constata hipercalciuria.⁽³⁾

Medidas generales: emplear la mínima dosis de GC posible, realizar ejercicio físico, restricción sódica.⁽⁹⁾

Suplementos de calcio y de vitamina D. Los bifosfonatos ha demostrado ser eficaces en la prevención y tratamiento de la OP inducida por GC, disminuyendo la incidencia de fracturas vertebrales.⁽⁹⁾

Hay estudios que sugieren que el uso de análogos a la paratohormona (teriparatide) posé mayor eficacia que alendronato y risedronato en disminuir el riesgo de fracturas vertebrales así como una mayor DMO en pacientes que recibían corticoides orales.^(16,18)

Actualmente estaría indicada en casos de OP grave, en pacientes con múltiples fracturas o descensos extremos de la DMO. Son una segunda línea de tratamiento cuando no pueden emplearse bifosfonatos o cuando los resultados clínicos no hayan sido los esperados.⁽⁶⁾

OSTEOPOROSIS Y HORMONAS TIROIDEAS

Para analizar la asociación con el metabolismo óseo se deben distinguir las siguientes situaciones: hipertiroidismo manifiesto, hipertiroidismo subclínico y el tratamiento con hormonas tiroideas.

Hipertiroidismo manifiesto

Se asocia a un remodelado óseo acelerado, reducción de la densidad mineral ósea (DMO), osteoporosis y a un aumento de la tasa de fracturas.

El mecanismo patogénico se basa en el incremento tanto del número como de la velocidad de recambio de las unidades de recambio óseo. Con un desacoplamiento entre la reabsorción y formación ósea con el resultado neto de la pérdida de hueso mineralizado.⁽¹⁹⁾

Tabla II. Causas de OP secundaria.

Enfermedades endocrinológicas
-Estados hipogonadales: Trastornos de la conducta alimentaria Amenorrea de las atletas Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Menopausia precoz Síndrome de Turner o Klinefelter
-Patologías endócrinas Acromegalia Insuficiencia suprarrenal Enfermedad de Cushing Diabetes mellitus 1 Hiperparatiroidismo primario y secundario Hipertiroidismo
Enfermedades gastrointestinales
Enfermedad celíaca Gastrectomizados Enfermedad inflamatoria intestinal Cirrosis biliar primaria Enfermedad hepática crónica Insuficiencia pancreática exógena
Trastornos genéticos
Hemocromatosis Osteogénesis imperfecta Síndrome de Marfan Porfirias
Enfermedades hematológicas
Mieloma múltiple Leucemias y linfomas Anemia perniciosa Mastocitosis sistémica
Enfermedades reumáticas
Artritis reumatoidea Espondilitis anquilosante
Transplante de órganos
Transplante de progenitores Hematopoyéticos Transplante de órganos sólidos
Drogas
Anticoagulantes: heparina, warfarina Anticomociales Ciclosporina y tacrolimus Drogas citotóxicas Glucocorticoides y ACTH Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas Metrotexate
Misceláneas
Alcoholismo Amiloidosis Sarcoidosis Fibrosis quística Hipercalciuria idiopática Nutrición parenteral Insuficiencia cardíaca congestiva Enfisema pulmonar Insuficiencia renal severa. Esclerosis múltiple

El grado de reducción de la DMO en la mayoría de los estudios en pacientes hipertiroides oscila entre el 10 al 20%.

La reversibilidad de la pérdida ósea con el tratamiento del hipertiroidismo no está totalmente aclarada siendo variable el resultado en los diferentes estudios.^(19-22,25)

Se estiman que un 8% de pacientes con hipertiroidismo tienen enfermedad ósea sintomática, en todos los casos de sexo femenino y en la mayoría posmenopáusicas. En un 65% presentan dolor óseo intenso o evidencia de fracturas.⁽²⁴⁾

Los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo también se ven afectados.

La concentración sérica de la fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteoprotegerina se encuentran elevados y pueden permanecer elevados meses después del tratamiento.⁽²⁵⁾

Tratamiento

Además del tratamiento del hipertiroidismo se ha de realizar un adecuado aporte de calcio, vitamina D.

Se demostró que los pacientes que recibían bifosfonatos asociado al tratamiento del hipertiroidismo tenían mejores resultados que los pacientes que solo recibían tratamiento antitiroideo; pero el uso sistemático de bifosfonatos en éstos casos no está totalmente establecido siendo recomendado en general en casos de antecedentes de fractura por fragilidad, edad mayor a 65 años, T score menor o igual a -2.5.⁽²⁶⁾

Hipertiroidismo subclínico

A pesar de las controversias la tendencia más extendida es la de tratar el hipertiroidismo subclínico precozmente ya sea con antitiroideos o radio yodo, en pacientes posmenopáusicas con deficiencia de estrógenos, no está pautado el uso concomitante de bifosfonatos debiéndose valorar para cada paciente la presencia de otros factores de riesgo de OP y según resultado de densitometría ósea⁽¹⁹⁾.

Tratamiento crónico con hormona tiroidea

Puede tener dos objetivos: la supresión de los niveles de TSH en los carcinomas diferenciados de tiroides y el tratamiento sustitutivo en el hipotiroidismo primario autoinmune.

En éstos casos se considera mantener cierto grado de hipotiroidismo subclínico dado que la supresión de la TSH es el objetivo del tratamiento, pudiéndose emplear bifosfonatos concomitantes si bien no hay evidencia clínica suficiente⁽²⁷⁾.

En caso del tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea no se ha demostrado ningún efecto deletéreo sobre el hueso siempre y cuando no se encuentren suprimidos los niveles de TSH⁽²⁷⁾.

OSTEOPOROSIS Y DIABETES MELLITUS (DM)

La DM se asocia a un mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas por fragilidad. Los mecanismos patogénicos serían distintos para la DM 1 y para la DM2⁽²⁸⁾.

En el caso de la DM 1 presentan una disminución de la DMO, la cual se vincula fundamentalmente a un mal control metabólico crónico⁽²⁹⁾.

En pacientes con DM 2 la DMO se encuentra aumentada, por lo que se plantea que el mayor riesgo de fracturas se vincularía a alteraciones en la calidad ósea y al mayor riesgo de caídas en caso de complicaciones microvasculares⁽³⁰⁾.

No hay guías específicas para el manejo de la OP en pacientes con DM, por lo que se han de emplear las mismas medidas generales que en pacientes no diabéticos, con adecuado aporte de calcio y vitamina D, así como la prevención de caídas.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez Cano R, Pérez Temrano R. Osteoporosis: concepto. Clasificación. Fisiopatología. Clínica. Sosa Henríquez M. Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Cáp II:21-41.
- Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez JP. Osteoporosis secundarias. An Sist Sanit Navar.2003 Vol 26, Suplemento 3, 53-62.
- Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P, et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin 2011; 7(6):357-379.
- Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoid and osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:641.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid – induced osteoporosis : patogénesis and management. Ann Intern Med 1990; 112: 352.
- Sosa Henríquez M, Mirallave Pescador A, González Rodríguez G, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S. La osteoporosis inducida por corticoides. Rev Osteoporos Metab 2010;2(Supl 2):S32-S39.
- Walsh LJ, Wong CA, Prigle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and prevention of secondary osteoporosis: a cross sectorial study. BMJ 1996;313:344-6.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bielezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.
- Aguado Acin MO. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo? Reumatol Clin 2007;3 supl 1:3-8.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis osteoporosis Int 2003;13:777-87.
- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Choen S, Reid DM, Cooper C. Bone Density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003;48:3224-9.
- Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A, Perspectives on glucocorticoid induced osteoporosis. Bone 2004;593-598.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid induced osteoporosis, recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Arthritis and Rheum 2001;44:1496-1503.
- Solomon DH, Katz JN, Jacob JP y cols. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46:3136-42.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2001;16:581-8.
- Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. J Clin Invest 1998;102:1627-33.
- Sambrook PN. Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357(20):2084-6.
- Saag K, Zanchetta JR, Devogelaev JP, Adler R, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis & Rheumatism 2009;60(11):3346-55.
- Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martínez JP. Osteoporosis secundaria. An Sist Sanit Navar 2003, vol 26, supl 3:53-62.
- Nielsen HE, Mosekilde L, Charles P. Bone mineral content in hyperthyroid patients after combined medical and surgical treatment. Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol 1979;18:122.
- Linde J, Friis T. Osteoporosis in hyperthyroidism estimated by photon absorptiometry. Acta Endocrinol (Copenh) 1979;91:437.
- Franklin JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. N Engl J Med 1998;228:712-718.
- Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. En Aviolo LV. Krane SM. Eds Metabolic Bone Disease. San Diego:Academic Press 1998:531-544.
- Hanna FW, Pettit RJ, Ammari F, Evans WD, Sanderman D, Lazarus JH, Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. Clin Endocrinol 1998;48:229-234.
- Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, Et al. High serum osteoprote-

- gerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 2004;35:785.
26. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, et al. Effects of alendronato on bone loss in pre-and postmenopausal hyperthyroid women treated with metimazole. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:343.
 27. Ade E, Sun L, Mechanick J, Iqbal J, Yamoah K, Baliram R, et al. Bone loss in thyroid disease: role of low TSH and high thyroid hormone. *Ann NY Acad Sci* 2007;116:383-91.
 28. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495-505.
 29. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobng H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*.2007;22:1317-28.
 30. Reyes García R, Rozas M, Muñoz Torres M. Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:47-54.

Osteoporosis en el hombre

Dr. Alejandro Fernández

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

Los hombres presentan una menor fragilidad ósea debido a diferentes factores, entre los cuales se citan: mayor tamaño de las estructuras óseas, mayor pico de masa ósea al final de la adolescencia, una pérdida ósea a lo largo de la vida más lenta y gradual, superior grosor de la cortical ósea por mayor aposición perióstica y una menor resorción endóstica que en las mujeres, menor perforación y desconexión trabecular.

Todo lo cual hace que la OP sea menos frecuente en el sexo masculino.

Pero no sólo en esto se diferencia la OP entre ambos sexos, sino en los mecanismos etopatogénicos involucrados y pronósticos que conlleva.

Para el diagnóstico de OP se recomiendan los mismos criterios densitométricos que en las mujeres⁽¹⁾.

La etiología de la OP es en la mayoría de los casos de causa secundaria a diferencia de la OP en el sexo femenino (60% versus 10% respectivamente)^(1,2).

Dentro de las OP secundaria predomina el hipogonadismo (10-20%), seguido de la corticoterapia crónica y el enlismo en general asociado a enfermedad hepática^(1,2).

Otras causas menos frecuentes de OP en el hombre son: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, enfermedad gastrointestinal, hipercalciuria idiopática, enfermedades malinas, inmovilización prolongada⁽²⁾.

HIPOGONADISMO

El hipogonadismo masculino es un síndrome que involucra la falla testicular en cuanto a la producción de andrógenos manteniéndose una espermatogénesis adecuada.⁽³⁾

Son múltiples las causas de éste síndrome, a continuación se hará referencia por su frecuencia al hipogonadismo de comienzo tardío (andropausia).

El hipogonadismo de comienzo tardío es un síndrome clínico y bioquímico asociado a la disminución progresiva de la testosterona con la edad, se ha comprobado una disminución en la función a nivel de todo el eje hipotálamo-hipofisogonadal.

Se han de asociar los siguientes tres elementos para su diagnóstico:

1. Síntomas compatibles con hipogonadismo masculino: disminución de: la libido, las erecciones y/o actividad sexual; puede acompañarse también de: irritabilidad, depresión, cambios en la composición corporal (menor masa magra y mayor grasa abdominal).
2. Niveles bajos de testosterona. Se ha de dosificar la testosterona total, con niveles inferiores a 2,0 ng/ml confirmando el diagnóstico.
3. Descartar otras causas de hipogonadismo tales como: trastornos del sistema nervioso central (craneofaringioma, tumores hipotalámicos, etc.), causas primarias (Síndrome de Klinefelter entre otros), fármacos y tóxicos (espirolactona, ketoconazol, fenitoína, ciclofosfamida, plomo, etc), enfermedades sistémicas (cirrosis hepática, hipercortisolismos, etc), apnea obstructiva del sueño.⁽³⁾

En general afecta a hombres en la sexta década de la vida. La deficiencia de testosterona se vincula a una mayor afectación del hueso trabecular determinando OP vertebral; la afectación del hueso cortical puede presentarse también ante una hipofunción testicular crónica⁽²⁾.

El déficit de andrógenos disminuye la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D, provocando una disminución en la absorción intestinal de calcio y provoca además una disminución en la formación ósea⁽²⁾.

Consumo de alcohol y OP

El consumo de alcohol se asocia al desarrollo de OP y a un mayor riesgo de fracturas⁽⁴⁾.

El alcohol tiene una actividad inhibitoria sobre los osteoblastos y disminuye la reabsorción tubular de calcio. Además se asocia a otros factores que contribuyen al desarrollo de OP, tales como la hepatopatía crónica, hipogonadismo y carencias nutricionales.

Está en discusión cual es la dosis mínima diaria capaz de producir pérdida ósea, hay acuerdo en que dosis superiores a 60 gr/día son suficientes para generar los efectos nocivos descritos⁽⁵⁾.

Además el consumo de alcohol se asocia a un mayor riesgo de caídas lo cual aumenta también el riesgo de fracturas⁽⁵⁾.

Morbimortalidad de la OP en el hombre

La mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es superior en hombres que en mujeres (10% frente al 4,7% respectivamente) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente al 28%)⁽⁶⁾.

También después de una fractura de bajo impacto el riesgo relativo de otra fractura es mayor en varones y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en varones (4,5%) que en mujeres (49,5%)⁽⁶⁻⁸⁾.

Tratamiento de la OP en el varón

A diferencia de la OP en la mujer existen pocos estudios concluyentes sobre resultados del tratamiento de la OP en el varón. La mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios en la masa ósea y no la prevalencia de fracturas⁽²⁾.

El tratamiento consiste en: reducir el consumo de sal y alcohol, evitar el tabaquismo, aporte de calcio, vitamina D e identificar causas secundarias.

De confirmarse la presencia de un hipogonadismo se ha de considerar el tratamiento con testosterona intramuscular, con la cual se ha de tener precaución en pacientes con hi-

perlasia prostática por el riesgo de cáncer prostático. Es-
taría contraindicado el aporte de testosterona en pacientes
con cáncer de próstata. No se recomienda en pacientes con
cardiopatía isquémica importante⁽²⁾.

A pesar del tratamiento con testosterona se ha de aso-
ciar bifosfonatos o teriparatide si el riesgo de fractura es muy
elevado a pesar de la sustitución androgénica⁽²⁾.

Los fármacos que han demostrado ser efectivos en la
OP masculina son: el risedronato, zoledronato y la parato-
hormona en casos de alto riesgo o de intolerancia a los bi-
fosfonatos.^(1,2)

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P, et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011; 7(6):357-379.
2. Díaz Curiel M, Moro Alvarez MJ. La osteoporosis en el varón. Tratamiento. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2(Supl 2):S24-S31.
3. Levalle O. Segundo Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas. Patología gonadal femenina y masculina. *Rev Arg Endoc Metab* 2007; 44(3):133-140
4. Felson DT, Kiel DP, Longcope C, Zhout L, et al. Alcohol consumption and hip fractures: The Framingham study. *Am JEpidemiol* 1988;128:1102-10
5. Romera M, Nolla JM. Osteoporosis. Ramos Casals M, García Carrasco M, Gómez de Salazar JR, Calvo Alen J, Front Franco J. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Madrid: Masson 2005;37:481-504
6. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés-Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. *Rev osteoporos Metab Miner* 2010;2(Supl 3):S5-S7.
7. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Centre JR. Mortality risk associated with low -trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*2009;301:513-21.
8. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217.

Screening de osteoporosis

Dra Virginia Rodríguez

Residente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Laura Piriz

Residente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra Mariana Mieres

Asistente Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Por lo expuesto anteriormente es fundamental analizar los estudios paraclínicos que posibiliten completar el diagnóstico, tomar decisiones terapéuticas y controlarlas.

Debido a que no existe un protocolo de cribado poblacional aceptado en forma universal para identificar a las personas con osteoporosis, se realiza una estrategia de búsqueda de casos basada en el antecedente de una o más fracturas, o la presencia de factores de riesgo clínicos significativos.

En algunos grupos poblacionales, como ancianos y mu-

eres posmenopáusicas, hay que mantener un alto grado de sospecha y realizar una búsqueda activa de factores de riesgo.

Actualmente en la valoración de la Osteoporosis se tiene en cuenta no sólo la cantidad, sino la calidad de la masa ósea; con este fin, existen exámenes paraclínicos como los marcadores de resorción ósea, que tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico, inicio de tratamiento y seguimiento, siendo, además, independientes de la masa ósea.¹

Sin embargo, el recurso más accesible cuando creemos que el paciente puede beneficiarse de un tratamiento osteoporótico sin lugar a dudas es la *densitometría ósea*. En relación a esto existen muchas posturas, entre ellas: la *americana*, que plantea la realización de la densitometría en todas las mujeres mayores de 65 años y en aquellos mayores de 50 años con factores de riesgo de osteoporóticos y la *europea*, que plantea su realización en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo, pero no a todas las mujeres mayores de 65 años⁽²⁾.

Otros que defienden realizar densitometría ósea en todas las mujeres posmenopáusicas, lo cual es rechazado por la *Sociedad Española de Osteoporosis* dado que más allá de los aspectos económicos, es una técnica de baja rentabilidad por lo que es preciso aplicarla a poblaciones seleccionadas.³

Por ende concluimos que la realización de una densitometría ósea, será una decisión individualizada. Su indicación debe basarse en criterios clínicos que nos permitan seleccionar a los pacientes en los que su uso resulte eficiente y determine decisiones terapéuticas.

¿QUÉ ESTUDIOS DEBEN SOLICITARSE ANTE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE OSTEOPOROSIS?

Para descartar diagnósticos diferenciales

En primer lugar descartar aquellas enfermedades que se presenten clínicamente de manera similar a la osteoporosis. Por ejemplo, en el caso de una fractura, que no sea traumática, ni metastásica, sino por fragilidad. Mediante una radiología simple, algunas características nos acercan al planteo de una probable metástasis ósea, como el aplastamiento vertebral único, la afectación del arco posterior y la lisis cortical. Debemos correlacionar siempre la clínica presente y los antecedentes patológicos de cada paciente.

En un paciente añoso interesa descartar la presencia de un mieloma múltiple, para lo cual solicitaremos hemograma, VES, función renal y PEF.

Mediante la solicitud de metabolismo fosfocálcico, puede existir una hipercalcemia en el contexto de una enfermedad tumoral o de una metabólica (hiperparatiroidismo primario).

Otro examen a solicitar es la presencia de una calciuria de 24 hs. y un cociente calcio/creatinina en orina. Cifras bajas indican una falta de aporte de calcio o síndrome de mala absorción. Una cifra alta debe hacer pensar en una hipercalcemia idiopática, asociada a osteoporosis con frecuencia.

Otra enfermedad que se manifiesta de manera similar a la osteoporosis es la osteomalacia; es poco frecuente y surge la duda diagnóstica cuando existe una fosfatasa alcalina elevada y además cifras bajas de calcemia y fosfatemia. Una determinación de 25 hidroxí-vitamina (25 OHD), con cifras inferiores a 7 y 8 ng/ml orientan al diagnóstico.

Se debe tener en cuenta etiologías secundarias que hayan sido tratadas previamente, con su correspondiente valoración paraclínica.

Realizar estudios con orientación diagnóstica

Existen métodos de *evaluación de la masa ósea*, como

la radiografía y la densitometría ósea, y métodos complementarios y de seguimiento, como los marcadores de resorción ósea.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA

RADIOGRAFÍA SIMPLE

No es diagnóstica de osteoporosis

Es una herramienta diagnóstica fundamental pese a sus limitaciones, ya que permite evidenciar la presencia de una *fractura*, incluidas las asintomáticas.

Los signos característicos de osteopenia son el resquebrajamiento de las corticales, la trabeculación vertical y la resorción subperióstica. A veces dichos signos no se visualizan claramente. La *osteopenia radiológica* precisa una disminución de masa ósea de hasta 35% para ser perceptible, lo que disminuye la sensibilidad y especificidad de la radiografía⁽³⁾.

El diagnóstico de la *fractura vertebral osteoporótica* tiene una especial relevancia en la práctica clínica; permite el diagnóstico de *Osteoporosis Complicada* y es indicación de inicio de tratamiento.

En pacientes con sospecha o diagnóstico de osteoporosis se recomienda disponer de una radiografía de columna inicial para la detección de fracturas.

Según el tipo de osteoporosis, la afectación predomina en determinadas zonas del esqueleto. En la osteoporosis posmenopáusica la pérdida ósea se localiza en el hueso trabecular, principalmente en columna vertebral y en el puño. En la forma involutiva senil existe una pérdida tanto de hueso trabecular como cortical a nivel de vértebras, caderas, tercio proximal del húmero, tibia y pelvis⁽³⁾.

DENSITOMETRÍA ÓSEA

El screening de osteoporosis se basa, en parte, en la medición de la densidad mineral ósea (DMO).

Las técnicas densitométricas miden la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos. Por su aplicación clínica, se pueden clasificar entre las que permiten evaluar el hueso axial y las que exploran huesos periféricos⁽¹⁾.

Todas son capaces de diagnosticar y de predecir el riesgo de fractura, y además forman parte de los criterios terapéuticos.

¿Qué es la Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)?

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático, con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos y la determinación del área explorada, con la medición del contenido mineral y, del cociente de ambos, se obtiene la densidad por unidad de superficie en cada subsector de la región ósea explorada⁽¹⁾.

Los equipos de densitometría DXA ofrecen un excelente rendimiento. Sin embargo la mayor desventaja es que no es portátil, es costoso y utiliza radiación ionizada.

Las técnicas axiales permiten explorar vértebras y cadera. La mejor precisión de esta técnica, su menor exposición radiológica y la ausencia de radiación de dispersión ha hecho de la densitometría ósea el patrón oro en la evaluación de la masa ósea.

Según la OMS, para realizar el diagnóstico de osteoporosis es necesario conocer el valor de la densidad mineral ósea en fémur y columna lumbar mediante DXA, con valores ajustados a sexo, edad y población a estudiar.

La densitometría lumbar con un hueso trabecular sería

la técnica de elección por debajo de los 60 a 65 años, ya que las fracturas más frecuentes son las vertebrales, por el contrario, por encima de esa edad, la prevalencia de los trastornos atrofícos y la importancia de la fractura de cadera como complicación más frecuente hace recomendable realizar la densitometría en la extremidad proximal del fémur.

Según algunos expertos se considera la densidad mineral ósea obtenida en cadera como superior en predecir el riesgo de fractura, en relación a otras regiones del esqueleto y es considerada la mejor para el diagnóstico de osteoporosis. En contraste, la columna lumbar es considerada el mejor sitio para monitorizar el tratamiento, ya que muestra menos variabilidad y puede detectar una respuesta temprana⁽⁵⁾.

Si no es posible realizar una DXA en la columna lumbar o en la cadera, se recomienda realizarla en el tercio distal del radio del antebrazo no dominante.

Una vez obtenida la DMO, ésta debe ser considerada en función de los valores de su población control, bien respecto al pico de masa ósea de la población joven sana (puntuación T) o bien respecto a su grupo de edad y sexo (puntuación Z). En ambos casos se convierte el valor de la DMO en desviaciones estándar respecto al valor medio poblacional⁽¹⁾.

En 1994, la OMS estableció los criterios diagnósticos basados en la masa ósea que clasifican a los pacientes de acuerdo a la puntuación T o en DE respecto al pico de masa ósea de la mujer adulta joven.

- *Normal*: si presenta una puntuación T mayor de -1.
- *Osteopenia*: si la puntuación T es igual o menor a -1 pero mayor de -2,5.
- *Osteoporosis*: una puntuación T de -2,5 o menor.
- *Osteoporosis grave o establecida*: cuando la osteoporosis densitométricas se acompaña de la presencia de al menos una fractura por fragilidad.

Estos criterios se limitan a la mujer caucásica pero es aplicable a las diferentes técnicas densitométricas, teniendo en cuenta valores de la población a estudiar, considerando raza y edad.

Debemos decir que la puntuación T es clave para el diagnóstico de osteoporosis, pero también es importante señalar que el riesgo absoluto de fractura para un mismo valor de la masa ósea cambia con la edad. La puntuación Z, desviaciones estándar respecto a su grupo de edad y sexo, evalúa el riesgo futuro de fractura para su edad, de ahí que se ha postulado su uso como criterio de intervención terapéutica⁽¹⁾.

Respecto a la utilización de la densitometría en la monitorización del paciente, el intervalo de tiempo que debe transcurrir para realizar un control evolutivo mediante densitometría ósea va a depender del resultado obtenido y del cambio esperado. En la densitometría ósea axial el tiempo medio sería de 18 a 24 meses^(1,3).

Ultrasonido

Constituye un buen predictor de fractura en hombres y mujeres, sin embargo, una limitación es que no es confiable para excluir o confirmar una densidad ósea que determine osteoporosis, y además tiene una precisión limitada, no la sustituye.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA Y SEGUIMIENTO

Marcadores de resorción ósea

Los marcadores de reabsorción ósea son sustancias que se liberan del hueso durante su formación o reabsorción, complementarios a la densitometría y han sido usados extensamente en la búsqueda para entender la patogénesis de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

La medición de estos marcadores no es útil en decidir a favor o no de realizar la densidad mineral ósea, sin embargo pueden proveer información sobre el riesgo de fractura más allá de esta última y pueden influir en la decisión de la intervención farmacológica⁽⁴⁾.

Sus concentraciones están en relación directa con la tasa de recambio óseo, de acuerdo a la fase donde se producen existen marcadores de reabsorción ósea y de formación que son derivados de la actividad osteoclástica y osteoblástica respectivamente.

Los marcadores de formación son: la *fosfatasa alcalina* (FA) total que tiene un triple origen: renal, hepático y óseo; participa en el proceso de mineralización ósea y presenta poca sensibilidad y especificidad para el estudio de osteoporosis: otro marcador es la osteocalcina (Oc), la cual es específica del tejido óseo y se elimina por el riñón. Por último, dentro de los marcadores de formación, se encuentran los péptidos de colágenos, los cuales se elevan durante la formación de la matriz ósea; dentro de ellos destacamos pro-péptido amino Terminal del procolágeno tipo 1 (PICP), el cual tiene estrecha relación con la presencia de osteoporosis.

Los marcadores de reabsorción ósea son: fosfatasa ácida resistente al tartrato (FARt) es una enzima procedente de los osteoclastos poco específica, hidroxiprolina (HIP), la cual tiene baja sensibilidad y Puentes Intermoleculares, que proceden del hueso y cartílago, que son muy específicos de la reabsorción ósea.

Tabla I

Marcadores de formación	
Fosfatasa alcalina ósea	Suero
Ósteocalcina	Suero
Propéptido carboxi terminal del colágeno tipo 1	Suero
Marcadores de reabsorción	
Fosfatasa ácida resistente al tartrato	Suero
Hidroxiprolina	Orina

No existe en el momento actual consenso sobre su uso rutinario pues, si bien no están indicados en el diagnóstico, son útiles para identificar a los sujetos denominados perdedores rápidos, que se caracterizan por niveles altos de remodelamiento óseo y, por ende, con mayor riesgo de fractura. Su elevación persistente indicaría el inicio de un tratamiento anti-reabsorptivo preventivo que disminuyera dicho remodelamiento⁽⁴⁾.

¿Cuándo los solicitamos?

Puede ser apropiado en algunas ocasiones, como en mujeres posmenopáusicas con densitometría normal. También son ampliamente útiles en determinar adherencia y efectividad a un tratamiento osteoporótico.

La ventaja más importante de la medición de los marcadores es que se trata de un método no invasivo que ayuda al diagnóstico y al seguimiento terapéutico. En este sentido determina en un corto tiempo la adherencia y efectividad del tratamiento (una disminución de los niveles de los marcadores de reabsorción de alrededor de 50% entre el 3° y 6° meses predice una buena respuesta de la terapia reabsorptiva).

Para su correcta interpretación se debe recordar que tienen una variabilidad biológica con ritmo circadiano y por ello hay que fijar un horario adecuado para la toma de las

muestras.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez Alonso C, Díaz López B. Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea.
- Pino Montes J, Canal L. Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina interna. Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de osteoporosis.
- Pérez Luis E, Alberto Alanso R, Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. revista de Reumatología Clínica 2011; 7 6 3379.
- Reynago Montecinos B. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.2009;43:177.
- Up to date. Screening de Osteoporosis. Review 2011; 19.1.

Osteoporosis, ¿a quién estudiar?

Dr. Federico Rivero

Residente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Virginia Rodríguez

Residente de Clínica Médica 1. Hospital Maciel. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta Clínica Médica 1. Facultad de Medicina UdelaR. Montevideo.

El mayor problema asociado con la osteoporosis es el aumento de la incidencia de *fracturas*. Las *fracturas por fragilidad* se definen como aquellas que ocurren con una caída desde la altura o menos, o sin trauma.

Las personas con osteoporosis tienen mayor riesgo relativo de fractura, pero por frecuencia, la mayoría de las fracturas se producen en mujeres y hombres que tienen **osteopenia** y no osteoporosis según los criterios de la OMS.

Por este motivo, para establecer diagnóstico de Osteoporosis es necesaria además de la medición de la densidad mineral ósea, la inclusión de los Factores de Riesgo de Osteoporosis y Riesgo de Fractura Osteoporótica.

Dentro de los principales *factores de riesgo* de fractura *independientes a la densidad mineral ósea*, se encuentran:

- edad avanzada;
- fractura por fragilidad previa;
- historia familiar de fractura de cadera;
- bajo índice de masa corporal (< 58 kg);
- tratamiento con glucocorticoides prolongado;
- riesgo de caídas;
- artritis reumatoidea;
- osteoporosis secundaria;
- tabaquismo;
- alcoholismo;

La fractura osteoporótica previa es el antecedente independiente a la DMO, de mayor peso para la predicción de fracturas (50% probabilidad de nueva fractura).

Estos factores de riesgo que pueden determinarse con una correcta anamnesis y examen clínico del paciente, han demostrado incluso tener alto valor predictivo para baja densidad ósea y fractura de cadera en el futuro⁽¹⁾.

Se recomienda la búsqueda de estos factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 60 años.

La densitometría ósea se utiliza como criterio de clasificación de pacientes en 4 grupos poblacionales: *Normal, Os-*

teopénica, Osteoporótica u Osteoporótica Grave; de acuerdo al número de desviaciones estándar por debajo de la desista mineral ósea media de la población normal joven del mismo sexo. No hay evidencia actual que justifique la utilización de la densitometría en el cribado poblacional.

Cobra aquí relevancia seleccionar los pacientes candidatos en los cuales realizar medición de la densidad mineral ósea y es necesaria en vistas a iniciar tratamiento.

Según la *International Society of Clinical Densitometry*, deben ser estudiados con densitometría ósea:

- mujeres \geq 65 años de edad;
- mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de osteoporosis;
- hombres \geq 70 años de edad;
- adultos con enfermedades causales de osteoporosis secundaria;
- adultos en tratamiento con fármacos asociados a la pérdida de masa ósea;
- pacientes en los que se considere establecer tratamiento farmacológico para la osteoporosis;
- pacientes ya en tratamiento, para monitorización.

La OMS presentó en el año 2008 la herramienta FRAX, de evaluación de riesgo de fractura de cadera o de fracturas osteoporóticas combinadas (cadera, columna vertebral, el hombro o la muñeca), estimando la probabilidad que éstas sucedan a 10 años, en pacientes de ambos sexos, basada en la recolección de factores de riesgo, con o sin la información de la DMO.

Es un algoritmo electrónico, con una gran utilidad académica, y de gran ayuda para seleccionar los pacientes osteopélicos candidatos a tratamiento. Carece por otro lado de practicidad para su utilización diaria a nivel asistencial.

El mismo ha sido validado en 11 estudios de cohorte, que involucro a más de 1 millón de pacientes/año.

Sin embargo, es necesario un análisis específico de cada país, en lo que refiere a las condiciones socioeconómicas y los recursos de salud disponibles. Como ya se mencionó la medición de la densidad mineral ósea no está justificada en toda la población. Por lo tanto en algunos países el algoritmo FRAX puede diferenciar pacientes en los que la realización de la densitometría ósea tendría influencia en la toma de la decisión terapéutica.

En esa situación se encontrarían aquellos casos en que el algoritmo FRAX indica un riesgo intermedio de posibilidad de fractura⁽²⁾. Mientras que en aquellos que presentan alto riesgo de fractura por FRAX la intervención terapéutica estaría justificada sin realización de una medición de densidad mineral ósea.

Esta herramienta posee ventajas y desventajas. Dentro de las primeras cabe destacar que utiliza factores de riesgo bien validados en múltiples poblaciones, tiene en cuenta la interacción entre Factores de Riesgo independientes, es válido para hombres y mujeres de edades entre 40 y 90 años, simple y de fácil aplicación por el médico general y la incorporación de la densitometría ósea en forma opcional. Dentro de las desventajas se destaca no incluye otros factores de riesgo importantes como deficiencia de vitamina D, la historia de caídas y los marcadores de remodelado óseo, y que algunos factores de riesgo al ser introducidos sólo como variables dicotómicas (sí/no) (por ejemplo el empleo de corticoides), no tiene en cuenta dosis y duración, tampoco se especifica si se tiene más de una fractura.

En cuanto a la medición de la densidad mineral ósea también existen otros parámetros a tener en cuenta, como ser el sector óseo a estudiar; es aún controversial si la medición en varios sitios en forma simultánea es beneficiosa,

dado que los resultados son controversiales, lo cual esta avalado por estudios de metaanálisis⁽⁵⁾.

Es así que recomendamos que en mujeres jóvenes posmenopáusicas se realice la medición de la densidad mineral ósea en dos regiones, columna y cadera, dada la pérdida ósea en ambos sitios en forma precoz. Esto no ocurre con mujeres y hombres mayores de 65 años, donde la presencia de osteofitos y calcificaciones aortitas interfieren con esta medición, siendo entonces recomendable la medición a nivel de cadera, donde además predomina la pérdida de masa ósea^(2,6).

En lo que refiere a los biomarcadores del remodelado óseo, no son necesarios para la toma de decisión terapéutica, sin embargo su medición pueden proveer de información mas allá del riesgo de fractura, aunque varios estudios indican que la intervención farmacológica para reducir el riesgo de fractura es independiente del valor inicial del biomarcador^(3,4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
3. Christiansen C, Riis BJ, Rødbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; 1:1105.
4. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303:961.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:527.
6. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98:24S.

Fractura osteoporótica Osteoporosis complicada

Dra. Mariana Mieres

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

Dr. Alejandro Fernández

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

Las fracturas son el rasgo distintivo de la osteoporosis establecida.

Es un problema mundial de gran magnitud que predomina en la población envejecida como es el caso de los países desarrollados y Uruguay. Es prevenible y tratable siendo el hecho clínico más importante en la OP, siendo el equivalente al infarto agudo de miocardio en la cardiopatía isquémica.

Una de las principales consecuencias de las fracturas es el aumento de la mortalidad que depende del tipo de fractura, siendo especialmente alta en la fractura vertebral y de cadera. En el caso de ésta última el aumento de la mortalidad se mantiene elevado al menos por 10 años, mientras que en las otras el riesgo se reduce a partir de los 5 años.

Las causas de mortalidad no siempre se relacionan con la fractura *per se*, siendo determinantes las enfermedades asociadas, la inmovilidad por dolor, las infecciones, enfermedad tromboembólica venosa, etc.⁽⁴⁾.

Se considera fractura por fragilidad a aquella que cumple con determinados requisitos, a saber: ausencia de otro factor que la justifique (traumatismo intenso) o lesión ósea de otra naturaleza (metástasis ósea), presencia de factores de riesgo que aumenten la fragilidad ósea (edad, antecedentes de uso de corticoides, etc.) y localización adecuada, siendo las más frecuentes: cadera, vertebrales y tercio distal de radio.

No se consideran fracturas osteoporóticas las fracturas de dedos, cráneo y vértebras cervicales y torácicas por encima de T4.⁽¹⁾

En el año 2000 se estima que hubieron más de 9 millones de fracturas osteoporóticas, las de mayor frecuencia fueron antebrazo, luego cadera y, por último, las vertebrales sintomáticas, proyectándose hacia el futuro un franco aumento de ellas.⁽⁴⁾

Se clasifican en fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales.

El diagnóstico es clínico radiológico.

Se debe identificar a los pacientes con más riesgo, para centrar en ellos los recursos diagnósticos y terapéuticos, antes de que su complicación final, la fractura, aparezca.

Factores de riesgo de fractura

El más importante es la DMO baja que explicaría 70% de la fragilidad ósea. Existen otros factores relacionados con la

Tabla I . Factores de riesgo de fractura.

factores de riesgo alto de fractura: (>2)
Edad > 65 años
IMC < 20 kg/m ²
Antecedentes de fractura/s
Antecedente materno de fractura de fémur
Uso de corticoides (prednisona a dosis mayores a 5 mg día por más de 3 meses)
Caídas (más de 2 en el último año)
Factores de riesgo moderado: (>1 , <2)
Consumo activo de tabaco y/o alcohol (> 3 unidades/día, 1 unidad de alcohol = 8-10 gr)
Menopausia precoz (<45 años)
Amenorrea primaria o secundaria
Hipogonadismo en el varón
Enfermedades o fármacos con capacidad de disminuir la densidad mineral ósea:
Artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias
Patología intestinal inflamatoria
Enfermedad celíaca
Malabsorción
Hepatopatía
Hipoparatiroidismo
Anorexia y bulimia (si no está tratada puede considerarse de alto riesgo de fractura)
Trasplantados de órgano sólido
Fármacos: hidantoínas, antirretrovirales.
Factores de riesgo de caídas:
Trastornos de la visión
Consumo de psicofármacos
Ataque cerebrovascular
Enfermedad de Parkinson

calidad que son independientes de la DMO (Tabla I).

Se han diseñado diferentes escalas tanto para la predicción de la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas, así como para el cálculo del riesgo futuro de fractura. La mayoría son desarrolladas a partir de los datos de grandes ensayos clínico o de cohortes clásicas.

Una de ellas es la herramienta FRAX, la cual es una aplicación informática patrocinada por la OMS que se puede aplicar con o sin conocer la DMO; calcula la probabilidad absoluta de fractura a 10 años en un grupo de "fracturas mayores" (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera y húmero) y para la fractura de cadera en solitario⁽³⁾.

El FRAX es la herramienta más recomendada para estimar de riesgo de fractura osteoporótica y está disponible en forma gratuita en internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

Ella integra la información de factores de riesgo independientes que son clínicos y fáciles de obtener en la consulta, estimando, a partir de ellos, la probabilidad de fractura. De forma opcional permite incorporar la DMO (en cuello femoral) en caso de tenerla.

Respecto a la edad, se debe tener en cuenta que acepta edades entre 40 y 90 años.

Es particularmente útil en personas sin criterios densitométricos de osteoporosis.

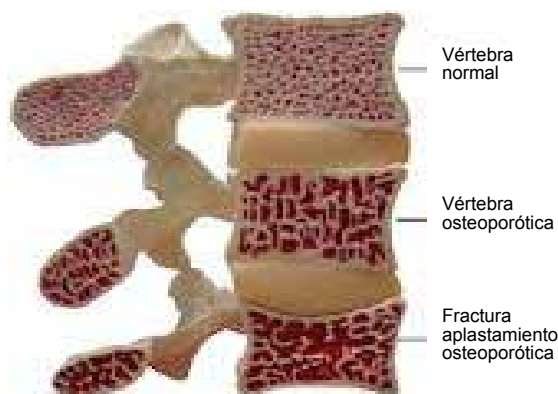


Fig. 1. Fractura vertebral.

Es la más frecuente. Su incidencia es 4 veces mayor que la fractura de cadera, el mayor pico de incidencia se da entre los 60 y 70 años.

Una fractura en una mujer mayor de 65 años multiplica por 7 a 10 el riesgo de otra fractura vertebral en los próximos 5 años y también aumenta el riesgo de una fractura no vertebral.

La prevalencia en mujeres mayores de 50 años es de 18 a 28% según un estudio europeo (EVOS)⁽⁴⁾.

En 2/3 de los casos son asintomáticas y sólo se arriba al diagnóstico mediante el empleo de una radiografía de columna tórax-columbar en proyección lateral.

De ser sintomática la presentación típica está dada por dolor agudo, intenso, a nivel del sector afectado, puede ser consecuencia de un esfuerzo mecánico al levantar una carga, agacharse, pero puede no haber un motivo aparente⁽¹⁾. La intensidad suele disminuir a partir de las primeras 2 a 3 semanas para desaparecer al cabo de 2 a 3 meses⁽³⁾.

La denominada "joroba de la viuda" (Figura 2) está determinada por la presencia de fracturas vértebras torácicas que adquieren forma de cuña que lleva a un aumento de la cifosis dorsal⁽¹⁾.



Fig. 2. "Joroba de la viuda".

Una disminución mayor a 3 cm en 2 años sería un signo indirecto de la presencia de fracturas vertebrales⁽³⁾. En la fractura osteoporótica raramente se observan complicaciones neurológicas a diferencias de las de otro origen⁽³⁾.

Las fracturas osteoporóticas más frecuentes se localizan entre T4 - L4 y se observan mejor en una proyección lateral. No se consideran fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras que se sitúan por encima de T4, las producidas en cualquier vértebra, en lugares distintos del cuerpo vertebral.

La *radiografía convencional* es el método de elección para su diagnóstico, requiriéndose una pérdida de altura del cuerpo vertebral de al menos un 20-25%, en el sector anterior, medio o posterior. La disminución de la altura del sector anterior determina la vértebra "en cuña" y en el sector medio "vértebra en pez o diábolo", ambas se valoran con respecto al sector posterior, que se afecta con menos frecuencia. Cuando también está disminuida la altura posterior se toma como punto de referencia la parte posterior de una vértebra vecina.

La fractura vertebral afecta casi exclusivamente el cuerpo vertebral, quedando indemnes los pedículos y el resto de las estructuras.

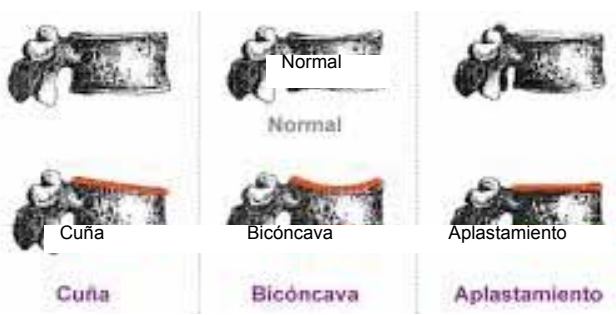


Fig. 3. Fractura de cadera.

Existen diversos índices de deformidad vertebral, siendo uno de los más utilizados el de Genant. (Tabla II).

Determina una importante morbilidad por dolor, inmovilización y alto consumo de analgésicos.

El riesgo de fallecer luego de una fractura vertebral sintomática es del 8.64 (IC 95% 4,45-16,74) en un seguimiento a los 3,8 años⁽⁶⁾. El aumento de la mortalidad se relaciona con el número de vértebras fracturadas, aumentando con la edad.

Tabla II. Índice de deformidad vertebral de Genant.

Grado	Deformidad	Altura de cuerpo vertebral (anterior, central y posterior)
0	Normal	Las tres están conservadas
1	Ligera	Disminución de alguna entre 20 y 25%
2	Moderada	Disminución de alguna entre 25 y 40%
3	Grave	Disminución de alguna superior al 40%

Fractura de cadera

Su incidencia aumenta exponencialmente con la edad siendo el doble en el sexo femenino.

La mayoría ocurre luego de una caída desde una altura igual o menor a la propia talla.

Son, desde el punto de vista pronóstico, las más importantes por la alta morbimortalidad asociada; menos de 50% se recuperarán por completo, 25% requerirá de cuidados domiciliarios y 20% requerirá dependencia continua posterior a la fractura.⁽⁴⁾

Importa su localización anatómica. Las de la región intertrocanterea, topografía más típica de la fractura osteoporótica de cadera, es de mejor pronóstico que aquellas que afectan el cuello y cabeza femoral.

Un factor de mal pronóstico es el tiempo transcurrido hasta el tratamiento quirúrgico, aumentando la mortalidad cuando se demora más del segundo día⁽⁴⁾. Tiene una mortalidad en la fase aguda de 8% en el primer mes consecuencia de complicaciones posoperatorias inmediatas y de 20 a 30% durante su primer año. El riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado para una población de similares características.^(3,6)

Fractura distal de radio (de Colles)

Hasta no hace mucho tiempo las fracturas no vertebrales, sin incluir la de cadera, parecían tener poca relevancia, probablemente debido a que la fractura de fémur era el principal objetivo del tratamiento de la OP. Sin embargo en los últimos años se le ha ido concedido mayor importancia a este tipo de fracturas, sobre todo porque representan 67% del global de las fracturas osteoporóticas. Es más frecuente en mujeres mayores de 65 años, con una relación mujer/varón de 4 a 1.

Requiere de hospitalización en menos de 20% de los casos pero incrementan en 50% el riesgo de fractura de cadera⁽³⁾.

En cuanto a la morbilidad y mortalidad de las fracturas no vertebrales no existen datos sobre el tema. Las repercusiones más estudiadas se centran en la fractura de Colles o de antebrazo.

Son conocidas las complicaciones como el síndrome del dolor regional complejo y la pérdida de fuerza para realizar el agarre con la mano post-fractura.

A pesar de ello no se conoce con exactitud su incidencia real tras la misma, pero sí se conoce la necesidad de una rehabilitación precoz tras la inmovilización.

PREVENCIÓN DE LAS FRACTURAS

Más de un tercio de los pacientes mayores de 65 años sufren una caída al año, más aún si viven solos o tiene más

de 75 años, por ello se debe supervisar los factores de riesgo de caídas (Tabla III), implementar programas de ejercicios que aumenten la fuerza muscular y permitan recuperar el balance y coordinación, fomentar el uso de apoyos y estudiar el medio ambiente.

El suplemento con vitamina D al calcio disminuye las caídas al mejorar la fuerza muscular y ósea.⁽⁷⁾

Tabla III. Factores de riesgo de caídas.

Debilidad muscular
Trastornos de la marcha
Dificultad en el balance
Alteración en la visión
Fármacos: diuréticos, antiarrítmicos, benzodiacepinas, psicotrópos
Historia de caídas

En suma las fracturas osteoporóticas tienen graves consecuencias sobre quienes la sufren dado que disminuyen la supervivencia, la calidad de vida y agravan enfermedades concomitantes; se proyecta que esta situación va ha empeorar en los próximos años y es por ello que se deben diseñar estrategias preventivas y terapéuticas que limiten sus consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Pino Montes J. Osteoporosis. Concepto e importancia. Cuadro clínico. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2(Supl 4):S15-S20.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94:646-50.
3. Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Guañabens N, Peris P, et al. Actualización 2011 del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin 2011; 7(6):357-379.
4. Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés-Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Rev osteoporos Metab Miner 2010; 2(Supl 3):S5-S7.
5. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int 2000;11:556-61.
6. Nogués S, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A. Impacto socio-económico de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(supl3)S8-S11.
7. Gimeno J. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. Rev. Osteoporos. Metab. Miner 2010;2(Supl 3):S12-S21.

Prevención y tratamiento: recomendaciones y nuevos fármacos

Dr. Alvaro Méndez

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Victoria Altieri

Postgrado de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Julieta Ganon

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Silvia Palasti

Prof. Adj. Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

PREVENCIÓN

Dado que los cambios osteoporóticos acontecen de forma asintomática hasta que ocurre una fractura, la prevención de la osteoporosis cobra especial jerarquía^(1,2,18).

Ciertas medidas generales deben recomendarse a toda la población y algunas de ellas desde la infancia, como ser el ejercicio físico aeróbico (como mínimo 30 minutos tres veces por semana), la eliminación de hábitos tóxicos (fundamentalmente el abandono del tabaco y alcohol), así como una dieta equilibrada.³

En cuanto al aporte de calcio y vitamina D, de ser necesario, se recomienda suplementar la dieta hasta lograr la siguiente ingesta diaria según género y edad⁽¹⁾:

- Niñas: calcio 800 mg/día, vitamina D 400 UI/día.
- Adolescentes: calcio 1.300 mg/día, vitamina D 400 UI/día.
- Mujeres entre 19 y 50 años: calcio 1.000 mg/día, vitamina D 800 UI/día.
- Mujeres mayores de 50 años: calcio 1.500 mg/día, vitamina D 800 UI/día.
- Hombres entre 19 y 50 años: calcio 1.000 mg/día, vitamina D 400 UI/día.
- Hombres mayores de 50 años: calcio 1.500 mg/día, vitamina D 800 UI/día.

En los ancianos se deben extremar las medidas encaminadas a reducir el riesgo de caídas, promoviendo el uso de bastones, evitando los psicofármacos, corrigiendo las alteraciones visuales y adaptando la vivienda para favorecer la deambulación segura. En la población de alto riesgo de caída se pueden utilizar protectores de cadera, si bien no han demostrado claramente disminuir dicho riesgo⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

Dado que el principal objetivo terapéutico es reducir el riesgo de fracturas, la decisión de inicio y tipo de tratamiento debe estar basada en el riesgo de éstas⁽²⁰⁾. Se deberá reducir tanto el riesgo de fracturas vertebrales como de no vertebrales, especialmente la fractura de cadera, dada la alta morbi-mortalidad que ésta conlleva⁽¹⁸⁾.

En caso de osteoporosis secundaria el tratamiento de la enfermedad de base es prioritario para controlar la osteoporosis coexistente⁽⁶⁾.

INDICACIONES: ¿A QUIÉN TRATAMOS?

El inicio del tratamiento se debe recomendar en⁽⁶⁾:

- Mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura por fragilidad.
- Mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, pero con uno o más factores de riesgo para fractura (además de la menopausia), con un T-score de densidad mineral ósea mayor a -2,5 por densitometría de una región esquelética axial. Es decir, mujeres posmenopáusicas osteopénicas con uno o más factores de riesgo para fractura.
- Mujeres posmenopáusicas sin fractura previa ni factores de riesgo detectables, excepto que presenten un T-score de densidad mineral ósea menor o igual a -2,5 por densitometría de al menos una región esquelética axial. Expresado de otra manera: mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.
- Mujeres premenopáusicas y hombres con osteoporosis.
- Pacientes que reciben terapia corticoide crónica.
- Pacientes con tratamientos con dosis > 5 mg diarios de prednisona (o equivalente) durante más de 3 meses con T-score de densidad mineral ósea menor o igual -1,0.
- En individuos mayores de 80 años, con Z-score de densidad mineral ósea menor a -1,5.
- Pacientes con cáncer de mama o próstata que reciben terapia con drogas inductoras de pérdida de masa ósea.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las medidas generales empleadas para la prevención de la osteoporosis comentadas al inicio también deben indicarse una vez constituida la enfermedad como parte esencial del tratamiento. Es así que se recomienda una dieta balanceada, actividad física adecuada a las posibilidades de cada osteoporótico, así como evitar el alcohol y el tabaco^(5,6,8). La recomendación de una dieta rica en proteínas es aún tema de debate, dado que existen estudios con resultados contradictorios⁽²¹⁾.

El calcio y vitamina D aportados a través de la dieta, o los suplementos, son complementos esenciales en el tratamiento de la osteoporosis, pero no deben utilizarse como el único tratamiento de ella⁽¹⁾. Se recomienda una ingestión de por lo menos 1.500 mg de calcio día, sin sobrepasar los 2.150 mg por mayor riesgo de litiasis renal y calcificación vascular⁽⁶⁾. En cuanto a la vitamina D se recomienda la ingestión de 800 a 1.000 UI día^(1,6,7).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos:

- Antirresortivos o anticatabólicos: inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso.
- Anabólicos: actúan sobre los osteoblastos produciendo un incremento en la formación de hueso, lo que aumenta la masa y la resistencia óseas.
- Agentes de doble acción: combinación de ambos mecanismos.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en^(1,6-8,18,21):

- mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, especialmente en aquellas con fracturas vertebrales previas;
- prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides;
- tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides;
- hombres con osteoporosis.

Las contraindicaciones de este grupo de fármacos incluyen: clearance de creatinina de 35 ml/min o menor, depleción de vitamina D, osteomalacia, hipocalcemia, acalasia, vómitos esofágicos, reflujo gastroesofágico severo⁽¹⁸⁾.

Los efectos secundarios más frecuentes son: esofagitis erosiva (que puede disminuirse con la precaución de mantenerse 30 minutos erguido luego de la ingesta oral), dolor torácico, irritación de las cuerdas vocales, toxicidad renal e hipocalcemia. La osteonecrosis del maxilar, aunque rara, es una seria complicación de la terapia prolongada con bifosfonatos⁽¹⁸⁾. Es por este motivo que la duración de la terapia con este grupo de fármacos todavía es incierta, recomendándose por un período de 5 años, dado el beneficio demostrado en la reducción de la incidencia de fracturas cuando se utilizan por ese período de tiempo, con un descanso posterior en vistas a evitar la osteonecrosis del maxilar.¹⁸

Alendronato

El *alendronato* administrado en dosis de 70 mg semanales durante 3 años reduce la incidencia de fracturas osteoporóticas en alrededor de 50% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en 48% en pacientes sin fracturas vertebrales previas^(1,2,8). Asimismo, se demostró que reduce el riesgo de fracturas no vertebrales de forma significativa. Por ese motivo, así como por su bajo costo en comparación con otros fármacos antiosteoporóticos, es el fármaco de primera elección⁽¹⁸⁾. El *risedronato* es otra opción terapéutica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, que también se administra por vía oral^(18,21).

Zoledronato

El *zoledronato* administrado en dosis de 5 mg por vía intravenosa en forma anual ha demostrado que luego de 3 años de tratamiento disminuye un 70% la incidencia de fracturas vertebrales, 41% la de fracturas de cadera y 25% la de fracturas no vertebrales.¹³ También reduce la mortalidad global en pacientes con fractura de cadera⁽¹⁴⁾. Se utiliza cuando no se tolera la administración oral⁽¹⁸⁾.

Ibandronato

El *ibandronato* utilizado por vía oral o intravenosa ha demostrado disminuir 50% el riesgo de fracturas vertebrales, pero no ha demostrado disminuir el riesgo de fractura de cadera⁽¹⁸⁾.

Denosumab

Se ha demostrado que el receptor RANKL es esencial para la diferenciación, activación, proliferación y supervivencia de los osteoclastos. El anticuerpo monoclonal denosumab se une a RANKL con gran afinidad y especificidad e inhibe su acción⁽¹⁶⁾. En gran cantidad de ensayos clínicos demostró producir un aumento en la densidad mineral ósea, disminución de la resorción, así como reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas^(16,21).

Calcitonina

Se puede utilizar como fármaco de segunda línea en la

osteoporosis posmenopáusicas, y puede estar indicada en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas sintomáticas ya que tiene un efecto analgésico⁽⁶⁾. Al momento sólo se dispone de un estudio (PROOF) con calcitonina de salmón, que demostró una disminución del riesgo de fracturas. Hasta 30% de los pacientes tratados con calcitonina de salmón nasal puede experimentar irritación nasal durante el tratamiento⁽¹⁾.

Raloxifeno

El *raloxifeno* es un modulador selectivo del receptor estrogénico que se recomienda como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, pero no reduce el riesgo de otras fracturas^(10,21). También disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo^(11,21). Como efecto adverso, aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos^(1,21).

Tratamiento hormonal sustitutivo

Durante muchos años se ha recomendado la terapia de sustitución hormonal con estrógenos, solos o combinados con gestágenos, como tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida ósea en la mujer posmenopáusica, sin embargo, diferentes estudios (HERS II, WHI) han demostrado el mayor riesgo de cáncer de mama, cardiopatía isquémica, ataque cerebrovascular y tromboembolismo venoso, sobre el beneficio en el metabolismo óseo⁽¹⁵⁾. Actualmente no se recomienda la terapia de sustitución hormonal para la osteoporosis posmenopáusica, salvo en mujeres con menopausia precoz con intensa sintomatología climática^(1,6-8,21).

FÁRMACOS ANABÓLICOS

PTH o Teriparatida

En dosis de 20 mcg, la teriparatida al año y medio de tratamiento demostró disminuir 65% el riesgo de fracturas vertebrales, y 53% de las no vertebrales⁽¹⁷⁾. Por su alto costo, se utiliza en el tratamiento de los pacientes con más de una fractura por fragilidad y con un T-score < -3,5 en la densidad mineral ósea, así como en pacientes con nuevas fracturas luego de dos años o más bajo un tratamiento con bifosfonato^(1,6).

FÁRMACOS DE DOBLE ACCIÓN

Ranelato de estroncio

Actúa *in vivo* fundamentalmente como antirresortivo. También se describen acciones osteoformadoras *in vitro*⁽⁶⁾. Incrementa la densidad mineral ósea a nivel de columna vertebral y cadera debido, en parte, al depósito de estroncio en hueso. Al año de tratamiento reduce en 50% la incidencia de fracturas vertebrales, y 16% la de fracturas no vertebrales⁽¹²⁾. Como efectos secundarios frecuentes se describen los vinculados al aparato digestivo (diarrea, náuseas), cefalea, dermatitis. Es un fármaco seguro que puede utilizarse como alternativa a los bifosfonatos⁽²²⁾.

COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Prácticamente todos los ensayos clínicos realizados para el estudio de osteoporosis han utilizado un sólo fármaco asociado a calcio y vitamina D. No es aconsejable combinar fármacos antirresortivos ya que no existen estudios prospectivos correctamente realizados que demuestren beneficio adicional a la monoterapia; tampoco se ha demostrado

mayor beneficio al asociar un fármaco antirresortivo con un osteoformador, sobre el beneficio de su uso por separado. En aquellos casos en que se necesite administrar PTH, es aconsejable administrar ésta en una primera fase durante aproximadamente 18 meses y luego continuar con un antirresortivo durante un tiempo más prolongado^(9,21).

CONTROLES

Como ya fue mencionado, el objetivo del tratamiento es la reducción del riesgo de fracturas a través de la detención de la pérdida ósea, así como del incremento de la densidad mineral del hueso. Estos cambios no se ven antes de los dos primeros años, por lo que todas las guías internacionales recomiendan solicitar la densitometría para el control del tratamiento no antes de los dos años de iniciado^(1,6-8).

Sin embargo, el tratamiento se acompaña de una disminución de los marcadores de resorción ósea a las pocas semanas de iniciado, lo que permite detectar fracasos terapéuticos mucho antes de que se observen los cambios en la densitometría. En un metaanálisis publicado en 2002 se observa que al año de tratamiento existe una relación directa entre la disminución de los marcadores de resorción ósea y la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales⁽²³⁾. La determinación frecuente de los marcadores de resorción ósea en el seguimiento del tratamiento puede ayudar en algunos pacientes a incrementar su adherencia al tratamiento⁽²⁴⁾.

De manera práctica podría recomendarse un control al mes de iniciado el tratamiento en vistas a evaluar la tolerancia al él, siguiendo con controles a los 3 y 6 meses solicitando marcadores de resorción ósea, y luego un control a los 2 años para evaluar el éxito terapéutico mediante la densitometría⁽¹⁸⁾.

OSTEONECROSIS DEL MAXILAR

Como hemos visto, los bifosfonatos son fármacos cuya acción sobre el remodelado óseo es inhibir la actividad de los osteoclastos. Por ello se ha pensado que la osteonecrosis podría constituir una manifestación ósea de esta supresión del remodelado óseo, máxime cuando se utilizan a dosis muy elevadas. Existen estudios que indican que los bifosfonatos reducen la apoptosis de los osteocitos. Los casos inicialmente descritos de osteonecrosis se produjeron en pacientes que recibieron dosis muy elevadas de bifosfonatos en un contexto de enfermedad neoplásica con metástasis, siendo muy escasos los casos descritos entre los pacientes que reciben estos fármacos a dosis para la osteoporosis. Todos los estudios realizados indican que el riesgo de osteonecrosis del maxilar en pacientes que reciben bifosfonatos para la osteoporosis es muy bajo, del orden de 1 caso por cada 100.000 prescripciones de bifosfonato. Así, el grupo de trabajo de la ASBMR estima que el riesgo de osteonecrosis asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis era de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año⁽¹⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canadian guidelines for osteoporosis. JAMC 2002; 167 (Supl. 10).
2. Layne JE, Nelson ME. The effects of progressive resistance training on bone density: a review. Med Sci Sports Exerc 1999; 31:25-30.
3. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a spinal proprioceptive extension exercise dynamic (SPEED) program. Mayo Clin Proc 2005; 80:849-55.

4. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1957-62.
 5. Peña Arébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2001; 10: 116-118.
 6. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral.
 7. Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna. 2002.
 8. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
 9. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate—a combination that does not add up. *N Engl J Med*. 2003; 349:1277-1279.
 10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-645.
 11. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
 12. Reginster J-Y, Seeman E, de Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-2822.
 13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly infusion of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-1822.
 14. Lyles K, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; for the HORIZON recurrent fracture trial zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809.
 15. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
 16. Michael R. McClung, M.D., E. Michael Lewiecki, M.D., Stanley B. Cohen, M.D., Michael A. Bolognese, M.D., Grattan C. Woodson, M.D., Alfred H. Moffett, M.D., Munro Peacock, M.D., Paul D. Miller, M.D., Samuel N. Lederman, M.D. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-831.
 17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
 18. Murray J. Favus, M.D. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363:2027-2035.
 19. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ2, Bagán Sebastián JV2, Díaz Curiel M2, Díez Pérez A2, Jódar Gimeno E2, Junquera Gutiérrez L2, del Pino Montes J2, Vicente Barrero M2. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009 1; 1:41-51.
 20. Sosa Henríquez M, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S, Miravalle Pescador A. Estudios de referencia del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev. Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (supl 1): S16-S22.
 21. Hillel N Rosen, Marc K Drezner. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Uptodate January, 2012.
 22. Del Pino Montes J, Gómez Castro S, Carpio Pérez A, Montilla Morales CA. Seguridad y resultados sobre ranelato de estroncio. *Rev osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (Supl 1): S27-S30.
 23. Hochberg M, Greenspan S, Wasnich R, Miller P, Thompson D, Ross P. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-1592.
 24. Bjamason N, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 87: 1586-1592.
-