

Atención Primaria
de Calidad

2ª EDICIÓN

Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis

BON 099 07.08-BON-L01 (09/08)

Guía de Buena Práctica Clínica en Osteoporosis

2ª EDICIÓN
Actualizada

Patrocinado por



Atención Primaria de Calidad

Guía de Buena Práctica Clínica en OSTEOPOROSIS

2ª EDICIÓN
Actualizada

Coordinadores

Dr. Francisco Toquero de la Torre
*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén.*

Dr. Juan José Rodríguez Sendín
Médico de APD. Equipo de Noblejas. Toledo.

Asesor en la especialidad

Prof. Xavier Nogués Solán
*Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Mar. Barcelona.*

Autores

Dra. Cristina Carbonell Abella
*Médico de Familia. Facultad de Medicina.
Universidad de Barcelona. Barcelona.*

Dr. Juan Antonio Martín Jiménez
*Médico de Familia. Centro de Salud
de Buenavista. Toledo.*

Dra. Carmen Valdés y Llorca
*Médico de Familia. Centro de Salud Miraflores
Área V. SERMAS. Madrid.*

© IM&C, S.A.

Editorial: International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73. e-mail: imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-691-4730-6

Depósito Legal:

Índice

Prólogos	5-7
Introducción	9
¿Qué es la osteoporosis? Clasificación y epidemiología	11
Identificación de los pacientes con riesgo de osteoporosis	25
Diagnóstico	41
Medidas preventivas en la osteoporosis	51
Tratamiento	59
Situaciones especiales	95

Prólogo

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese mismo medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

Dr. Alfonso Moreno González
Presidente del Consejo Nacional
de Especialidades Médicas

Prólogo

Como Presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de las «Guías de Buena Práctica Clínica» (GBPC) que se están llevando a cabo por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia que nos permitan, como profesionales de la Medicina, dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Las GBPC ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitar al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

Dr. Isacio Siguero Zurdo
Presidente del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos

Introducción

La osteoporosis se ha convertido en las últimas décadas en una de las enfermedades que, debido a su trascendencia tanto a nivel clínico como socioeconómico, están motivando un interés constante en el campo de la Medicina Preventiva.

La osteoporosis ha pasado, de ser considerada como un proceso que podríamos llamar *fisiológico*, a ser una enfermedad claramente relacionada con una serie de alteraciones del metabolismo óseo. Actualmente está definida como la pérdida progresiva de masa ósea y un deterioro de la calidad del hueso, lo que conlleva a la rotura y adelgazamiento de la estructura trabecular del hueso y a una mayor fragilidad ósea. La tendencia a pensar que la osteoporosis es una enfermedad degenerativa, ligada a un proceso de envejecimiento del cuerpo humano, es un concepto erróneo. La pérdida de masa ósea se produce en dos etapas bien definidas de la vida, la menopausia, osteoporosis posmenopáusica, y la senectud, osteoporosis senil. Además, existen otras situaciones relacionadas o no con las anteriores en las que puede producirse una pérdida de masa ósea: osteoporosis secundaria. La fractura osteoporótica es sin duda la manifestación clínica más evidente de la existencia de osteoporosis. Sin embargo se ha de intentar el diagnóstico de la pérdida de masa ósea antes de que se produzcan las fracturas. Es importante afirmar que, contrariamente a lo que en general la población le atribuye a la osteoporosis, ésta no produce

síntomas y sólo se presenta en forma de dolor cuando se produce una fractura. Actualmente la densitometría ósea se ha convertido en la técnica de determinación de masa ósea más extendida con una precisión y reproducibilidad muy buenas. Los tratamientos antiresortivos son en la actualidad los más utilizados para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. También se han añadido los fármacos formadores de masa ósea y de doble acción que completan por el momento las enormes posibilidades terapéuticas que tenemos para evitar las consecuencias de una enfermedad silente y que debemos conocer y tratar.

En esta guía se ha querido resumir de una forma práctica pero a la vez exhaustiva todo el conocimiento que se tiene sobre la osteoporosis para que, desde Atención Primaria, se disponga de una herramienta útil y a la vez intensa.

Dr. Xavier Nogués Solán
Coordinador de la Unitat de Recerca
en Fisiopatologia Òssia i Articular.
Institut Municipal d'Investigació Medica.
Universitat Autònoma de Barcelona.
Hospital del Mar. Barcelona.

¿Qué es la osteoporosis? Clasificación y epidemiología

Dr. Juan Antonio Martín Jiménez

DEFINICIÓN

En 1993 la OMS definió la osteoporosis (OP) como “una enfermedad sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consecuente aumento del riesgo de fractura”.

Posteriormente, en el año 2001, el Panel de Consenso NIH (National Institute of Health) definió la osteoporosis como “una enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura”.

Ambas definiciones parecen similares, pero la más reciente es más completa porque no se basa sólo en la disminución de la masa ósea, sino que introduce el concepto más amplio de “resistencia ósea”, que integra dos componentes fundamentales, la cantidad y la calidad del hueso (tabla 1).

La densidad mineral ósea (DMO), o cantidad de hueso por unidad de volumen, aumenta progresivamente durante el crecimiento y la juventud, hasta alcanzar un “pico máximo” aproximadamente a los 30 años. Este pico máximo

es un factor determinante de la cantidad de masa ósea en etapas posteriores de la vida.

Para conseguir un pico máximo adecuado influyen fundamentalmente factores genéticos y ambientales, como la nutrición, especialmente la ingesta de calcio, vitamina D y otras vitaminas, el ejercicio físico y el estilo de vida respecto a tóxicos como el alcohol y el tabaco. Generalmente las mujeres alcanzan un pico de masa ósea menor que los hombres.

La calidad ósea reúne varios componentes: “macro” y “microarquitectura” (forma, longitud de los huesos, espesor cortical, conexiones trabeculares y resistencia a la presión y torsión), “mineralización” de la matriz, capacidad de reparación de “microfracturas”, etc.

Las alteraciones en la calidad del hueso son más difíciles de medir que la disminución de la DMO, pero provocan una reducción importante de la capacidad de resistencia mecánica del hueso, mayor fragilidad del mismo y, por lo tanto, un efecto multiplicador en el aumento del riesgo de fractura.

Tabla 1. Componentes fundamentales de la resistencia ósea

Cantidad ósea	Calidad ósea
Masa ósea.	Macroarquitectura: forma, longitud...
Densidad mineral ósea.	Microarquitectura: conectividad trabecular.
Tamaño óseo.	Mineralización: materiales. Capacidad de reparación: microfracturas.

FISIOPATOLOGÍA

El hueso es un “tejido vivo” que para conservar sus propiedades necesita renovarse constantemente mediante el remodelado óseo, un proceso dinámico y coordinado, que consiste en la destrucción o resorción ósea por los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. Todo ello se realiza en las “unidades básicas de remodelado”, unidades multicelulares que se activan temporalmente en diferentes puntos del esqueleto cuando es necesaria la reparación del hueso, en un proceso continuo que se repite durante toda la vida.

El remodelado óseo es el mecanismo por el cual el hueso “viejo” se renueva para mantener su competencia estructural y mecánica, reparando las microlesiones causadas por la fatiga del material. Se calcula que la tasa anual normal de recambio óseo (“turnover”) es del 4% en el hueso cortical y del 11% en el trabecular.

El proceso de remodelado está regulado por un complejo sistema de señales endocrinas y paracrinas del que cada vez se están conociendo nuevos datos. Intervienen: factores genéticos, factores biomecánicos (actividad física, gravedad, presión sobre el hueso, etc.), factores locales de la matriz ósea (citoquinas, factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral alfa, osteoprotegerina, sistema RANK ligando, prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, etc.), sistema endocrino (fundamentalmente eje Vitamina D y PTH) y metabólico del organismo, y factores neurológicos y vasculares regionales.

En condiciones normales, la resorción y la formación están equilibradas, la calidad y la DMO se mantienen estables y el hueso es biomecánicamente competente; sólo a partir de la cuarta o quinta década de la vida la DMO desciende de forma lenta y progresiva, fundamentalmente por un predominio cada vez mayor de la resorción ósea.

La densidad del hueso, la calidad y el remodelado son los “determinantes de la resistencia ósea”. La disminución de la densidad, las alteraciones de la calidad y el remodelado óseo acelerado serían la causa fisiopatológica final de la osteoporosis.

La causa principal de la pérdida de masa ósea es la deprivación de estrógenos que se produce en la mujer después de la menopausia. Ello aumenta el predominio de la resorción, acelera la pérdida de masa y disminuye la calidad y la resistencia ósea. También existen otras situaciones que contribuyen a que se produzca una mayor pérdida de masa ósea, como determinadas enfermedades, los efectos secundarios de ciertos fármacos, los cambios hormonales y metabólicos propios de la edad, la inmovilización, la baja exposición a la luz solar, la desnutrición producida por la anorexia, el alcoholismo, etc. Se estima que las mujeres tienen su mayor pérdida de masa ósea en los 5-10 años siguientes a la menopausia.

En la osteoporosis existe una mayor susceptibilidad a las fracturas: la disminución de la masa y de la resistencia óseas contribuyen al aumento de la fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse ante traumatismos menores o incluso mínimos, denominados de “bajo impacto”. Las fracturas consideradas como osteoporóticas son las de

la columna vertebral, cadera, extremidad distal del radio, húmero y pelvis.

La fragilidad es el sustrato anatómico de la osteoporosis, y la fractura por fragilidad su consecuencia clínica más importante. Las fracturas son las que provocan dolor, limitación funcional, disminución en la calidad de vida, aumento de la morbimortalidad y enormes costes sociosanitarios.

Cuando un paciente con fragilidad ósea sufre una caída, sus huesos se fracturan con más facilidad, y si tenemos en cuenta que la osteoporosis y la incidencia de las caídas aumentan con la edad, los factores de riesgo de caída pueden ser incluso más importantes para la producción de fracturas en la población anciana que la baja masa ósea, sobre todo en la fractura de cadera.

Figura 1. Resumen de la fisiopatología de la osteoporosis

Disminución de DMO + Menor calidad ósea = Menor resistencia (fragilidad ósea)

Fragilidad + Caída = Fractura

"Trauma de bajo impacto"

CLASIFICACIÓN

Existen muchas clasificaciones de la osteoporosis basadas en diferentes criterios, como extensión anatómica (localizada o generalizada), edad de comienzo (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil), etiología (primaria, secundaria), etc.

La clasificación clásica de la osteoporosis diferenciaba dentro de la osteoporosis primaria dos tipos: posmenopáusica (tipo I de Riggs) y senil (tipo II de Riggs). Sus

características fundamentales se citan en la tabla 2. Sin embargo, actualmente esta clasificación casi no se utiliza y se habla de osteoporosis primaria en general, pues se ha demostrado que en la teórica osteoporosis senil también existe un remodelado acelerado.

Tabla 2. Osteoporosis primaria		
	Tipo I. Posmenopáusica	Tipo II. Senil
Edad	51 - 75 años.	> 70 años.
Relación mujer/varón	6/1.	2/1.
Pérdida de hueso	Trabecular.	Trabecular y cortical.
Velocidad de la pérdida	Acelerada.	No acelerada.
Tipo de fracturas	Vertebrales.	Vertebrales y de cadera.
Función paratiroidea	Disminuida.	Aumentada.
Absorción de calcio	Disminuida.	Disminuida.
Síntesis de vitamina D	Disminuida.	Disminuida.
Causa principal	Menopausia: ↓ de estrógenos + factores predisponentes.	Factores relacionados con la edad.

Osteoporosis secundaria: existen múltiples enfermedades y situaciones clínicas, excluyendo la menopausia y el envejecimiento, en las que está demostrada una relación de causa-efecto con la osteoporosis. Este hecho es muy importante, debido a la elevada comorbilidad y polimedición presentes en los enfermos de edad avanzada. A continuación citaremos algunas de las causas más frecuentes o que tienen una mayor relevancia clínica.

- *Trastornos alimentarios y digestivos*: ingesta baja en calcio, déficit de vitamina D, anorexia nerviosa, malabsorción, enfermedad de Crohn, gastrectomías, resección intestinal, hepatopatías crónicas, alcoholismo crónico...
- *Endocrinopatías y enfermedades metabólicas*: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, hipogonadismo ovárico o testicular, diabetes, hemocromatosis, acidosis metabólica renal...
- *Enfermedades genéticas*: osteogénesis imperfecta, homocistinuria, hipofosfatasa, síndrome de Marfan...
- *Enfermedades reumáticas*: artritis reumatoide, lupus, polimialgia reumática, otras conectivopatías, distrofia simpática refleja y en general todas las enfermedades sistémicas que recibe también tratamiento con corticoides.
- *Nefropatías*: insuficiencia renal crónica, trasplantados renales...
- *Neoplasias*: osteomalacia oncogénica.
- *Enfermedades hematológicas*: mieloma, leucemia, macroglobulinemia...
- *Enfermedades respiratorias*: EPOC, asma (utilización de corticoides)...
- *Abuso de tóxicos*: tabaco, alcohol, cafeína...
- *Inmovilización prolongada*: muy frecuente en los pacientes de edad avanzada (el hueso necesita estímulo mecánico para su formación y remodelado).
- *Fármacos*: glucocorticoides, heparina, barbitúricos, anti-comiciales, quimioterápicos, psicótropos, indometacina, algunos diuréticos, hormonas tiroideas...

La presencia en un paciente concreto de una de las enfermedades o situaciones citadas, y más aún la asociación de varias, sobre todo en pacientes mayores o con otros factores de riesgo de padecer osteoporosis, debe alertar al médico sobre la necesidad de adoptar o incrementar las medidas preventivas.

La osteoporosis inducida por glucocorticoides es una de las causas de osteoporosis secundaria más frecuentes y de mayor trascendencia clínica. Debemos realizar prevención en todos los pacientes que vayan a recibir glucocorticoides con dosis equivalentes a 5 mg de prednisona o superiores, durante un periodo igual o mayor a tres meses. La prevención debe iniciarse de la forma más precoz posible porque la pérdida ósea es más acentuada durante los primeros meses de tratamiento. El riesgo de fractura comienza en el primer semestre y se mantiene hasta un año después de la suspensión del corticoide. Las medidas preventivas deben incluir suplementos diarios de 1.000 mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D, utilizar los corticoides en la dosis mínima eficaz, evitar otros factores de riesgo y utilizar bifosfonatos en los pacientes mayores de 55 años o con diagnóstico densitométrico de osteopenia.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales; en España la padecen más de tres millones de pacientes.

Su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en las mujeres en una proporción aproximada de 3-4/1. Afecta

al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años, al 52% de las mayores de 70, y a más del 60% a partir de los 80. En los varones, la prevalencia estimada es del 8% en los mayores de 50 años. A pesar de la elevada prevalencia de la osteoporosis, menos del 30% de los pacientes están diagnosticados y menos del 10% reciben tratamiento.

La osteoporosis es mucho más frecuente en las mujeres, fundamentalmente por dos razones:

- 1) Las mujeres en el momento de alcanzar su pico de masa tienen unos huesos con menor densidad mineral (menor reserva ósea), y las pérdidas posteriores hacen que llegue más fácilmente a la fragilidad; y
- 2) En las mujeres, la velocidad de pérdida ósea sufre una aceleración importante en los primeros años después de la menopausia.

La osteoporosis constituye un importante problema de salud, tanto por su magnitud como por sus repercusiones sociosanitarias. Además, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, es una enfermedad cada vez más frecuente; hasta el punto de que ha sido considerada como la "epidemia silenciosa del siglo XXI". Se calcula que en España en menos de treinta años el número de personas mayores de 65 se va a duplicar.

En el aumento de prevalencia de la osteoporosis, además del envejecimiento de la población, influyen los cambios en el estilo de vida que se han ido produciendo en las últimas décadas en los países de nuestro entorno, sobre todo el aumento del sedentarismo y la menor actividad física al aire libre (menor exposición solar).

Las fracturas por fragilidad causan un enorme impacto sociosanitario y son la consecuencia clínica más importante de la osteoporosis. Provocan dolor, limitación funcional progresiva, disminución de la calidad de vida de los pacientes y un aumento notable de la morbilidad y la mortalidad. Después de los 50 años de edad, el riesgo de padecer una fractura osteoporótica durante el resto de la vida, es del 40% en las mujeres y del 13% en los hombres.

La fractura de cadera provoca una mortalidad cercana al 30% en el primer año, y más de la mitad de los que sobreviven presentan algún grado de incapacidad más o menos importante (tabla 3). En España hay más de 2.100 camas de agudos permanentemente ocupadas por pacientes que han sufrido una fractura de cadera y necesitan unas 30.000 intervenciones quirúrgicas, de las que más de 10.000 corresponden a la implantación de una prótesis. La estancia media hospitalaria es superior a los 15 días, y la mortalidad durante el ingreso mayor del 8%. La fractura de cadera suele aparecer por encima de los 75 años, y afecta más a la mujer en una proporción de 3/1.

Las fracturas vertebrales, aparentemente menos graves, comienzan a aparecer después de los 60 años y llegan a afectar a casi la mitad de las mujeres mayores de 70 años. Originan una gran morbilidad, disminuyen de forma significativa la calidad de vida y empeoran la evolución y el pronóstico de otras enfermedades muy frecuentes en estas edades. En un estudio europeo, la prevalencia de los aplastamientos vertebrales fue similar en hombres y mujeres.

Tabla 3. Impacto de las fracturas por fragilidad

En un año (> 70 años)	Mortalidad	Invalidez	Recuperación
Fractura de cadera	30%	50%	20%
Fracturas vertebrales	15%	45%	40%

La presencia de una fractura vertebral por fragilidad aumenta hasta cinco veces el riesgo de padecer una nueva fractura vertebral, y al menos duplica el riesgo de fractura de cadera. El antecedente de fractura previa por fragilidad está considerado el principal factor de riesgo, junto con la edad, para la aparición de nuevas fracturas en el mismo paciente.

Las caídas tienen una importancia trascendental en la etiología de cualquier tipo de fractura, pero especialmente en las debidas a fragilidad ósea. En los pacientes con osteoporosis, la resistencia ósea está disminuida y sus huesos se fracturan más fácilmente. La intensidad del traumatismo necesaria para producir una fractura es cada vez menor según aumenta la edad del paciente y la gravedad de la osteoporosis. En los casos avanzados, la fractura se produce ante traumatismos mínimos o “de bajo impacto”, que el paciente a veces ni siquiera recuerda, como observamos con frecuencia en las fracturas vertebrales.

Se consideran traumatismos “de bajo impacto” las caídas desde la bipedestación o de menor altura. Las fracturas vertebrales pueden aparecer con una simple sobrecarga para la columna, como levantar un peso, agacharse o sentarse bruscamente.

La prevalencia y el impacto de las caídas están infravalorados, pero no debemos olvidar que un tercio de los mayores de 65 años se cae por lo menos una vez al año y las mujeres se caen el doble que los hombres.

Las caídas son muy frecuentes en las personas mayores porque éstas presentan múltiples factores que dificultan y empeoran su movilidad: déficits sensoriales (disminución de agudeza visual, cataratas, hipoacusia...), debilidad muscular, inestabilidad, deterioro cognitivo, pérdida de reflejos posturales, polimedicación (hipotensores, benzodiazepinas, hipnóticos...), peor adaptación al entorno, etc.

Todas estas alteraciones provocan una cierta “torpeza” en las personas mayores y hacen que los motivos de caídas sean diferentes a los de la población más joven (tabla 4).

Tabla 4. Motivos de caídas en la población mayor de 65 años

Motivo	Estudio Nottingham	Estudio Newcastle
	(N = 278)	(N = 660)
Tropiezo.	53,3%	50,2%
Accidente.	5,2%	–
Vértigo.	7,8%	6,4%
Desmayo.	6,4%	3,9%
Otras.	8,0%	8,2%
No conocido.	19,3%	21,8%

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O’Dowd K. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208.

Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, Álvarez-Sanz C. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:86-8.

Kennet ES, Poole y Juliet E. Compston. "La osteoporosis y su tratamiento". BMJ. Edición en Español 2007; 1(2):102-7.

Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000; 15:1.006-13.

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1998; 339:292-9.

Tirado Peláez MJ, Sáez Valencia G, Simarro Córdoba E, Lloret Callejo A y Tejada Cifuentes F. "Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica". Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. SESCAM 2006; vol. VII, n.º 5.

Torrijos Eslava A. "Osteoporosis: definición, etiopatogenia, epidemiología y clasificación. Osteoporosis secundaria". Manual SER de las Enfermedades Reumáticas, 4.ª edición. Editorial Panamericana 2004; 69:391-4.

Trigueros Carrero JA. "¿Qué es la osteoporosis? Clasificación, epidemiología y clínica". Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. Editorial IM&C 2004; 11:11-21.

Valdés Llorca C. "Epidemiología y definición de la osteoporosis". Documentos Clínicos SEMERGEN. Área Aparato Locomotor. EDI-COMPLET 2007; 7:7-11.

Identificación de los pacientes con riesgo de osteoporosis

Dra. Cristina Carbonell Abella

Las fracturas osteoporóticas constituyen una importante causa de morbimortalidad en la población anciana. Con el envejecimiento poblacional es de esperar que la magnitud del problema sea mayor en los próximos años. Disponemos en la actualidad de fármacos que han demostrado en ensayos clínicos y en la práctica diaria su eficacia en reducir la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas tanto en pacientes que ya han sufrido su primera fractura como en pacientes sin fractura previa. Sin embargo, todavía no hay un tratamiento farmacológico que revierta completamente el daño causado a la cantidad y calidad del hueso (microarquitectura, conectividad, mineralización etc.).

Hemos de ser capaces de identificar a la población con mayor riesgo de fractura osteoporótica, en una fase silente, precoz, antes de que se presente la primera fractura. La baja masa ósea (BMO) es uno de los principales predictores y más potente de fractura por fragilidad, y su medición por densitometría (DXA) es el gold estándar para identificar pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Además es la prueba imprescindible para el diagnóstico de osteoporosis (OP) en ausencia de fractura. Sin embargo, no se recomiendan las estrategias de cribado

masivo poblacional sin ningún tipo de selección de la población diana. En una reciente revisión acerca de las aplicaciones clínicas de la densitometría, se sugiere que los clínicos necesitan herramientas para identificar aquellos individuos que con mayor probabilidad se beneficiarían de esta técnica diagnóstica.

En este contexto, resulta muy útil conocer cuáles son los factores de riesgo (FR) asociados a este trastorno. Por un lado, nos van a permitir identificar pacientes con elevado riesgo de fractura y, a la vez, instaurar medidas preventivas para evitar su aparición.

Un abordaje global de los principales FR de OP y de fractura permite una mejor aproximación al riesgo absoluto, no obviando, que la fractura es “multifactorial”.

Diversos estudios epidemiológicos a gran escala han permitido identificar cuáles son los principales FR relacionados con la OP y la fractura. Se han elaborado largas listas, pero es obligada su clasificación en distintos grupos para sistematizar su investigación en la consulta diaria.

La importancia relativa de cada factor de riesgo va a ser distinta en las diferentes etapas de la vida, y también según la localización de la fractura que analicemos. Por ejemplo, para el riesgo de fractura de cadera en una mujer anciana tienen gran relevancia los FR relacionados con las caídas, mientras que para la fractura vertebral en mujeres más jóvenes resultará más importante la resistencia ósea disminuida (una baja masa ósea). También debemos considerar cada FR en el contexto de edad y sexo. Por ejemplo, para una misma densidad mineral ósea no tiene

el mismo riesgo de fractura una mujer de 55 años que una de más de 75 años.

Los distintos FR no deben considerarse independientes uno del otro, sino más bien aditivos.

Vamos a describir los principales FR.

FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DE BAJA MASA ÓSEA

FACTORES NO MODIFICABLES

La edad

La edad es uno de los principales FR. La masa ósea aumenta durante las tres primeras décadas de la vida, alcanzando el denominado pico de masa ósea. En la edad adulta se inicia la pérdida progresiva de masa ósea. En las mujeres se verá aumentada en la primera década tras la menopausia y posteriormente continuará, consecuencia de la edad, pero a un ritmo muy inferior.

Por cada década el riesgo de fractura aumenta entre 1,4 y 1,8 veces.

El sexo

Las mujeres presentan mayor riesgo de OP. Los huesos son de menor tamaño y el pico de masa ósea es inferior al alcanzado por los varones. Además, las mujeres tienen una mayor tasa de pérdida, aumentada en la posmenopausia reciente y tienen una mayor expectativa de vida.

La raza

Las mujeres de raza blanca tienen 2,5 veces mayor riesgo de presentar OP que las de raza negra.

Genética. Historia familiar de osteoporosis

El pico de masa ósea viene determinado en un 70-80% genéticamente. Aquellos hombres y mujeres con historia familiar de OP presentan una DMO menor que la población de las mismas características sin el antecedente familiar.

FACTORES MODIFICABLES

El peso

El bajo peso, el IMC inferior a 19 y la pérdida de peso respecto al adulto joven son indicativos de BMO.

Tabaquismo

Los pacientes fumadores tienen una menor DMO. Este efecto es dosis-dependiente, pero es reversible. El tabaco ejerce un efecto directo sobre el hueso y también influye sobre los niveles hormonales que modulan el remodelado.

El hipogonadismo

El hipogonadismo es un factor de riesgo importante de OP en los dos sexos.

Las situaciones de déficit estrogénico se asocian a mayor tasa de pérdida de masa ósea. Esto acontece en la menopausia precoz, menopausia quirúrgica o periodos de amenorrea prolongados antes de la menopausia. Ya sean

de causa primaria o secundaria a procesos como la anorexia nerviosa, hiperprolactinoma, amenorrea inducida por el ejercicio físico, enfermedades crónicas, etc.

En el varón, el hipogonadismo también puede ser por diversas causas. Síndromes genéticos, como el síndrome de Klinefelter, la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, la hiperprolactinemia o la castración quirúrgica o farmacológica en el tratamiento del cáncer de próstata.

Alimentación/dieta

La dieta debe ser equilibrada, con aporte suficiente de todos los nutrientes, sin exceso de proteínas animales y correctas en calcio y vitaminas D y K. El calcio es fundamental para el correcto desarrollo y mantenimiento del esqueleto.

Ejercicio físico

Existe una relación directa y positiva entre la práctica de ejercicio físico habitual, tanto en el momento presente como en la pasada infancia-juventud con la DMO. Resultados recientes confirman que la práctica de ejercicio físico habitual y programas de entrenamiento en gente mayor, enlentecen la pérdida de masa ósea y así la preservan. Además, la buena forma física permite una mejor agilidad y mayor reacción de respuesta ante imprevistos (caídas).

Enfermedades y fármacos osteopenizantes

Determinadas condiciones patológicas y consumo de fármacos se asocian a pérdida de masa ósea.

FACTORES DE RIESGO PREDICTORES DE FRACTURA

Entre éstos distinguimos:

- 1) Factores esqueléticos relacionados con una resistencia ósea disminuida y otras características físicas.
- 2) Factores relacionados con el traumatismo o caída, y,
- 3) Otros factores de riesgo independientes de los anteriores cuya participación en la aparición de la fractura es compleja.

FACTORES ESQUELÉTICOS

Junto a la densidad mineral ósea valorar también la geometría esquelética, la microarquitectura, la estructura mineral y el remodelado óseo.

Cuando el remodelado óseo está acelerado suele producirse una mayor tasa de pérdida de hueso y a veces una baja masa ósea. El remodelado puede verse acelerado no sólo tras la menopausia. Pacientes en edades más avanzadas de la vida, incluso más allá de los 70 años, pueden presentar un remodelado acelerado.

Algunos autores han comprobado que pacientes con valores elevados de marcadores de remodelado presentaban mayor riesgo de fractura y que éste era independiente de la densidad mineral ósea.

El conocimiento de los valores de los marcadores de remodelado óseo proporciona información que mejora la estratificación del riesgo.

FACTORES RELACIONADOS CON LAS CAÍDAS

En la patogénesis de la fractura de cadera y otras fracturas periféricas, debemos resaltar el papel de la caída y de la intensidad del impacto sobre un hueso con resistencia comprometida. La mayoría de las fracturas osteoporóticas se desencadenan tras un traumatismo. Aproximadamente el 30% de las personas mayores de 65 años se caen cada año, porcentaje que llega al 40% para los mayores de 80 años. Aproximadamente un 5% de las caídas van a ocasionar una fractura.

Diversos estudios han analizado cuáles son los principales factores de riesgo de caídas en la población anciana. Podemos diferenciar algunos factores más prevalentes en la población no institucionalizada o institucionalizada. La suma de diferentes factores de riesgo aumenta la probabilidad de caída. Los ancianos institucionalizados presentan mayores tasas de fractura de cadera, con un riesgo relativo de 5,6 sobre los no institucionalizados.

En la población institucionalizada los factores asociados a mayor frecuencia de caídas son la dificultad en la movilidad, el deterioro cognitivo (estado mental), la hipotensión ortostática, la inestabilidad a la bipedestación y el antecedente de AVC.

En la población no institucionalizada se pueden diferenciar unos factores intrínsecos, relacionados con el paciente, y factores extrínsecos o del entorno, que van a favorecer las caídas.

Entre los factores de riesgo relacionados con las caídas destacan:

- La función neuromuscular. Los pacientes que no pueden levantarse de una silla cinco veces sin usar los brazos tienen mayor riesgo de fractura (riesgo relativo 1,7; IC 95% 1,1-2,7).
- El deterioro cognitivo. En un estudio caso-control, el deterioro mental aumentaba el riesgo de fractura en más de tres veces.
- El consumo de diversos fármacos, como sedantes (benzodiazepinas), anticonvulsivantes e hipotensores, entre otros, también puede facilitar la propensión a caídas.
- El mecanismo de la caída. En la consecuencia del traumatismo influye la dirección del impacto (mayor riesgo de fractura de cadera si se cae de lado sobre la cadera) y la ausencia de respuestas protectoras a la caída, hecho relativamente frecuente con el envejecimiento.

OTROS FACTORES DE RIESGO

Los estudios han identificado otros factores relacionados con la aparición de fracturas pero independientes de los factores esqueléticos (incluida la masa ósea) y de los factores relacionados con las caídas.

Edad

Uno de los factores de riesgo de fractura más importantes es la edad. La edad no sólo afecta negativamente a la cantidad y calidad del hueso, sino que además afecta a la propensión a caídas, deterioro muscular y cognitivo, funcionalidad, etc. A todos los niveles de DMO, el riesgo de padecer una fractura osteoporótica aumenta notable-

mente con la edad. Entre los 45 y los 85 años, el riesgo en mujeres aumenta hasta ocho veces, y cinco veces en los varones.

Sexo y raza

Aunque la osteoporosis puede afectar a los dos sexos, todas las etnias y edades, es mucho más frecuente en mujeres caucásicas, posmenopáusicas. La diferencia en la incidencia de fracturas entre estos grupos va a depender de las diferencias en el pico de masa ósea que alcanzan y la posterior tasa de pérdida. También juegan un papel la geometría del hueso y la frecuencia y tipo de caídas; las mujeres se caen más que los hombres.

Antecedente de fractura previa

La fractura por fragilidad a partir de los 40-45 años constituye uno de los principales factores de riesgo para sufrir una nueva fractura. Supone una inusual susceptibilidad a una nueva fractura y predice de manera importante fracturas futuras. El incremento del riesgo oscila entre 1,5 y 9,5 veces, dependiendo de la edad del paciente, número de fracturas previas y localización de éstas, y es independiente de la masa ósea, lo que implica que el antecedente de fractura puede ser indicativo de un mayor riesgo de caídas o defectos de la resistencia ósea no detectados por densitometría. Este antecedente es una clara indicación para posterior evaluación y posible intervención terapéutica.

Este factor de riesgo afecta a los dos sexos, aunque es más acentuado en varones. El riesgo permanece aumen-

tado al menos durante los siguientes cinco años tras la fractura inicial.

La fractura mejor estudiada es la fractura vertebral. Su presencia incrementa el riesgo de una nueva fractura vertebral hasta cuatro veces. Lindsay y cols. analizaron los datos de cuatro grandes ensayos clínicos sobre tratamiento de la osteoporosis con tres años de seguimiento. El objetivo era determinar la incidencia de fracturas vertebrales durante el año siguiente a una fractura vertebral. Para ello se consideraron 2.725 mujeres que habían sido asignadas a placebo en estos estudios. La incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales durante el primer año fue del 6,6%. La presencia de una o más fracturas vertebrales en la exploración basal incrementó cinco veces el riesgo de presentar una fractura vertebral durante el primer año del estudio, en comparación con las mujeres sin fracturas vertebrales previas al inicio del estudio. El 20% de las pacientes que desarrollaron una fractura vertebral durante el periodo de observación presentaron una segunda fractura en el año siguiente.

Además, las fracturas vertebrales también son buenos predictores de fractura en otras localizaciones, como la cadera, el radio distal y otras, con incrementos del riesgo de hasta cuatro veces.

La fractura de Colles también aumenta el riesgo de fractura vertebral y de cadera.

Los pacientes que han padecido una fractura de cadera tienen mayor riesgo de presentar una segunda fractura de cadera. Globalmente se considera que el antecedente

de fractura previa supone duplicar el riesgo de sufrir una nueva fractura por fragilidad (riesgo relativo 2,2; IC 95% 1,9-2,6. Algunos autores han sugerido que las primeras fracturas que suceden en etapas tempranas de la vida señalan un mayor riesgo de fracturas futuras que las que suceden en etapas más avanzadas, aunque esto no sería uniforme para todos los tipos de fracturas. Estas fracturas tempranas indicarían parcialmente una baja masa ósea, y la posterior pérdida que sucedería con los años aumentaría el riesgo futuro de fracturas.

Antecedente de fractura en familiar de primer grado

Las mujeres cuyas madres han sufrido una fractura de cadera, especialmente si es antes de los 80 años de edad, tienen como mínimo el doble de riesgo de sufrir una fractura de cadera, en comparación con las mujeres que no tienen este antecedente. Este incremento del riesgo es independientemente de la masa ósea, de la altura y del peso, y se ha relacionado con características especiales de la zona del fémur proximal que dependerían de la herencia, y quizás también de una propensión familiar a las caídas sobre la cadera.

Hay que considerar todos los antecedentes familiares (en familiares de primer grado), no sólo en mujeres sino en hombres.

Tamaño corporal (peso, talla, IMC)

Las mujeres que fueron altas en su juventud tienen mayor riesgo de fractura de cadera. Esto se puede atribuir a que

caen desde mayor altura (mayor impacto), pero también se ha relacionado con variaciones geométricas del fémur (mayor distancia entre el trocánter mayor y el borde pélvico interno).

El peso y el IMC son factores determinantes de la masa ósea, y el bajo peso es, además, un factor de riesgo para fractura de cadera. Últimamente se da mayor importancia a las variaciones del peso respecto al peso en la época de adulto joven que al peso mismo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

Por encargo de la OMS, Kanis y colaboradores han elaborado una herramienta (FRAX) que permite evaluar el riesgo de fractura para cada paciente en particular. Se basa en modelos individuales que combinan factores de riesgo clínicos, fáciles de obtener en la consulta diaria con la densidad mineral ósea del cuello femoral si está disponible (tabla 1).

La herramienta calcula la probabilidad de fractura a diez años, tanto para fractura de cadera como para otras fracturas osteoporóticas importantes.

Hay también otras escalas de riesgo tanto para osteoporosis como para fractura osteoporótica (tablas 2, 3, 4 y 5) que pueden emplearse para aproximarnos mejor a conocer el riesgo absoluto de un paciente concreto en un plazo de tiempo determinado.

El objetivo de estas escalas no es diagnosticar osteoporosis, ni sustituir la densitometría ni el juicio clínico. Pretenden ser herramientas de preselección que permitan al

Tabla 1. Factores de riesgo incluidos en la herramienta FRAX

• Edad. El modelo acepta edades entre 40 y 90 años.
• Sexo: hombre o mujer.
• Peso: deberá introducirse en kilogramos.
• Estatura: deberá introducirse en centímetros.
• Fractura previa: una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta.
• Padres con fractura de cadera.
• Fumador activo. Introduzca sí o no.
• Glucocorticoides si el paciente está actualmente expuesto a GC orales o ha estado expuesto durante más de tres meses, con una dosis diaria de 5 mg o más de prednisolona.
• Artritis reumatoide.
• Osteoporosis secundaria Incluye diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (< 45 años), malnutrición crónica o malabsorción y hepatopatía crónica.
• Alcohol, tres o más dosis por día.
• Densidad mineral ósea (DMO). La DMO del cuello femoral se introduce como T-score o Z-score. Se deberá dejar el campo en blanco para pacientes sin determinación de DMO.

(Kanis JA, 2008).

clínico identificar mujeres asintomáticas con OP antes de que presenten una fractura. Las mujeres que ya han padecido una fractura, tienen un elevado riesgo de fractura recurrente y deben ser derivadas para densitometría, igual que aquellas mujeres con FR de OP secundaria, independientemente de estas escalas.

Escala de evaluación del riesgo de osteoporosis

Tabla 2. OST

Edad en años											Peso Kg
45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	
-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	30-34
-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-12	35-39
-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	40-44
0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	45-49
1	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	50-54
2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	55-59
3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	60-64
4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	65-69
5	4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	-5	70-74
6	5	4	3	2	1	0	-1	-2	-3	-4	75-79
7	6	5	4	3	2	1	0	-1	-2	-3	80-84
8	7	6	5	4	3	2	1	0	-1	-2	85-89
9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	-1	90-94
10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	95-99
11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	100-104

Bajo riesgo cuando OST es > 1 ; riesgo moderado cuando OST es entre -3 y 1 y riesgo elevado cuando OST es < -3 .

Adaptada de Cadarette.

Tabla 3. SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)

Factor	Puntuación
Raza no negra.	5
Artritis reumatoide.	4
Historia de fractura de muñeca, cadera o costilla.	4 por cada una.
Edad > 65 años.	Multiplicar por 3 el primer dígito del número.
Nunca ha tomado terapia estrogénica.	1
Peso en libras.	-1 vez el peso en libras / 10
Punto de corte > 6 puntos.	

Tabla 4. ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument)

Factor	Puntuación	
Edad	55-64	5
	65-74	9
	> 75	15
Peso	60-70 kg.	3
	< 60 kg.	9
	No toma habitualmente estrógenos.	2

Punto de corte > 9 puntos.

Tabla 5. Índice de fractura (Escala predictora de fractura)

¿Cuál es su edad actual?	
< 65 años.	0
65-69 años.	1
70-74 años.	2
75-79 años.	3
80-84 años.	4
> 85 años.	5
¿Ha padecido una fractura después de los 50 años?	
Sí.	1
No.	0
¿Sufrió su madre una fractura de cadera con más de 50 años?	
Sí.	1
No.	0
¿Pesa 57 Kg o menos?	
Sí.	1
No.	0
¿Fuma actualmente?	
Sí.	1
No.	0
¿Necesita la ayuda de los brazos para levantarse de una silla?	
Sí.	1
No.	0
Resultado de la DMO de cadera total (T-score)	
T-score > 1	0
T-score entre -1 y -2	2
T-score entre -2 y -2,5	3
T-score < -2,5	4

Punto de corte: Sin DMO 4 puntos. Con DMO 6 puntos.

BIBLIOGRAFÍA

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1-129.

Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical application. JAMA 2002; 288:1.898-900.

Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An Assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001; 12:519-28.

Brown J, Josse RG. Scientific Advisory Council of the osteoporosis society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CAMJ 2002; 167 (supl 10) S1-S30.

Cummings SR, Bates D, Black DDDM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002; 288:1.889-97.

Finigan, J, Greenfield DM, Blumsohn A, Hannon RA, Peel NP, Jiang G, and Eastell R. Risk Factors for Vertebral and Nonvertebral Fracture Over 10 Years: A Population-Based Study in Women. J Bone Miner Res 2008; 23:75-85.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008; 19:385-97.

Juan Antonio Martín Jiménez

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La osteoporosis es asintomática hasta que se produce la primera fractura.

Las fracturas asociadas con más frecuencia a la osteoporosis son las distales de radio (fractura de Colles), las vertebrales y las del fémur proximal. En ocasiones, también son de origen osteoporótico las del extremo proximal del húmero, las costillas y la pelvis. Las fracturas diafisarias, generalmente, no se consideran osteoporóticas.

El criterio clínico de osteoporosis es la presencia de fractura ósea por fragilidad, que debe cumplir al menos dos requisitos: 1) desproporción de la fractura con la intensidad del traumatismo (“traumatismo de bajo impacto”), y 2) excluir la presencia de otras causas de fragilidad ósea (diagnóstico diferencial con metástasis óseas, mieloma múltiple, osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, etc.).

En la osteoporosis, la aparición de las fracturas sigue un orden cronológico en relación a la edad de los pacientes; las primeras suelen ser las de Colles (< 65 años), después las vertebrales y las últimas las de cadera (> 75 años). Las fracturas de Colles y de cadera no suelen presentar problemas en su diagnóstico, pero muchas de las vertebrales

pasan desapercibidas en el momento de producirse, sólo un tercio de ellas son sintomáticas.

En la fase aguda, las fracturas sintomáticas producen dolor intenso e invalidante, de comienzo brusco, que mejora con el reposo y cede progresivamente en el curso de varias semanas o meses.

En la fase crónica, el paciente puede quedar asintomático o presentar una raquialgia difusa (75%), que se desencadena con la movilidad activa o pasiva y en determinadas posturas, y que puede confundirse con otras patologías, como la artrosis de columna. Todas las fracturas vertebrales, incluso las asintomáticas, provocan signos indirectos relacionados con la estática: disminución de la talla, cifosis dorsal, rectificación de la lordosis lumbar, acortamiento del tronco, contacto de las costillas con las espinas ilíacas y prominencia del abdomen.

La exploración física debe comprender la búsqueda de dolor y de signos indirectos; sin olvidar la presencia de alteraciones de la movilidad y de la marcha, o de posible ortostatismo, por la relación de todas ellas con el riesgo de caídas. Una disminución de la talla > 4 cm en total, o > 2 cm en un año, debe alertar sobre la presencia de osteoporosis. La cifosis y la movilidad dorsal se exploran mediante la inspección y la prueba occipucio-pared.

DIAGNÓSTICO DENSITOMÉTRICO

Actualmente está totalmente establecida y cuantificada la relación entre la masa ósea y el riesgo de fractura por fragilidad; el riesgo relativo aumenta entre 1,5 y 3 por cada

desviación estándar (DE) de disminución de masa ósea (DMO), comparada con la media de la población joven del mismo sexo (T-score).

Según los criterios establecidos por la OMS en 1994 (ver tabla 1), la única técnica aceptada y reconocida como “patrón oro” para medir la DMO, es la densitometría o absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

Tabla 1. Criterios para la definición de osteoporosis mediante DXA	
Comité de expertos de la OMS (1994)	T-score
Normal.	DMO superior a -1 DE.
Osteopenia.	DMO entre -1 y -2,5 DE.
Osteoporosis.	DMO inferior a -2,5 DE.
Osteoporosis establecida o grave.	DMO inferior a -2,5 DE + fractura por fragilidad.

Poder medir la DMO mediante DXA aporta algunas ventajas: 1) permite valorar el riesgo de fractura antes de que ésta se produzca, para iniciar con el paciente las medidas preventivas necesarias; 2) ayuda a confirmar el diagnóstico de fragilidad ósea ante la presencia de una fractura; y 3) es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, la DXA presenta también inconvenientes: 1) los criterios OMS están definidos sólo para mujeres posmenopáusicas de raza blanca; 2) se establecieron considerando la medición de la DMO mediante absorciometría radiológica de doble energía, en columna lumbar y fémur; no son aplicables a otras técnicas (QCT, pQCT, QUS, etc.), ni en otras localizaciones (falanges, calcáneo, etc.); 3) mide “cantidad” de hueso, pero no puede valorar cali-

dad; 4) es poco específica, porque existen falsos positivos, como por ejemplo la osteomalacia; y 5) existen casos de fracturas por fragilidad con disminuciones de DMO que no llegan a -2,5 DE. A pesar de todo ello sigue siendo la mejor herramienta de la que se dispone en la actualidad para realizar el diagnóstico de OP antes de que se produzca la fractura.

Las indicaciones para realizar DXA, se encuentran definidas en la tabla 2. La DXA no se recomienda en la actualidad para realizar cribado sistematizado, porque no ha demostrado una eficiencia suficiente.

Tabla 2. Recomendaciones para realizar DXA

Cuándo solicitar la DXA	Cuándo repetir la DXA
Mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo claro de osteoporosis: Fractura previa, menopausia precoz, bajo peso, etc.	Pacientes sin tratamiento: En OP primaria cada dos años. En OP secundaria cada año.
Sólo si el resultado va a modificar la actitud terapéutica del médico.	Pacientes con tratamiento: En OP primaria nunca antes de los dos años.
Sospecha clínica de fractura por fragilidad.	En OP secundaria cada año.
Sospecha de osteoporosis secundaria.	
Tratamiento con corticoides orales más de tres meses.	

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

La radiología convencional es poco sensible para detectar osteopenia, pero es el método diagnóstico más accesible en Atención Primaria para detectar las fracturas vertebrales. Las indicaciones para solicitar radiografías laterales

de columna dorsal y/o lumbar, son 1) el dolor agudo post-traumático, y 2) la sospecha clínica por signos indirectos: cifosis, disminución de la talla, acortamiento del tórax, abdomen prominente, dorsalgia difusa crónica, etc.

La localización más frecuente de las fracturas vertebrales es entre D7 y L4, y las mejores proyecciones radiológicas son la dorsal lateral centrada en D8 y la lumbar lateral centrada en L2.

La sospecha de fractura vertebral se basa en la presencia de alguna deformidad en la vértebra (aplastamiento y/o acuñamiento), y su estudio se realiza midiendo la altura de los tres segmentos del cuerpo vertebral: anterior, medio y posterior (Genant).

La disminución mayor del 20% en cualquiera de las tres alturas, comparada con las vértebras adyacentes, es criterio diagnóstico de fractura. La fractura se considera de grado I o leve si la pérdida es del 20 al 25%, de grado II o moderada si es del 25 al 40%, y de grado III o severa si supera el 40%.

La presencia de fractura nos obliga a hacer diagnóstico diferencial con otros procesos que provocan fragilidad ósea distintos de la osteoporosis y potencialmente más peligrosos para el paciente: tumores óseos primitivos, metástasis (próstata, pulmón, mama, tiroides, riñón...), mieloma, osteomalacia, espondilitis sépticas, etc. El diagnóstico diferencial se basa en criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio (tabla 3). En casos muy seleccionados, pueden estar indicadas la gammagrafía, la resonancia magnética o la biopsia ósea.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las fracturas vertebrales por fragilidad

Apoyan el diagnóstico de osteoporosis	Despiertan la sospecha de otra patología
Presencia de factores de riesgo de OP.	Ausencia de factores de riesgo de OP.
Dolor mecánico.	Dolor en reposo.
Aplastamiento en cuña anterior.	Rotura de pared posterior, afectación de pedículos.
Fracturas entre D7 y L4.	Fracturas por encima de D7 o sólo L5.
VSG normal.	VSG elevada.
Fosfatasa alcalina y calcio normales.	Fosfatasa alcalina y calcio alterados.
Calciuria 24 horas normal.	Calciuria 24 horas alterada.
Proteinograma normal.	Proteinograma alterado (banda monoclonal).
Tratamiento con corticoides.	Lesiones líticas en Rx.

LABORATORIO

En la osteoporosis primaria las pruebas analíticas deben estar en el rango de la normalidad, pero algunas están indicadas cuando se sospecha una osteoporosis secundaria, o cuando es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas, como la osteomalacia. No debemos olvidar que un 30% de las osteoporosis consideradas primarias son en realidad secundarias.

En general, todas las guías de práctica clínica recomiendan realizar pruebas de laboratorio según los siguientes supuestos:

- En pacientes con disminución de la DMO sin fractura vertebral, la analítica deberá dirigirse a descartar osteoporosis

secundarias. Están indicados: hemograma, VSG, bioquímica básica, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, 25-OH vitamina D, TSH y calciuria de 24 horas en el caso de litiasis renal. En los casos de sospecha específica, se añadirán PTH, testosterona, cortisol en orina de 24 horas, etc.

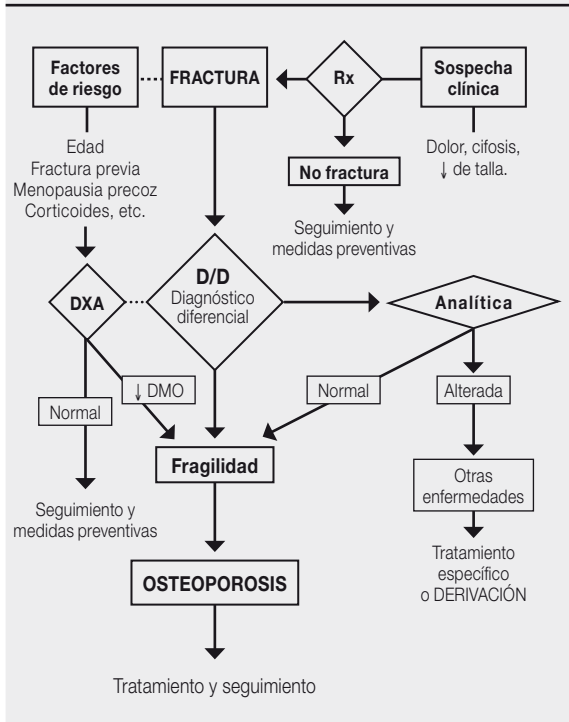
- En pacientes con fracturas vertebrales, la analítica irá dirigida al diagnóstico diferencial con otras patologías capaces de producir fracturas vertebrales, como neoplasias óseas primarias, metástasis, mieloma, procesos infecciosos, etc. Se solicitarán hemograma, VSG, bioquímica básica, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, creatinina, proteinograma y proteinuria (albúmina de Bence-Jones).

En los últimos años, se han desarrollado marcadores de remodelado (ver tabla 4), cada vez más sensibles y específicos. Se usan en la investigación, pero su utilidad en la clínica todavía no está bien establecida.

Tabla 4. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Resorción (actividad osteoclástica)	Formación (actividad osteoblástica)
Suero	Suero
<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato-resistente. • Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 (CTX sérico). 	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina total. • Fosfatasa alcalina ósea. • Osteocalcina. • Péptido aminoterminal del procolágeno 1 (PINP).
Orina	
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiprolina. • Piridinolina y deoxipiridinolina. • Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 (NTX). • Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 (CTX urinario). 	

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la osteoporosis



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Cooper C, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ. 3rd Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992; 7:221-7.

Fernández Barredo C. “Papel de la radiología simple en el diagnóstico de la osteoporosis”. Documento Clínicos SEMERGEN. Área Aparato Locomotor. EDICOMPLET 2007; 31:31-2.

Genant HK, Wu CY, VanKujik C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1.137-48.

Guañabens Gay N. "Osteoporosis. Manifestaciones clínicas y diagnóstico". *Manual SER de la Enfermedades Reumáticas*. Editorial Panamericana 2004; 70:394-7.

Hernández Hernández JL, Fidalgo González I, López-Calderón M, Olmos Martínez JM, González Macías J. Diagnóstico de osteoporosis mediante la radiografía lateral de tórax. *Med Clin (Barcelona)*. 2001; 117:734-6.

Ortega Cabezas A. "Densitometría". Documento Clínicos SEMERGEN. Área Aparato Locomotor. *EDICOMPLET* 2007; 35:41.

Peris P, Álvarez L, Monegal A, Guanabens N, Durán M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Echevarria M, Ballesta AM, Muñoz-Gómez J. Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy. *Bone* 1999; 25:349-53.

Tirado Peláez MJ, Sáez Valencia G, Simarro Córdoba E, Lloret Callejo A y Tejada Cifuentes F. "Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica". *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. SESCAM 2006; vol. VII, nº 5.

Trigueros Carrero JA. "Evaluación diagnóstica de la osteoporosis". *Guía de buena práctica clínica en osteoporosis*. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. Editorial IM&C 2004; 51:51-62.

Medidas preventivas en la osteoporosis

Dra. Carmen Valdés y Llorca

Como en toda enfermedad crónica también en la osteoporosis existen unas acciones dirigidas a retrasar o evitar la aparición de la enfermedad.

La prevención se define como “el conjunto de medidas encaminadas a reducir la incidencia de las enfermedades y que están basadas en actuaciones concretas y puntuales respaldadas por conocimientos científicos”. Existen tres niveles de prevención dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se actúe:

- Prevención primaria. Se actúa en la fase prepatogénica de la enfermedad, siendo en este periodo donde la educación sanitaria es fundamental para modificar los estilos de vida. Según los estudios epidemiológicos, son los que más influyen en la aparición de la enfermedad.
- Prevención secundaria. Se intenta actuar sobre el periodo patogénico de la enfermedad, donde se aprecian alteraciones clínicas analíticas, pero todavía la enfermedad es asintomática. Está basada en las técnicas de *screening* con el objeto de detectar individuos en estas poblaciones que presentan una predisposición a padecer enfermedades.
- Prevención terciaria. Se realiza en la fase patogénica de la enfermedad cuando las manifestaciones clínicas,

tanto signos como síntomas clínicos, son patentes y lo que se pretende es evitar la progresión de la misma evitando las consecuencias de la invalidez o las secuelas originadas por la enfermedad.

Desde la Atención Primaria de Salud (APS) y en base a los principios que la rigen, la actuación más efectiva debe desarrollarse desde la prevención primaria y para ello se establecen medidas generales aplicables a todas las enfermedades crónicas. Las actividades preventivas de tipo general pueden representar un gran cambio con sólo modificar determinados comportamientos y cambios en los estilos de vida, influyendo de manera decisiva en la aparición de la enfermedad.

Este es el objetivo del capítulo: la puesta en marcha de estas actividades protectoras para evitar el desarrollo de la osteoporosis.

Hábitos dietéticos, elevando el consumo de fibra, reduciendo el aporte de grasas y aumentando los lácteos, siendo éstos los componentes principales en la dieta. En el caso de sospecha de baja ingesta de calcio, como en los ancianos que presentan hábitos dietéticos pobres, en los intolerantes a la lactosa y en el caso de las dietas vegetarianas, se extremarán los aportes. Se debe determinar la ingesta de calcio a través de una encuesta dietética aceptando como dosis máxima 1.500 mg/día. En el caso de la vitamina D, se vigilará su aporte especialmente en ancianos, debido a la disminución de la síntesis cutánea de vitamina D, aumento de la población institucionalizada y a una disminución de la respuesta intestinal a la absorción de la misma. También se aconseja su suplemento en

regiones geográficas poco o nada soleadas la mayor parte del año o en el caso de excesivo uso de filtros solares o exceso de ropa de abrigo.

Aun conociendo los niveles de seguridad de la vitamina D, se intentará no sobrepasar las 2.000 UI/día.

También en los casos de bajo peso corporal (IMC menor de 19 kg/m²). Existe una asociación directa entre IMC y masa ósea durante la edad adulta. Diversos estudios de fracturas en ancianos han mostrado una relación inversa entre tasa de fractura e índice de masa corporal.

El ejercicio físico diario moderado acorde con las características propias de cada paciente se relaciona con disminución del peso corporal, evitando la obesidad, mejorando el perfil lipídico, diabetes, y además provoca un aumento de la masa muscular, favoreciendo la agilidad corporal, protegiendo así de las caídas, evitando las fracturas, que experimentan un incremento notable especialmente a esta edad.

Tabla 1	
Pubertad.	Ganancias medias del 2 al 4% de masa ósea.
Adolescentes.	Incremento de la masa y el tamaño óseos. Mejor arquitectura del esqueleto.
Adultos jóvenes.	Ganancias del 2 al 9% según intensidad de los programas y tiempos dedicados.
Pre y perimenopausia.	Ganancias del 1 al 2,8% según actividades y tiempos.
Posmenopausia.	Ganancias <1% al año, pero no pierden como los inactivos (1-2% al año).
Ancianos.	Dudosa ganancia de masa ósea, pero ayuda a mejorar la fuerza, la estabilidad y la reacción, y a prevenir las caídas.

Peña Arrebola A. Efectos del ejercicio sobre la masa ósea y la osteoporosis. Rehabilitación (Madr) 2003; 37(6):339-53.

Respecto al tipo de ejercicio físico recomendado no existe en la actualidad consenso, si bien en una revisión Cochrane (18 ensayos) se concluye que los ejercicios aeróbicos, los de carga y los de resistencia fueron todos eficaces sobre la densidad mineral ósea de columna, y que caminar también mejoraba la DMO de columna y cadera, por lo que es altamente recomendable por su fácil adaptabilidad. Las mujeres sedentarias pueden evitar las pérdidas de masa ósea con el ejercicio, aunque éste no puede ni debe reemplazar a otros tratamientos.

En el caso de mujeres ancianas, el resultado del ejercicio consigue aumentar la fuerza, la flexibilidad y la coordinación neuromuscular para así evitar las caídas.

Así mismo hay que destacar los hábitos tóxicos que han experimentado un crecimiento en la población femenina y especialmente en este periodo de edad más susceptible a padecer la enfermedad osteoporótica como consecuencia del cambio del rol de la mujer y su incorporación al mercado laboral.

Entre ellos el consumo de cafeína, alcohol y especialmente el tabaco como cofactores para la pérdida de calcio. Los pacientes fumadores tienen una menor DMO. Este efecto es dosis-dependiente, pero reversible. El tabaco ejerce un efecto directo sobre el hueso y también influye sobre los niveles hormonales que actúan sobre el remodelado óseo.

Por otro lado, el aumento en el consumo de fármacos, siendo en muchos casos del grupo farmacológico de los ansiolíticos, hipnóticos, diuréticos, con efectos sobre la actividad de la vida diaria, sintomatología vesical, etc.

Revisar los órganos de los sentidos tiene especial importancia en este periodo ya que existe pérdida de audición y de agudeza visual, predisponiendo a las alteraciones del equilibrio, incrementando el número de caídas, con el consiguiente riesgo de fracturas.

Dentro de este apartado se deben considerar de forma especial las caídas y se valoran una serie de factores que las favorecen y el intentar controlarlos contribuye de forma decisiva para disminuir el número de las mismas.

Tabla 2. Factores de riesgo de caídas	
Factores intrínsecos	
Edad superior a 65 años.	
Deterioro relacionado con el envejecimiento.	
Trastornos de la marcha, equilibrio y la movilidad secundarios a enfermedades.	
Déficit visual.	
Déficit cognitivo o depresión.	
Factores extrínsecos	
Calzado inapropiado.	Vestido inapropiado.
Sedantes.	Antihipertensivos.
Factores ambientales	
Iluminación.	Desniveles y escaleras.
Suelos.	Cables.
Mascotas.	Clima.
Tráfico y transporte público.	

Woolf AD, Akesson A. Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; 89-95.

La detección de enfermedades concomitantes no es en sí misma una actividad preventiva, si bien debe alertarnos para valorar con más minuciosidad la implicación de estas enfermedades sobre el metabolismo óseo. Esto ocurre en situaciones de déficit estrogénico, donde se asocian a una mayor pérdida de masa ósea, tales como menopausia precoz, menopausia quirúrgica, periodos prolongados

de amenorrea en periodo premenopáusico cualquiera que sea su origen.

Deberemos prestar atención especial a nuestras pacientes con una historia familiar de fractura de bajo impacto, o si ellas mismas la han sufrido en periodos precoces (> 50 años), extremando en este caso las actividades preventivas por el mayor riesgo de sufrir tanto osteoporosis como del riesgo aumentado de fractura.

En resumen, las actividades de prevención primaria abarcan toda una serie de recomendaciones de estilos de vida y de cambio de hábitos, permitiendo incrementar el pico de masa ósea a través de la actividad física, de la exposición solar suficiente permitiendo la síntesis de vitamina D, disminución del hábito tabáquico, del consumo de alcohol, realizando una dieta equilibrada con aumento del aporte de alimentos ricos en calcio. En personas con tendencia a las caídas se establecerán recomendaciones dirigidas a mejorar el control del equilibrio, con revisiones periódicas de la agudeza visual y auditiva, consejos sobre calzado y evitar en el domicilio la existencia de objetos, muebles y otros elementos que dificulten la deambulación y puedan precipitar el riesgo de caídas, aumentando así las posibilidades de fracturas.

BIBLIOGRAFÍA

American Association of Clinical Endocrinologist. 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 *Endocrine Practice* 2003; 9(6):545-64.

Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmeno-

pausal women (Cochrane Revision). Cochrane Database Syst Rev 2002; 3:CD000333.

Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308:1.081-2.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med 1992; 327(23):1.637-42.

Díaz Curiel M, Rapado Errazti A, Garcés MV. Desarrollo de un cuestionario de factores de riesgo de baja masa ósea. Rev Esp Enf Metabol Óseas 2003; 12:4-9.

Foundation for Osteoporosis Research and Education. Guidelines of care on osteoporosis for the primary care physician [Web Page]. 2002; Accessed 2004 Apr. Available at: <http://fore.org>.

Giner Ruiz V, Sanfélix Genovés J. Osteoporosis. Guía práctica de actuación en Atención Primaria. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2005.

Leslie WD, Metge C, Ward L. Contribution of clinical risk actors to bone density-based absolute risk assessment in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2003; 10:1.375-80.

National Osteoporosis Foundation Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis [Web Page]. 2003; Accessed 2004 Apr. Available at: <http://www.nof.org>.

Nelson H, Helfand M, Woolf SH, Allan J. Screening for Postmenopausal Osteoporosis: a Review of the Evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137:529-41.

Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp 2003; 203: 496-506.

Peña Arrebola A. Efectos del ejercicio sobre la masa ósea y la osteoporosis. Rehabilitación (Madr) 2003; 37(6):339-53.

Yates AA, Schliker SA, Sutor CW. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins and choline. J Am Diet Assoc. 1998 Jun; 98(6):699-706. Review.

Dra. Cristina Carbonell Abella

Dra. Carmen Valdés y Llorca

FÁRMACOS IMPLICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos han demostrado evidencia de eficacia en reducción de fracturas, rapidez de acción y seguridad, lo que permite su prescripción y mantenimiento por los médicos de Atención Primaria.

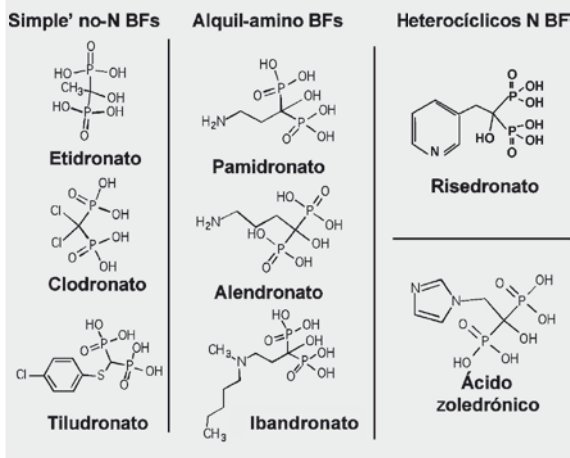
El mecanismo de acción de todos los BF 1,2 es bastante similar, con la única diferencia derivada de su estructura molecular, lo que les confiere características propias. Su mecanismo de acción está basado en el bloqueo de la resorción ósea, fijándose a la matriz del hueso en los puntos donde se produce, pasando al interior de los osteoclastos donde ejercen su acción, inhibiendo así la resorción.

A continuación se muestra la estructura molecular de los distintos BF que han sido más usados en la práctica clínica (fig. 1).

Características comunes a todos los bifosfonatos

La biodisponibilidad es muy baja aunque son activos por vía oral, pero debido a las características de este grupo de fármacos se debe tomar en ayunas para no interferir en su

Figura 1. Clases de bifosfonatos



Thurlimann B. Recent Results Cancer Res 1999; 149:1-113.
Fleisch H. Endocr Rev 1998; 19:80-100.

absorción (30-60 minutos), la cual se produce en el tracto digestivo superior.

Efectos secundarios de los bifosfonatos

Dolor abdominal, dispepsia, diarrea o estreñimiento, náuseas. Ocasionalmente, esofagitis con úlceras-estenosis esofágicas, úlceras gástricas y duodenales más en relación con la frecuencia de la dosis que con la dosis administrada. Uveítis, dolores musculares.

Se han descrito casos de osteonecrosis del maxilar en pacientes oncológicos con uso de BF endovenosos, especialmente zoledronato, a dosis muchísimo más altas de las que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis.

Etidronato

Fue el primer fármaco del grupo de los bifosfonatos que se utilizó en el tratamiento de la OP posmenopáusica y demostró reducción de nuevas fracturas vertebrales morfológicas en un ECA doble ciego, el cual presenta limitaciones metodológicas por un tamaño de muestra pequeño, no pudiendo ser comparables a los ECA realizados con posterioridad para el resto de los fármacos antiosteoporóticos.

INDICACIONES

Aprobado en el tratamiento de la OP posmenopáusica establecida para reducir la incidencia de fracturas vertebrales. No existe evidencia para fracturas no vertebrales o de cadera. Se han publicado revisiones sistemáticas y meta-análisis de los ensayos clínicos en mujeres después de la menopausia que demuestran una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 27% en aquellas mujeres cuya DMO en la columna lumbar era T-score < -2 (diferencias estadísticamente no significativas) y del 40% en mujeres con fractura vertebral previa.

POSOLOGÍA

Dos comprimidos/día en una sola toma durante dos semanas de cada tres meses.

La administración debe realizarse en ayunas, con un vaso lleno de agua y sin ingerir ningún alimento o bebida hasta dos horas después.

Alendronato

Es el referente de todos los BF y con el que existen mayor cantidad de estudios comparativos realizados.

INDICACIONES

Aprobado tanto en su toma diaria como semanal en el tratamiento de la OP posmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

Están basadas en los siguientes ensayos pivotaes:

ESTUDIO FIT (FRACTURE INTERVENTION TRIAL)

Y FOSIT (FOSAMAX INTERNATIONAL TRIAL)

Estudio de la intervención de alendronato en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea, donde se estudiaron la presencia de nuevas fracturas vertebrales clínicas morfológicas y, como criterios secundarios, los cambios en DMO y en la estatura. Estudio a tres años (Inicialmente 5 mg/día, pero subido a 10 mg/día en la segunda visita anual).

La nueva fractura vertebral se definió como una reducción del $\geq 20\%$ y una reducción absoluta de ≥ 4 mm en la altura vertebral respecto a los valores radiográficos obtenidos en el periodo basal. Fractura clínica vertebral fue aquella que requirió atención.

El alendronato redujo las fracturas de cadera en un 63% a los 18 meses en mujeres con o sin fracturas previas ($p = 0,014$ frente a placebo) y las fracturas vertebrales múltiples

en un 90% a los tres años en mujeres con fracturas previas ($p < 0,001$ frente a placebo).

También se probó la eficacia del alendronato a largo plazo mejorando de forma sostenida la DMO en las extensiones de los estudios a diez años: Bone HG et al N Engl J Med 2004; 350:1.189-99.

En el estudio de la microarquitectura trabecular ALN demostró la presencia de hueso de características normales tras la realización de histomorfometría.

ESTUDIO FIT LONG-TERM EXTENSION STUDY (FLEX)

Alendronato, 5 mg/día (-1,3%) y 10 mg/día (-0,7%), se asoció a una mayor DMO de cadera total que el placebo (-3,4%). Las biopsias óseas del estudio de alendronato a diez años confirmaron que el hueso era normal.

FOSAMAX ACTONEL® COMPARISON TRIAL (FACT)

Para recibir 70 mg de FOSAMAX una vez a la semana y placebo de risedronato o 35 mg de risedronato una vez a la semana y placebo de alendronato

A todas las pacientes se les administró Calcio ≥ 1.000 mg y vitamina D = 400 UI/día.

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual medio de la DMO del trocánter desde el período basal hasta los 12 meses.

Los criterios de valoración secundarios fueron: el cambio porcentual medio desde el periodo basal hasta los 12 meses en la DMO de cadera total, cuello femoral y columna

lumbar; los marcadores bioquímicos de recambio óseo; el porcentaje de pacientes con aumentos de DMO $\geq 0\%$, $\geq 3\%$ y $\geq 5\%$; el cambio de DMO en todas las localizaciones; el perfil de tolerabilidad y seguridad, incluido el porcentaje de pacientes con cualquier AA digestivo alto a los 12 meses.

La DMO de la columna fue superior con FOSAMAX™ en el FACT un 46%, en cadera total fue superior un 92%, en cuello femoral un 78% y en disminución de la resorción ósea un 31%; no experimentándose diferencias significativas entre ambas presentaciones en lo que a tolerabilidad gastrointestinal alta se refiere durante los 12 meses del estudio.

EFFICACY OF FOSAMAX™ VS EVISTA® COMPARISON TRIAL (EFFECT-INTERNATIONAL)

El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual desde el periodo basal en la DMO de la columna lumbar a los 12 meses y los criterios de valoración secundarios el cambio porcentual desde el período basal en la DMO de cadera total a los 12 meses y cambio porcentual de los marcadores de recambio óseo. Los resultados obtenidos supusieron DMO en columna lumbar 118% en cadera total 188%, de incremento respecto a raloxifeno, 143% de disminución de los marcadores de remodelado en comparación con RLX.

PRESENTACIÓN Y POSOLOGÍA

Alendronato 10 mg/día.

Alendronato 70 mg/semana (el mismo día de la semana).

Alendronato 70 mg + 2.800 UI vit. D/semana.

Alendronato 70 mg + 5.600 UI vit. D/semana.

Risedronato

El ácido risedrónico es un aminobifosfonato de tercera generación con un grupo amino en el R2, lo que le confiere una gran potencia en la capacidad de inhibición osteoclástica.

La indicación por la FDA a finales de los años noventa fue para el tratamiento de la enfermedad de Paget, siendo posteriormente ampliada para prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, de la OP inducida por corticoides y en la OP del varón, según consta en ficha técnica. Sólo un 24% se une a proteínas, el resto, un 60%, queda distribuido por el hueso. Aunque la vida media es muy corta, unas horas, puede permanecer unido a la matriz ósea durante varios años. No produce alteración de la bioquímica hepática, y atraviesa la barrera placentaria, por lo cual está contraindicado en mujeres en edad fértil.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

Están basadas en los ensayos pivotaes, estudio VERT (NA/MN) y el Estudio HIP.

ENSAYO VERT (VERTEBRAL EFFICACY WITH RISEDRONATE THERAPY)

Este ensayo fue diseñado para determinar la eficacia y seguridad de la administración de risedronato diario y su impacto en la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con historia de fracturas previas. Ensayo clínico con dos ramas:

- Grupo realizado en centros norteamericanos VERT-NA. (Harris et al. 1999).
- Grupo europeo-australiano VERT-MN (Reginster et al. 2000).

La media de fracturas vertebrales por paciente fue de cuatro en el estudio VERT-MN y 2,5 en el VERT-NA. Todas las pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D (1.000 mg/día y 500 UI, respectivamente).

Se valoraron durante el estudio los marcadores de remodelado, la DMO y la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.

EVALUACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados demostraron que risedronato a dosis de 5 mg/día aumentó la DMO progresivamente durante los tres años que duró el estudio. El aumento de la densidad mineral ósea en columna lumbar fue de 5,9% en las tratadas con RSN frente a placebo, siendo estadísticamente significativa. Respecto al cuello femoral el incremento de la masa ósea fue del 2,1% ($p < 0,001$), siendo significativamente estadístico a los seis meses de tratamiento. Respecto de la eficacia en fracturas vertebrales, en el VERT-NA se comprobó una reducción estadísticamente significativa de aparición de nuevas fracturas vertebrales del 65% y 41% al año y a los tres años. En el caso del VERT-MN esta reducción se tradujo en una disminución del 61% y 49%. En el caso de las fracturas no vertebrales, no se encontraron valores estadísticamente significativos. Respecto de los marcadores de remodelado, el trata-

miento con RSN disminuyen a los 14 días, alcanzando las máximas cifras a los seis meses aproximadamente un 40% de los valores basales y se mantienen con tratamiento a los tres años con valores semejantes a los del estado premenopáusico.

Así mismo, el tratamiento con RSN de manera continua y a largo plazo experimenta cambios a nivel de la matriz ósea sin producir hipermineralización, lo que puede contribuir a la eficacia antifractura como característica del fármaco. En el ensayo VERT se demuestra tanto a nivel histológico como histomorfométrico que la calidad ósea se mantenía en las mujeres donde se realizó biopsia (n = 103) no apareciendo osteomalacia, alteración en la mineralización ni otro efecto adverso sobre el hueso en pacientes que habían sido tratadas con RSN.

ENSAYO HIP (HIP INTERVENTION PROGRAM)

El ensayo HIP fue diseñado “para evaluar el efecto del risedronato sobre el riesgo de la fractura de cadera en mujeres de edad avanzada con OP o con otros factores de riesgo para fractura de cadera diferente de la baja densidad mineral ósea (independiente de la DMO)”. Este ensayo fue publicado por McClung en el año 2001 para valorar la disminución de fracturas de cadera frente a placebo, en un estudio de riesgo de fractura de cadera en mujeres sin otros factores de riesgo que no fueran baja DMO o fractura vertebral previa.

ESTUDIO REAL

El estudio REAL compara la efectividad de los bifosfonatos en las fracturas no vertebrales y de cadera en el primer año

de tratamiento: estudio de cohorte de risedronato y alendronato. Es un estudio observacional que utiliza una base de datos sanitaria para comparar la efectividad de dos bifosfonatos en cuanto a la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. Retrospectivo de más de 30.000 mujeres en el que se observa la incidencia de fracturas no vertebrales durante el primer año de tratamiento en mujeres tratadas con risedronato o alendronato semanales.

En fractura de cadera: se obtuvo una reducción de un 43% en el grupo de pacientes tratadas con RSD. En el sexto mes ya existe una reducción significativa.

Fracturas no vertebrales: reducción de un 18% en el grupo de RSD, con reducción significativa al sexto mes.

PRESENTACIÓN Y POSOLOGÍA

Risedronato 5 mg/día.

Risedronato 35 mg/semana (el mismo día de la semana).

Ibandronato

Ibandronato es un potente bifosfonato nitrogenado con gran afinidad ósea. La cadena OH en la posición R₁ de la molécula lo sitúa como uno de los bifosfonatos con la más alta afinidad por el hueso, mientras que el átomo de nitrógeno terciario le confiere una potencia antirresortiva in vivo muy elevada. Estudios preclínicos demostraron que su elevada potencia, junto con su alta afinidad por el mineral óseo, se traducían en la posibilidad de administrar ibandronato de forma intermitente sin que ello le restase eficacia.

INDICACIONES

Aprobado en: tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales; la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

Están basadas en los ensayos pivotaes siguientes:

ESTUDIO BONE

El estudio BONE es el ensayo clínico de eficacia antifractura de ibandronato.

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de tres años de duración.

Las pacientes fueron asignadas a una de las siguientes ramas paralelas de tratamiento:

- Ibandronato 2,5 mg/diarios.
- Ibandronato en dosis intermitente de 20 mg cada dos días hasta completar un total de 12 dosis cada tres meses (es decir, con un intervalo libre de dosis superior a dos meses) (dosis experimental no comercializada).
- Placebo.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de pacientes con nuevas fracturas vertebrales después de tres años de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron: fracturas

vertebrales nuevas o agravamiento de las fracturas previas, nuevas fracturas vertebrales clínicas, fracturas osteoporóticas no vertebrales, cambios en DMO en columna lumbar y cadera (porcentuales) desde el inicio del estudio, cambios en marcadores bioquímicos de recambio óseo y pérdida de estatura media.

Tras tres años de tratamiento, la administración de ibandronato 2,5 mg/diario disminuyó un 62% el riesgo relativo de sufrir una fractura vertebral frente a placebo ($p = 0,0001$), y la dosis intermitente disminuyó el riesgo relativo de una fractura vertebral en un 50% frente a placebo ($p = 0,0006$). Es el primer bifosfonato que demuestra eficacia antifractura con una administración intermitente por vía oral. En cuanto a fracturas vertebrales clínicas, ibandronato 2,5 mg/diario disminuye en un 49% el riesgo relativo frente a placebo ($p = 0,0117$).

En el total de la población del estudio BONE, ibandronato no redujo el riesgo de fracturas no vertebrales, si bien éste no era el objetivo primario del estudio.

Tras los tres años de tratamiento, las pacientes del grupo placebo perdieron significativamente más estatura (5,6 mm) que las que recibieron dosis de 2,5 mg/diario (3,9 mm, $p = 0,0005$). La DMO de columna lumbar aumentó, tras tres años de tratamiento, un 6,5%). La DMO de cadera total aumentó un 3,4% con la dosis diaria y un 2,9% con la dosis intermitente frente a una pérdida de 0,7% en el grupo placebo ($p < 0,0001$), observándose incrementos estadísticamente significativos tanto en cuello femoral como en trocánter. En la rama de administración diaria también se observaron disminuciones de los marcadores bioquímicos a partir de los tres meses de iniciar el tratamiento.

Así mismo, en el estudio BONE se realizaron análisis histológicos e histomorfométricos para evaluar la calidad ósea en biopsias de participantes, con el fin de evaluar el efecto de la administración diaria e intermitente de ibandronato sobre la calidad y la estructura del hueso. El análisis demostró que la administración diaria e intermitente de ibandronato se asociaba con hueso recién formado de calidad normal, ausencia de alteración en la mineralización de la matriz ósea y signos de mejoría de la estructura y de la conectividad del hueso.

ESTUDIO MOBILE

El estudio Mobile es el estudio pivotal de equivalencia de la dosis diaria con la dosis mensual de ibandronato en términos de DMO para su aprobación. Metodológicamente es un estudio de no inferioridad, con el objetivo de comparar la equivalencia terapéutica y la seguridad de ibandronato 150 mg mensual frente a la dosis de 2,5 mg/diarios tras dos años de tratamiento.

El objetivo primario del estudio fue la eficacia en términos de DMO. Se demostró que todas las pautas mensuales eran no inferiores a la pauta diaria, tal y como se definía en el protocolo. El estudio MOBILE tiene una fase de extensión a largo plazo de tres años, tras la cual, el seguimiento de estas pacientes sumará un total de cinco años.

IBANDRONATO INTRAVENOSO: ESTUDIO DIVA

Ibandronato tiene además una presentación intravenosa, en el que destaca el estudio pivotal DIVA realizado para conocer la dosis intravenosa de administración intermiten-

te de ibandronato para mujeres con OP posmenopáusica. Estas pautas i.v. no son utilizadas desde Atención Primaria para el tratamiento de la OP posmenopáusica.

A los dos años, los incrementos en DMO, de columna lumbar, cadera total, cuello femoral y en trocánter experimentaron crecimientos estadísticamente significativos.

ESTUDIO MOTION (MONTHLY ORAL THERAPY WITH IBANDRONATE FOR OSTEOPOROSIS INTERVENTION)

Es el primer estudio *head-to head* que compara la eficacia de la dosis mensual de ibandronato con la dosis semanal de alendronato en mujeres con OP posmenopáusica.

El objetivo primario de este estudio era investigar si la dosis mensual de ibandronato 150 mg podría incrementar la DMO en la columna lumbar y cadera de la misma forma que la dosis semanal de alendronato 70 mg tras 12 meses de tratamiento. Al tratarse de un estudio de no-inferioridad, se consideraba que ibandronato 150 mg mensual era no inferior a alendronato semanal si el límite inferior del intervalo de confianza (al 95%) era $\geq -1,41\%$ para columna lumbar y $\geq -0,87\%$ para cadera total.

Tras un año de tratamiento, los incrementos en DMO de columna lumbar son de 5,1% y de 5,8% (IC 95%, -1,13, -0,23) y en cadera total son de de 2,9% y 3% para ibandronato mensual y alendronato semanal respectivamente (IC 95% -0,38, 0,18), lográndose el criterio de no inferioridad en ambas localizaciones, mostrando este estudio que ibandronato es clínicamente comparable a alendronato incrementando la DMO de columna lumbar y cadera.

*META-ANÁLISIS DE IBANDRONATO EN FRACTURAS
NO VERTEBRALES*

Ensayos clínicos realizados con las dosis de 150 mg mensual y 3 mg i.v. trimestral han demostrado mayores incrementos en DMO que los observados con la dosis diaria. Esto llevó a realizar la hipótesis de que estas dosis podrían conseguir una reducción del riesgo de fractura no vertebral. Para investigarlo se realizaron dos meta-análisis con datos individuales de pacientes que han sido recientemente publicados:

- Meta-análisis de Cranney et al., que compara las dosis comercializadas (mensual e i.v.) frente a la dosis diaria de ibandronato (que demostró eficacia antifractura en el estudio BONE), y en el que se alcanza una reducción del riesgo de fractura no vertebral de hasta un 43% (dosis 3 mg/3 m + 2 mg/2 m i.v. vs 2,5 mg/d).
- Meta-análisis de Harris et al., que compara las dosis comercializadas (mensual e i.v.) frente a placebo, y en el que se alcanza una reducción del riesgo de fractura no vertebral clave de hasta un 34% (dosis 150 mg/m v.o. + 3 mg/3 m i.v. + 2 mg/2 m i.v. vs placebo).

Ambos estudios concluyen que ibandronato, a sus dosis comercializadas de 150 mg oral mensual y 3 mg i.v./3 meses, proporciona significativa eficacia antifractura no vertebral. Hasta ahora los datos antifractura existentes con bifosfonatos se demuestran únicamente con las dosis diarias. Este es el primer estudio que muestra datos de eficacia de fractura no vertebral con las dosis comercializadas (mensual 150 mg y 3 mg i.v.).

PRESENTACIÓN Y POSOLOGÍA

Ácido ibandronico 150 mg/mes en comprimido único.

Ácido ibandronico y 3 mg i.v. pauta trimestral.

Zoledronato

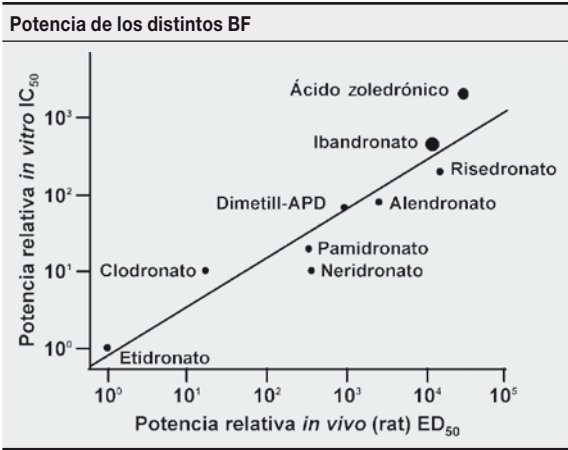
El ácido zoledrónico (ZOL) es una molécula perteneciente al grupo de los BF, con aplicación en el tratamiento de la enfermedad de Paget. Se ha utilizado de forma amplia para reducir metástasis óseas en pacientes con cáncer avanzado, aunque en los últimos estudios se incluye su indicación como uso en la OP posmenopáusica.

Los datos preclínicos indican que es el BF más potente comercializado en la actualidad, y aunque no tiene prescripción desde Atención Primaria, siendo su uso hospitalario, sí es necesario el conocimiento de las características y propiedades de la molécula, así como de los estudios que han permitido su comercialización para esta indicación.

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO

Estudios *in vitro* y *ex vivo* han demostrado su baja afinidad para los componentes celulares de la sangre humana, 43-45% de unión a proteínas plasmáticas, no interfiere con el citocromo P 450, siendo su eliminación por vía renal de forma casi preferente.

En cuanto a efectos secundarios, no provoca alteraciones el tracto digestivo superior, dado que no se administra por vía oral. La osteonecrosis de mandíbula (ONM) es un efecto secundario a considerar, pero no a las dosis habituales



Gren J. et al. J Bone Miner Res 1994; 9:745-51.

para el tratamiento de la osteoporosis y sí en patología oncológica, donde se utilizan dosis muchísimo más altas.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

Están basadas en los siguientes estudios pivotaes que se relacionan a continuación.

ESTUDIO HORIZON (HEALTH OUTCOMES AND REDUCED INCIDENCE WITH ZOLEDRONIC ACID ONCE YEARLY)

Basado en la reducción de riesgo de fracturas con el uso en perfusión i.v. de ácido zoledrónico (5 mg) a los 12, 24 y 36 meses frente a placebo. Las pacientes tuvieron seguimiento a tres años. El objetivo primario se basó en la reducción del riesgo de fractura vertebral, morfométrica en las pacientes no tratadas previamente con tratamiento

para la OP, reducción de fractura de cadera (en todas las pacientes). Criterios secundarios de valoración de DMO, marcadores de remodelado óseo y resultados en cuanto a seguridad.

Los resultados alcanzados a los tres años mostraban una disminución del riesgo de fractura vertebral, de cadera y de otras fracturas estadísticamente significativo.

ENSAYO COMPARATIVO ENTRE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y ALENDRONATO

Donde se evaluó la respuesta en DMO de pasar de ALN a ZOL en perfusión i.v. y se valoró el incremento de DMO en columna lumbar, donde la tasa de incremento para el ZOL fue del 0,17%, frente al incremento conseguido por el ALN, que fue del 0,81%, no considerándose estadísticamente significativo. Se realizaron además encuestas de preferencia entre las pacientes, donde se valoró por parte de las mismas la mayor preferencia a recibir una perfusión i.v. al año frente a la opción de la toma semanal que representaba el ALN.

ESTUDIO DEL ZOL TRAS FRACTURA DE CADERA (FRACTURAS RECURRENTES)

Ensayo donde se estudió la aparición de una nueva fractura clínica. Se administraban 5 mg i.v. en perfusión durante 15 minutos, por primera vez a los 90 días de la intervención quirúrgica de la fractura. Todas las pacientes recibieron Ca + Vit. D. Ensayo doble ciego aleatorizado, controlado con placebo.

Las conclusiones fueron una reducción de la tasa de nuevas fracturas clínicas y una mayor supervivencia tras la fractura de cadera, disminuyendo la mortalidad.

PRESENTACIÓN Y POSOLOGÍA

Ácido zoledrónico 5 mg i.v. Perfusión i.v. anual.

TRATAMIENTO HORMONAL ESTRÓGENOS CON O SIN PROGESTÁGENOS

El uso de la terapia hormonal con el objeto de prevenir la pérdida de masa ósea ha sido uno de los enfoques terapéuticos más investigados. El mecanismo de acción por el que actúa está basado en inhibir la resorción y el turnover óseo que se produce durante la menopausia. Diferentes estudios muestran un aumento de la DMO de columna lumbar, cuello femoral y antebrazo. El incremento observado durante el primer año en DMO con la terapia hormonal (TH), también aumentaba durante los dos años siguientes, pero estos resultados fueron superiores en los estudios de tratamiento que en los de prevención. Respecto al mantenimiento de los efectos sobre la DMO, se demostró que las mujeres que habían suspendido el tratamiento hacía más de cinco años presentaban valores de DMO similares a las que nunca habían sido tratadas, desapareciendo el factor protector de la TH. La rama estrogénica del estudio WHI, aunque fue prematuramente suspendida por incrementos en los episodios cardiovasculares, así como un aumento progresivo del carcinoma de mama invasivo, sí pudo demostrar un efecto beneficioso sobre el riesgo de fracturas y la DMO.

Prácticamente la única indicación actual de la THS es la menopausia sintomática con valoración de FRCV en cortos periodos de tiempo con controles ecográficos y seguimiento continuo y exhaustivo. Las agencias de evaluación de fármacos de distintos países (EMEA, FDA) han declarado que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, no estando justificado su uso para el tratamiento de la OP.

Tibolona

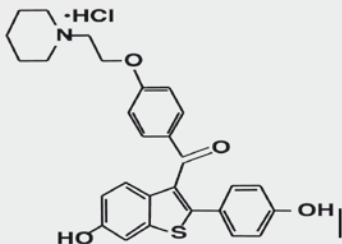
La tibolona actúa de forma similar a los estrógenos de administración oral sobre el tejido óseo.

Es eficaz para prevenir la pérdida ósea aunque no existen datos de eficacia sobre fracturas.

RALOXIFENO

Se encuadra dentro de los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM). Se comporta como agonista estrogénico en hueso y lípidos, y antagonista en mama y útero.

Raloxifeno



Ettinger B. JAMA 1999; 282:637.

Siris ES. J Bone Miner Res 2005; 20:1.514.

INDICACIONES

Aprobado en la prevención y tratamiento de la OP posmenopáusica para reducir fracturas vertebrales.

No existen evidencias en fracturas de cadera.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

MORE (MULTIPLE OUTCOMES OF RALOXIFENE EVALUATION)

En este estudio de tres años de duración se realizaron dos ramas del estudio, uno de los grupos incluyó, por un lado, mujeres con fractura vertebral morfométrica previa y, por otro, mujeres sin fractura vertebral y con criterio de OP densitométrica en columna lumbar o en cuello femoral. En las mujeres con fractura, raloxifeno disminuyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales (morfométricas y clínicas), con RAR 6,5% y NNT 16. La mayor parte de las fracturas que se produjeron, un 87%, fueron morfométricas. No se aporta información detallada sobre el efecto de raloxifeno en las fracturas vertebrales clínicas. En publicaciones posteriores sí se refiere una disminución de las mismas, si bien este estudio fue realizado en un análisis *post-hoc*.

En el estudio MORE, cuya variable principal fue la incidencia de fracturas vertebrales, raloxifeno no disminuyó las fracturas no vertebrales. En un análisis *post-hoc* en mujeres con fracturas vertebrales graves, el raloxifeno disminuyó el riesgo de fracturas no vertebrales [RR = 0,53 (IC, 95% 0,29, 0,99)], con RAR 5,7 y NNT 18.

En el mismo estudio a tres años, mujeres sin aplastamientos vertebrales, incluidas en el ECA por criterio de OP densitométrica, T-score < -2,5, se comprobó que raloxifeno redujo la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas con RAR 2,2% y NNT 46.

Sobre la mama, los resultados del MORE a 40 meses reflejaron una incidencia de cáncer de mama invasivo hormonodependiente de 0,9 casos/1.000 mujeres tratadas/año y de 3,6 casos/1.000 mujeres tratadas/año del grupo placebo, de forma similar a tamoxifeno en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama.

Raloxifeno en España no tiene la indicación de prevención de cáncer de mama, pero sin embargo los resultados del STAR concluyen en una disminución del cáncer de mama invasivo en mujeres tratadas con raloxifeno, sin alteración del endometrio. Raloxifeno no modifica la incidencia de los eventos coronarios en mujeres con eventos coronarios previos o con alto riesgo de los mismos (Estudio RUTH).

CONTRAINDICACIONES

El beneficio de acción del raloxifeno está limitado por el aumento de eventos de tromboembólicos, con lo cual se extremará su uso en personas con antecedentes de fenómenos de trombosis previa, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa de retina.

Así mismo, presenta una serie de efectos secundarios, como sofocos y calambres y edemas en piernas.

PRESENTACIÓN Y POSOLOGÍA

Raloxifeno 60 mg/día.

No necesita respetar comidas. Se puede administrar en cualquier momento del día.

CALCITONINA

Agente antirresortivo que provoca una disminución rápida de la actividad osteoclástica al unirse a los receptores de la superficie celular de los osteoclastos, frenando su función.

Es una hormona peptídica producida por células parafoliculares del tiroides.

Aunque se disponen de datos de eficacia de calcitonina en la prevención de fractura vertebral en mujeres con fracturas vertebrales previas, la evidencia presenta una menor solidez respecto a otros fármacos y no se considera de elección para el tratamiento de la osteoporosis.

No ha demostrado disminución de fractura no vertebral ni de cadera. Presenta un elevado porcentaje de abandonos por reacciones adversas.

INDICACIONES

La calcitonina de salmón por vía nasal a dosis de 200 UI/día está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Paget, hipercalcemia y en la OP posmenopáusica establecida para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. No presenta evidencia en fractura no vertebral.

Tiene efecto analgésico en pacientes con fractura vertebral aguda.

CONTRAINDICACIONES

Precaución en alérgicos a proteínas.

Hipersensibilidad al fármaco.

El 50% de las pacientes desarrollan anticuerpos anticalcitonina.

Irritación mucosa nasal y epistaxis.

Pacientes con hipocalcemia.

Embarazo y lactancia.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

ESTUDIO PROOF (THE PREVENT RECURRENCE OF OSTEOPOROSIS FRACTURES STUDY)

Está basado en la disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con OP posmenopáusica, donde se demostró una disminución de las mismas con la administración diaria de 200 UI/día vía intranasal de salmón en un 36% a los cinco años. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos si se utilizaban dosis de 100 UI o 400 UI.

Presenta además propiedades analgésicas, pudiendo ser útil en las fases agudas de las fracturas clínicas dolorosas.

META-ANÁLISIS DE LA CALCITONINA

Se revisaron treinta estudios, desde 1996 hasta 2000, donde se randomizaba a las mujeres en tratamiento con calcitonina u otra terapia (placebo o calcio y/o vitamina D).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de calcitonina intranasal para el tratamiento de la OP posmenopáusica establecida es de 200 UI una vez al día con la precaución de alternancia en las fosas nasales. Se recomienda que se asocie a suplementos de calcio y vitamina D.

En caso de uso de la vía parenteral, la dosis administrada será de 100 UI/sc.

OSTEOFORMADORES

La parathormona intacta (PTH 1-84) y su análogo, la teriparatida (PTH recombinante humana 1-34), representan una nueva clase de tratamiento anabólico de la osteoporosis. Se ha descrito un efecto positivo en la mejoría de la microarquitectura ósea y una reducción en el riesgo de nuevas fracturas por un mecanismo osteoformador.

TERIPARATIDA (PTH 1-34)

La teriparatida es obtenida mediante recombinación genética y es idéntica a la secuencia N-Terminal de 34 aminoácidos de la fracción activa de la PTH humana endógena. Administrada una vez al día estimula la formación de hueso por sus efectos sobre los osteoblastos y la síntesis de 1, 25-dihidroxitamina D, incrementando la absorción intestinal de calcio y la secreción de fosfatos.

La mayor parte de la información actual sobre teriparatida (PTH 1-34) deriva de un ensayo realizado en 1.637 mujeres posmenopáusicas, con al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves. El seguimiento me-

dio fue de 18 meses. La reducción del riesgo de fractura vertebral con 20 ug de teriparatida fue del 65% [RR = 0,35 (IC 95% 0,22-0,55)]. El riesgo de fracturas no vertebrales disminuyó un 35% y el número de fracturas no vertebrales por fragilidad disminuyó un 53% [RR = 0,47 (IC 95% 0,25-0,88)]. No ha demostrado reducción significativa sobre la incidencia de fractura de cadera.

También se observa efecto positivo en DMO, con aumento en columna lumbar de un 9,7% y en fémur total de un 2,6%, respecto a los valores basales, mientras que hay una disminución del 2,1% en la diáfisis de radio. También los marcadores de remodelado aumentan, reflejo del aumento del recambio óseo, a favor de la formación y se correlacionan con el aumento de la DMO.

Los datos histomorfométricos de biopsias óseas sugieren que la teriparatida produce un aumento del volumen del hueso trabecular, un incremento de la conectividad trabecular y un incremento del grosor cortical, sin signos histológicos de osteomalacia ni de hueso plexiforme.

Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea, vértigo y calambres en EEII. Se observó un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio y un 11% de los pacientes presentaron hipercalcemia leve y generalmente transitoria.

Cuando se interrumpe el tratamiento transcurridos los 18 meses, los beneficios sobre la DMO van disminuyendo, motivo por el cual se recomienda continuar el tratamiento con un fármaco antirresortivo para mantener los efectos beneficiosos conseguidos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a teriparatida o a algunos de sus excipientes.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria (incluyendo hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget).
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radioterapia sobre el esqueleto.

PTH (1-84)

Es también una molécula sintetizada de forma similar a la teriparatida pero que contiene toda la cadena completa de aminoácidos (1-84).

El estudio TOP (Treatment of Osteoporosis) fue realizado con 2.532 mujeres posmenopáusicas afectas de osteoporosis, siendo el objetivo principal la reducción del riesgo de fractura vertebral. A los 18 meses, el riesgo de nueva fractura vertebral descendió en un 66% en el grupo que recibió tratamiento con PTH y este descenso se observó tanto en las mujeres que previamente tenían al menos una fractura vertebral como en las que no. Frente a placebo, la DMO mejoró en un 6,9% a nivel de la columna lumbar (IC 6,4-7,4%) y un 2,1% en cadera (IC 1,7-2,5%).

Como la teriparatida, a nivel de la muñeca, la DMO disminuyó. Comparado con placebo, las pacientes que reci-

bieron la PTH presentaron mayor incidencia de hipercalcemia, hipercalcemia y náuseas con un 24% (IC 20-27%), 23% (IC 21-26%) y 14% (IC 11-16%), respectivamente.

En conclusión, este nuevo tipo de tratamientos de la osteoporosis, basados en un potente efecto osteoformador, abre nuevas perspectivas terapéuticas y completa la oferta existente.

RANELATO DE ESTRONCIO

El ranelato de estroncio es una sal orgánica que consta de dos átomos de estroncio estable (no radiactivo) unidos a un ácido, el ácido ranélico.

Promueve la formación ósea al estimular la replicación de osteoblastos a partir de sus precursores y la síntesis de colágena, y frena la diferenciación de preosteoclastos a osteoclastos y su actividad resorptiva, además de inducir la apoptosis de éstos.

Los datos experimentales en animales han demostrado que el ranelato de estroncio ejerce un efecto opuesto en formación y resorción ósea, con ganancia neta de hueso. Se observa un efecto positivo sobre todos los determinantes de la resistencia ósea, sin alterar la mineralización.

Los ensayos clínicos en fase III han demostrado la eficacia y seguridad del fármaco en la prevención de las fracturas vertebrales y no vertebrales. El SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) y el TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) son los dos principales ensayos multicéntricos, multinacionales aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

Para evaluar su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, en el estudio SOTI se incluyeron 1.649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (OP) y por lo menos una fractura vertebral. Se suministraron suplementos de calcio y vitamina D a los dos grupos de estudio. Se obtuvo una reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el grupo tratado del 49% [RR = 0,51 (IC 95% 0,36-0,74)] en el primer año y del 41% [RR = 0,59 (IC 95% 0,48-0,73)] a los tres años. También se obtuvo una reducción del 52% en fracturas vertebrales sintomáticas [3,1% vs 6,4%; RR = 0,48 (IC 95% 0,29-0,80)], así como reducción del riesgo de fracturas vertebrales múltiples. Con estos datos, hay que tratar a nueve mujeres durante tres años para evitar una nueva fractura vertebral.

La DMO aumentó a los tres años un 14,4% en columna y un 8,3% en cuello de fémur. Debe tenerse en cuenta que, por su mayor peso atómico que el calcio, este aumento de la DMO debe corregirse, reduciéndolo al 50%.

Respecto al remodelado, se apreció disminución del 12,2% de CTX (marcador de resorción) en el grupo tratado respecto a placebo y aumento del 8,1% de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación).

Para evaluar la eficacia y seguridad en la prevención de fracturas no vertebrales se diseñó el estudio TROPOS, que incluyó 5.091 mujeres posmenopáusicas con OP en un estudio a cinco años, con análisis estadístico principal a los tres años. En toda la muestra se redujo en un 16% (RR = 0,84; p = 0,04) el riesgo relativo para todas las fracturas no vertebrales y un 19% (RR = 0,81; p = 0,031) para las principales fracturas por fragilidad (cadera, muñeca,

pelvis y sacro, costillas, clavícula y húmero) en las tratadas con ranelato en comparación con el grupo placebo. Según datos de un estudio preplaneado, se analizó el efecto en reducción de fractura de cadera en mujeres con alto riesgo de padecerla (74 años y T-score cuello fémur de < -3 ($n = 1977$)). En éstas la reducción del RR de fractura de cadera fue del 36% ($p = 0,046$). En este estudio el RR de fractura vertebral, se redujo en un 39% [RR = 0,61 (IC 95% 0,51-0,73)] y en el 45% [RR = 0,55 (IC 95% 0,42-0,72)] en el subgrupo de mujeres sin fractura vertebral previa.

También se registró el aumentó la DMO durante todo el estudio (8,2% en cuello femoral y 9,8% en cadera total).

Análisis posteriores han permitido conocer que el efecto favorable en la prevención de fracturas es independiente de la edad de los pacientes, de la severidad de la enfermedad, así como de los factores de riesgo presentes en los pacientes.

El tratamiento en los dos estudios fue bien tolerado. Solamente alcanzó diferencia estadísticamente significativa la diarrea (6,7% vs 5%) y las náuseas (7,2% vs 4,4%), y fue durante los tres primeros meses de tratamiento.

A finales del año 2007 la agencia española del medicamento advirtió del riesgo de un cuadro clínico muy infrecuente pero grave conocido como DRESS (del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. Este cuadro se ha descrito también asociado al uso de otros medicamentos,

como anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina. Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en caso de que aparezca una erupción cutánea y consulten a su médico. Los pacientes que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

Niveles de evidencia antifractura				
Fármaco	Vía de administración y dosis	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de cadera
Etidronato.	400 mg/día 15 días cada 3 meses v.o.	A	ND	ND
Alendronato.	70 mg/semanal v.o.	A	A	A
Risedronato.	35 mg/semanal v.o.	A	A	A
Ibandronato.	150 mg/mensual v.o.	A	A	A*
Zoledronato.	5 mg/anual vía ev.	A	A	A
Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS).	Diferentes dosis v.o./td.	A	A	A
Raloxifeno.	60 mg/día v.o.	A	ND	ND
Ranelato de estroncio.	2 gr/día v.o.	A	A	A**
Teriparatida.	20 µg/día sc.	A	A	A
PTH (1-84).	100 µg/día sc.	A	ND	ND
Calcitonina.	200 UI/día inhalada.	A	ND	ND

* En FNV principales incluye cadera. Nuevos datos de meta-análisis de Harris y Cranney. Los meta-análisis de ibandronato son los únicos, junto con el estudio de ZLN, en mostrar eficacia en FNV con dosis no diaria.

** Subanálisis *post-hoc*.

Adaptada de Kanis JA et al.

BIBLIOGRAFÍA

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296 (24):2.927-38.

Chestnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1.241-49.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12:140-51.

Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, et al. Etidronato para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005, nº 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Cranney A, Wells G, Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high versus low-dose Ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl II):681. Trabajo aceptado para publicación en *Osteoporosis International*.

Cummings SR, et al. *JAMA* 2008; 280:2.077-82.

Cummings SR. *JAMA* 1998; 280:2.077.

Delmas P, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous Ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54 (6):1.838-46.

Delmas P, Eisman JA, Stepan J, et al. Pronounced increases in bone mineral density with intermittent intravenous ibandronate injections: 2-year results from DIVA.

Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux A, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on Bone Mineral Density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997; 337:1.641-7.

Dennis, et al. Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON). *N Engl. J. Med* 2007; 356:1.809-22.

Durchschlaq E, Paschalis EP, Zoehrer R, Roschqer P, Fratzl P, Recker R, Pilpps R, Klaushofer K. Bone materials properties in trabecular bone from human iliac crest biopsies after 3 and 5 year treatment with risedronate. *J Bone Miner Res* 2006 Oct; 21 (10):1.581-90.

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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.

Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2 and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37:651-4.

Goa KL, Balfour JA. Risedronate. *Drugs Aging* 1998; 13:83-91.

Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-39.

Greenspan SL, Marriott TB, Hanley DA, Zanchetta JR, Bone HG, Ettinger MP, et al. Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): results from the TOP study (abstract). *J Bone Miner Res* 2005, 20 (Supl. 1): 556.

Guía de práctica clínica sobre la menopausia y posmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004.

Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified tissue international*; 2004 Feb; 74; 129-35.

Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (1):237-45.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA*. 1999 Oct 13; 282(14):1.344-52.

Harris ST, Wats NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoesyhi MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 13; 282 (14):1.344-52.

Kenneth W, Lyles, MD, Cathleen S, Colón-Emeric, MD, et al. *N Engl J Med* 2007; 357:1.799-809.

McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous Zoledronic acid 5 mg in the treatment of posmenopausal women with low bone density previously treated with the Alendronate. *Bone* 2007; 41:122-8.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001; 344:333-40.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.

Miller PD, Epstein S, Sedarati F and Reginster JY. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (1):207-13.

Miller PD, Luckey M, Cooper C, et al. The Mobile study long-term extension: progressive bone density gains with 150 mg once-monthly oral ibandronate. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (suppl) S417.

Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1.315-22.

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; 1.434-41.

Recker RR, Weinstein RS, Chestnut CH, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004; 15:231-7.

Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (5):654-61.

Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11:83-91.

Reginster JY, 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; 90:2.816-22.

Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:141-51.

Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporosis Int* 1999; 9:66-80.

Sambrook P, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (efficacy of FOSAMAX versus EVISTA comparison trial) International. *J Intern Med* 2004; 255(4):503-11.

Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis International* 2007; 18:25-34.

Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9:1-160.

Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2.727-41.

Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, Durchschlag E, Fratzl P, Pilpss R, Klaushofer K. Effects of 3 and 5 year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J. Bone Miner Res* 2006; 21 (7):1.106-12.

Situaciones especiales

Dra. Cristina Carbonell Abella

La osteoporosis (OP) se clasifica en dos grandes grupos: osteoporosis primaria o idiopática, y osteoporosis secundaria. La OP secundaria se define como aquella pérdida de masa ósea (MO) resultado de otro proceso médico o farmacológico identificable, y muchas veces es reversible con el tratamiento apropiado.

Según diferentes trabajos, se estima que hasta un 30% de las mujeres y un 60% de los varones diagnosticados de OP tendrían una causa secundaria.

Por tanto, cuando se realiza el diagnóstico de OP ya sea por la presencia de fractura por fragilidad o por la presencia de una OP densitométrica ($T\text{-score} < -2,5 \text{ DE}$) la evaluación debe excluir razonablemente las principales causas de OP secundaria.

Si los clínicos no identificamos y tratamos correctamente las causas que provocan esta pérdida de MO, los tratamientos estándar para la OP, como los bisfosfonatos y otros, serán insuficientes para mantener la masa ósea y reducir el riesgo de fracturas.

Son múltiples las causas de OP secundaria (tabla 1), desde endocrinopatías como el hiperparatiroidismo, o el síndrome de Cushing, enfermedades del tracto gastrointestinal, hepatopatías, enfermedades autoinmunes, procesos malignos o fármacos.

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria

Enfermedades endocrinas:	
– Hipertiroidismo.	– Hipogonadismo.
– Hiperparatiroidismo.	– Hiperprolactinemia.
– Diabetes mellitus tipo I.	– Acromegalia.
– Hiper cortisolismo.	
Enfermedades gastrointestinales y hepato-biliares:	
– Celiacía.	– Enf. inflamatoria intestinal.
– Síndromes malabsortivos.	– Hepatopatía crónica activa.
– Gastrectomía.	– Insuficiencia pancreática.
– Cirugía bariátrica.	– Cirrosis biliar primaria.
Trasplantes (hepático, renal, pulmonar, cardiaco)	
Insuficiencia renal terminal	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Enfermedades reumáticas	
– Artritis reumatoide.	– Polimialgia reumática.
– Lupus eritematoso sistémico.	– Espondiloartropatías.
Fármacos	
– Glucocorticoides.	– Inhibidores de la bomba de protones.
– Anticonvulsivantes.	– Citostáticos.
– Heparina.	– Inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus.
– Inhibidores de la aromataasa.	– Antiácidos que contengan aluminio.
– Agonistas de la GnRH.	– Metrotexate.
– Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	
Tóxicos	
– Abuso de alcohol.	
Neoplasias y metástasis óseas	
Enfermedades hematológicas	
– Mieloma múltiple.	– Amiloidosis.
– Anemia perniciosa.	– Mastocitosis.
– Leucemia y linfoma.	– Hemoglobinopatías.
Otras	
– Inmovilización prolongada.	– Sarcoidosis.
– Malnutrición.	– Hipofosfatasa.
– Anorexia nerviosa.	– Osteogenesis imperfecta.

Los fármacos suponen un importante capítulo en la osteoporosis secundaria, aproximadamente el 50% de los casos son debidos a ellos. Estas medicaciones incluyen fundamentalmente los glucocorticoides y, en menor medida, anticonvulsivantes, heparina, metrotexate, inmunosupresores, citotóxicos, agonistas de GnRH e inhibidores de la aromatasas, entre otros.

Al evaluar un paciente con OP debemos realizar una historia clínica completa, repasando las principales causas médicas de OP, anamnesis de tóxicos, sobre todo alcohol y tabaco, e historial farmacológico del paciente. Realizaremos una exploración física detallada, con peso y talla, y por aparatos, y una analítica de sangre y orina.

La analítica básica debe incluir: hemograma, bioquímica básica con glucemia, función renal y hepática, calcio, fósforo, sodio, potasio, TSH, 25 (OH) vitamina D y calciuria en orina de 24 horas. En ocasiones va a ser necesario: proteinograma o VSG, testosterona en varones y prolactina, FSH, LH, y estradiol en mujeres, PTHrp, fosfatasa alcalina específica o cortisol, entre otros.

En algunas ocasiones, de modo excepcional, serán necesarias otras pruebas diagnósticas de imagen u otras para identificar la causa primaria.

Aunque no está claramente establecido, algunos autores proponen descartar OP secundaria cuando el valor de la Z-score < -2 DE en la densitometría central (DXA), es decir, comparado con su grupo de edad, no con la población joven.

A continuación repasaremos algunas de las principales causas de OP secundaria:

OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES (OPGC)

Los GC son un tratamiento ampliamente utilizado en una gran variedad de procesos inflamatorios y autoinmunes. La pérdida de masa ósea es uno de los principales efectos adversos del tratamiento con GC y éstos, a su vez, constituyen la primera causa de OP inducida por fármacos. A pesar de ello son pocos los clínicos que conscientes de este riesgo inician medidas preventivas cuando los instauran.

La mayoría de los pacientes van a presentar una baja masa ósea (MO) (hasta un 30% de pérdida de hueso trabecular), y uno de cada cuatro sufrirá una fractura osteoporótica. Las fracturas más frecuentes son las de costilla y vértebra, pero también se duplica el riesgo de fractura de cadera.

Estudios a corto plazo indican que la pérdida de MO acontece sobre todo en los primeros 3-6 meses de tratamiento, afecta más al hueso trabecular que al cortical y parece ser dosis y duración dependiente.

No se conoce si hay un umbral de dosis a partir del cual ocurre pérdida de masa ósea, pero dosis de 5 mg/día de prednisona o equivalente son suficientes para producir el efecto deletéreo sobre el hueso.

Los corticoides afectan el metabolismo mineral y óseo por distintas vías:

- Ejercen un efecto directo sobre las células óseas: osteoblastos y osteoclastos. Suprimen la actividad osteoblástica y por ello la formación ósea, y aumentan la actividad osteoclástica que supone un aumento de la resorción.

Además, los GC interaccionan con factores locales como factores de crecimiento insulina-like (IGFs), otros factores de crecimiento y citoquinas. También se ha visto un notable aumento de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. En la analítica encontramos telopéptidos en orina (NTX) elevados, fosfatasa alcalina fracción ósea y osteocalcina disminuidas, y la PTH puede estar normal o ligeramente elevada.

En estudios histomorfométricos de biopsias óseas se aprecia una disminución global de la formación ósea, destacando un insuficiente relleno de las cavidades de resorción, que conduce a un adelgazamiento trabecular.

- Efecto indirecto:

- Reducen los niveles de hormonas sexuales (LH, estradiol, estrona, testosterona, androstendiona, DEA y progesterona).
- Actúan sobre la homeostasis del calcio, reduciendo su absorción intestinal y aumentando la excreción urinaria (hipercalciuria), que conducirá a un hiperparatiroidismo secundario y finalmente aumento de la resorción.
- Ocasionan debilidad muscular, aumentando el riesgo de caídas.

Tras el inicio del tratamiento con GC, se produce primero una fase rápida de pérdida de masa ósea, que según algunos estudios puede llegar hasta el 30%, y luego se sucede de un periodo de pérdida continuada más lenta.

La toxicidad es superior en mujeres posmenopáusicas, pero no debe obviarse en varones, ni mujeres premenopáusicas.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

En la anamnesis debe investigarse la presencia de otros factores de riesgo (fundamentalmente antecedente personal de fractura por fragilidad, bajo peso, tabaquismo y antecedente familiar de OP y/o fractura) y la toma de fármacos que puedan agravar la pérdida ósea. La exploración física se centrará en la talla, peso, IMC, balance y fuerza muscular y equilibrio.

Se recomienda la realización de densitometría ósea tan pronto como sea posible para esta valoración inicial del paciente (conocer la masa ósea basal), evaluar la pérdida que acontece con el tratamiento con GC y también para monitorizar la respuesta terapéutica instaurada. Dado que la afectación más precoz es en el hueso trabecular, los cambios en la DXA podrán apreciarse más precozmente en columna lumbar.

La analítica permitirá evaluar el metabolismo del calcio (con calciuria de 24 horas al inicio y al mes de iniciar el tratamiento) y descartar otras causas añadidas de osteoporosis secundaria.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La prevención primaria debe iniciarse cuando se prescribe el fármaco (tabla 2) si se presume una duración superior a los 3-6 meses.

Las estrategias para prevenir la pérdida incluyen utilizar la mínima dosis efectiva posible, durante el mínimo tiempo necesario. La pauta a días alternos no parece ofrecer protección frente a este efecto.

Tabla 2. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la OP inducida por GC (ACR, 2001)

a) Pacientes que inician tratamiento con GC (prednisona 5 mg/d o equivalente presumiblemente durante ≥ 3 meses):

Medidas no farmacológicas:

- Abstención tabáquica y moderación consumo de alcohol.
- Práctica de ejercicio físico regular.
- Dieta equilibrada.
- Suplementos de calcio y vitamina D.

Tratamiento farmacológico: Prescribir bifosfonatos.

Monitorización cercana de la MO. Realizar DXA entre los seis meses y el año si está recibiendo tratamiento farmacológico.

b) Pacientes que ya están tomando GC (prednisona > 5 mg/d o equivalente):

Medidas no farmacológicas:

- Abstención tabáquica y moderación consumo de alcohol.
- Práctica de ejercicio físico regular.
- Dieta equilibrada.
- Suplementos de calcio y vitamina D.

Evaluación de la DMO en columna lumbar o fémur (DXA):

- Si el valor de la DMO es inferior a -1DE se recomienda prescribir bisfosfonato.
Considerar calcitonina como segunda opción.
- Si el valor de la DMO es del rango normal: control anual.

Existe controversia respecto a la vía inhalada. Algunos autores atribuyen el efecto sobre la masa ósea a la enfermedad respiratoria subyacente, mientras que otros lo relacionan con el tratamiento.

Deben recomendarse hábitos de vida saludables: abstención tabáquica, moderación en el consumo de alcohol, realización de ejercicio físico regular y consejos para evitar caídas.

Debe asegurarse el aporte suficiente de calcio (1.000-1.500 mg/d) y vitamina D (400-800 UI/d). Algunos autores recomiendan que los niveles de 25 (OH) vitamina D en suero deben mantenerse incluso por encima de lo normal.

Dado que el tratamiento con GC puede asociarse a hipercalciuria, se recomienda que un mes después del inicio de este tratamiento se mida el calcio en orina de 24 horas. Si se confirma la hipercalciuria debe recomendarse restricción sódica y en determinados casos puede instaurarse tratamiento con tiacidas a dosis bajas (25 mg/día).

La calcitonina preserva la masa ósea en el primer año de terapia corticoide en columna lumbar (aproximadamente 3% comparado con placebo) pero no en cuello femoral. La información acerca de la eficacia antifractura no es concluyente.

Los bifosfonatos: el etidronato preserva la masa ósea pero no hay datos en reducción de fractura, mientras que alendronato y risedronato previenen la pérdida de masa ósea y reducen el número de fracturas.

También se han ensayado otros, como el pamidronato por vía endovenosa cada tres meses, con resultados similares.

La teriparatida también ha demostrado eficacia en aumentar la DMO y reducir la incidencia de fracturas vertebrales.

OTRAS OSTEOPOROSIS POR FÁRMACOS

De entre las otras OP secundarias por fármaco queremos resaltar la inducida por inhibidores de la aromatasas, los agonistas de la GnRH, los anticonvulsivantes y los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS).

Los anticonvulsivantes producen característicamente osteomalacia, pero en ocasiones se asocia a un remodelado óseo acelerado y OP. Los cambios en la DMO y las fracturas a menudo se asocian a hipocalcemia, hipofosfatemia y debilidad muscular. El efecto de estos fármacos sobre el

metabolismo mineral óseo lo ejercen al aumentar el metabolismo y aclaramiento de la vitamina D. Es esencial recomendar suplementos de vitamina D entre 400 y 800 UI/día, además de la exposición solar suficiente.

Los inhibidores de la aromatasas son fármacos actualmente utilizados en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama. Reducen completamente el nivel de estrógenos inhibiendo la aromatasas, enzima que sintetiza los estrógenos a partir de los andrógenos. Es un tratamiento efectivo sólo en mujeres posmenopáusicas cuyos tumores expresan receptores para los estrógenos o progesterona. Han demostrado una eficacia similar al tamoxifeno en evitar recurrencias. Como efectos secundarios destacan las artalgias, la pérdida de MO y las fracturas por fragilidad. Parece que el riesgo es mayor en aquellas mujeres que ya presentan osteopenia u OP que en aquellas con MO normal al inicio del tratamiento. Debemos recomendar estilos de vida osteosaludables, determinación periódica de la MO y prescribir bisfosfonatos según las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

OSTEOPOROSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS

El trasplante de órganos ha supuesto un importante avance terapéutico para estadios terminales de enfermedades renales, pulmonares, cardíacas y hepáticas, entre otras. Actualmente la supervivencia al año de los pacientes trasplantados es muy alta, superando en muchos casos el 80% y muchos van a sobrevivir más de diez años. Es en estos supuestos cuando la OP puede constituir un serio problema en estos pacientes. La patogenia por la que el

trasplante provoca OP no se conoce del todo, pero influyen múltiples factores de riesgo como: la edad, el estado posmenopáusico, el déficit de vitamina D, la inactividad física, la dieta deficitaria en calcio, y en lugar destacado los fármacos que van a recibir estos pacientes y la enfermedad de base. A menudo reciben tratamientos con anticoagulantes, diuréticos de asa, corticoides y terapia inmunosupresora con ciclosporina y tacrolimus que provocan rápida pérdida de hueso trabecular en modelos animales. Estos últimos fármacos junto con los GC hacen que la pérdida de masa ósea sea precoz y severa.

BIBLIOGRAFÍA

American College of Rheumatology Ad Hoc Comité on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:496-503.

Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11:331-7.

Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:453-68.

Ilona C Nordman, Andrew J Spillane and Anne L Hamilton. The aromatase inhibitors in early breast cancer: who, when, and why? *eMJA* 2005; 183 (1):24-27.

Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1.006-13.

Shapiro CL. Aromatase Inhibitors and Bone Loss: Risks in Perspective. *J Clin Oncol* 2005; 23:4.847-9.