

2 0 0 6



Osteoporosis



Ana María Galich
Médica Endocrinóloga
Hospital Italiano. 2006
ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



Índice

Introducción	3
Epidemiología	4
Patogénesis de la osteoporosis	7
Tratamiento de la osteoporosis	28
Bibliografía	47

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente y su incidencia va en aumento en relación con la mayor expectativa de vida de los seres humanos.

Actualmente se la define como una enfermedad esquelética sistémica que se caracteriza por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura con incremento de la fragilidad y susceptibilidad para las fracturas.

Clínicamente la reconocemos por las fracturas con traumas mínimos. Estas pueden ser de caderas, vértebras, muñecas y otras.

Históricamente se consideraba a un individuo como portador de osteoporosis cuando desarrollaba alguna fractura por fragilidad. En los últimos años existe mayor énfasis en la densidad mineral ósea debido a que el diagnóstico basado en las fracturas es tardío. Como consecuencia un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó la masa ósea y las fracturas en la definición y estratificó a la osteoporosis.¹

Con ella se considera osteoporosis a la densidad mineral inferior a 2.5 desvíos estándares respecto del adulto joven normal.

Tabla 1. Categorías diagnósticas de osteoporosis en base a los criterios de OMS

Categoría	Definición por densitometría
Normal	Valor de DMO hasta 1DS por debajo del adulto joven normal.
Osteopenia	Valor de DMO entre 1 y 2,5 DS por debajo del adulto joven normal.
Osteoporosis	Valor de DMO más de 2,5 DS por debajo del adulto joven normal.
Osteoporosis severa (establecida)	Valor de DMO más de 2,5 DS por debajo del adulto joven normal en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Si bien esta definición de la OMS es ampliamente usada, existe en la actualidad una fuerte tendencia a considerar el riesgo absoluto de fractura en reemplazo del relativo y expresarlo en un período determinado de tiempo, por lo menos 10 años. En este riesgo absoluto se consideran otros factores como, por ejemplo, la existencia de fracturas previas.

Kanis y colaboradores en 2001 publicaron el riesgo de fracturas osteoporóticas en hombres y mujeres de acuerdo con su edad y densidad mineral en cuello femoral. Ellos establecieron que el riesgo aumenta con la disminución de la densidad mineral (T-score) y la edad. La probabilidad de fractura de raquis y cadera para cualquier edad, teniendo baja DMO, fue similar para hombres y mujeres.²

Epidemiología

Se considera que aproximadamente el 40% de las mujeres blancas norteamericanas y el 13% de los hombres mayores de 50 años podrían tener una fractura en el resto de sus vidas.

La estimación para Inglaterra es un 20% más baja. El costo económico de estas fracturas es muy alto y la mayor proporción está representada por las fracturas de cadera.

La incidencia de fracturas en la comunidad es bimodal. Un primer pico es en la juventud y otro, en la vida anciana. En la gente joven predominan las fracturas de huesos largos, son generalmente secundarias a traumas y con mayor incidencia en varones. No están relacionadas con osteoporosis. En las fracturas de adultos mayores, fundamentalmente en las de cadera y antebrazo, predomina el sexo femenino. Se incrementan con la edad y en general están asociadas a moderados traumatismos.¹ La osteoporosis es un problema mayor de la salud pública por el costo económico y por la incapacidad que produce. Las fracturas impactan negativamente en la calidad de vida de los individuos y tienen elevada morbimortalidad.^{4,5} Ahora existe tratamiento para prevenir la pérdida de masa ósea y disminuir el riesgo de fractura.

Fractura de cadera

En muchas poblaciones, la fractura de cadera aumenta su incidencia exponencialmente con la edad. (Fig.1)

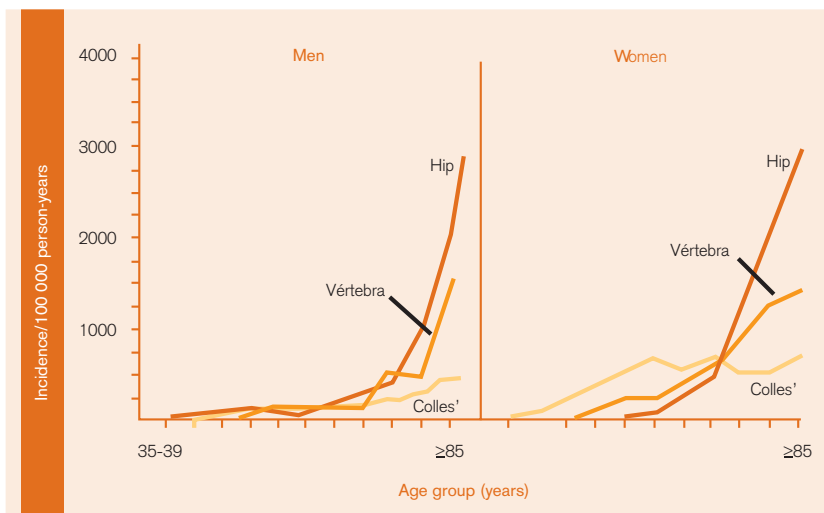


Figura 1. Incidencia, según edad, de fracturas de cadera, vértebras y muñeca en hombres y mujeres.

El 98% de todas las fracturas de cadera ocurren en individuos mayores de 35 años y el 80% de ellos son mujeres. A lo largo de la vida, la densidad mineral del cuello femoral disminuye aproximadamente 58% en la mujer y 39% en el hombre.

La mayoría de las fracturas de cadera se producen después de una caída desde la propia altura, en individuos con reducida resistencia ósea.¹ El riesgo de caídas se incrementa con la edad, son más comunes en mujeres y en general ocurren dentro del domicilio. Son más frecuentes en invierno y por ello se consideró que la hipotermia y el déficit de vitamina D, por menor exposición solar, alterarían la función neuromuscular. La vitamina D ejerce primordialmente su acción sobre músculo a través de su metabolito 25 OH vitamina D. Estas acciones pueden ser genómicas (sobre su receptor clásico) y no genómicas.³

En un estudio, sólo 10% de las fracturas de cadera eran consecuencia de un traumatismo muy grave y 1% eran producidas por patología maligna local, ejemplo metástasis.⁶

Epidemiología

Un estudio en Inglaterra⁷ mostró que 1 de cada 3 mujeres de 80-84 años tenía un episodio de caída durante el año previo. La fisiopatología de esas caídas es compleja.¹ La mitad son producidas por tropiezos y resbalones; un quinto, debido a síncope; un quinto a dos tercios, por pérdida del equilibrio y las remanentes debidas a causas misceláneas. Los pacientes más añosos en general se caen por pérdida de balance o accidentes cerebrovasculares súbitos. Sin embargo, solamente el 1% de las caídas lleva a fracturas.

El incremento de las fracturas de cadera, además de las caídas, se relaciona con la pérdida de resistencia ósea.

Los factores que contribuyen a las fracturas son:

Cantidad de tejido óseo.

Características de la microarquitectura.

Anormalidades de la mineralización o de la matriz ósea.

Presencia o ausencia de microfracturas.

Todas ellas están relacionadas con la masa ósea y ésta puede ser medida no invasivamente. Por cada desvío estándar que desciende la densidad mineral se verifica un incremento de 2.4 – 3.0 veces del riesgo de fractura de cadera ajustado por edad.

Existen varios factores que inciden en el desarrollo de fracturas de cadera: nivel de actividad física, obesidad, tabaquismo, y alcoholismo.¹

Fracturas vertebrales

Una significativa proporción de pacientes con fracturas vertebrales pueden ser asintomáticos y su diagnóstico se basa en la realización de radiografías laterales dorsales y lumbares. La definición de fracturas se basa en técnicas morfométricas y semicuantitativas siendo la de Genant la más usada.⁷

El estudio europeo de osteoporosis vertebral (EVOS) mostró una prevalencia de deformaciones vertebrales morfométricas de 12% en mujeres y hombres.

En este estudio se encontró variación de la prevalencia entre los distintos países, atribuida a las variaciones en el índice de masa corporal y al nivel de actividad física. También se evidenció una relación entre el número de vértebras fracturadas y el descenso de talla y el dolor lumbar.

En un estudio de Rochester, Minnesota, la incidencia de deformaciones vertebrales fue de 30%.⁸

Se considera que existe un sustancial número de pacientes ancianos con deformaciones vertebrales que no son identificados.

Fracturas de antebrazo

En general son fracturas relacionadas con caídas sobre ese miembro.

La incidencia en la mujer blanca se incrementa desde los 40 hasta los 65 años. En el hombre la incidencia se mantiene constante entre los 20 y 80 años.

La mayoría de las fracturas ocurren en mujeres y la mitad de ellas se presentan en las mayores de 65 años.

Epidemiología

Luego de esta edad existe un plateau en el sexo femenino probablemente relacionado con cambios en el patrón de caídas debidas a marcha más lenta o pérdida de los reflejos neuromusculares. De igual modo que en las fracturas de cadera existe mayor frecuencia en invierno pero éstas se encuentran relacionadas con caídas fuera de su domicilio.¹

Otras fracturas relacionadas con la edad

Son más frecuentes en mujeres las fracturas de húmero, omóplato, pelvis, costillas, clavículas y escápula.

Acumulación de fracturas

Los estudios epidemiológicos demuestran que los individuos con una fractura previa por fragilidad tienen más riesgo de desarrollar otros tipos de fracturas.⁹ Por ejemplo la existencia de deformaciones vertebrales previas, aumenta el riesgo de subsecuentes deformaciones entre 7 y 10 veces. Esto es comparable al mayor riesgo que presentan los pacientes, con fractura de cadera previa, de desarrollar una segunda fractura de cadera. Los datos de Minnesota también demostraron que luego de una fractura de antebrazo, el riesgo de fractura de cadera se eleva en 1.4 veces en la mujer y 2.7 veces en el varón.¹⁰

Las fracturas vertebrales elevan el riesgo de fractura de antebrazo a cualquier edad. De igual manera, los individuos con deformaciones vertebrales radiográficas tienen mayor riesgo de fractura de sus miembros pero de menor magnitud que nuevas deformaciones vertebrales.

Mortalidad

El estudio de Minnesota observó que la sobrevivencia a 5 años luego de fractura vertebral y de cadera era aproximadamente el 80% de lo esperado para hombres y mujeres de igual edad sin fracturas. No observaron cambios con la fractura de Pouteau Colles.¹¹

La mortalidad por fractura de cadera es mayor en el hombre que en la mujer, se incrementa con la edad y si existen enfermedades concomitantes y pobre estado funcional prefractura. Un estudio francés demostró 21% de mortalidad en los 3 primeros meses de la fractura de cadera, siendo la misma el doble en varones respecto de mujeres. La mortalidad en estos pacientes se debe a la interacción de la injuria aguda o la cirugía asociada a las comorbilidades previas agravadas por la confusión mental frecuentemente observada durante la hospitalización.¹

La mortalidad de las fracturas vertebrales incrementa progresivamente luego del diagnóstico y, también como en cadera, es mayor en el varón.

Morbilidad

En Estados Unidos se refiere que el 7% de los pacientes que sobrevivieron a cualquier fractura tienen algún grado de discapacidad. La incapacidad para deambular luego de una fractura de cadera, tiene efectos muy acentuados sobre la calidad de vida.

Patogénesis de la osteoporosis

Esta fractura inevitablemente necesita hospitalización. El grado de recuperación funcional es dependiente de la edad. El 55% de los pacientes norteamericanos mayores de 90 años, necesitan control de enfermería. Al año de la fractura, 40% de los pacientes son incapaces de caminar por sus propios medios; el 60% requiere asistencia para ciertas actividades, como vestirse y bañarse y el 80% es incapaz de realizar alguna actividad de la vida diaria (compras, conducir, etc.). Todas estas situaciones están relacionadas con el estado de salud previo a la fractura. Los individuos previamente independientes, presentan una dependencia posterior en 25% de los casos.

El impacto de una fractura vertebral en la vida de un individuo puede ser mínimo. En general es más marcado cuanto mayor sea el número de fracturas. Se manifiesta por dolor dorso-lumbar, limitación de su capacidad física, cifosis y descenso de talla. En muchas oportunidades ello determina depresión, aislamiento y baja autoestima. El dolor y el temor a nuevas fracturas, limitan la actividad física con lo cual se agrava la osteoporosis e incrementa el riesgo de fractura.¹

Patogénesis de la Osteoporosis

En el año 1940, Albright describió la osteoporosis menopáusica y propuso que era consecuencia de la alteración en la formación ósea debido a la falta de estrógenos. Posteriormente se consideraron dos formas de osteoporosis, una relacionada con la deficiencia de estrógenos en la menopausia y otra por deficiencia de calcio y el envejecimiento del esqueleto. Actualmente se considera que la osteoporosis representa una situación continua con múltiples mecanismos patogénicos que determinan la pérdida ósea y el deterioro de la microarquitectura.¹² En la actualidad existe gran información de laboratorio sobre la complejidad de interacción de factores locales y sistémicos que regulan la función de las células óseas. La osteoporosis, por lo tanto, podría ser debida a diferencias en la producción de esos factores sistémicos y locales, a cambios en los receptores, en las señales de transducción, en los factores de transcripción nuclear y en las enzimas que producen o inactivan los reguladores locales. También se ha buscado un gen candidato que pueda influir en la masa y fragilidad ósea. Más de 30 han sido estudiados, entre ellos el gen de la vitamina D, con resultados conflictivos. La osteoporosis es una enfermedad compleja y poligénica donde el polimorfismo de un solo gen contribuye relativamente poco.

La fragilidad esquelética puede resultar de:

1. Fallo para producir un esqueleto de óptima masa y resistencia durante el crecimiento.
2. Aumento de la resorción determinando disminución de masa ósea y deterioro de la microarquitectura.
3. Inadecuada formación ósea en respuesta al aumento de resorción durante la remodelación.¹²

Determinantes del pico de masa ósea

La masa ósea al nacer es de 70-90 gramos y aumenta hasta 2.400-3.300 gramos en la mujer joven y en el varón respectivamente.

Patogénesis de la osteoporosis

Durante la infancia y la pubertad, la masa ósea se incrementa por crecimiento del hueso en longitud (formación de hueso endocondral) y por cambios en la forma (modelación).

El crecimiento rápido de la masa ósea durante la pubertad está determinado por el incremento de las hormonas y el cierre de los platillos de crecimiento.

La ganancia de masa ósea durante la adolescencia corresponde al 25% del pico de masa ósea y se adquiere en los dos primeros años del pico de talla. En ese período, varones y mujeres alcanzan el 90% de su estatura adulta pero sólo el 57% de su contenido mineral. El 90% del pico de masa ósea está presente a los 18 años.¹³

La ganancia en los 5 - 15 años posteriores a la menarca es por aposición perióstica.

El momento exacto, en el cual se alcanza el pico de masa ósea, todavía no ha sido determinado. Es probable que varíe según sea hueso trabecular o cortical y según el sexo.

Probablemente existan varios factores genéticos que determinen el pico de masa ósea.

La herencia es un factor importante.

La masa ósea pico depende en 80-85% de determinantes genéticos. Entre estos genes se encuentran los de la fibra colágena (COL1A1) y los del receptor de vitamina D.

En un estudio, Ferrari, encontró que el polimorfismo del gen de la vitamina D con sitios de restricción para BsmI fue correlacionado con la densidad mineral en mujeres. Aquellas con el genotipo BB tenían menor densidad de raquis que las portadoras del genotipo Bb o bb.¹⁴

Otros polimorfismos no demostraron asociación con DMO y en otras poblaciones, los mismos polimorfismos con BsmI, tampoco se correlacionaron con DMO de antebrazo ni con velocidad de ganancia ósea, tanto en varones como mujeres.¹⁵ La densidad mineral es similar en varones y mujeres prepuberales.

Los estudios con TAC demostraron menor área de sección (cross-sectional area) en mujeres. En la prepubertad las niñas tienen 11% menos área de sección comparadas con varones de igual edad, peso y talla. Esta diferencia se incrementa en la vida adulta llegando al 25%.¹⁶

Los **factores no genéticos** que influyen son el consumo de calcio durante la infancia, el peso de la vida adulta, el peso al año de vida, el estilo de vida y la pubertad.¹⁷

La **actividad física** tiene efectos beneficiosos sobre la masa ósea. Estudios realizados en gimnastas prepuberales demostraron mayor área de sección en todos los sitios que soportan peso (piernas, brazos, raquis).¹⁸

En otros estudios se demostró que los niños activos tenían mejor densidad mineral que sus pares inactivos. También en niños preescolares, la actividad física se asoció con mejor contenido mineral óseo de cuerpo entero y mayor densidad mineral.¹⁹

No se conoce si el efecto de la actividad física sobre el esqueleto se mantiene en la vida adulta. Existen estudios que demuestran que los jugadores de tenis, con menor actividad física luego del crecimiento, persisten con mejor DMO. De igual manera, los jugadores de soccer mantienen mejor densidad mineral, luego de 10-20 años de haber suspendido el deporte, comparados con los no jugadores.^{18,20}

La **ingesta adecuada de calcio** influye en el pico de masa ósea. Matkovic estudió dos poblaciones croatas con muy diferentes ingestas de calcio y comprobó diferencias en la densidad mineral mantenida hasta los 30 años. Sugirió que el efecto del calcio dietario probablemente influya más en la infancia, durante el crecimiento, que en la vida adulta.²¹

Patogénesis de la osteoporosis

Uno de los estudios prospectivos, realizado en niños con un seguimiento de 3 años, demostró mayor efecto del suplemento de calcio a nivel cortical y en niños prepuberales.²² Bonjour, estudiando niñas, evidenció que el suplemento de calcio era más efectivo en quienes consumían menos de 850 mg por día.²³ De acuerdo a diversos estudios, la ganancia de masa ósea es modesta (5%) y no persiste más allá de 12 meses después de discontinuar el suplemento.

Pérdida ósea:

Puede producirse por:

1. Deficiencia de estrógenos
2. Envejecimiento
3. Factores que aceleran la pérdida:
 - a. Drogas
 - b. Enfermedades

La pérdida ósea en la menopausia ocurre fundamentalmente por incremento de la remodelación ósea y desbalance entre osteoclastos y osteoblastos. La remodelación se produce en sitios pequeños del esqueleto, en forma ordenada y siempre la resorción es seguida por formación. Esto se denomina acoplamiento. Esta secuencia es similar en el hueso trabecular y cortical. Este remodelamiento óseo es realizado por las unidades multicelulares óseas (BMUs). Se inicia con la activación de precursores hematopoyéticos hacia osteoclastos. Esto requiere la interacción de células de linaje osteoblástico pero puede ser iniciado por células de origen inflamatorio, particularmente células T. Una vez que los osteoclastos se han formado, se inicia la fase de resorción. Esta tiene duración muy limitada. Es seguida por la fase de reversión. En esta fase la superficie ósea es cubierta por células mononucleares pero no se inicia la formación ósea. La fase siguiente, de formación, empieza por la presencia de factores locales producidos por osteoclastos, o por las células de la fase de reversión o por la matriz. Esta es la fase más larga y en ella se produce la síntesis de la matriz. Finalmente los osteoblastos pueden seguir 3 caminos: se convierten en células aplanadas (lining cell), pasan a osteocitos al estar embebidos en la matriz o sufren apoptosis.¹² (Fig.2)

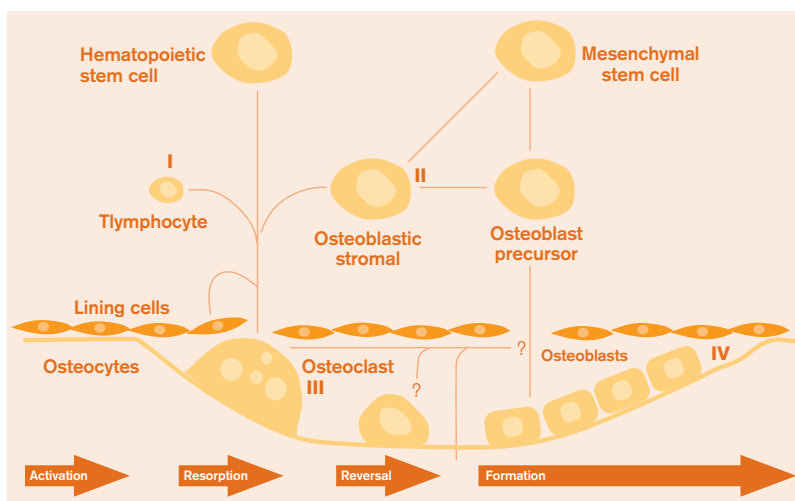


Figura 2. Unidad de remodelación ósea. Una vez formado y activado el osteoclasto se inicia la resorción. La fase de reversión tiene corta duración y es seguida por la fase de formación. Esta es larga y es la responsable de la producción de la matriz y su mineralización.

Patogénesis de la osteoporosis

Para la activación de osteoclastos se necesita el contacto entre los precursores de osteoblastos y osteoclastos. Las unidades formadoras de colonias macrofágicas (M-CSF) estimulan la diferenciación y proliferación de progenitores hematopoyéticos que expresan RANK a preosteoclastos. La diferenciación y activación de osteoclastos se estimula por la interacción de RANK/RANKL. Esta interacción es bloqueada por osteoprotegerina. En condiciones patológicas, células inflamatorias y neoplásicas pueden incrementar la osteoclastogénesis por producir factores solubles o unidos a membrana como RANKL, citocinas, prostaglandinas o péptido relacionado con PTH (PTH-rp.) (Fig.3).

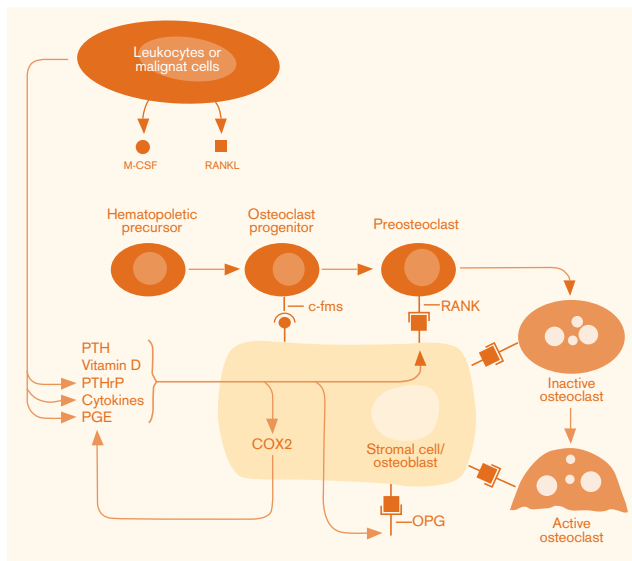


Figura 3. Regulación de la formación y activación de osteoclastos. En la remodelación fisiológica normal, para la resorción se requiere el contacto entre las células de linaje osteoclástico y osteoblástico. La interacción entre las células hematopoyéticas y los precursores de osteoclastos lleva a diferenciación y proliferación de preosteoclastos que expresan RANK. La interacción RANK/RANKL determina la diferenciación y activación de osteoclastos. Esta interacción puede ser bloqueada por osteoprotegerina (OPG). En condiciones patológicas puede incrementarse la resorción por estimulación de este sistema debido a la producción de citocinas, prostaglandinas, PTHrP.

En la menopausia existe un aumento de la frecuencia de activación de estas unidades de remodelación y mayor duración de la fase resortiva, llevando a la perforación de las trabéculas y pérdidas de las mismas. En el hueso cortical hay incremento de la porosidad.

La resorción ósea de la mujer en menopausia es el doble de la premenopáusicas, en tanto los marcadores bioquímicos de formación sólo se elevan el 50%, llevando a un balance negativo.²⁴

Estos cambios son debidos a la falta de acción de los estrógenos sobre las células óseas. Tanto osteoblastos como osteoclastos presentan receptores estrogénicos. Estrógenos promueven el desarrollo de osteoblastos a partir de sus precursores, estimulan su proliferación y la síntesis de proteínas e inhiben su apoptosis. Las proteínas estimuladas son: insulin-like growth factor-1 [IGF-1], procolágena tipo 1, transforming growth factor β [TGF- β] y proteína morfogenética 6 [BMP-6].²⁵

Entonces, el estrógeno tiene funciones anabólicas para el osteoblasto, es importante para el mantenimiento de los osteocitos y aumenta la apoptosis de los osteoclastos.

Los estrógenos también tienen acción sobre las células del estroma de la médula ósea y los mononucleares. Estas células producen interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que son potentes estimuladores del reclutamiento y actividad de los osteoclastos. Los estrógenos disminuyen la producción de estas interleukinas y pueden modular los niveles de receptores de IL-1.

Patogénesis de la osteoporosis

Las células del estroma y los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG) y RANKL que son inhibitoras y estimuladoras del desarrollo y actividad de los osteoclastos respectivamente. Los estrógenos aumentan la producción de osteoprotegerina y disminuyen el RANKL.²⁵

Rank / Rankl / Osteoprotegerina

Hace pocos años se han identificado estas sustancias que intervienen en la comunicación entre las células óseas. Pertenecen a la superfamilia de receptores de TNF (factor de necrosis tumoral).

El osteoblasto produce RANKL. Es un ligando para el receptor activador de NF-Kb (RANK) presente en las células hematopoyéticas, las cuales activan la diferenciación de osteoclastos y mantienen su función.

Los osteoblastos también producen y secretan osteoprotegerina (OPG), un receptor trampa, que bloquea la interacción entre RANK/RANKL.

Los estimuladores de la resorción ósea aumentan la producción de RANKL por osteoblastos y algunos disminuyen OPG.

El RANKL soluble puede ser producido por linfocitos T activados y unirse a RANK y de esta manera estimular a los osteoclastos.¹²

Regulación de RANKL y OPG por hormonas sistémicas

	RANKL	OPG
Estimulación	Dexametasona PTH PGE2 1,25(HO)2 D3	17 β estradiol
Inhibición	17 β estradiol	Dexametasona – hidrotisona PTH PGE2 Calcitriol

Estudios con ratones transgénicos, mostraron que la sobreexpresión del gen de OPG produce osteopetrosis, mientras que el knockout del mismo determina osteoporosis grave y alta incidencia de fracturas óseas.

Un estudio usando anticuerpos monoclonales contra RANKL demostró prolongada inhibición de la resorción ósea.²⁶ Sin embargo, es muy difícil establecer el rol de la deficiencia de OPG en la patogénesis de la osteoporosis debido a los niveles muy variables. OPG se eleva con la edad y probablemente su producción se incrementa como mecanismo homeostático para limitar la pérdida ósea que ocurre cuando aumentan los factores resorptivos.²⁶

El polimorfismo del gen de OPG ha sido asociado a fracturas osteoporóticas, a variaciones en la DMO y se lo ha ligado a enfermedad coronaria.^{27,28}

Patogénesis de la osteoporosis

Recientemente se ha correlacionado este sistema (RANKL/RANK/OPG) con las calcificaciones vasculares.²⁹

En el año 2005, Takayanagi, ha identificado un nuevo sistema que puede afectar la interacción entre osteoblastos y osteoclastos. Esto involucra un adaptador de membrana, DNAX, que activa la proteína 12 y el receptor Fc común en la cadena γ . La delección de estas moléculas produce grave osteoporosis en ratones.³⁰

Osteoporosis relacionada con la edad

A lo largo de su vida, la mujer pierde el 42% de la masa ósea en raquis y el 58% en fémur. La velocidad de pérdida ósea en la octava o novena década de la vida puede ser la misma que en la perimenopausia. Es debido al desacople en la remodelación. Esto se evidencia en los marcadores de turnover óseo que se elevan y se correlacionan negativamente con la DMO.^{31, 32} En el estudio EPIDOS se verificó que las mujeres con baja DMO y altos marcadores de resorción tenían cinco veces más riesgo de fractura de cadera.

En la ancianidad, los factores que incrementan la resorción ósea son fundamentalmente el bajo aporte de calcio y la deficiencia de vitamina D. En general son causados por anorexia, trastornos en la absorción intestinal, baja exposición solar y cambios en la dieta.

La deficiencia de vitamina D tiene relación con las latitudes donde viven los individuos.

Es así que en nuestro país, Oliveri y colaboradores demostraron alta incidencia de niveles subóptimos de vitamina D en el sur y aún en zonas con buena radiación solar.

La malnutrición proteico/calórica estimula la resorción y disminuye la formación por acción directa y por mecanismos probablemente sobre IGF-1.

La deficiencia de vitamina K también tiene efectos negativos por impedir la carboxilación adecuada de proteínas, tales como osteocalcina.³³

La deficiencia de estrógenos es la principal causa de pérdida ósea en la menopausia reciente. Investigaciones de los últimos años, con numerosas evidencias, relacionan los estrógenos con la masa y el metabolismo óseo de ancianos varones y mujeres. Slemenda refirió que estrógenos y andrógenos son predictores independientes de la pérdida ósea en mujeres añosas.³⁴ En hombres añosos, los niveles de estrógenos, más que los de testosterona, son esenciales para mantener la masa ósea.^{35,36}

Las mutaciones del receptor α de estrógenos o de la aromatasa en varones se manifestaron por epífisis no fusionadas, alto remodelamiento óseo e incapacidad para adquirir la masa ósea pico durante la adolescencia.^{37,38}

En hombres añosos se consideró que concentraciones de estrógenos inferiores a 11 pg/ml se asociaban a mayor pérdida ósea que con valores superiores. Esto podría correlacionarse con el descenso de estrógenos biodisponibles debido al aumento de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG) que acompaña al envejecimiento.

Los efectos estrogénicos sobre el esqueleto son mediados por la presencia de receptores α y β de estrógenos en osteoclastos y osteoblastos. La mayor acción en hueso sería ejercida por el receptor α , mientras que el receptor β , al menos en mujeres, podría modular el efecto del receptor α . Numerosos trabajos han estudiado el polimorfismo de ambos receptores para determinar su efecto sobre la DMO o la velocidad de pérdida ósea. Algunos indican que el tratamiento con estrógenos determina mayor reducción en la pérdida ósea y menor incidencia de fracturas en las pacientes con alelos P del receptor α , comparadas con las que presentan el genotipo pp.³⁹

Patogénesis de la osteoporosis

Otros determinantes de la resistencia ósea

Entre ellos figuran:

1. La geometría ósea
2. El daño por fatiga
3. La pérdida de conectividad trabecular

La geometría ósea tiene un gran impacto sobre el riesgo de fractura. Uno de ellos es la longitud del cuello femoral. Los cuellos femorales cortos son arquitectónicamente más fuertes. Esto explicaría por qué las mujeres japonesas tienen la mitad de fracturas de cadera respecto de mujeres blancas con igual DMO.

De igual manera, los cuerpos vertebrales con gran área reciben menor presión en raquis que otros con menor área vertebral. Por lo tanto es más frecuente que se fracturen los cuerpos vertebrales pequeños. De cualquier manera las fracturas, en su mayoría, se producen por caídas y están determinadas por la fuerza con que impacta el hueso.

El daño por fatiga consiste en alteraciones ultramicroscópicas en el material óseo básico, dando como resultado la incurvación que ocurre cuando las estructuras sufren cargas. Esta es la causa del fallo mecánico. La prevención de esta alteración es responsabilidad del aparato de remodelación, el cual detecta las alteraciones y las remueve.

Las fracturas se presentan cuando el daño por fatiga ocurre más rápidamente que la reparación o cuando el aparato de remodelación es defectuoso.

Las fracturas de la marcha y las fracturas por necrosis por radiación son ejemplos de estas situaciones. Se desconoce cuál es la causa del fallo de estos mecanismos, pero pueden llevar a la acumulación de daño por fatiga y por lo tanto a debilitamiento local del hueso.¹⁷

La pérdida de conectividad trabecular ocurre en la menopausia principalmente y se considera que es la causa de fracturas vertebrales.

Las estructuras óseas reciben cargas verticales (cuerpos vertebrales, metáfisis de fémures y tibias) y derivan una porción de su resistencia al sistema horizontal que soporta al sistema vertical y evita el incurvamiento lateral y la consecuente ruptura ante cargas verticales.

Conocido es el hecho de algunas fracturas vertebrales asintomáticas. Ello refleja el impacto de la pérdida de conexiones trabeculares y la debilidad de las estructuras esponjosas vertebrales remanentes. No se conoce por qué la acción preferencial de los osteoclastos es sobre las trabéculas horizontales. Sí es conocido el hecho de que una fractura vertebral puede predecir una nueva fractura, independientemente de la DMO y esto probablemente sea debido a defectos trabeculares no detectados.¹⁷

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS

Incluye evaluación clínica, bioquímica, radiológica y densitométrica.

La evaluación inicial de todo paciente con sospecha de osteoporosis debe incluir historia clínica minuciosa, la cual puede aclarar sobre causas secundarias, factores genéticos, estilo de vida y otros factores que pueden impactar sobre el riesgo de fractura.

Es importante conocer el antecedente de fracturas previas, dado que incrementa el riesgo de fracturas siguientes.

Patogénesis de la osteoporosis

La pérdida de estatura y la presencia de una fractura vertebral indican la necesidad de tratamiento agresivo. El descenso de talla y el dolor dorsolumbar pueden relacionarse con enfermedades degenerativas agravadas por escoliosis y/o cifosis. En estas circunstancias la radiología establecerá las diferencias.

Dado el componente genético en osteoporosis, la referencia de una historia familiar de esta enfermedad es un factor de riesgo para desarrollarla.

Se deberá indagar la historia reproductiva en la mujer y averiguar sobre síntomas de hipogonadismo en el varón.

La historia de otras enfermedades que impactan sobre el hueso puede orientar hacia causas secundarias.

Ciertos medicamentos se asocian con pérdida de masa ósea y depende del tiempo consumido.

Debe indagarse sobre la ingesta de alcohol, tabaco, consumo de lácteos o suplementos de calcio.

La Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) en 1998 estableció una serie de factores de riesgo para osteoporosis.⁴

Factores de riesgo para fractura osteoporótica en mujeres menopáusicas - Guías de NOF

No modificables

- Historia personal de fractura en la vida adulta
- Historia de fracturas en familiares de primer grado
- Raza caucásica
- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Demencia
- Pobre estado de salud / debilidad

Modificables

- Tabaquismo actual
- Bajo peso
- Deficiencia de estrógenos
- Menopausia temprana (previa a los 45 años)
- Ooforectomía bilateral
- Amenorrea premenopáusica prolongada (mayor a 1 año)
- Baja ingesta de calcio en toda su vida
- Alcoholismo
- Alteración de la visión a pesar de adecuada corrección
- Caídas recurrentes
- Inadecuada actividad física
- Pobre salud

Patogénesis de la osteoporosis

Se considera que las cuatro situaciones resaltadas en negrita son factores de riesgo para fractura de cadera independiente de DMO.

Importantes elementos de la historia clínica y del examen físico en la evaluación de pacientes con osteoporosis.

Historia esquelética	Fracturas, dolor, deformidad, movilidad reducida, pérdida de altura
<hr/>	
Factores de riesgo	
Historia familiar	Osteoporosis, fracturas, litiasis renal
Historia médica	
Reproducción	Mujer: menarca (>15 años, oligo/amenorrea, menopausia) Varón: castración médica o quirúrgica, cambios en la función sexual
Enfermedades	Renales, gastrointestinales, endocrinas, reumáticas, neurológicas, desórdenes de la alimentación, inmovilización prolongada
Cirugías	Gastrectomías, resección de intestino delgado, bypass intestinal, trasplante de órganos
Medicaciones	Glucocorticoides, anticonvulsivantes, agentes citotóxicos, agonistas de LH-RH, heparina, litio
Estilo de vida y ejercicio	tabaquismo, alcoholismo, dieta con frecuencia, pobre estado de nutrición y poca actividad física
Dieta y suplementos	Calcio, vitamina D y A, proteínas
Medicaciones actuales	Drogas no prescritas, hormonas (estrógenos, tiroideas, glucocorticoides), sedantes, narcóticos, antihipertensivos, diuréticos

Síntomas y examen físico

Pérdida de peso, diarreas	Tirotoxicosis
Ganancia de peso, hirsutismo	Cushing
Debilidad muscular	Cushing, osteomalacia.
Dolor óseo	Osteomalacia, hiperparatiroidismo, enfermedades malignas, fracturas.
Pérdida de dientes	Hipofosfatasia.
Alteraciones articulares/cristalino	Anormalidades del colágeno.
Rash cutáneo/pigmentación/estrías	Mastocitosis, hemocromatosis, Cushing.

Patogénesis de la osteoporosis

Marcadores bioquímicos de remodelación ósea

Durante toda la vida el tejido óseo está sometido a continuo recambio, por el cual se remueve el tejido viejo para ser reemplazado por nuevo. Este proceso de resorción y formación está acoplado de modo que no se verifican pérdidas óseas. Una excepción es el crecimiento durante el cual la formación supera a la resorción y existe un incremento de la masa ósea. En algunas circunstancias, menopausia por ejemplo, la elevada resorción determina pérdida de masa ósea.

Este fenómeno dinámico puede ser medido a través de métodos no invasivos, relativamente económicos, generalmente disponibles en todos los centros y pueden medirse en cortos intervalos de tiempo.⁴⁰

Marcadores bioquímicos disponibles en la actualidad

Formación:

- **Séricos:**
- Fosfatasa alcalina ósea
- Osteocalcina
- Propéptido carboxilterminal de colágeno tipo I (PICP)
- Propéptido aminoterminal de colágeno tipo I (PINP)

Resorción:

- **Urinarios:**
- Hidroxiprolina
- Piridinolinas total y libre (Pyd)
- Deoxipiridinolinas total y libre (Opd)
- N-telopéptidos (NTx)
- C-telopéptidos (CTX)

- **Séricos:**
- C-Telopéptidos del colágeno tipo I (ICTP)
- Fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP)
- N-telopéptidos (NTx)
- C-Telopéptidos (CTX)

El mayor producto de los osteoblastos es la colágena tipo I, pero también producen otros tipos de proteínas no colágenas que son marcadores de su actividad, entre ellas fosfatasa alcalina y osteocalcina.

La **fosfatasa alcalina** (FA) es un producto esencial para la mineralización. Su rol exacto no es claro. Podría participar en:

- incrementar la concentración local de fosfatos inorgánicos,
- destruir localmente los inhibidores del crecimiento del cristal,
- transportar fosfatos,
- actuar como una proteína que une calcio o calcio - ATPasa.

Patogénesis de la osteoporosis

Los niveles circulantes de FA derivan de varios tejidos, intestino, bazo, riñones, placenta (durante el embarazo), hueso, hígado y a partir de varios tumores. De modo que la actividad total de FA no indica específicamente formación ósea. Las dos fuentes más importantes de FA son hígado y hueso.

Existen varias técnicas (desnaturalización por calor, inhibición química selectiva de actividad, electroforesis, precipitación por germen de lectina de trigo) que permiten distinguir la FA ósea (FAO) de la FA hepática.

Los métodos más modernos usan anticuerpos monoclonales y miden la isoforma ósea con 10-20% de reactividad cruzada con la hepática.

La **osteocalcina** (OC) es otra proteína no colágena secretada por osteoblastos y aceptada como marcador de formación. Sin embargo la OC es incorporada a la matriz y liberada a la circulación durante la resorción ósea, de modo que la concentración sérica tiene componente de formación y resorción. Por lo tanto OC es más precisamente un marcador de remodelación ósea.

Osteocalcina es una proteína pequeña de 49 aminoácidos que contiene 3 residuos γ carboxilados. La función precisa de OC no es clara, podría limitar el proceso de mineralización.

En la sangre, OC circula como molécula intacta, o como un fragmento o fragmentos de la molécula intacta. Los inmunoensayos pueden medir los fragmentos o la molécula intacta. Los métodos más modernos miden la molécula intacta y los resultados son menos discordantes que con la metodología previa.

También pueden medirse, en sangre, extensiones **carboxilo o aminoterminales de la molécula de procolágena**. Varios inmunoensayos se desarrollaron para medir PICP o PINP pero ninguno de ellos fue superior a FAO u OC.

Los marcadores de resorción son productos de degradación del colágeno más que proteínas específicas del osteoclasto. Hasta hace poco tiempo estas sustancias sólo podían medirse en orina. Esto tiene el problema de la recolección y requiere la normalización con la excreción de creatinina (agregando otra variabilidad a estas mediciones). La disponibilidad actual de marcadores séricos disminuye estos problemas.

La variabilidad de los marcadores urinarios es de 20-30%, en tanto que en los séricos es de 10-15%. A medida que el esqueleto sufre resorción, los productos de degradación de colágeno son liberados a la circulación y eliminados por el riñón.

La **hidroxiprolina** es el principal aminoácido de la colágena. Durante muchos años fue usada como marcador de resorción, pero no es específica de la colágena porque diversos productos de la dieta pueden contribuir a su excreción urinaria. Por ello los pacientes deben realizar una dieta sin hidroxiprolina durante 1-3 días previos. El método de dosaje es laborioso, consume tiempo y es costoso.

Actualmente se han desarrollado métodos rápidos y baratos para medir distintos productos de degradación de la colágena.

Las fibras colágenas en el hueso están formadas por fibrillas unidas por cross-links covalentes. Estos cross-links consisten en **hidroxilisil piridinolinas** (Pyd), lisil-piridinolinas o **deoxipiridinolinas** (Dpd).

La Pyd está presente en mayor concentración en el esqueleto pero se la encuentra también en el colágeno tipo II de cartílago y de otros tejidos conectivos. En cambio Dpd es específica de hueso.

Patogénesis de la osteoporosis

Los telopéptidos son regiones de la cadena colágena donde presentan los cross-links. Durante el proceso de degradación de colágena, esos **telopéptidos**, amino y carboxilo, son liberados a la circulación y eliminados por el riñón.⁴⁰ En la actualidad estas sustancias pueden ser medidas en sangre. Finalmente el único producto de osteoclastos que puede ser medido en sangre es la **fosfatasa ácida tartrato resistente** (TRAP). Esta enzima lisosomal está presente en numerosos tejidos incluyendo hueso, próstata, bazo, eritrocitos y plaquetas. Muchos de los marcadores tienen ritmo circadiano, de modo que el momento de la toma es muy importante. Osteocalcina y PICP tienen un pico matutino temprano y nadir a la media tarde. La fosfatasa alcalina ósea tiene vida media larga (1-2 días) y no muestra ritmo circadiano. Todos los marcadores de resorción, séricos y urinarios, tienen ritmo circadiano con incremento entre las 4-8 de la mañana, por lo tanto es mejor la recolección de la orina de 24 hs o en su defecto la segunda micción de la mañana. Otra consideración a tener en cuenta es que muchos de estos marcadores son positivamente asociados con la edad, con una declinación desde la adolescencia hasta los 25 años como expresión de consolidación esquelética.

Usos clínicos de los marcadores bioquímicos

Son útiles para:

- Predecir el riesgo de fractura
- Predecir la pérdida ósea
- Seleccionar los pacientes para terapéutica
- Monitorear la efectividad del tratamiento

Predicción del riesgo de fractura

La capacidad de los marcadores para predecir el riesgo de fractura brinda información adicional a la DMO. Varios estudios han demostrado que el grado de remodelación ósea es un factor independiente de riesgo de fractura.^{32,42} En un estudio prospectivo, Garneró describió en mujeres francesas mayores de 75 años, que la excreción urinaria de CTx y deoxipiridinolina libre por encima del límite superior de la mujer menopáusica se asociaba con el incremento de fractura de cadera. (Fig.4)

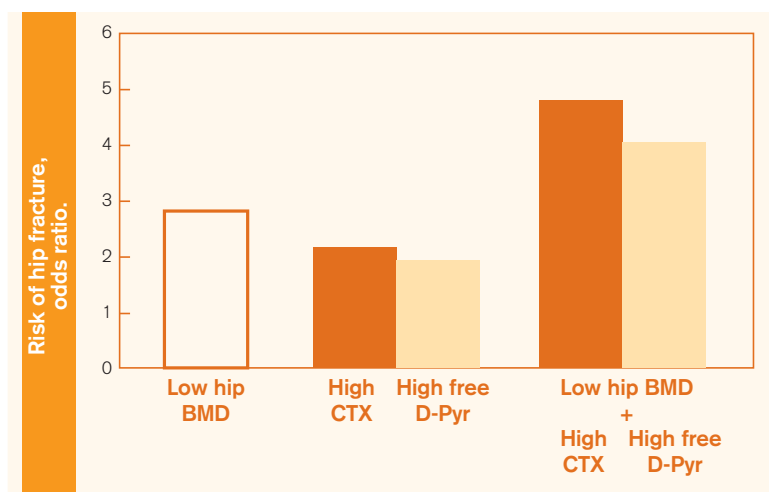


Figura 4. Combinación de los marcadores de resorción y DMO para predecir riesgo de fractura en mujeres francesas ancianas. La DMO fue inferior a -2.5 Ds.

Patogénesis de la osteoporosis

En otro estudio se demostró que los marcadores de resorción se correlacionan negativamente con la DMO de cadera, raquis y antebrazo y que las mujeres con osteoporosis tienen valores de los mismos más altos.⁴²

El mecanismo por el cual el turnover elevado determina aumento del riesgo de fractura es por:

- Exacerbación de la velocidad de pérdida ósea
- Deterioro de la microarquitectura:
 - Perforación de trabéculas
 - Pérdida de elementos trabeculares
- Reducción en la resistencia por agrandamiento de los espacios de remodelación

De esta manera los marcadores completan la medición estática de la DMO.

En el estudio EPIDOS, Garnero observó que por cada 1 desvío estándar de incremento de CTx y Dpd libre, el incremento de riesgo de fractura de cadera fue 1.3 ó 1.4 y esto fue comparable al descenso de DMO de cuello femoral que incrementa 1.7 el riesgo de fractura de cadera.³² La Fosfatasa alcalina ósea ni osteocalcina en EPIDOS y Rotterdam study pudieron predecir fracturas de cadera.⁴³

Predicción de la pérdida de masa ósea

En general los marcadores se incrementan en la menopausia como resultado de la deficiencia de estrógenos. También se ha demostrado que en las mujeres añosas, el incremento de estos marcadores de remodelado óseo es el principal determinante de osteoporosis.⁴⁴

Rosen y colaboradores observaron que en mujeres menopáusicas recientes, bajo tratamiento con calcio, las que presentaban niveles de osteocalcina y N-telopéptidos 1 DS por encima del valor medio de la mujer premenopáusica, tenían 1.6 - 2.2 veces mayor riesgo de fractura vertebral dentro del año, comparadas con mujeres cuyos valores estaban en rango premenopáusico.⁴⁷

Las mujeres que tienen marcadores con valores de 2 DS por encima del promedio, presentan 70 - 80% de probabilidad de pérdida ósea rápida. Esta posibilidad es sólo 20 - 25% en las que tienen los valores 2 DS por debajo de la media.⁴⁸

Selección de los pacientes para la terapia

Varios estudios permitieron concluir que los pacientes con altos niveles de turnover óseo tenían mejores respuestas a los tratamientos (estrógenos, calcitonina, bisfosfonatos).

En un estudio, Chesnaut encontró que altos niveles de NTx urinarios iniciales, en pacientes con estrogenoterapia, tenían mejores respuestas terapéuticas en DMO.⁴⁵ (Fig.5)

Patogénesis de la osteoporosis

La PTH recombinante, tratamiento estimulante de la formación ósea, podría tener indicación lógica en aquellas pacientes con bajo recambio óseo. Los protocolos de estudio no fueron diseñados en tal sentido y no existe variación en los datos basales entre los pacientes respondedores y no respondedores.

En un estudio de raloxifeno, los valores basales de OC y FAO fueron predictores de eficacia antifractura de la droga, pero no de las variaciones en la DMO de raquis y/o de cadera.

Monitoreo de la eficacia terapéutica

Este quizás sea el uso más importante. Hay muchos datos que indican que el descenso de los marcadores de resorción se produce, en general, luego de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento antirresortivo. En tanto los marcadores de formación descienden en 2-3 meses.⁴⁵⁻⁴⁹ El descenso de los marcadores de resorción es entre 20 - 80% dependiendo de la droga usada, es decir que las variaciones son muy importantes.

La falta de modificación en los mismos puede indicar:

- Falta de cumplimiento con el tratamiento
- Necesidad de cambiar la dosis
- Necesidad de modificar el tipo de terapia

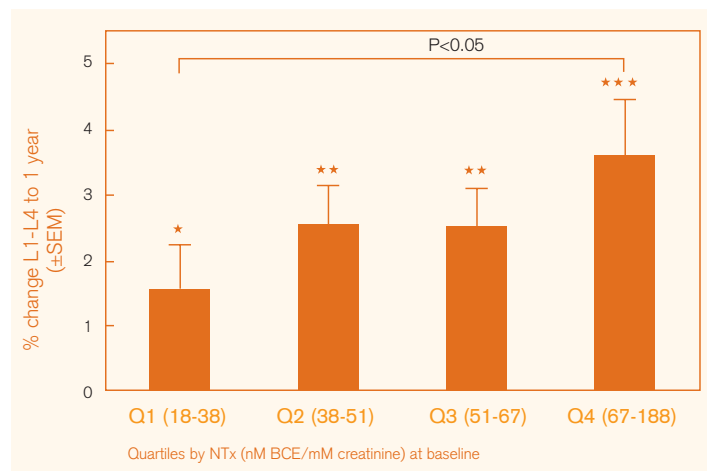


Figura 5. Respuesta de la DMO de raquis al tratamiento hormonal según los cuartiles basales de NTx urinarios en un grupo de mujeres postmenopáusicas recientes.

Este uso de los marcadores tiene ventajas sobre la DMO porque los controles pueden hacerse a intervalos cortos de tiempo. La DMO, para control de tratamiento y para evidenciar cambios significativos, en general necesita un mínimo de 12 meses.

Algunos estudios han sugerido que el nivel basal de marcadores de turnover óseo puede predecir la respuesta de la DMO luego del tratamiento. Algunos trabajos consideran que el descenso del 30% de NTx a 6 meses de tratamiento puede predecir el incremento de la DMO de 2.8 - 4.1% en cadera y 5.8 - 6.9% en raquis a los 2 años de tratamiento. La tendencia es positiva pero la asociación es modesta considerando todas las terapias disponibles (calcitonina, estrógenos, bisfosfonatos).⁴⁸

Patogénesis de la osteoporosis

Uso complementario de marcadores con DMO

La medición de marcadores aumenta el valor predictivo de la densitometría ósea. En un seguimiento a 15 años, Riis ha demostrado que un paciente con baja masa ósea y pérdida rápida tiene mayor riesgo de fractura.⁵⁰

	Nivel de masa ósea	Nivel de marcadores óseos
A	▼	▼
B	▼	▲

En la primera situación (A), un paciente con baja masa ósea tiene bajo riesgo de fractura si sus marcadores son bajos. En la segunda situación (B), si el paciente tiene baja masa ósea pero marcadores altos, tiene alto riesgo de fractura.⁴⁸

Marcadores y el diagnóstico diferencial de osteoporosis

Los marcadores óseos no pueden diagnosticar osteoporosis. Los marcadores pueden estar altos o bajos dependiendo de la situación actual del hueso. También reflejan muchas de las enfermedades o drogas que afectan al esqueleto.

Cuando un individuo presenta altos valores, el clínico deberá pensar en todas las causas potenciales y no sólo asumir que es debido a alto remodelamiento óseo. Ese remodelado alto en una mujer sana, no debe considerarse normal, y siempre deberán indagarse causas secundarias.⁴⁸

Las causas secundarias de osteoporosis pueden en general identificarse por la historia clínica pero en otras oportunidades necesitan del laboratorio para diagnosticarse.

La prevalencia de enfermedades ocultas se ha descrito que varía entre 11-63% dependiendo de la evaluación del laboratorio. En un estudio de 173 pacientes Tannenbaum encontró como causas secundarias, hipercalciuria en 9.8%, malabsorción en 8.1%, hiperparatiroidismo primario o secundario en 6.9% y severa deficiencia de vitamina D en 4.1% de los pacientes. En este mismo trabajo las pacientes con osteoporosis e hipotiroidismo, en el 29% tenían sobrestitución tiroidea.⁵⁶

Patogénesis de la osteoporosis

Enfermedades, condiciones y drogas que pueden alterar los marcadores óseos.⁴⁸

- Osteoporosis, deficiencia estrogénica
- Hipogonadismo, hipercortisolismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo
- Enfermedad de Paget
- Insuficiencia renal
- Osteomalacia
- Enfermedades gastrointestinales relacionadas con la nutrición y metabolismo mineral
- Artritis reumatoidea, polimialgia, otras enfermedades del tejido conectivo
- Osteogénesis imperfecta
- Acromegalia, deficiencia del receptor de hormona de crecimiento y otras alteraciones del crecimiento
- Mieloma múltiple
- Hipercalcemia de la malignidad, metástasis óseas
- Inmovilización crónica
- Tabaquismo o alcoholismo
- Fractura reciente
- Tratamiento crónico con anticonvulsivantes, glucocorticoides, hormona tiroidea en exceso, agonistas de GnRH, anticonvulsivantes, antiandrógenos, heparina

Marcadores bioquímicos: ¿cuán alto es alto?

Un valor normal es el que corresponde a jóvenes y mujeres premenopáusicas sanas. Garnero considera que el riesgo de fractura comienza a elevarse cuando las mujeres añosas tienen valores de marcadores por encima del límite superior de la premenopausia, es decir valor medio + 2 DS.⁴⁴

Melton sugiere que un valor que indica alto remodelado es la media + 1 DS.⁴²

Cuando una paciente menopáusica tiene valores elevados (superiores al rango normal de la premenopausia) deben siempre descartarse causas secundarias.

Los marcadores bioquímicos deben repetirse a los 3-6 meses de iniciada la terapéutica para evaluar la respuesta. Si el descenso es de 20-50%, dependiendo del marcador, se considerará una respuesta positiva.

Desde un punto de vista clínico, cualquier descenso es más importante que una tendencia a elevarse. Esto es muy importante cuando se monitorean drogas que tienen pocos efectos sobre los marcadores, tales como calcitonina, raloxifeno, bajas dosis de estrógenos.

Si los marcadores de resorción se miden a 3 meses de iniciado el tratamiento y no se observa respuesta, se deberán repetir a los 6 meses.

La media del rango premenopáusico podrá tomarse como el objetivo a alcanzar con la terapia.⁴⁸ En ese sentido, Miller concluyó que no es necesario realizar DMO central para monitorear el tratamiento de un paciente quien tiene baja masa ósea por densitometría periférica si los crosslinks del colágeno descendieron más del 50% luego de 3 meses de tratamiento, o si un marcador está en el cuartil inferior del rango de referencia.⁵¹

Patogénesis de la osteoporosis

La falta de respuesta luego de 6 meses de tratamiento sugiere:

- Problemas con la toma de la medicación
- Inadecuada absorción
- Inadecuada dosis
- Fallo del esqueleto para responder a la droga

Si el paciente insiste en que la toma es correcta, se deberá:

- Considerar elevar la dosis
- Cambiar la vía (por ejemplo de oral a endovenosa)
- Cambiar de droga
- Agregar una segunda droga (bisfosfonatos si la paciente estaba con estrógenos)
- Considerar malabsorción intestinal

Cuando se alcanzó una adecuada respuesta, el seguimiento anual sirve para ver la eficacia y la adherencia al tratamiento. El seguimiento conjunto con DMO en el período adecuado permite confirmar la ganancia o preservación de masa ósea. Los datos de laboratorio no reemplazan a la medición de densidad mineral, sí proporcionan información complementaria.⁴⁸ En 2004 la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM) y la Sociedad Argentina de Osteoporosis (SAO) elaboraron "Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis".⁵² En ella se estableció que el paciente con osteoporosis deberá ser evaluado con laboratorio general y específico para hacer el diagnóstico diferencial entre enfermedades sistémicas que pueden afectar al hueso. En cuanto al laboratorio específico debe comprender el metabolismo mineral (para descartar enfermedades específicas del hueso) y el remodelamiento óseo (indicador del grado de recambio óseo).

Estudios de laboratorio para osteoporosis (Consenso AAOMM-SAO 2004)

Laboratorio general:

- Hemograma
- Eritrosedimentación
- Urea
- Glucemia
- Proteinograma electroforético
- Hepatograma
- Orina completa

Laboratorio específico^a:

- Testosterona (total y/o biodisponible) en hombre
- Tirotrófina
- Cortisol sérico o urinario

* Se solicitarán según criterio clínico, para diagnóstico diferencial entre osteoporosis primaria y secundaria.

Patogénesis de la osteoporosis

Laboratorio del metabolismo mineral:

- Calcio
- Fósforo
- Creatinina
- Magnesio
- Calciuria
- Creatininuria
- Magnesuria
- Reabsorción tubular de fósforo
- PTH sérica*
- 25 - hidroxivitamina D sérica*

Laboratorio del remodelamiento óseo**:

Formación ósea:

- Fosfatasa alcalina o su isoenzima ósea
- Osteocalcina

Resorción ósea:

- Desoxipiridinolina
- Crosslaps
- N-telopéptidos

En resumen, los marcadores bioquímicos son extremadamente útiles para el manejo de los pacientes con osteoporosis. Permiten hacer el diagnóstico diferencial de las patologías que afectan al hueso y se manifiestan por baja masa ósea. Además informan sobre el estado de remodelado óseo y el riesgo de fractura. Una vez que el paciente está bajo tratamiento, orientan sobre la adherencia, absorción intestinal, efectos esqueléticos y predicen el resultado de la DMO. Los nuevos marcadores, más rápidos, cómodos y económicos, permiten un manejo más apropiado de la salud ósea.

Radiología en osteoporosis

En general en radiología el término más usado es osteopenia, refiriéndose a disminución del mineral óseo y señalando un amplio espectro de enfermedades óseas.

Las guías de AAOMM y SAO 2004 consideran que las radiografías son indispensables para diagnosticar aplastamientos vertebrales y otras patologías óseas. Sirven, además, para ubicar posibles factores de error en los informes de densitometría (espondiloartrosis y /o ateromatosis aórtica).

Se recomienda solicitar columna dorsal y lumbar de frente y perfil.⁵²

En la osteoporosis existe disminución de la masa ósea, resultante en disminución del contenido de calcio y menor absorción de rayos X. Este fenómeno en radiología se refiere como incremento de la radiolucidez.⁵³

** Generalmente se solicita sólo un marcador de resorción y uno de formación.

Patogénesis de la osteoporosis

Los cambios estructurales óseos pueden verificarse en cualquiera de los dos compartimientos: cortical y/o trabecular.

Los cambios en la cortical representan pérdida de hueso en diferentes sitios:

- Superficie externa de la corteza (periostio)
- Superficie interna de la corteza (endostio)
- Dentro de la corteza en el sistema haversiano o en los canales de Volkman (intracortical)

Cada uno de estos sitios reacciona en forma distinta ante los estímulos metabólicos. Por lo tanto una cuidadosa investigación de la cortical puede orientar hacia la enfermedad metabólica que afecta al hueso.

El proceso normal de remodelación cortical ocurre en el endostio y los cambios leves pueden ser difíciles de reconocer. A medida que avanza la edad existe un ensanchamiento del canal medular porque la resorción endóstica, que lleva a la trabeculización, supera a la formación endóstica. Cuando existen estados de alto recambio, la superficie endóstica puede parecer festoneada. En la osteoporosis senil la cortical puede ser muy delgada pero el endostio es liso.

La **resorción intracortical** es patológica y causa estriaciones o tunelización generalmente en la región subendóstica. Esto puede verse en estados de alta resorción: osteomalacia, osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo, osteoporosis regional aguda. Siempre la tunelización es marcador de alto recambio óseo.

La **resorción subperióstica** se presenta como superficie ósea irregular y se la observa en estados de alto recambio, fundamentalmente hiperparatiroidismo primario o secundario.

Los **cambios trabeculares** son más rápidos que los corticales. Son más marcados en el esqueleto axial y en los extremos de los huesos largos y tubulares.

La pérdida de trabéculas ocurre con un patrón predecible. Las trabéculas que no soportan peso son las primeras en perderse. Entonces existe una relativa prominencia de las que sostienen cargas.

Esto puede evidenciarse en osteopenias de raquis lumbar donde las trabéculas horizontales son rarefactas y se acompañan de relativa acentuación de las verticales dando a las vértebras la apariencia de hueso con estriaciones verticales. A medida que disminuye la densidad trabecular, el anillo cortical se hace más notorio y la vértebra adquiere el aspecto de "marco de cuadro".

Conjuntamente con el hueso trabecular se pierde el cortical.⁵³

Los cambios radiológicos pueden representar cambios en la microestructura (rarefacción) o cambios morfológicos acentuados y fracturas.

Fracturas vertebrales.

Es una de las características más importantes de la osteoporosis. La radiología es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de las fracturas vertebrales. En general está limitada a la evaluación lateral de raquis dorsal y lumbar.

Patogénesis de la osteoporosis

Existen varios índices para la evaluación vertebral. El índice de Mevner mide desde dorsal 7 a lumbar 4.

La clasificación más usada es la de Genant⁵⁴. En ella la severidad de deformación vertebral es medida en distintos grados desde torácica 4 a lumbar 4. El tipo de deformidad puede ser Wedge, biconcavidad y compresión.

Una inspección visual, sin medición, puede considerar:

- Grado 0: vértebra normal.
- Grado 1: vértebra levemente deformada, 20-25% de reducción de altura anterior, media o posterior.
- Grado 2: vértebra moderadamente deformada, 25-40% de reducción de altura anterior, media o posterior.
- Grado 3: vértebra severamente deformada, 40% o más de reducción de altura anterior, media o posterior. (Fig.6)

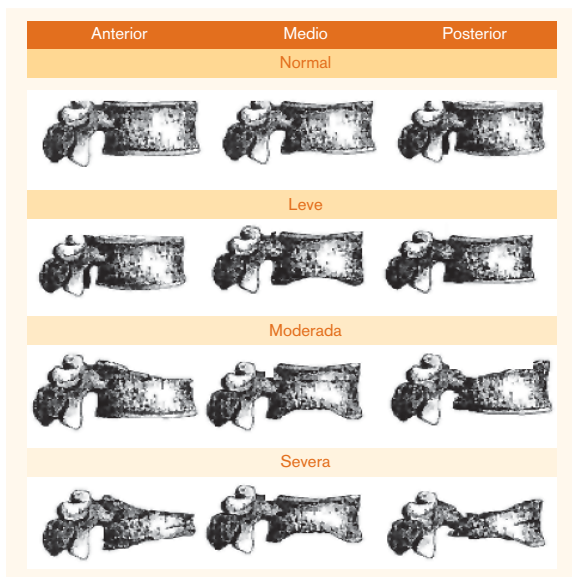


Figura 6. Graduación semicuantitativa de las deformaciones vertebrales según Genant.

Deberá recordarse que las fracturas vertebrales son modificaciones de la morfología de las vértebras. En general las dorsales se acuñan (disminución de la altura anterior respecto de la posterior en una evaluación de perfil), en tanto las lumbares presentan biconcavidad (disminución de la altura media respecto de la anterior o posterior). Un aplastamiento vertebral se refiere al descenso de las tres alturas respecto de la vértebra infra o suprayacente. Las técnicas radiológicas morfométricas también han sido usadas para la evaluación de fémur proximal.

Singh notó que era predecible el orden en que desaparecían los 5 grupos de trabéculas de fémur proximal en pacientes con osteoporosis. Así se clasificaron en 6 grados siendo los más bajos aquellos con menor número de trabéculas y por lo tanto mayor compromiso. Con el advenimiento de la densitometría ósea se demostró falta de correlación entre los índices de Singh y la DMO de cadera.⁵⁵

Patogénesis de la osteoporosis

Densitometría ósea en osteoporosis

Existe acuerdo internacional en la definición de osteoporosis. Como no se dispone de una herramienta para medir la calidad ósea, se usa la medición de la masa ósea para el diagnóstico.

En 1994 un panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud estableció umbrales de DMO para considerar osteoporosis. Así se definió osteoporosis -2.5 DS por debajo del pico de masa ósea.

Las guías europeas consideran que se debe ofrecer tratamiento a toda paciente cuya DMO sea igual o inferior a -2.5 DS. En tanto en Estados Unidos, la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) recomienda intervenir con T-score de -2.0 en ausencia de factores de riesgos significativos, o hacerlo con T-score de -1.5 en presencia de factores de riesgo.^{4, 57}

Las tres aplicaciones de la densitometría ósea son:

- Diagnóstico de osteoporosis / osteopenia
- Predicción del riesgo de fractura
- Monitoreo de la respuesta al tratamiento y/o enfermedades y medicamentos que afectan al hueso

Kanis considera que el sitio preferido para el diagnóstico de osteoporosis es la cadera y específicamente cuello femoral.⁵⁸ Para el varón, también considera, debe usarse el mismo umbral que para la mujer, porque el riesgo de fractura ajustado por edad es más o menos similar.

Numerosos estudios prospectivos indican que el riesgo de fractura se incrementa por un factor de $1.5 - 3.0$ por cada DS que desciende la DMO.

La exactitud para predecir fracturas es mejor con la medición sitio específica, es decir que para predecir una fractura de antebrazo, la medición ideal es en antebrazo y de igual modo para cadera.

En la mujer postmenopáusica la medición de cualquier sitio (raquis, cadera, antebrazo) puede predecir cualquier fractura osteoporótica.

El mayor gradiente de riesgo para predecir fracturas está en la medición de cadera. Este gradiente es de 2.6 . Esto significa que un individuo que presenta un T-score de -3.0 en dicho sitio, tiene más de 15 veces riesgo de presentar una fractura de cadera respecto de otro individuo con T-score de 0 DS.

También hay que considerar que si el T-score es 0 , no significa que no ocurrirán fracturas, sino que el riesgo de padecerlas es menor. Esto se debe a que el riesgo se incrementa con la edad y es más marcado luego de los 70 años por la participación de otros factores independientes de la DMO. Uno de esos factores de riesgo son las caídas. Otro factor de riesgo es la presencia de fracturas previas.

No existe acuerdo sobre si el tratamiento puede iniciarse sólo basado en factores de riesgo clínico. Hay evidencias de que la mayoría de las fracturas se asocian a baja masa ósea y que el tratamiento con bisfosfonatos es efectivo en pacientes con fracturas previas.

Las guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis de SAO/AAOMM 2004 consideran que las áreas óseas a investigar son columna lumbar anteroposterior y fémur proximal.⁵²

Tratamiento de la osteoporosis

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) considera que debe estudiarse a cada paciente con raquis anteroposterior y fémur proximal y en caso de no poder medir estas posiciones se recurrirá a radio medio.

Se considerará para el diagnóstico la región de menor T-score, pudiendo corresponder inclusive a cualquiera de las subáreas de fémur proximal (cuello y/o fémur total).⁵⁹

Indicaciones para densitometría según ISCD:

- Mujeres de 65 años o mayores
- Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo para osteoporosis
- Varones de 70 años o mayores
- Adultos con fracturas por fragilidad
- Adultos con enfermedades o condiciones asociadas a pérdida de masa ósea o baja masa ósea
- Adultos que toman medicación asociada con baja masa o pérdida de masa ósea
- Cualquier individuo que sea considerado para tratamiento farmacológico
- Cualquier individuo bajo tratamiento que deba ser monitoreado
- Cualquier individuo sin tratamiento en quien evidencias de pérdida de masa ósea puedan llevar a tratamiento

Las recomendaciones de la ISCD para el monitoreo del tratamiento son controles cada 1-2 años en el mismo lugar y con el mismo equipo si es posible (para minimizar los errores).

Tratamiento de la osteoporosis

El tratamiento puede basarse en medidas preventivas higiénico-dietéticas o en la intervención medicamentosa.

Las medidas preventivas se basan en modificar hábitos de vida para revertir los factores de riesgo modificables.

Las **guías AAOMM/SAO 2004**⁵² establecieron:

Ingesta láctea: hasta alcanzar un aporte diario de 1000 mg.

Nutrición proteica y vitamínica adecuada.

Actividad física: caminatas superiores a 20 cuadras diarias (progresivas y acorde al estado físico).

Exposición solar: en época estival 15-20 minutos fuera del horario pico de radiación solar. Con exposición suberitemal es suficiente 2-3 veces semanales.

Evitar el tabaquismo.

Prevenir las caídas: identificando y tratando todos los factores neurológicos y artropáticos que puedan contribuir a las mismas. Disminuir los sedantes, modificaciones en el hogar (eliminación de elementos que dificulten el paso y colocación de soportes en sitios proclives a caídas: baños, escaleras, etc., cuidados con animales domésticos).

En las mismas guías la **recomendación de tratamiento medicamentoso** es a:

- Mujeres menopáusicas con una fractura previa.
- Mujeres menopáusicas sin fractura previa con uno o más factores de riesgo (además de la menopausia) y que tengan T-score menor o igual a - 2.0 por DXA de una región esquelética axial (columna o cadera).

Tratamiento de la osteoporosis

- Mujeres menopáusicas sin fractura previa, sin factores de riesgo y que tengan T-score menor o igual a -2.5 por DXA en una región axial.
- Mujeres premenopáusicas y varones con osteoporosis.
- Pacientes que reciben corticoideoterapia crónica. Deben realizar DMO los pacientes que reciban más de 5 mg diarios de prednisona (o equivalentes) durante más de 3 meses. Estos pacientes deben tratarse si el T-score de la DMO es igual o inferior a -1.5
- En ancianos algunos expertos aconsejan iniciar tratamiento con Z-score inferior a -1.5.

Intervenciones Terapéuticas CALCIO Y VITAMINA D

Una adecuada ingesta de calcio es necesaria para evitar que el mineral se movilice desde el hueso donde está como depósito. La suplementación con calcio varía de acuerdo a la edad, estado de menopausia, ingesta de calcio y suficiencia de vitamina D. El mayor requerimiento es durante la adquisición del pico de masa ósea y durante la ancianidad. Se ha visto que en los primeros 5 años de menopausia el calcio es inefectivo o mínimamente efectivo para prevenir la pérdida de masa ósea. En tanto altas ingestas de calcio, 1.000 mg diarios o más, disminuyen el remodelado óseo en mujeres y varones añosos.⁶⁰ Esta disminución del remodelado se acompaña de incremento de la DMO en los 12-18 primeros meses de tratamiento y moderada disminución de la incidencia de fracturas.(Fig.7)

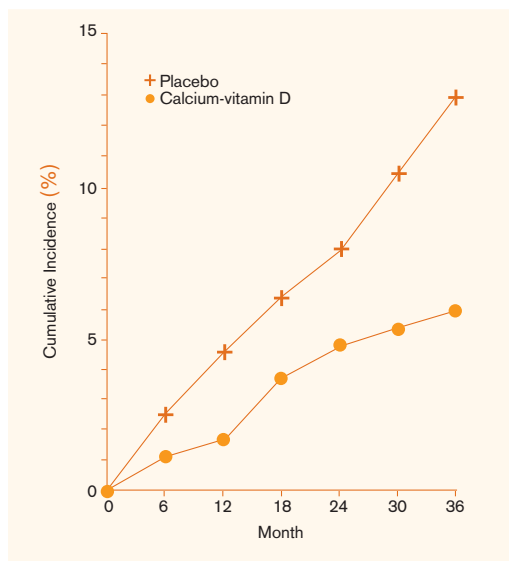


Figura 7. Porcentaje de fracturas no vertebrales en 389 pacientes tratados con calcio y vitamina D vs placebo.

En el envejecimiento hay disminución de la absorción de calcio. Esto puede relacionarse a pérdida de receptores intestinales de vitamina D o a resistencia de su acción.

La vitamina D es adquirida a partir de la dieta o por la generación en la piel por acción de los rayos ultravioletas.

La concentración de 25-hidroxivitamina D es el mejor indicador clínico del estado de esta vitamina. Existen variaciones de acuerdo a la latitud de residencia de los individuos y a las estaciones del año.⁶¹⁻⁶³

Tratamiento de la osteoporosis

Los niveles séricos de vitamina D son inversamente proporcionales a la concentración de PTH, potente resorptivo óseo.

Para mantener los niveles normales de remodelado óseo, un aporte adecuado es necesario durante toda la vida.

Las dosis recomendadas de ingesta de calcio diarias varían en todo el mundo.

Las recomendaciones de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (NAS) surgen de una combinación de las recomendaciones del Instituto Nacional de la Salud (NIH) y del Instituto de Medicina (IOM).

Elas son:

Edad (años)	Consumo (mg/día)
1-3	500
4-8	800
9-18	1.300
19-50	1.000
> 51	1.200

Se considera que 1 de cada 10 mujeres menores de 70 años y 1 de cada 100 mayores de esa edad logran ese consumo con la dieta.⁶⁷

Los suplementos de calcio y vitamina D juntos (500-1.200 mg de calcio con 700-800 UI de vitamina D) disminuyen todas las fracturas clínicas y fundamentalmente la de cadera. Probablemente este efecto positivo esté relacionado con las altas dosis de vitamina D, superiores a las indicadas previamente.⁶⁴

Se ha demostrado que una ingesta adecuada de calcio y vitamina D mejora la respuesta densitométrica y la eficacia antifractura de las drogas antirresorptivas (estrógenos y calcitonina).⁶⁵⁻⁶⁶

El carbonato de calcio es el suplemento más usado. Su absorción es buena y es más eficiente si la dosis es de 500 mg o menos por vez. En los casos de aclorhidria no puede absorberse. El carbonato de calcio contiene 40% de calcio elemental. La dosis diaria máxima segura es de 2.500 mg.

Los efectos adversos del carbonato de calcio son distensión abdominal y constipación.

Existen varios nombres comerciales como: Calcio Base, Calcional, Cavirox, Taxus, Calcio Vanier entre otros. Algunos como Calcium Fortísimo Sandoz tienen combinación de sales.

El citrato de calcio tiene 24% de calcio elemental y es más biodisponible que el carbonato. Puede tomarse en ayunas o con las comidas. Entre otros son: Calcimax, Citramar, Raffoca, Presalcal, etc.

Muchas presentaciones de calcio carbonato o citrato tienen asociadas dosis variables de vitamina D (200 – 400 UI por tableta o comprimido).

La dosis diaria de vitamina D ha ido incrementándose a través de los años y para alcanzar los niveles plasmáticos actualmente requeridos de 25 hidroxivitamina D, se necesitan aportes de 1.000 UI/día o superiores.⁶⁷

Los productos comerciales disponibles en nuestro país como droga única derivan del ergocalciferol (Raquiferol, Tanvimil, Ostelin Potencia, A-D Shock entre otros).

Actualmente se considera que niveles de 25 hidroxivitamina D inferiores a 15 ng/ml corresponden a deficiencia y que la concentración ideal debe ser superior a 32 ng/ml para evitar

Tratamiento de la osteoporosis

elevación de PTH.⁶⁸⁻⁶⁹

Numerosos trabajos observacionales pusieron de manifiesto que tratamientos con vitamina D y calcio disminuían la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, fundamentalmente de cadera.⁷⁰ El efecto de la vitamina D sobre las fracturas se produce, además, por sus otros efectos sobre la masa muscular y reducción de las caídas.⁷¹

Si existe deficiencia de vitamina D, los valores deben normalizarse antes de administrar otras medicaciones. En estos casos, en general se necesitan dosis altas, ejemplo 50.000 UI semanales durante 8 semanas según lo sugerido por Holick.

Debe controlarse la calciuria y la calcemia por el riesgo de complicaciones. Hay datos de que el suplemento con vitamina D3 es más efectivo que D2.⁷² En nuestro medio la mayoría de las gotas disponibles presentan D2.

Muy recientemente los resultados del WHI (Women's Health Initiative), un estudio prospectivo, randomizado, placebo-control, demostraron que el tratamiento con calcio (1.000 mg/d) y un suplemento de vitamina D (400 UI/día) mejoran levemente la DMO de cadera pero no reducen la incidencia de fractura en dicho sitio, en tanto aumentan un 17% el riesgo de litiasis renal.⁷³ En el análisis secundario se evidenció mayor efecto del tratamiento en las mujeres mayores de 60 años que tuvieron más de 80% de adherencia al tratamiento y que no tomaban suplemento extra de calcio. En el comentario editorial, Finkelstein, destaca que el suplemento de calcio y vitamina D es insuficiente por sí mismo para prevenir fracturas en la mujer menopáusica, pero debe recomendarse el consumo diario de dosis adecuadas de calcio y vitamina D sea como dieta, suplemento o ambos.⁷⁴

Tratamiento hormonal de reemplazo y osteoporosis

Este tratamiento previene la pérdida ósea e incrementa la densidad mineral por acción de los estrógenos sobre sus receptores celulares, activando genes tejido-específicos y proteínas y reduciendo citokinas que estimulan la función del osteoclasto.

El principal impacto de la deficiencia estrogénica es sobre el hueso trabecular. Cualquier causa, distinta a la menopausia, que disminuya los estrógenos tiene igual efecto sobre el hueso. Entre ellas se consideran la amenorrea de los trastornos de la alimentación, de las deportistas, el uso de agonistas de LRRH para el tratamiento de endometriosis, etc. Si la deficiencia es transitoria, el hueso se recupera.⁷⁵

Efecto de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea

El Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), estudio prospectivo, placebo-controlado con 4 regímenes de hormonoterapia de reemplazo, mostró elevación de la DMO (en raquis 3.5 – 5.0% y en cadera 1.7%) durante los 3 años de tratamiento.⁷⁶ Las pacientes que fueron seguidas durante otros años no tuvieron incremento adicional de la DMO, indicando que la mayor ganancia se produce en los 3 primeros años.

En general los estudios de prevención y tratamiento reportan elevación similar de la DMO. La mayoría son realizados por períodos de 2-3 años y en mujeres jóvenes con menopausia de hasta 5 años.⁷⁵

Tratamiento de la osteoporosis

Las respuestas son similares para estrógenos conjugados orales (etinilestradiol) y sus equivalentes transdérmicos (17- β estradiol). Es decir que los efectos sobre hueso no se modifican de acuerdo a la vía de administración.

Estudios en mujeres añosas, mayores de 70 años, han demostrado efectividad aún con dosis bajas (0.3 mg/d de etinilestradiol) asociado a calcio y vitamina D.⁷⁷

Efecto de los estrógenos sobre los marcadores óseos

Los estudios muestran que los C-telopéptidos urinarios (CTx) disminuyen por efecto del tratamiento en relación dosis dependiente. En estudios con estrógenos transdérmicos se demostró descenso de CTx del 40% con 25 ug y 45% con 50 ug.⁷⁸ Descensos similares de NTx han sido reportados usando estrógenos conjugados. Los marcadores de formación también evidencian descenso aunque menos acentuados.

El efecto sobre los marcadores es más notorio en los tratamientos combinados, estrógenos con alendronato o risedronato o calcitonina. La ganancia extra en la DMO de estas terapias combinadas es poca, por lo tanto sólo deben usarse en casos de gran compromiso, es decir con T-score inferior a -3.5, o cuando la paciente presente nuevas fracturas óseas o cuando pierda masa ósea con una sola terapia.⁷⁵

Efectos de la discontinuación de estrógenos

Gallagher ha demostrado rápida pérdida ósea, principalmente durante el primer año, luego de la suspensión de hormonoterapia en pacientes añosas que habían sido tratadas durante 3 años previos⁷⁹. Esto puede modificarse si al suspender los estrógenos se inicia con otro tratamiento antirresortivo.

En mujeres menopáusicas más jóvenes los hallazgos fueron variables. En las participantes del estudio PEPI, no se demostró rápida pérdida, en tanto Trémollières evidenció acelerada pérdida dentro de los 2 primeros años de suspendido el tratamiento y la velocidad de pérdida fue idéntica a la que ocurría en las mujeres sin tratar dentro de los dos primeros años de menopausia. Sin embargo a los 3 años de cesada la hormonoterapia, la densidad mineral era más elevada que al inicio del tratamiento.⁸⁰

Efectos de los estrógenos sobre las fracturas óseas

La Iniciativa de la Mujer en Salud (WHI) fue el primer estudio randomizado que demostró disminución de las fracturas de cadera con estrógenos.⁸¹ Este estudio multicéntrico de 161.809 pacientes entre 50-79 años estaba destinado a investigar el efecto de las hormonas (estrógenos más progesterona y estrógenos sólo), calcio y vitamina D y dieta baja en grasas sobre el aparato cardiovascular, fracturas óseas y enfermedades malignas de mama y colon. En julio de 2002, la rama estrógenos más progesterona (estrógenos conjugados 0.625 mg/d más medroxiprogesterona 2.5 mg/d en forma continua) debió suspenderse luego de 5.2 años debido al incremento de cáncer de mama. En este grupo las fracturas de cadera y las vertebrales clínicas disminuyeron 34% y en otras fracturas osteoporóticas existió un descenso de 23%. Mientras el WHI demostró que la hormonoterapia disminuía las fracturas óseas, evidenció, por otra parte, mayor riesgo de cáncer de mama (26%), enfermedad coro-

Tratamiento de la osteoporosis

naria (29%), tromboembolismo de pulmón (113%) y accidentes cerebrovasculares (41%), motivo por el cual se suspendió debido a que los riesgos superaban a los beneficios.

El brazo de estrógenos solos fue suspendido luego de 6.8 años porque no mostraba prevención de la enfermedad cardiovascular, en tanto elevaba el riesgo de accidente cerebrovascular. Esta rama demostró 39% de disminución de las fracturas de cadera respecto del placebo.

Otro estudio randomizado fue el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Este incluyó 2.763 pacientes menopáusicas con enfermedad coronaria y el objetivo era evaluar el efecto cardiovascular de los estrógenos. Este estudio también demostró mayor incidencia, temprana, de enfermedad coronaria sin beneficios en el seguimiento a largo plazo (7 años) y sin eficacia antifractura, probablemente porque muy escaso porcentaje (15%) de pacientes tenían osteoporosis.^{82,83}

En base a estos estudios, HERS y WHI, no existen indicaciones cardiológicas para el tratamiento hormonal a largo plazo.

Debido a los efectos adversos con hormonoterapia no es de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis. **(está tal cual el word)**

Tratamiento de osteoporosis con moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM).

Los SERMs son una clase de drogas que se unen a los receptores de estrógenos y funcionan selectivamente como agonistas o antagonistas según los tejidos. Raloxifeno es uno de los SERMs aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

Raloxifeno, al unirse al receptor estrogénico, induce cambios conformacionales distintos a los de 17 β -estradiol.

Raloxifeno previene la pérdida ósea en todos los sitios del esqueleto y determina 2.6% de incremento de la DMO de raquis y 2.1% en cuello femoral respecto del placebo luego de 2 años de tratamiento. El remodelado óseo disminuye a los valores premenopáusicos. Bajo este tratamiento se verifica un descenso de FAO del 15%, de osteocalcina 23% y CTx se reducen en 34%.⁸⁴

Raloxifeno, en dosis de 60 y 120 mg/día, fue evaluado en el estudio MORE que incluyó 7.705 mujeres menopáusicas con edad promedio de 67 años y osteoporosis. El objetivo fue evaluar la DMO y las fracturas. Se demostró reducción de las fracturas vertebrales tanto en pacientes con o sin fracturas previas. Hubo un 60% de reducción de fracturas vertebrales clínicas al año de tratamiento.⁸⁵ En la extensión a 4 años, la reducción del riesgo relativo (RR) de fracturas vertebrales no fue diferente del hallado a los 3 años. El RR para pacientes bajo tratamiento y con antecedentes de fracturas previas fue de 0.62 y de 0.50 para pacientes sin fracturas vertebrales previas.

No se verificó disminución significativa en fracturas no vertebrales.

La menor incidencia de fracturas con el tratamiento está relacionada con la disminución del remodelado óseo, y no con cambios en la densitometría puesto que los incrementos son muy escasos.

La dosis aceptada para tratamiento es de 60 mg/d. Entre los efectos cardiovasculares, raloxifeno induce un descenso de colesterol total y LDL dosis dependiente sin modificaciones en HDL ni triglicéridos.

Tratamiento de la osteoporosis

En el MORE raloxifeno no incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares y redujo en 40% los eventos cardíacos en mujeres con alto riesgo.⁸⁶

En el estudio MORE, raloxifeno indujo una marcada reducción del cáncer de mama (76%), tanto en la forma invasiva como no invasiva. Entre los efectos adversos se incluyen trombosis venosa profunda, flashes y calambres en miembros inferiores.

Calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis

Calcitonina inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos. Por acción de la droga, los osteoclastos se aplanan, pierden su borde en cepillo y se alejan de los sitios de resorción activos. El uso prolongado de calcitonina puede determinar un fenómeno de escape probablemente por el desarrollo de anticuerpos o down regulation de sus receptores. Los mayores efectos terapéuticos están en el hueso trabecular con incremento de 1-2% en la DMO a los 2 años.

La calcitonina nasal fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes de más de 5 años de menopausia. El estudio prospectivo PROOF (Prevent Recurrente of Osteoporotic Fracture) examinó el efecto de calcitonina nasal (100, 200 o 400 UI/d) más 1.000 mg/d de calcio y 400 UI/d de vitamina D sobre la densidad mineral y las fracturas. Este estudio, placebo-controlado, de 5 años de duración, incluyó 1.255 mujeres con edad promedio de 69 años y con densidad mineral en raquis de -2.0 o inferior. Con la dosis de 200 UI/d se redujo en 33% la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. No hubo efecto sobre otras fracturas ni tampoco relación dosis/respuesta.

Esta droga posee efecto analgésico por elevación de β -endorfinas, por ello es recomendada en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas.

Sus efectos adversos son escasos: rinitis para la administración nasal y flushing facial, náuseas y vómitos para la parenteral.⁸⁷

Bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis

Son análogos del pirofosfato pero, a diferencia de éstos, en su estructura el oxígeno ha sido reemplazado por carbono para hacerlos resistentes a la hidrólisis. Son compuestos sintéticos que no se encuentran naturalmente en animales ni humanos.

La estructura básica de los bisfosfonatos es P – C – P. Presentan 2 cadenas llamadas R1 y R2 que están unidas al átomo de carbono. La cadena R1 determina la afinidad de unión del compuesto, en tanto R2 marca la potencia antirresortiva. Las modificaciones de esas cadenas determinan los distintos tipos de bisfosfonatos.⁸⁸

Farmacocinética:

Los bisfosfonatos son resistentes a la hidrólisis y no son biodegradables.

Son escasamente absorbidos en el aparato digestivo. El sitio específico de absorción no se conoce, probablemente sea en estómago y en intestino delgado por un mecanismo de difusión pasiva.⁸⁹

Tratamiento de la osteoporosis

La absorción es baja, 1 – 3% y marcadamente disminuida por la presencia de comida, especialmente calcio y hierro. Por lo tanto nunca deben administrarse con leche, suplementos de hierro o próximos a las comidas. El jugo de naranjas y el café también disminuyen su absorción.

Una vez absorbido, 20-80% del compuesto es captado por el hueso y el resto eliminado intacto por el riñón en pocas horas. Algunos bisfosfonatos como pamidronato pueden depositarse en hígado y/o bazo. La vida media circulante es corta, 0.5 - 2 horas.

La captación esquelética se produce en regiones con mayor actividad formativa. Esta es la propiedad que se usa en los estudios de medicina nuclear donde los bisfosfonatos son marcados con Tecnecio 99m.

En el caso de alendronato, se ha visto que se acumula fundamentalmente por debajo de los osteoclastos. El clearance renal de bisfosfonatos es alto. La excreción urinaria disminuye cuando existe insuficiencia renal. En general son poco tóxicos y el principal efecto adverso agudo es la inducción de hipocalcemia, fundamentalmente con la infusión aguda.

La toxicidad varía de un bisfosfonato a otro. Alendronato puede producir irritación y ulceraciones esofágicas y gástricas. Etidronato tiene la toxicidad más importante, puede inhibir la mineralización y desencadenar osteomalacia. Con altas dosis puede aparecer toxicidad renal, fundamentalmente cuando se usa la vía intravenosa y en pacientes con otras enfermedades concomitantes.⁸⁹

Mecanismo de acción de los bisfosfonatos

Los bisfosfonatos reducen la actividad del osteoclasto. El mecanismo de acción varía según sean nitrogenados o no.

Los **bisfosfonatos no nitrogenados** (etidronato, clordronato, tiludronato) generan análogos tóxicos de ATP que producen la muerte de osteoclastos.

Los **bisfosfonatos nitrogenados** (alendronato, risedronato, pamidronato, zoledronato) interfieren con la prenilación de proteínas por la inhibición de la farnesil pirofosfatasa, enzima de la vía HMG-CoA reductasa. La inhibición de esas enzimas previene la prenilación post-transcripcional de las proteínas que unen al guanidin trifostato (GTP).

Esto determina menor actividad resortiva de los osteoclastos y apoptosis acelerada (muerte programada).

Los bisfosfonatos son efectivos para prevenir la pérdida ósea y las fracturas relacionadas con el envejecimiento, la deficiencia estrogénica y los glucocorticoides.

Potencia antirresortiva de los bisfosfonatos

Primera generación:	Etidronato Clordronato	1x 10x
Segunda generación	Pamidronato Alendronato	100x 100 – 1.000x
Tercera generación	Risedronato Ibandronato Zoledronato	1.000 – 10.000x 1.000 – 10.000x >10.000x

Tratamiento de la osteoporosis

Alendronato

Es un bisfosfonato nitrogenado que fue aprobado por FDA en 1995 para el tratamiento de la osteoporosis. La dosis óptima es 10 mg/día o su equivalente 70 mg semanales. Esta última es efectiva y bien tolerada. La retención prolongada de este bisfosfonato en el hueso permite administrarlo con esta frecuencia. Los estudios demostraron que no existen diferencias en la DMO ni en los marcadores bioquímicos con ninguna de las dos formas de administración.⁹⁰ El tratamiento con alendronato determina incremento de la DMO, que ocurre en los primeros años y es más marcado en raquis, menos en cadera y muy poco en radio. Ese incremento continúa verificándose luego de 7 a 10 años de tratamiento.⁹¹

En el estudio de Liberman se trataron 994 pacientes con osteoporosis menopáusica y DMO de raquis inferior a -2.5 DS. Fueron divididas en 2 grupos (placebo y alendronato) tratadas durante 3 años. Se verificó incremento en raquis lumbar de 8.8%, en cuello femoral 5.9%, trocánter 7.8% y en cuerpo entero 2.5%. La incidencia de fracturas vertebrales diagnosticada por radiografías laterales descendió 50% aproximadamente.⁹² (Fig.8)

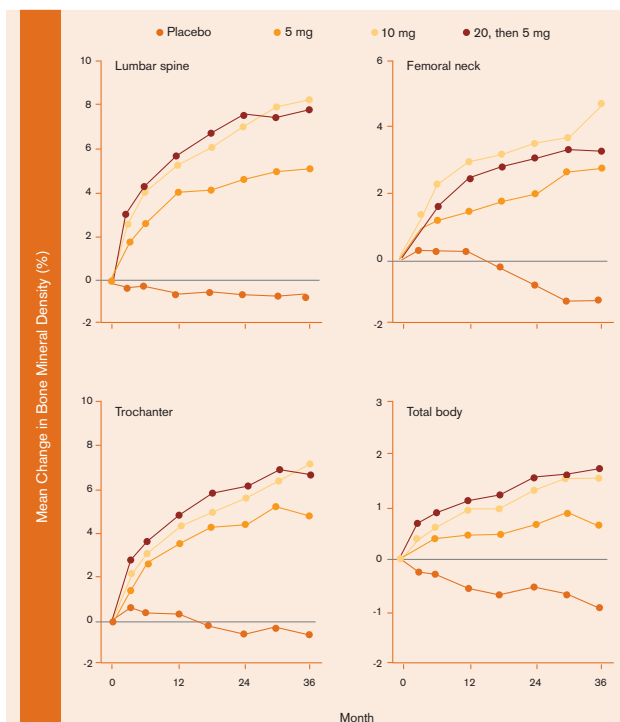


Figura 8. Cambios en la DMO basal de mujeres tratadas con alendronato vs placebo durante 3 años.

El estudio FIT (Fracture Intervention Trial), que tuvo dos brazos, investigó el efecto de la dosis diaria de alendronato sobre las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea.⁹³

En el brazo de fracturas se incorporaron 2.027 mujeres menopáusicas con al menos una fractura vertebral basal y T-score -2.1 o menor en cuello femoral. Fueron randomizadas a recibir placebo o alendronato durante 3 años. El grupo de alendronato elevó 6.2% la DMO de raquis y 4.1% en cuello femoral. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales, de cadera y radio se redujo en 50%.

Tratamiento de la osteoporosis

En la otra rama se incorporaron 4.432 mujeres sin fracturas vertebrales y con T-score de cuello femoral de -1.6 o inferior. Recibieron alendronato durante 4 años. En el grupo tratado se verificó incremento de la DMO, menor incidencia de fracturas vertebrales (44%), descenso no significativo del riesgo de fracturas de cadera, muñeca y todas las fracturas en general.

En el subgrupo de fracturas clínicas, en pacientes con osteoporosis y T-score basal de -2.5 o inferior en cuello femoral, alendronato redujo la incidencia de fracturas de cadera en 56% y de todas las fracturas en 36%.⁹⁴

En resumen se verificó que alendronato disminuye la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres menopáusicas con osteoporosis.

En mujeres con osteopenia disminuye la incidencia de fracturas vertebrales radiográficas pero no otras fracturas.

El estudio de Hosking en mujeres menores de 60 años demostró que alendronato previene la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes.⁹⁵ Alendronato, también incrementa la DMO de varones con T-score en raquis igual o inferior a -2.0 y disminuye la incidencia de fracturas. El incremento de la DMO de raquis fue de 7.1% y 3.1% en cadera total. Existió descenso de 59% de los marcadores de resorción, N-telopéptidos respecto del basal. Esto fue demostrado por Orwoll en un estudio de 241 varones. Se verificó descenso de la incidencia de fracturas vertebrales solamente.⁹⁵

Alendronato es efectivo para el tratamiento de osteoporosis por glucocorticoides en hombres y mujeres. En estos pacientes incrementa la DMO, disminuye los marcadores de resorción y reduce la incidencia de fracturas.^{97, 98} (Fig.9 y 10)

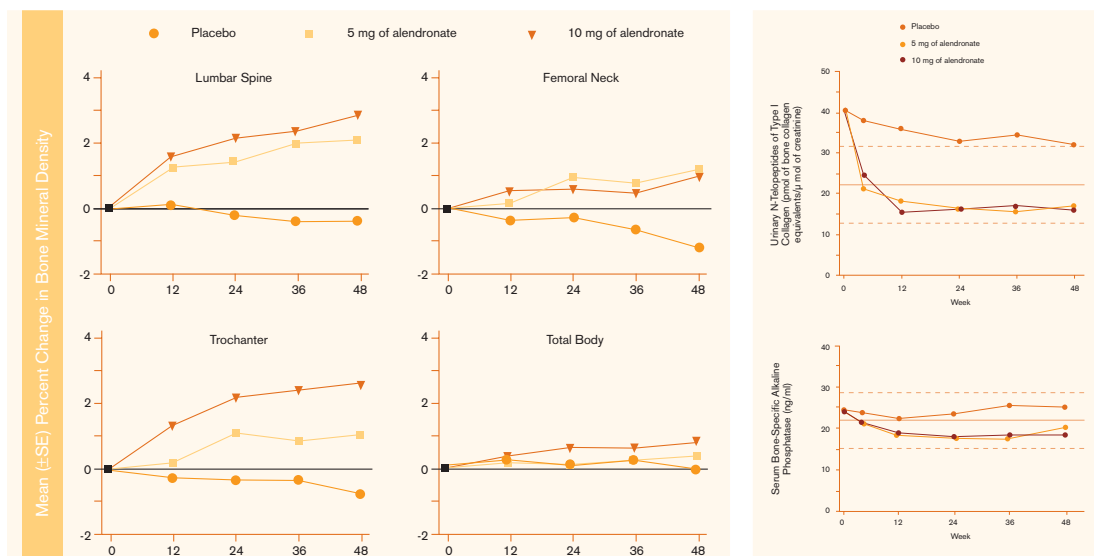


Figura 9. Efecto del alendronato sobre la DMO de pacientes que recibían 7.5 mg/d de prednisona o su equivalente.

Figura 10. Efecto del alendronato o placebo sobre los marcadores de resorción y formación en pacientes que recibían 7.5 mg/d de prednisona o su equivalente.

Tratamiento de la osteoporosis

Alendronato fue aprobado por la FDA para la prevención de la osteoporosis menopáusica en dosis de 5 mg/d o su equivalente 35 mg semanales. Para el tratamiento de osteoporosis menopáusica se recomiendan 10 mg/d o 70 mg semanales. Para el tratamiento de osteoporosis por corticoides se recomiendan 5mg/d en el hombre y en la mujer replecionada de estrógenos, en tanto en la menopausia se indican 10 mg/día.⁸⁸

Risedronato

Es un bisfosfonato nitrogenado que tiene la capacidad de disminuir los marcadores de recambio óseo en 40-60%, incrementar la DMO en 3-6% y disminuir la incidencia de fracturas. El estudio de Reginster y colaboradores demostró que risedronato, en pacientes con osteoporosis y fracturas vertebrales previas, disminuyó en 61% el riesgo de nuevas fracturas en el primer año de tratamiento.¹⁰⁰

En otro trabajo, McClung y colaboradores estudiando 9.331 mujeres postmenopáusicas demostraron que risedronato reduce el riesgo de fracturas de cadera en mujeres seleccionadas en base a baja DMO y no en las seleccionadas exclusivamente por factores de riesgo clínicos para fractura de cadera.¹⁰¹ Este trabajo evidencia la importancia de la DMO baja en presencia de fracturas previas para identificar a pacientes que pueden beneficiarse ampliamente con risedronato.

También risedronato es efectivo para la prevención y tratamiento de osteoporosis por corticoides.

Wallach y colaboradores demostraron que risedronato disminuye el riesgo de fracturas vertebrales radiográficas en 70% luego de un año de tratamiento.¹⁰²

Risedronato 5 mg diarios y 35 mg semanales son similares, bien tolerados y determinan incrementos parecidos en la DMO de raquis.¹⁰³

La DMO de la columna lumbar continúa incrementando luego de 7 años de tratamiento con risedronato y su efecto antifractura perdura durante todo el tiempo de tratamiento.

La comparación entre la efectividad de alendronato y risedronato demostró que alendronato produce mayores incrementos de DMO a los 12 meses de tratamiento en todos los sitios y mayor descenso de los marcadores de remodelado óseo a los 3 meses de tratamiento. No está demostrado si la eficacia antifractura es mayor.¹⁰⁴

Risedronato fue aprobado por FDA para el tratamiento y prevención de la osteoporosis menopáusica y por glucocorticoides en dosis de 5 mg/día o su equivalente 35 mg semanales.

Etidronato

Es usado para la prevención y tratamiento de osteoporosis pero no fue aprobado por FDA. El uso de altas dosis puede inhibir la mineralización y llevar a la osteomalacia, uno de los efectos adversos más importantes de esta droga y descrita en nuestro país por el Dr. Fromm en 1975 en Lancet.

Un meta-análisis reciente demostró que etidronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en 37% luego de 3 años de tratamiento.¹⁰⁵

Tratamiento de la osteoporosis

Pamidronato

Esta droga fue aprobada por la FDA para el tratamiento de hipercalcemia tumoral y enfermedad de Paget.

Es ampliamente usada en nuestro país para tratamiento de osteoporosis por vía oral e intravenosa. Los trabajos de Fromm y colaboradores en 1991 establecieron la mejor respuesta en raquis y trocánter. Las dosis usadas fueron más elevadas que las actualmente recomendadas para la vía oral (150 mg/d). Este patrón de respuesta, fundamentalmente trabecular, fue comprobado para los demás bisfosfonatos en los años posteriores.¹⁰⁶

La administración intravenosa trimestral produce respuestas similares a las orales y son comparables con alendronato. La dosis IV es de 30-60 mg administrada en 120-180 minutos y está reservada para los pacientes con intolerancia oral, malabsorción de la droga o fracturas vertebrales agudas. En esta última situación podrá usarse 90 mg administrados en un tiempo superior a 3 horas.

La administración intravenosa puede producir reacciones de tipo fase aguda (fiebre, mialgias, leucopenia) que se presentan en 10-20% de los pacientes, son transitorias, desaparecen en 48-72 horas y pueden mitigarse con paracetamol o acetaminofen. Estos síntomas pueden repetirse en tratamientos subsiguientes o no.

Otras reacciones adversas son las complicaciones renales relacionadas con la administración rápida de la droga. También existen complicaciones oculares (uveítis, epiescleritis, escleritis y conjuntivitis). Se reportó una frecuencia de 1:1.000.⁸⁸

La toxicidad recientemente descrita, fundamentalmente para alendronato y en asociación con corticoides y estrógenos, es la marcada inhibición del remodelado óseo que determina la aparición de fracturas óseas diafisarias espontáneas y con largo período de curación. En el estudio histomorfométrico de estos pacientes se evidenció ausencia de doble marcación con tetraciclinas, muy escasas células y osteoide. Los datos de laboratorio no fueron de utilidad por resultados discordantes con lo observado en la histomorfometría.¹⁰⁷

Zoledronato

Es el más potente de los bisfosfonatos. Tiene vida media prolongada. Está aprobado por FDA para el tratamiento de hipercalcemia maligna, mieloma múltiple y metástasis óseas.

Reid y colaboradores demostraron que una sola dosis de 4 mg intravenosa disminuye los marcadores de remodelado en la osteoporosis de la mujer menopáusica en 50 a 65% (para C-telopéptidos séricos y NTx urinarios respectivamente) a los 12 meses de tratamiento e incrementa la DMO de columna lumbar en 4.5%.¹⁰⁸

Esta droga está disponible en nuestro país. Debe administrarse en un tiempo no inferior a 30 minutos disuelta en solución salina. Se han descrito complicaciones renales como necrosis tubular aguda por lo cual deberá vigilarse estrictamente la función renal y no deberá usarse en individuos con clearance de creatinina inferior a 35 ml/min.

Actualmente existen varias comunicaciones de necrosis ósea de mandíbula con la administración de esta droga y también de alendronato, risedronato e ibandronato. En pacientes con neoplasias y que las reciben mensualmente se presenta asociada a un procedimiento odontológico o a mala salud dental previa. Por ello se recomienda el control odontológico estricto pre y postratamiento con estas drogas.

Tratamiento de la osteoporosis

Se sospechará esta complicación ante la presencia de dolor bucal intenso y lesiones necróticas locales.

La fisiopatología se basa en la marcada supresión del remodelado óseo, la inhibición del desarrollo de nuevas unidades de remodelación y de la angiogénesis por acción de los bisfosfonatos. Esto altera la reparación ósea y se favorece la progresión de la infección local.

El tratamiento debe ser agresivo con antibióticos locales y sistémicos, analgésicos y cirugía de debridación local.¹⁰⁹ El pronóstico es malo.

Ibandronato

Es otro bisfosfonato aprobado por la FDA para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis menopáusica en dosis de 2.5 mg diarios. Con esta droga se verifica incremento de la DMO y disminución de las fracturas vertebrales.¹¹⁰

Actualmente está disponible el uso intermitente de 150 mg en una sola toma mensual. Con esta forma de administración simple, menos frecuente, se espera mayor adherencia a los tratamientos.

Los estudios actuales demostraron que la dosis mensual es equiparable a la dosis diaria de ibandronato.¹¹¹

Hormona paratiroidea

Teriparatide (Forteo), porción 1-34 de hormona paratiroidea recombinante humana, ha sido aprobado por FDA en 2002 para el tratamiento de la osteoporosis masculina y menopáusica con alto riesgo de fractura.

Se administra en forma inyectable subcutánea en dosis de 20 ug/d.

Actúa directamente sobre osteoblastos y células del linaje osteoblástico. Promueve la diferenciación de osteoblastos e inhibe su apoptosis, por lo tanto incrementa el número de osteoblastos activos. PTH también es responsable de la producción de varios factores de crecimiento, entre ellos IGF-1 (Insulin-like growth factor I).¹¹²

PTH tiene efecto anabólico en hueso cuando es administrada en forma intermitente.

En 1980 fue usada por Reeve en inyecciones diarias subcutáneas. En los pacientes tratados, las biopsias óseas de cresta ilíaca demostraron aumento del tejido trabecular y formación de hueso nuevo. PTH incrementa el espesor y la conectividad de las trabéculas óseas. Esto ha sido demostrado por microtomografía computada en las biopsias de cresta ilíaca.¹¹² También aumenta el diámetro medular sin alterar el hueso cortical, debido a remodelamiento endóstico asociado a nueva formación perióstica. Esto fue demostrado en un estudio de Zanchetta y colaboradores. Ellos estudiaron la arquitectura del radio distal por pQCT en pacientes tratados durante 18 meses con teriparatide y observaron formación ósea en periostio sin modificación en el espesor de la cortical.¹¹³ Hallazgos similares fueron referidos para cuello femoral en un estudio realizado por Dempster en 2001.

Cambios bioquímicos en los marcadores de turnover óseo con teriparatide: PTH es anabólica sobre el hueso. Induce nueva formación ósea sobre superficies quiescentes y estimula el remodelado por la activación de las clásicas unidades de remodelación involucrando tanto la resorción osteoclástica como la formación osteoblástica.

Tratamiento de la osteoporosis

Por lo tanto incrementan los marcadores bioquímicos de resorción y formación en sangre y orina. Este aumento es rápido y se evidencia a los 28 días de iniciado el tratamiento.¹¹² Es decir que este tratamiento produce modificaciones bioquímicas contrarias a las observadas con los tratamientos antirresortivos.

Reducción en el riesgo de fracturas: los estudios de Neer y colaboradores demostraron una significativa reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales con dosis de 20 y 40 ug/día.¹¹⁴ (Fig.11)

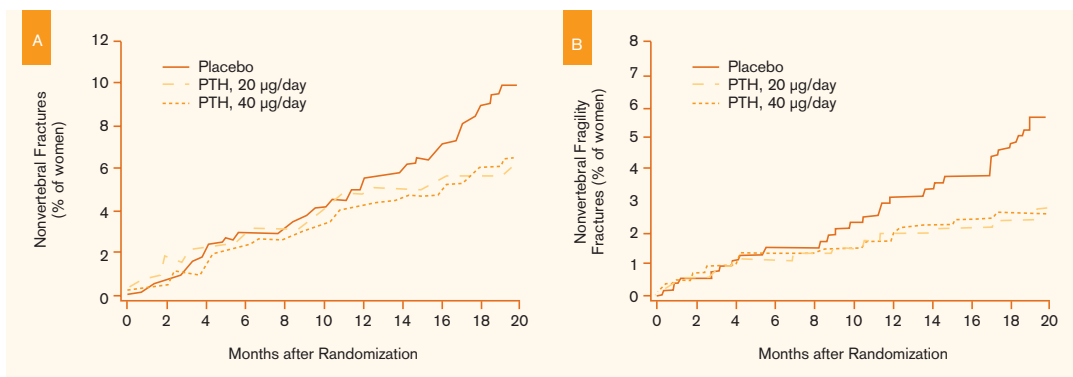


Figura 11. Proporción de fracturas en mujeres asignadas a recibir placebo, PTH¹⁻³⁴ en dosis de 20 ug/d y 40 ug/d quienes tenían 1 o más fracturas vertebrales previas (panel A) y con 1 o más fracturas no vertebrales por fragilidad. (panel B)

La dosis de 20 ug/d fue elegida para uso clínico porque disminuye el 65% la incidencia de fracturas vertebrales luego de 18 meses de tratamiento. La reducción de nuevas fracturas fue del 90% si se consideraban sólo las deformaciones más graves, es decir más del 26% de reducción de la altura vertebral.

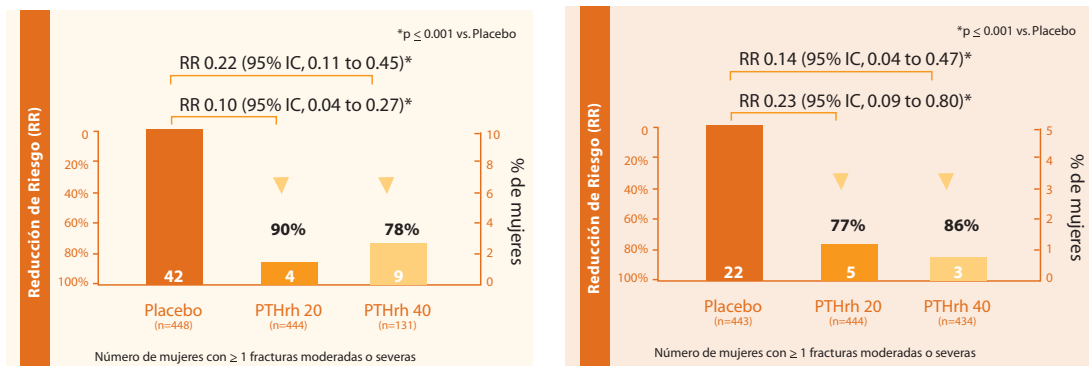


Figura 12.

Figura 13.

Tratamiento de la osteoporosis

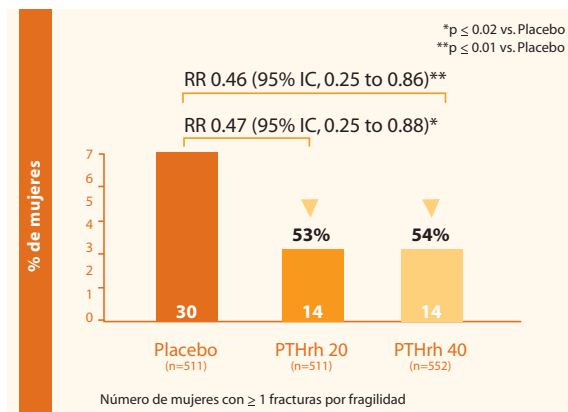


Figura 14.

Figura 12. Efecto de la PTHhr¹⁻³⁴ en RR de nuevas fracturas vertebrales moderadas o severas.

Figura 13. Efecto de la PTHhr¹⁻³⁴ en el RR de nuevas fracturas vertebrales múltiples.

Figura 14. Efecto de la PTHhr¹⁻³⁴ en el RR de fracturas no vertebrales.

Cambios en la DMO: el incremento es predominantemente trabecular con muy poco efecto sobre cortical (medido en radio medio).

La DMO de raquis incrementa 10-14% en 1-3 años de tratamiento. Los cambios en DMO de cuello femoral son menores a 5% y menos aún en radio medio.

Efectos adversos: se destaca el desarrollo de anticuerpos circulantes en 3% de los pacientes que recibieron dosis de 20 ug/d. Se refieren, además, cefaleas (8%), náuseas (8%), mareos (9%) y calambres en miembros inferiores (3%). Pueden presentarse luego de pocas horas de la inyección.¹¹⁴ También se ha referido hiperuricemia (3%) y en algunos pacientes gota aguda. Las complicaciones más serias se relacionan con hipercalcemia (11%) e hipercalciuria.

En general la hipercalcemia es transitoria y si persiste obliga a la disminución o suspensión del suplemento de calcio y finalmente a la reducción de la dosis de teriparatide. Muy escaso número de pacientes presentaron hipercalciuria. Sin embargo se debe recordar que en todos estos estudios se excluían los pacientes con antecedentes de hipercalciuria y litiasis renal. Al igual que en la hipercalcemia, se debe reducir inicialmente la dosis del suplemento de calcio.

Osteosarcoma: es importante conocer que los principales estudios clínicos debieron ser suspendidos precozmente por la presencia de osteosarcoma en ratas.¹¹⁴ La dosis que se administró en estos animales sería equivalente a 30-4.500 ug/d para un adulto humano de 60 kg. Esas altas dosis en la rata indujeron groseros cambios en el tejido trabecular, con sobrecrecimiento, estrechamiento del espacio medular y reemplazo del mismo por hueso tanto en metáfisis como en diáfisis. El cáncer apareció luego de 20 meses de tratamiento. En humanos no existe evidencia de efecto carcinogénico. No obstante el uso de teriparatide está limitado a 2 años.¹¹⁵

Se evitará el uso de teriparatide en pacientes con riesgo de osteosarcoma como son los portadores de enfermedad de Paget, los que tengan antecedentes de irradiación ósea, elevación inexplicable de fosfatasa alcalina ósea y en adolescentes con epífisis no cerradas.¹¹²

Tratamiento de la osteoporosis

Debido a que existen receptores de PTH/PTH rp en diversos tejidos epiteliales y endoteliales, así como también en algunos tumores sólidos como mama y riñón, existiría la posibilidad teórica de que PTH indujera la aparición de cánceres no óseos. No existe experiencia al respecto porque en todos los trabajos clínicos se excluyeron a los pacientes con antecedentes de cánceres. En el trabajo de Neer se verificó una alta incidencia de cánceres en el grupo placebo.

Es recomendable y prudente no indicar PTH en pacientes con historia de cáncer dentro de los últimos 5 años.

Candidatos para el tratamiento con PTH: La mejor evidencia de eficacia terapéutica fue en la mujer mayor de 65 años con fracturas vertebrales por fragilidad previas al tratamiento e independientes de la DMO.¹¹²

También PTH estaría indicada en pacientes con muy baja DMO, arbitrariamente podría ser definido por T-score igual o inferior a -3.5.

Otra indicación podría ser la insatisfactoria respuesta a otros tratamientos o la intolerancia a los mismos, ejemplo compromiso gastrointestinal por bisfosfonatos.

No deben tratarse con PTH varones o mujeres jóvenes que presenten solamente baja DMO. Tampoco debe indicarse en la mujer en edad reproductiva o en individuos con riesgo de osteosarcoma (portadores de osteítis de Paget, adolescentes con cartílago de crecimiento abierto).¹¹²

Por lo tanto las indicaciones de tratamiento serían:

- Osteoporosis menopáusica severa.
- Osteoporosis masculina grave.
- Osteoporosis por corticoides.
- Osteoporosis menopáusica en pacientes menores de 65 años con muy baja DMO y en riesgo de sufrir fracturas óseas.

Recomendaciones de monitoreo:

se considera prudente controlar:

- Calcemia previo al inicio del tratamiento y un mes posterior para descartar hipercalcemia (complicación presente en el 3% de los pacientes).
- Calciuria (la hipercalciuria con litiasis renal es poco frecuente).
- Ácido úrico (por posibilidad de hiperuricemia).
- Marcadores del remodelado óseo al 1º y 3º mes de inicio de tratamiento.

Tener presente que la duración máxima del tratamiento es de 2 años. La terapia con bisfosfonatos debe suspenderse cuando se inicia el tratamiento con PTH porque existen evidencias de menor efectividad, probablemente por el bloqueo de la actividad anabólica, fundamentalmente con alendronato.

En tanto, iniciar tratamiento con antirresortivos luego de suspendida teriparatide, es la recomendación actual.¹¹² Este tratamiento determina progresivo incremento de la DMO¹¹⁶

Tratamiento de la osteoporosis

Otros tratamientos

Existen otras terapéuticas como el ranelato de estroncio que incrementa el recambio óseo con predominio de la formación.

En un trabajo multicéntrico sobre 1.442 pacientes se demostró incremento de la DMO y reducción de las fracturas vertebrales en 41% luego de 3 años de tratamiento.¹¹⁷

Es conocido que RANKL (ligando del receptor del activador nuclear kappa B) es producido por osteoblastos para activar los precursores de osteoclastos, reclutarlos y diferenciarlos.

Existen datos sobre la administración de anticuerpos monoclonales contra RANKL en mujeres menopáusicas que logran inhibir el remodelado óseo.¹¹⁸ Recientemente McClung ha publicado un trabajo con 412 pacientes menopáusicas quienes fueron tratadas durante un año con denosumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra RANKL.

La administración de denosumab fue subcutánea cada 3 ó 6 meses y en dosis variables. Las dosis de 30 y 60 mg parecen ser las más apropiadas para elevar la DMO de raquis (3.0 - 6.7%), de fémur total (1.9 - 3.6%) y radio distal (0.4 - 1.3%) al cabo de 12 meses de tratamiento. Concomitantemente descendieron los marcadores de remodelado óseo. NTx presentó su máximo descenso al tercer día de la administración.¹²¹

Se necesitan más estudios para comprobar su efectividad, pero parece ser un tratamiento que tiene efecto tanto a largo como a corto plazo.¹²²

Recomendaciones para la prevención y tratamiento de osteoporosis menopáusica¹¹⁹

Organismo	A quién tratar	Tratamiento no farmacológico	Intervención farmacológica
Fundación nacional de osteoporosis (NOF).	T-score inferior a -2 sin factores de riesgo. T-score inferior a -1.5 con factores de riesgo. Cualquier fractura de vértebra o cadera.	1.200 mg/d calcio. 400-800 UI/d vitamina D. Ejercicios de cargas regulares.	Agentes antirresortivos o anabólicos.
Asociación Americana de Endocrinología Clínica.	T-score inferior a -2.5. T-score inferior a -1.5 con fracturas.	1.200 mg/d calcio. 400-800 UI/d vitamina D. Actividad física con soporte de carga.	Agentes antirresortivos o anabólicos.
Colegio de Cirujanos de EE.UU.	Sin recomendaciones.	1.200 mg/d calcio. 600-800 UI/d vitamina D. 30 minutos diarios de ejercicio regular con carga. Ejercicios de estiramiento y balance.	Agentes antirresortivos o anabólicos.

Tratamiento de la osteoporosis

Fractura vertebral aguda. Su manejo

La fractura vertebral sintomática tiene gran morbilidad y un gran costo en los servicios sociales y de la salud. Más del 20% de los pacientes tienen una nueva fractura dentro del año. La presentación clásica es con intenso dolor dorsal o lumbar, de comienzo brusco e irradiación a tórax o abdomen. Este dolor persiste durante semanas y se va aliviando gradualmente. Otra presentación incluye cifosis y pérdida de talla.

La mayoría de las fracturas son torácicas inferiores o lumbares superiores.

Se considera que el 30% de las mujeres y 50% de los varones con fracturas vertebrales tienen una causa secundaria de osteoporosis. Por lo tanto deberá pensarse en estas situaciones y tratar de descartarlas.

Si el paciente presenta enfermedad pulmonar crónica, el colapso puede empeorar la respiración obligando a mayor aporte de esteroides con la consiguiente acentuación de la pérdida ósea.

Para el manejo agudo se requiere:

- Analgesia (AINE u opiáceos).
- Reposo en cama (tiene efecto antálgico).
- Laxantes o reguladores intestinales (en las fracturas lumbares la presencia de hematoma retroperitoneal puede generar íleo transitorio)
- Uso de corset y movilización gradual dentro de los límites impuestos por el dolor.
- Tratamiento específico con calcitonina nasal y bisfosfonatos EV (pamidronato, ibandronato, zoledronato) La calcitonina se usará en dosis de 200 UI/d durante 1 mes. También puede usarse por vía subcutánea. El pamidronato se usará en dosis de 60 - 90 mg dependiendo de la función renal y el estado general del paciente. La dosis de ibandronato es de 2 mg y 4 mg para zoledronato. Estas dosis pueden repetirse al mes.

• Vertebroplastia percutánea. Consiste en la inyección de metacrilato dentro del cuerpo vertebral para aliviar el dolor y reforzar el hueso. En el 80% de los pacientes es efectivo. Las complicaciones de la técnica son poco frecuentes e incluyen escape del cemento hacia el tejido paravertebral, compresión de las raíces nerviosas y embolismo pulmonar.

Los pacientes que se derivan a vertebroplastia deben tener dolor severo y pérdida de movilidad que no se alivia con los tratamientos convencionales. La vértebra debe ser vista previamente por TAC o RNM para descartar destrucción severa y permitir la retención del material. Se sugiere el uso del centellograma óseo para orientar hacia qué vértebra debe ser tratada dado que en oportunidades existen fracturas múltiples. Deberá seleccionarse para el tratamiento aquella que tenga mayor actividad centellográfica.

Se ha sugerido mayor incidencia de fracturas vertebrales en la vecindad de la cementada.¹²⁰

- También puede considerarse la posibilidad de la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea para alivio del dolor, en general efectiva por poco tiempo y los procedimientos kinesioterápicos específicos para mejorar la sintomatología.

Recordar que la fractura vertebral aguda es una situación de dolor muy acentuado y que requiere, en oportunidades, la internación del paciente y siempre el manejo multidisciplinario.

Bibliografía

1. Cooper C. Metabolic Bone Disease. *Epidemiology of Osteoporosis – Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. 2003, 307-313.
2. Kanis JA, Johnell O, Dawson A, De Late C and Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001 (12):989-995.
3. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis Int* 2002 (13):187-189.
4. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effectiveness Analysis. *Osteoporosis Int* 1998 (8); Suppl 4: S1-S88.
5. Siris ES, Brenneman SK, Barret-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML and Chen YT. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int* 2006
6. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrahl E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 1980 (150):163-171.
7. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993 (8): 1137-1148.
8. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fracture: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992 (7):221-227.
9. Ross PD, Davis JW, Epstein RS. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991 (114): 919-923.
10. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1999 (9): 469-475.
11. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival following osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993 (137): 1001-1005.
12. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest* 2005 (115):3318-3325.
13. Gilsanz V and Nelson DA. Childhood and Adolescence. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. 2003, 71- 80.
14. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphism?. *J Bone Miner Res* 1998 (13):363-370.
15. Gunnes M, Berg JP, Hasle J, Lehmann EH. Lack of relationship between vitamin D receptor genotype and forearm bone gain in healthy children, adolescents, and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (82): 851-855.
16. Gilsanz V, Kovalinkaya A, Costin G, Roe TF, Sayre J, Faufman F. Differential effect of gender on the size of the bone in the axial and appendicular skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (82): 1603-1607.
17. Eastell R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 314-316.
18. Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, Seeman E. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: Studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998 (13): 500-507.
19. Janz KF, Burns TL, Torner JC, Levy SM, Paulos R, Willing MC, Warren JJ. Physical activity and bone measures in young children: The Iowa bone development study. *Pediatrics* 2001 (107): 1387-1393.

Bibliografía

20. Karlsoon MK, Linden C, Karlsoon C, Johnell O, Obrant K, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet* 2000 (355): 469-470.
21. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzinz R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979 (32): 540-549.
22. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992 (327): 82-87.
23. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: A randomized double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997 (99): 1287-1294.
24. Garnero P, Sornayendru E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 (11): 337-349.
25. Reid IR. Menopause. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Fifth Edition. M J Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research. 2003 Chapter 12, 86-89.
26. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C, Riggs BL. Correlations of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporosis Int* 2002 (13): 394-399.
27. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002 (17): 1245-1255.
28. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Hofbauer C, Schaefer JR. Osteoprotegerin gene polymorphism in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 (89): 3764-3768.
29. Collin-Osdoby P. Review. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004 (95): 1046-1057.
30. Takayanagi H. Review Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 2005 (83): 170-179.
31. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tiss Int* 1996 (59): 328-333.
32. Garnero P, Hausherr C, Chapuy MC, Marcelli C, Granjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996 (11): 1531-1538.
33. Mc Keown NM, Jacques PF, Gundberg CM, Peterson JW, Tucker KL, Kiel DP, Wilson PW, Booth SL. Dietary and non dietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. *J Nutr* 2002 (132): 1329-1334.
34. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui S, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men: Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997 (100): 1755-1759.
35. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 (86): 3555-3561.
36. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Esatelli R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000 (106): 1553-1560.
37. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 (331): 1056-1061.

Bibliografía

38. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatasa deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 (85): 1841-1845.
39. Khosla S, Riggs L, Atkinson EJ, Oberg AL, Mavilia C, Del Monte F, Melton LJ III, Brandi ML. Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 (89): 1808-1816.
40. Khosla S and Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC. M J Favus, editor. 2003 Chapter 26: 166-172.
41. Riggs BL, Melton LJ III, O'Fallon WM. Drugs therapy for vertebral fracture in osteoporosis: Evidence that decreases in bone turnover and increase in bone mass both determine anti-fracture efficacy. *Bone* 1996 (18): 197S-201S.
42. Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM and Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997 (12): 1083-1091.
43. Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H et al. Case-control análisis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: The Rotterdam study. *BMJ* 1996 (312): 482-483.
44. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 (11): 337-349.
45. Chesnut CHI, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnston CC Jr, Notelovitz M, Rosen CJ et al. Hormone replacement therapy in postmeopausal osteoporotic women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997 (102): 29-37.
46. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Met* 1994 (79): 1693-1700.
47. Rosen CJ, Chesnut CH III, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement of calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (82): 1904-1910.
48. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL and Watts NB. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. Review. *J Clin Densitom* 1999 (2): 323-342.
49. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-Sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Fosamax International Trial Study Group. Osteoporosis Int.* 1999 (5): 461-468.
50. Riss BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-years follow-up study. *Bone* 1996 (19): 9-12.
51. Miller PD, Bonnick SL, Johnston CC Jr et al. The challenges of peripheral bone density testing: which patients need additional central density skeletal measurements? *J Clin Densitom* 1998 (1): 211-217.
52. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Consenso de Sociedad Argentina de Osteoporosis y Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral – Buenos Aires. Argentina. 2004. www.aaomm.org.ar/consenso.
53. Jergas M and Genant HK. Radiology of osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus , editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003,195-212.

Bibliografía

54. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993 (8): 1137-1148.
55. Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice. Second Edition. Human Press. Totowa, New Jersey. 2004, 1-27.
56. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallestein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 (87): 4431-4437.
57. Kanis JA. Assessment of fracture risk. Who should be screened? Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 316-323.
58. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000 (11): 192-202.
59. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N and Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004 (7): 1-50.
60. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997 (337): 670-676.
61. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989 (321): 1777-1783.
62. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalén C et al. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D, 1-25 dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner* 1993 (20): 99-108.
63. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004 (58): 337-342.
64. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk. The Decalys II study. *Osteoporosis Int* 2002 (13): 257-264.
65. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass. Review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998 (67): 18-24.
66. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Genari C, López VA, Lyritis G. Risk factors for hip fracture in European women: The MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study.* *J Bone Miner Res* 1995 (10): 1802-1815.
67. Dawson-Hughes B. Calcium and Vitamin D. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 349-352.
68. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 575-579.
69. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003 (77): 204-210.
70. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992 (327): 1637-1642.
71. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003 (18): 343-351.
72. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998 (68): 854-858.

Bibliografía

73. Jackson R, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SAA, Black HR et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006(354): 669-683.
74. Finkelstein JS. Editorial. Calcium plus vitamin D for postmenopausal women – Boene appetite? *N Engl J Med* 2006 (354): 750-752.
75. Gallagher JC. Effect of estrogen on bone. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 327-330.
76. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The writing group for the PEPI. *JAMA* 1996 (276): 1389-1396.
77. Recker RR, Davis KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999 (130): 897-904.
78. Arrenbretch S, Boermans AJ. Effects of transdermal estradiol delivered by a matrix patch on bone density in hysterectomized postmenopausal women: A 2-year placebo-controlled trial. *Osteoporosis Int* 2002 (13): 176-183.
79. Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 (87): 4914-4923.
80. Trémollières FA, Pouilles JM and Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001 (12): 385-390.
81. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 (288): 321-333.
82. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progesterin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. *JAMA* 1998 (280): 605-613.
83. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 (288): 49-57.
84. Delmas PD. Clinical use of selective estrogen receptor modulators and other estrogen analogs. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 331-336.
85. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, Harper KD, Genant HK. Effect of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the MORE study. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. *Osteoporosis Int* 2002 (13): 907-913.
86. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyu A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002 (287): 847-857.
87. Silverman SL, Chesnut III CH. Calcitonin Therapy for osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 342-344.
88. Watts NB. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. Fifth Edition. MJ Favus, editor. Published by American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC. 2003, 336-341.
89. Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Diseases*. Fourth Edition. Academic Press. San Diego, California. 2000, 1-66.

Bibliografía

90. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000 (12): 1-12.
91. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodríguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten-years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004 (350): 1189-1199.
92. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995 (333): 1437-1443.
93. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 (348):1535-1541.
94. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 (280): 2077-2082.
95. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998 (338): 485-492.
96. Orwoll Es, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000 (343): 604-610.
97. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001 (44): 202-211.
98. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998 (339): 292-299.
99. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* (282): 1344-1352.
100. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000 (11): 83-91.
101. McClung MR, Geusens P, Miller P et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001 (344): 333-340.
102. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000 (67): 277-285.
103. Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, Leboff MS. Bone density changes with once-weekly Risedronate in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom* 2003 (6): 45-50.
104. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005 (20): 141-151.
105. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001 (12): 140-151.
106. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalén CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991 (1): 129-133.
107. Odvina CV, Zerveth JE, Rao DS, Maalouf N et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 (90): 1294-1301.
108. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronate acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002 (346): 653-661.

Bibliografía

109. Migliorati Ca, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005 (104): 83-93.
110. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer Rc, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004 19(8): 1241-1249.
111. Reginster JY, Felesenberg D, Cooper C, Stallestad JA, Miller PD, Kendler DL, Adami S, McClung MR, Bolobnese MA, Civitelli R, Dumont E, Bonvoisin B, Recker RR, Delmas PD. A new concept for bisphosphonate therapy: a rationale for the development of monthly dosing of ibandronate. *Osteoporosis Int* 2006 (17): 159-166.
112. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E and Yuen CK. Parathyroid Hormone and Teriparatide for the Treatment of Osteoporosis: A Review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Rev* 2005 (26): 688-703.
113. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL. Effects of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 (18): 539-543.
114. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Erikson EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 (344): 1434-1441.
115. Tashjian AH, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002 (17): 1151-1161.
116. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide (human parathyroid hormone 1-34). *Osteoporosis Int* 2004 (15): 992-997.
117. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Bdurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 (350): 459-468.
118. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, De Paoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004 (19): 1059-1066.
119. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005 (353): 595-603.
120. Francis RM, Baillie SP, Chuck AJ, Crook PR, Dunn N, Fordham JN, Kelly C and Rodgers A. Acute and long-term management of patients with vertebral fractures. *Q J Med* 2004 (97): 63-74.
121. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006 (354): 821-831.
122. Whyte MP. The Long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006 (354): 860-863.

