

ACTUALIZACIONES
El Médico

Osteoporosis

Curso de Formación Acreditado

Dr. Jesús González Macías
Dr. Daniel Nan

Departamento de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria



Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias del
Ministerio de Sanidad y Consumo

3,8 Créditos

Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2010

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta
publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en
cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico,
mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso
de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00
Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com
Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.
08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30
Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com
Composición y Fotomecánica: Artecomp
Depósito Legal: M-17514-2010
SVR 37/09-L-CM

Osteoporosis

INTRODUCCIÓN ¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS? 5

MECANISMOS RESPONSABLES DE LA OSTEOPOROSIS 7

- Remodelación ósea 7
- Balance óseo 7
- Aumento del recambio óseo 7
- Espacio en remodelación. Concentradores de tensión 8
- Masa ósea a final del desarrollo (“pico de masa ósea”) 9
- Otros trastornos cualitativos. Trastornos intrínsecos de la calidad del tejido óseo 10
- Consideraciones finales. Osteoporosis y factores reguladores de la remodelación ósea 11

EPIDEMIOLOGÍA 12

ETIOLOGÍA 17

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y ANALÍTICAS 19

DIAGNÓSTICO 22

- Criterio densitométrico 22
- Criterio clínico 23
- Criterio radiológico 24
- Cuándo debe efectuarse un estudio densitométrico 24
- Valoración del enfermo osteoporótico. Protocolo de estudio 26

TRATAMIENTO 28

- Estrógenos 30
- Raloxifeno 31
- Tibolona 32
- Calcitonina 32
- Bisfosfonatos (BPN) 32
- PTH 34
- Ranelato de estroncio 35
- Elección del fármaco 36
- Criterios para la instauración de tratamiento 36
- Tiempo de tratamiento 39
- Medidas generales 39
- Otros aspectos terapéuticos 40
 - Protectores de cadera 40
 - Vertebroplastia 40
 - Adherencia a los tratamientos medicamentosos 40
- Previsiones para el futuro 41

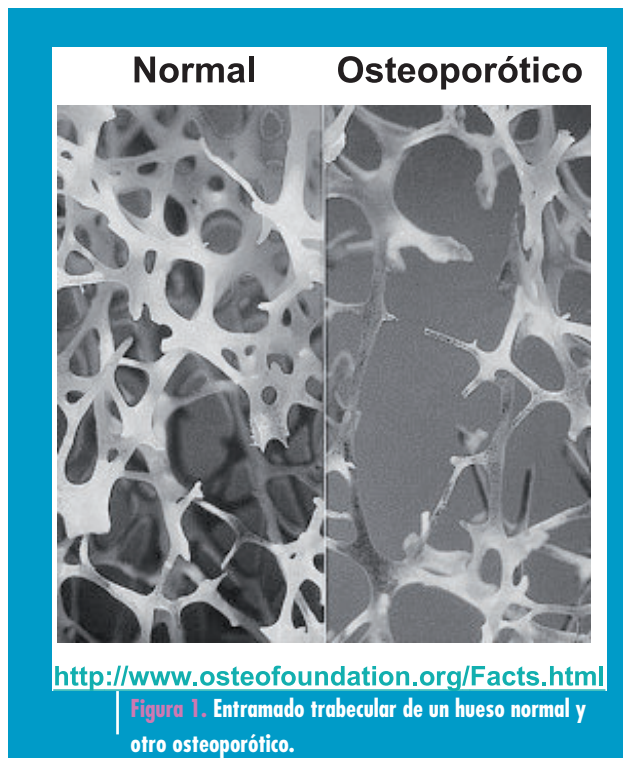
BIBLIOGRAFÍA 42

Introducción

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, consistente en un conjunto de alteraciones cuantitativas y cualitativas que tienen como resultado un aumento en la fragilidad ósea, con la consiguiente tendencia a las fracturas (1). Las alteraciones cuantitativas consisten en una disminución de la masa ósea, y las cualitativas en una alteración de la estructura del hueso, en sus dos niveles macro y microestructural (2,3). El nivel macroestructural se refiere a las características geométricas del hueso, y el microestructural al entramado trabecular (**Figura 1**) y la porosidad cortical. En realidad, ambos componentes, cuantitativo y cualitativo, están interrelacionados, ya que la pérdida de masa ósea se establece a expensas de modificaciones en la estructura de la cortical y de las trabéculas, como veremos más adelante.

En conjunto, estas alteraciones cuantitativas y cualitativas suelen suponer en torno al 90% de la variabilidad de la resistencia ósea. Sólo el 10% restante se considera debido a la propia calidad del material óseo (4) (características de los cristales (5), del colágeno y otras proteínas de la matriz (6-8), etc.) (**Figura 2**). No obstante, en algunos casos excepcionales (por ejemplo, modificaciones del colágeno en la osteogénesis imperfecta), las propiedades intrínsecas del material óseo adquieren protagonismo.



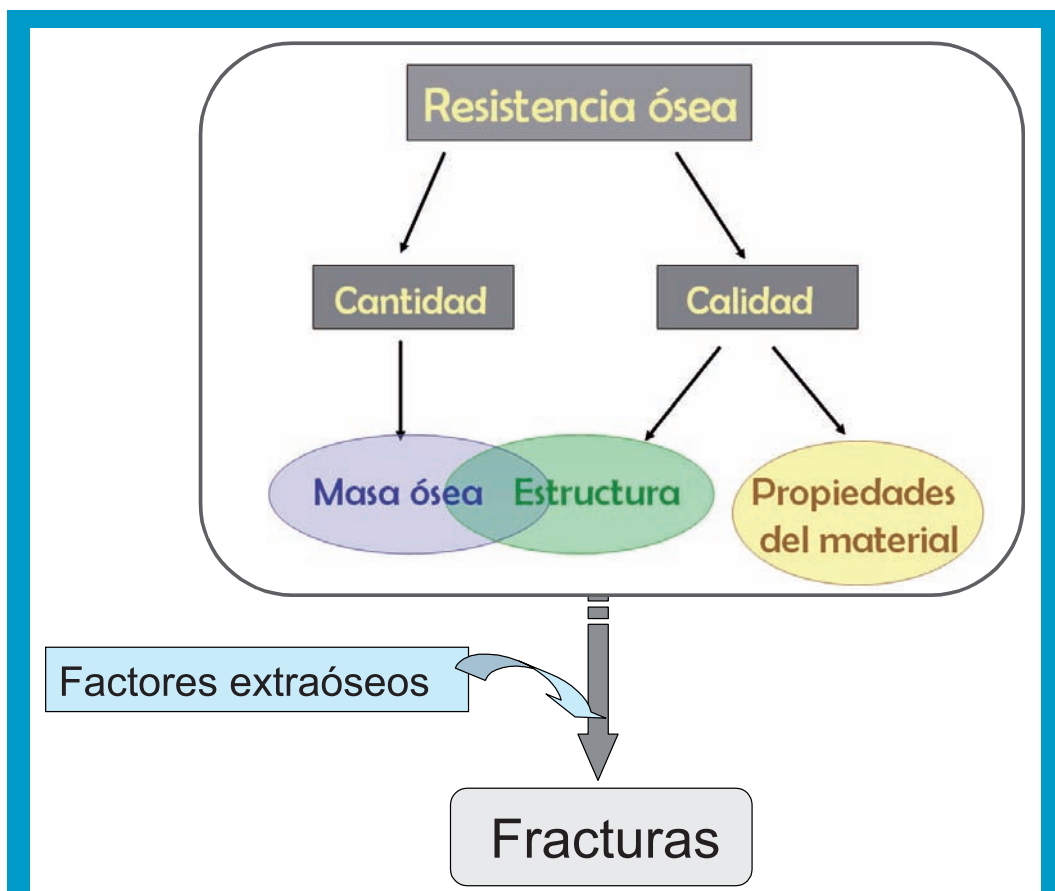


Figura 2. Representación esquemática de los diversos factores implicados en el desarrollo de fracturas. El concepto de calidad ósea engloba dos aspectos, el estructural y el relacionado con las características del material óseo. El estructural es sin duda el más importante y guarda íntima relación con el componente cuantitativo, ya que la cantidad de masa ósea determina en gran medida las posibilidades estructurales. En el desarrollo de fracturas intervienen también factores extraóseos, como las caídas.

Mecanismos responsables de la osteoporosis

REMODELACIÓN ÓSEA

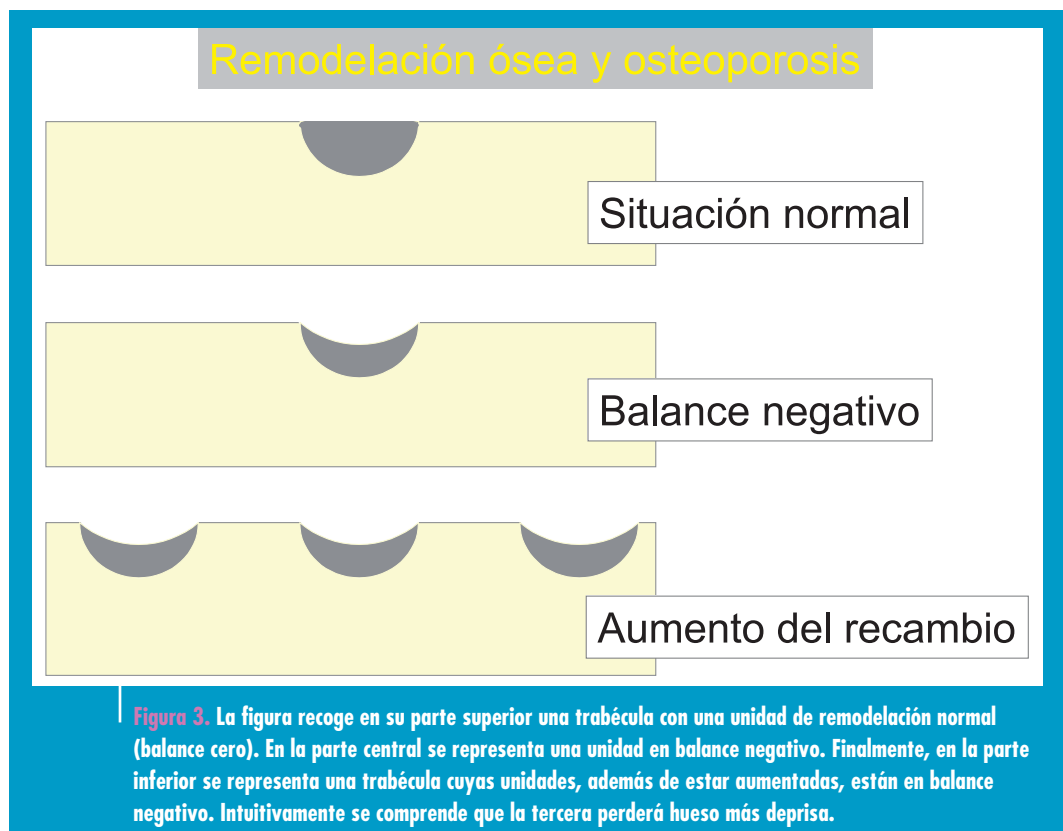
El mantenimiento del tejido óseo en condiciones adecuadas implica su constante renovación. Este fenómeno se conoce con el nombre de “remodelación ósea” (9-11) y tiene lugar merced a la intervención de las llamadas “unidades de remodelación”, que están constituidas básicamente por los osteoclastos y los osteoblastos (**Figura 3**). Un grupo de aquéllos se activa y comienza un fenómeno de “resorción” ósea. Posteriormente se activan estos, que reemplazan con hueso nuevo el destruido por los primeros. El hecho de que los osteoblastos actúen en el mismo lugar en que lo han hecho los osteoclastos, y después de los mismos, se denomina “acoplamiento”, que puede por tanto definirse como un fenómeno de adecuación temporo-espacial.

BALANCE ÓSEO

Durante la juventud la masa ósea permanece estable, ya que la cantidad de hueso que forman los osteoblastos es igual a la destruida previamente por los osteoclastos (se dice que las unidades de remodelación se encuentran en “balance cero”). Pero a partir de la cuarta década de la vida, el balance comienza a hacerse negativo (10, 11): en cada unidad de remodelación se forma menos hueso del que se destruye (**Figura 3**). Dado que el número de unidades de remodelación activas en un momento determinado es algo superior al millón, el resultado de que se desarrolle el balance negativo es la pérdida de hueso del esqueleto en su conjunto. Este fenómeno es el responsable de la pérdida de masa ósea con la edad, y se considera condición indispensable para que se establezca una osteoporosis.

AUMENTO DEL RECAMBIO ÓSEO

El aumento del número de unidades de remodelación da lugar a un incremento de la renovación ósea, fenómeno que se conoce con el nombre de “aumento del recambio” (10, 11) (**Figura 3**). Si las unidades están en balance negativo, ello determina que las pérdidas se multipliquen por un factor igual a



aquel por el que ha aumentado el número de unidades. Si la aceleración del recambio es intensa, las pérdidas óseas serán excesivas, y se desarrollará osteoporosis. Típicamente, la pérdida acelerada de hueso da lugar no sólo a adelgazamiento de las trabéculas, sino a la desaparición de parte de ellas, determinando una desconexión del entramado trabecular. Esta desconexión hace que el hueso se debilite de forma desproporcionada en relación a la cantidad de masa ósea perdida. En la mujer la pérdida de estrógenos que caracteriza la menopausia determina un aumento marcado del recambio, que da lugar a la referida desconexión trabecular. En el varón no existe fenómeno equivalente a la menopausia, y la pérdida de masa ósea se traduce básicamente en un adelgazamiento de las trabéculas, sin apenas desconexión. Se considera que, además, con la edad se produce un cierto grado de aumento del recambio óseo en ambos sexos.

ESPACIO EN REMODELACIÓN. CONCENTRADORES DE TENSIÓN

El aumento en el número de unidades de remodelación conduce a una disminución de la resistencia del hueso en virtud de otro fenómeno que conocemos como "espacio en remodelación" (10,11) (en la literatura anglosajona suele de-

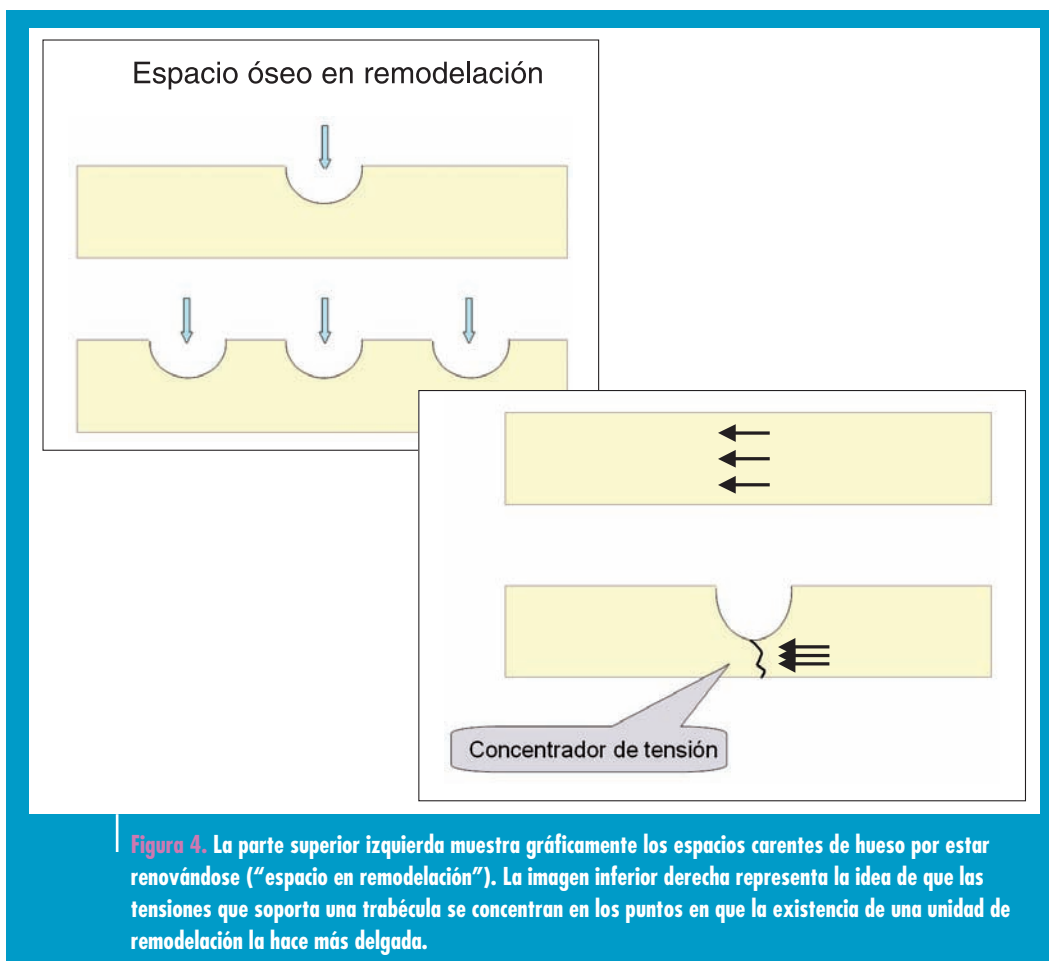
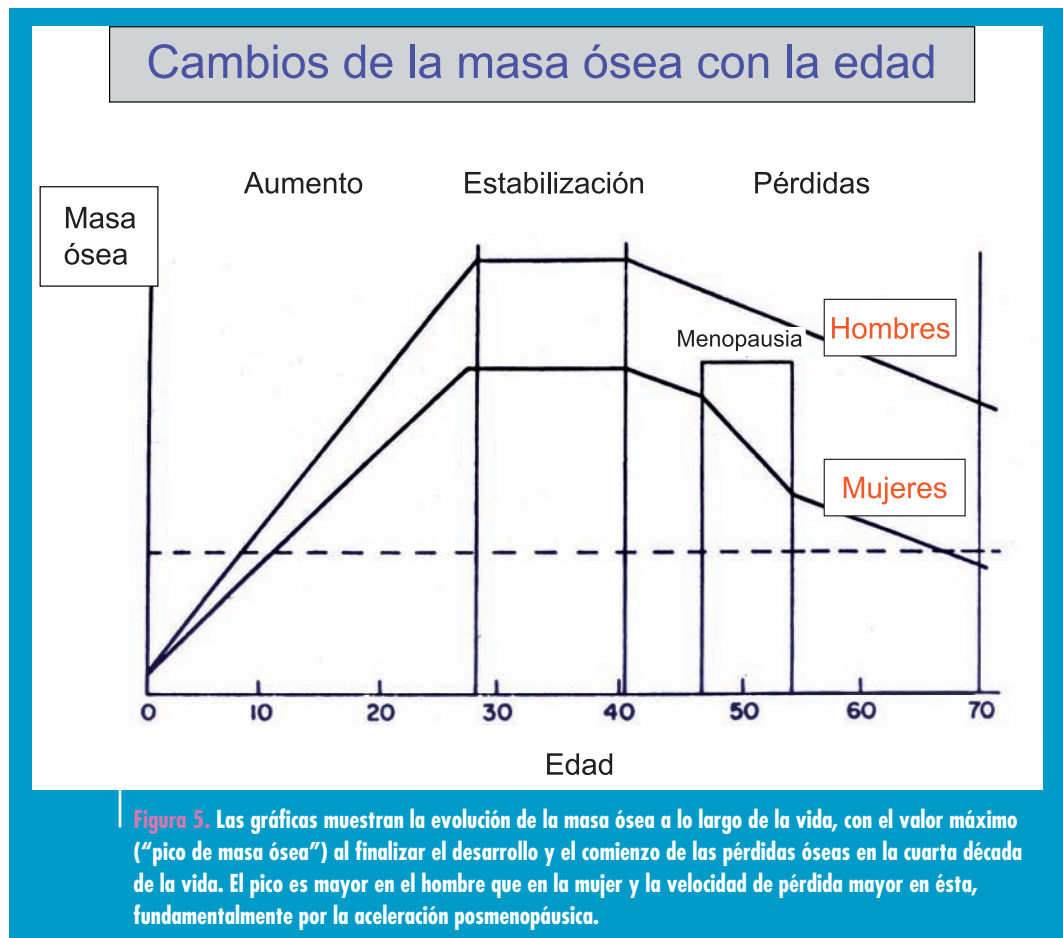


Figura 4. La parte superior izquierda muestra gráficamente los espacios carentes de hueso por estar renovándose (“espacio en remodelación”). La imagen inferior derecha representa la idea de que las tensiones que soporta una trabécula se concentran en los puntos en que la existencia de una unidad de remodelación la hace más delgada.

nominársele “*transient space*”) (**Figura 4**). En los lugares en que se activan las unidades de remodelación se pierde hueso transitoriamente (desde que los osteoclastos empiezan a destruir hueso, hasta que los osteoblastos rellenan el hueco dejado por aquellos). El conjunto de tales espacios carentes de hueso por encontrarse renovando, se conoce como espacio en remodelación. Las trabéculas en las que asientan las unidades de remodelación se ven adelgazadas a su nivel, de forma que las cargas que soportan “se concentran” en tales lugares, por lo que la ruptura en ellos es más fácil (“concentradores de tensión”) (**Figura 4**).

MASA ÓSEA A FINAL DEL DESARROLLO (“PICO DE MASA ÓSEA”)

El valor máximo de masa ósea, alcanzado al finalizar el desarrollo, se conoce como “pico de masa ósea” (12) (**Figura 5**). El interés de su conocimiento estriba en que una persona puede tener un valor bajo de masa ósea en un momento determinado de su vida porque haya perdido hueso aceleradamente, o porque el valor de su pico de masa ósea fuera bajo. Por tanto, un pico de ma-



sa ósea bajo predispone al fracaso mecánico, y explica que las mujeres de constitución longilínea, cuya masa ósea es menor, desarrollen fracturas con más frecuencia. Por razones similares, el varón presenta menos fracturas osteoporóticas que la mujer: la masa ósea adquirida por él al final del desarrollo es superior (**Figura 5**).

OTROS TRASTORNOS CUALITATIVOS. TRASTORNOS INTRÍNSECOS DE LA CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO

Ya se ha comentado que es posible que en la osteoporosis se den, además de las modificaciones cuantitativas y estructurales señaladas, algunos otros cambios cualitativos en las propiedades intrínsecas del tejido óseo (4-13). Pueden mencionarse a este respecto cambios en la mineralización; alteraciones de los cristales de hidroxapatita; modificaciones de las fibras de colágeno (entre las que hoy se da particular importancia a la glicación no enzimática, con acumulación de puentes de pentosidina); y la aparición de “microcracks” (14,15).

Cabe incluir aquí también un aumento de la apoptosis de los osteocitos (16). Se cree que estas células, desde su localización en el seno del hueso, desarrollan un importante papel en el mantenimiento del tejido óseo en condiciones adecuadas.

CONSIDERACIONES FINALES. OSTEOPOROSIS Y FACTORES REGULADORES DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

La enfermedad osteoporótica, en definitiva, es por tanto la consecuencia de una alteración en el funcionamiento de la unidad de remodelación caracterizada básicamente por dos fenómenos: balance negativo y aumento del recambio. En la regulación de la remodelación intervienen factores generales y locales (17-20). Cabe citar entre los primeros hormonas como los estrógenos, la PTH o los corticoides; entre los segundos, factores mecánicos (el soporte de peso) y moléculas de acción paracrina y autocrina. De estas moléculas deben resaltarse el RANKL y la OPG (osteoprotegerina). El RANKL es una molécula presente en la membrana de los osteoblastos que actúa como ligando de un receptor localizado en la membrana del osteoclasto, el RANK; el resultado de la unión de ambas es un aumento de la actividad osteoclástica. La OPG es una proteína producida por los osteoblastos que se une al RANKL e impide su actuación sobre el osteoclasto. Otras moléculas de efecto local son las proteínas del sistema Wnt, que estimulan al osteoblasto. La osteoporosis se debe a modificaciones en el equilibrio entre todos estos factores. Señalaremos en especial el aumento del cociente RANKL/OPG (18-20), que se ve favorecido por la disminución de estrógenos y por el aumento de PTH o de glucocorticoides. Los glucocorticoides además inhiben la vía Wnt.

Junto a los trastornos de la unidad de remodelación, en la génesis de la osteoporosis pueden intervenir otros factores, como las alteraciones cualitativas del tejido óseo o la falta de desarrollo de la masa ósea. Es importante tener en cuenta que algunas formas de osteoporosis no cursan con aumento del recambio, como es el caso de la llamada osteoporosis idiopática del varón, por ejemplo.

Epidemiología

Señalar con seguridad la prevalencia de osteoporosis es prácticamente imposible, porque no existe una definición operativa de la misma universalmente consensuada. La OMS la definió en el año 1994 (21) como aquella situación en que la densidad mineral ósea (DMO) es inferior a la media juvenil en más de 2,5 DE (lo que conocemos como -2,5 T, entendiendo por T el número de desviaciones estándar que un valor se aleja de la media juvenil) (Figura 6). No se precisaba que la medición debiera realizarse en un lugar determinado, y se señalaba que la definición únicamente era aplicable a mujeres blancas posmenopáusicas. En el año 2008 la OMS ha hecho dos matizaciones a este respecto (22,23). La primera, que la medición de la DMO debe realizarse en cuello de fémur. La segunda, que la definición es válida para los varones, entendiendo

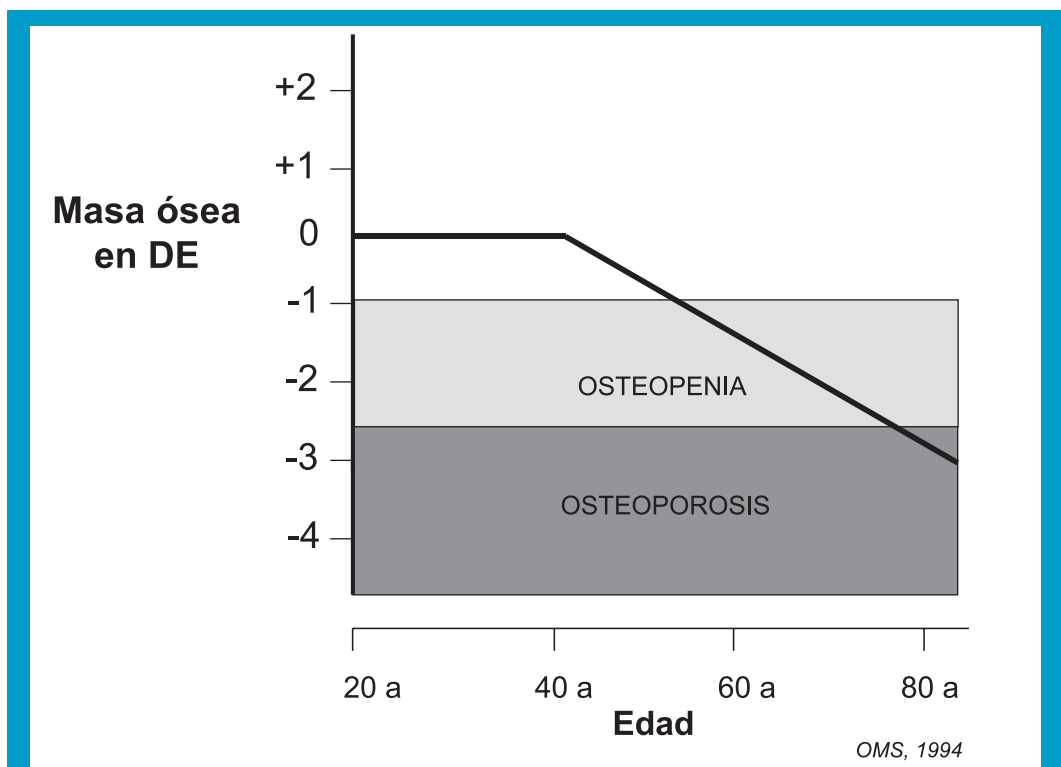
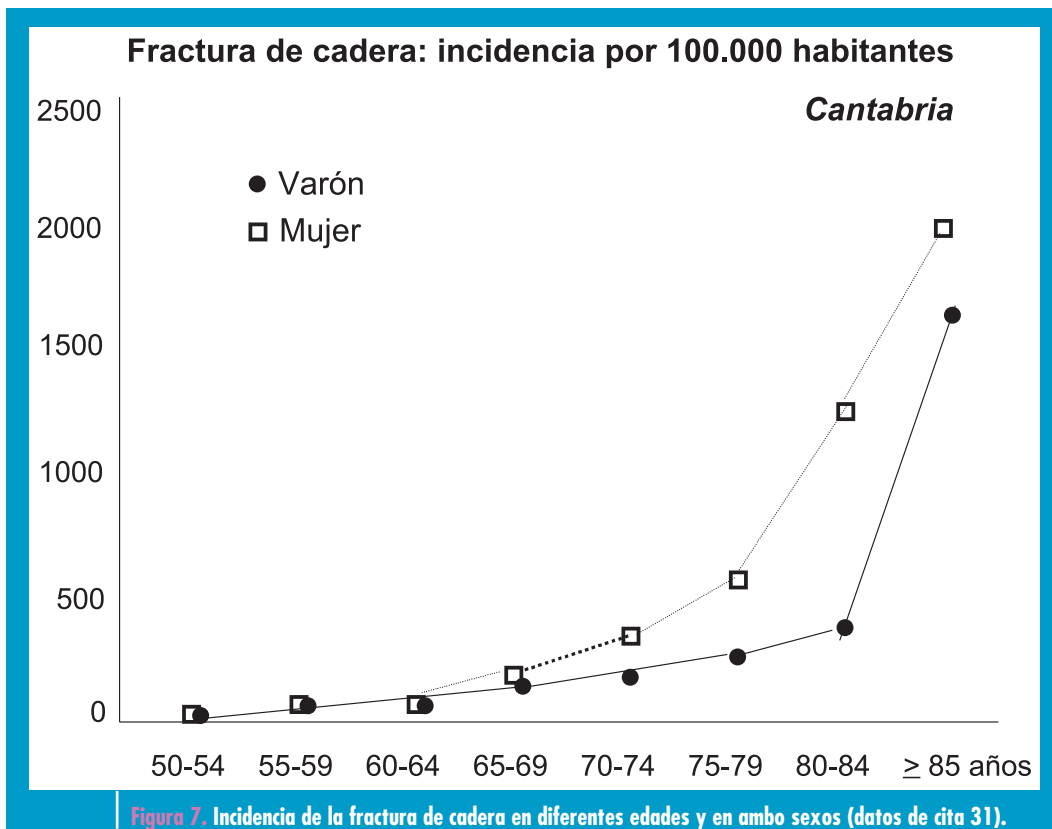


Figura 6. Representación gráfica del concepto de osteoporosis, según lo ha definido la OMS (densidad mineral ósea por debajo de -2,5 desviaciones estándar respecto a la media juvenil normal). La OMS acuñó el término de osteopenia para las situaciones en que la masa ósea se sitúa entre -1 y -2,5 desviaciones estándar.

que el punto de referencia respecto al cual la DMO debe ser inferior a $-2,5T$ es la media juvenil femenina. No todos los autores, sin embargo, están de acuerdo con estos planteamientos. La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) y la National Osteoporosis Foundation (NOF) (24) consideran aceptable la medición en otras localizaciones de la cadera (cadera total) y en la columna lumbar. Por otra parte, autores americanos defienden que el punto de referencia para diagnosticar la osteoporosis en el varón debe ser la media juvenil masculina. Estas discrepancias, lógicamente, repercuten sobre las cifras de prevalencia de la enfermedad. Dependiendo de que la DMO se valore sólo en cuello de fémur o en varios lugares simultáneamente, la prevalencia de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas de raza blanca puede oscilar ampliamente, entre un 10 y un 30%, aproximadamente (25-29). En el caso del varón la variabilidad es aún mayor, dado que se han propuesto dos puntos de referencia, pero cabe decir que, en cualquier caso, la prevalencia en él es mucho más baja: del orden de un tercio de la femenina.

Más clara es la información con que contamos respecto a la epidemiología de las fracturas osteoporóticas (29,30). La incidencia de la fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad, con una elevación especialmente clara a partir de los 70-75 años en la mujer y de los 80-85 en el varón (Figura 7). Por ello, a igualdad de edad es unas 2-3 veces mayor en aquella. Dada



la mayor esperanza de vida femenina, la diferencia entre ambos sexos es aún más grande si consideramos las fracturas totales. Estudios propios realizados en Cantabria (31) (unos 500.000 habitantes) muestran, aproximadamente, una cifra de 500 fracturas anuales. Por otra parte, un estudio de registro realizado con datos de todas las Comunidades Autónomas (32), indica que la incidencia en Cantabria viene a representar un valor medio en relación al conjunto del país, con cifras algo más altas en algunos lugares, y más bajas en otros. La incidencia en España, y en general en el sur de Europa, es muy inferior a la de los países nórdicos (algo más de un tercio) y la de EEUU (la mitad).

La epidemiología de la fractura vertebral es más difícil de establecer, ya que con frecuencia es asintomática (2/3 de los casos) y que, incluso cuando es sintomática, puede no llegar a ser diagnosticada. Por ello se ha estudiado más su prevalencia que su incidencia. Dicha prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, teniendo lugar el despegue de la curva hacia los 65 años. La prevalencia media por encima de los 50 años se sitúa, para ambos sexos, alrededor del 20%. Las fracturas sintomáticas, sin embargo, son entre tres y cuatro veces más frecuentes en la mujer que en el hombre.

Una cifra que interesa recordar es la correspondiente a la probabilidad de que una mujer de 50 años (en la menopausia) desarrolle alguna fractura osteoporótica el resto de su vida. Dicha cifra es del 50%. En un varón de la misma edad, del 20%.

En el capítulo de la epidemiología de la osteoporosis, junto a los datos relacionados con los aspectos densitométricos y las fracturas, suelen considerarse los factores de riesgo. Son muy numerosos, y se recogen en la **Tabla 1**. Pueden distinguirse dos grandes grupos: uno formado por factores que se asocian con masa ósea baja, y a través de ella con las fracturas, y otro constituido por factores que se asocian con las fracturas por mecanismos independientes (o sólo parcialmente dependientes) de ella. Dentro de estos segundos, unos son extraóseos, como las caídas, y otros se asocian a modificaciones de la calidad ósea, como los antecedentes personales o familiares de fractura y el uso de corticoides.

No todos los factores de riesgo tienen la misma trascendencia ni la misma prevalencia. En función de su utilidad práctica para predecir fracturas, la OMS ha seleccionado para elaborar el índice conocido como FRAX (22) los siguientes: edad, sexo, delgadez, antecedente personal de fractura, antecedente familiar de fractura (en concreto, fractura de cadera en uno de los padres), tratamiento con corticoides, artritis reumatoide, tabaquismo y alcoholismo. También incluye la DMO, aunque de forma opcional. En la forma disponible en Internet se añade además el factor "osteoporosis secundaria", que debe considerarse positivo si se da alguno de los trastornos recogidos en este apartado en la propia página web (diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo crónico no trata-

Tabla 1

Factores de riesgo de la fractura osteoporótica

1. Factores de riesgo de masa ósea baja (osteoporosis propiamente dicha)

- 1.1. Edad (envejecimiento)
- 1.2. Sexo (femenino, en relación con la menopausia y otros factores)
- 1.3. Aspectos relacionados con la secreción de hormonas sexuales:
 - 1.3.1. Hipogonadismo
 - 1.3.2. Historia reproductiva
 - Menopausia precoz (más si es quirúrgica)
 - Edad de la menarquia
 - Años de fertilidad
 - Periodos de amenorrea
 - Nuliparidad.
- 1.4. Estilo de vida
 - Falta de actividad física
 - Dieta pobre en calcio
 - Falta de vitamina D
 - Factores tóxicos (tabaco y alcohol en exceso).
- 1.5. Delgadez
 - Peso < 58 kg, especialmente si IMC < 19.
- 1.6. Factores genéticos
 - Antecedentes familiares
 - Raza (mayor predisposición la blanca que la negra)
 - Polimorfismos de diversos genes (LRP5, etc.)
- 1.7. Enfermedades
 - 1.7.1. Endocrinas
 - Hipercortisolismo endógeno
 - Hipertiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Diabetes tipo 1
 - 1.7.2. Digestivas
 - Malabsorción – Celiaquía
 - Intolerancia a la lactosa
 - Gastrectomía
 - Enfermedad hepática crónica avanzada (CBP)
 - 1.7.3. Hematológicas
 - Mieloma
 - 1.7.4. Inflammatorias
 - Artritis reumatoide
 - Enfermedad de Crohn
- 1.8. Medicamentos
 - Corticoides 7,5 mg/d de prednisona > 6 meses
 - Hormona tiroidea
 - Tratamiento hormonal del cáncer
 - Diversos inmunosupresores y citostáticos (trasplante)

Tabla 1

Factores de riesgo de la fractura osteoporótica (continuación)

2. Factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la masa ósea (o sólo parcialmente dependientes)

2.1. Factores óseos

- Antecedente personal de fractura
- Antecedente familiar de fractura
- Corticoides
- Tabaco y alcohol

2.2. Factores extraóseos

2.2.1. Relacionados con las caídas

- Alteraciones de la vista
- Alteraciones de la función motora
- Ingesta de somníferos y sedantes

2.2.2. Grosor de partes blandas que rodean la cadera.

IMC = Índice de masa corporal. CBP = Cirrosis biliar primaria.

do, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición crónica o malabsorción, y enfermedad crónica del hígado). El índice FRAX está diseñado para definir el riesgo absoluto a 10 años de las fracturas osteoporóticas principales (cadera, muñeca, húmero y sintomática de columna) y, más específicamente, el riesgo absoluto de fractura de cadera. Más adelante volveremos sobre él.

En algunas situaciones clínicas coinciden varios factores de riesgo, como en la anorexia nerviosa (delgadez, amenorrea), la enfermedad de Crohn (malabsorción, inflamación), o los enfermos transplantados y los tumorales (enfermedad de base, tratamiento). En ocasiones (diabetes tipo 2) coinciden factores que predisponen a las fracturas (el trastorno metabólico hidrocarbonato, con la glicosilación del colágeno, y la polineuritis) con otros que protegen frente a ellas (obesidad).

Etiología

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial, en cuya génesis intervienen múltiples factores genéticos y ambientales, conociéndose mejor los segundos que los primeros. Los factores que intervienen en un paciente concreto varían de un caso a otro. Hace tiempo que Riggs y Melton los resumieron en la siguiente fórmula:

$$Q = I - (\text{envejecimiento} + \text{menopausia} + \text{otros factores})$$

donde Q = masa ósea actual, e I = valor del pico de masa ósea. La fórmula resalta dos hechos: a) La importancia del pico de masa ósea, que depende fundamentalmente, aunque no sólo, de factores genéticos; b) La importancia, en relación con la pérdida de masa ósea, de la edad y de la menopausia frente a los demás factores, por la constancia de su presencia y de su actuación. La mayor parte de los pacientes osteoporóticos tienen más de 65 años, y son predominantemente mujeres. Los demás factores (englobados en el tercer sumando del paréntesis) no son tan constantes, por lo que se les ha denominado “esporádicos”.

De acuerdo con el factor predominante, la osteoporosis se ha clasificado etiológicamente como se señala en la **Tabla 2**. Cuando un factor es claramente responsable principal, se habla de osteoporosis secundaria. De lo contrario, de

Tabla 2

Clasificación de la osteoporosis

1. Osteoporosis primaria

- 1.1. Osteoporosis postmenopáusica
- 1.2. Osteoporosis senil
- 1.3. Osteoporosis idiopática
 - 1.3.1. Osteoporosis juvenil idiopática (adolescentes)
 - 1.3.2. Osteoporosis de la mujer premenopáusica
 - 1.3.3. Osteoporosis idiopática del varón (varones de menos de 65 años)

2. Osteoporosis secundaria

- 2.1. Enfermedades: hipogonadismo, hipertiroidismo, malabsorción...
- 2.2. Tratamientos: corticoides, antiandrógenos, etc.
- 2.3. Otras

osteoporosis primaria. En el apartado de osteoporosis primarias se distinguen una forma posmenopáusica, una senil y otra idiopática, que engloba a su vez otras tres mucho menos frecuentes. La osteoporosis posmenopáusica tal vez no debiera incluirse como forma primaria, puesto que su etiología, vinculada a la depleción de estrógenos propia de la menopausia, es conocida. La inclusión dentro de este apartado de la forma senil está más justificada, puesto que su etiopatogenia parece compleja, y desde luego aún tiene muchos aspectos oscuros (disminución de la actividad osteoblástica con la edad, etc.). El problema conceptual que plantea el hecho de que la osteoporosis senil implique, por definición, el padecimiento previo, en la mujer, de la menopausia, se ha intentado resolver estableciendo una línea temporal de separación: se consideraría osteoporosis senil la que ocurre por encima de los 65 años. Por otra parte, se ha propuesto que ambas formas se distinguirían además por sus manifestaciones clínicas: en la primera sería más típica la fractura vertebral, y en la segunda la de cadera. Aún cuando puede aceptarse que existen casos que pueden adscribirse a uno u otro tipo, debe reconocerse que hay otros muchos en que se solapan.

De las formas idiopáticas hay una claramente identificable, por darse en adolescentes. De las otras dos, una es propia de la mujer adulta premenopáusica, y la otra propia del varón de menos de 65 años. En los tres casos la fractura típica es la vertebral.

Manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas

La osteoporosis es una enfermedad asintomática en sí misma, que sólo da lugar a manifestaciones cuando se complica con el desarrollo de fracturas. De éstas, las más características son la vertebral, la de cadera, y la de muñeca, seguidas de las de húmero, pelvis y costillas.

Las manifestaciones de las fracturas osteoporóticas periféricas son las mismas de las fracturas no osteoporóticas de igual localización (dolor, impotencia funcional y deformidad). La recuperación funcional, especialmente en el caso de la fractura de cadera, puede ser insuficiente, de forma que el paciente no vuelve a andar o pasa a depender de terceros en aproximadamente la mitad de los casos que sobreviven a la fractura.

La clínica de las fracturas vertebrales es más variable (33). Suele faltar el antecedente traumático, aunque con frecuencia hay un antecedente de sobrecarga mecánica (coger peso). El dolor también puede faltar, pero otras veces es intenso, aumentando con los movimientos y disminuyendo con el reposo. Es particularmente marcado en las primeras dos semanas, para ir después disminuyendo, y en general permite reanudar las actividades normales hacia los tres meses. Suele irradiarse por la metámera correspondiente. Cuando los episodios de fractura se repiten, puede aparecer un dolor de espalda crónico, sordo, debido a la conjunción de diversos factores relacionados con la inestabilidad de la columna provocada por las propias fracturas (contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa).

Las fracturas de las vértebras torácicas suelen ser en cuña (disminución de altura del cuerpo vertebral en su porción anterior), lo que determina cifosis. Las fracturas de las vértebras lumbares suelen afectar preferentemente a la región central del cuerpo vertebral ("vértebra en diábolo") y dan lugar a una disminución de la distancia que separa el tórax de la pelvis, con aproximación de las últimas costillas a los iliacos, con los que pueden llegar a contactar, produciendo dolor. La disminución de altura del abdomen que ello significa, hace que las vísceras empujen hacia delante su pared anterior, dando lugar a protrusión abdominal. La altura del enfermo disminuye (**Figura 8**).

En ocasiones, junto al hundimiento de la parte anterior y media del cuerpo vertebral, se produce también un hundimiento de la parte posterior. Cuando la pérdida de altura es intensa, la alteración resultante se conoce como vértebra "en galleta". Pese a que se afecte el muro posterior, en la fractura osteoporótica no suele haber compresión de estructuras nerviosas. Por ello, la presencia de

Fractura vertebral osteoporótica

- Dolor
- Espalda redondeada
- Abdomen prominente
- Pérdida de altura

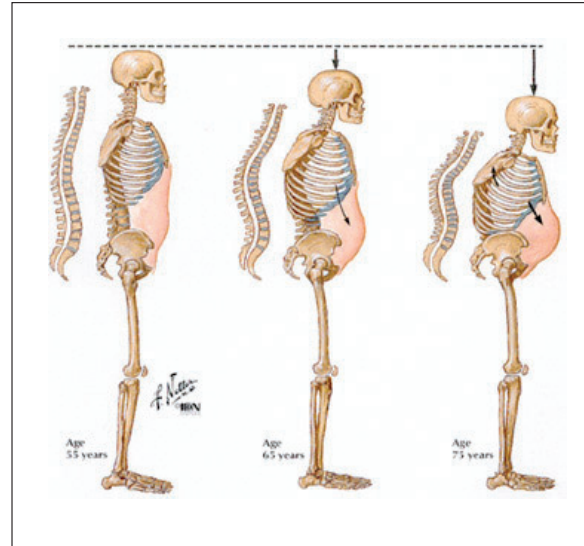


Figura 8. Manifestaciones clínicas de las fracturas vertebrales osteoporóticas.

sintomatología neurológica compresiva en pacientes con fracturas vertebrales debe hacer pensar en un origen no osteoporótico (probablemente metastático), siendo necesaria la realización de un TC o una RMN. Algunos médicos aconsejan realizar este estudio siempre que esté afectado el muro posterior, aún cuando no haya afectación neurológica, tanto por la frecuencia con que la vértebra en galleta es tumoral como por la necesidad de conocer si las estructuras nerviosas se ven amenazadas.

La osteoporosis se acompaña, además, de un aumento de la mortalidad. El año siguiente al sufrimiento de una fractura de cadera fallece el 20% de las mujeres y el 30% de los varones, si bien aproximadamente la mitad de esta cifra se debe al mal estado general que con frecuencia tienen previamente estos enfermos. También la fractura vertebral suele acompañarse de un aumento de mortalidad, sin que quede clara la explicación de este fenómeno. Es más: incluso los pacientes osteoporóticos sin fracturas presentan un aumento de mortalidad, lo que ha llevado a concluir que la osteoporosis constituye un índice de mal estado de salud.

Desde el punto de vista radiológico (**Figura 9**), además de las deformidades en cuña, en diábolo y en galleta ya comentadas, merecen señalarse algunos otros aspectos. Por ejemplo, cuando las fracturas vertebrales son múltiples, la distribución de las mismas es heterogénea, sin que las más afectadas tiendan a ser contiguas. En la osteoporosis no se producen aplastamientos vertebrales

por encima de D5, no se fractura el arco posterior, y no existe lisis de la cortical, todo lo cual es propio de las fracturas tumorales o traumáticas. En relación con ello, no se observa nunca una "vértebra tuerta". Lo típico de la afectación cortical en la osteoporosis es una imagen quebrada.

En cuanto a los aspectos analíticos, en la osteoporosis primaria los análisis convencionales (hemograma, VSG, bioquímica elemental incluyendo calcio y fósforo séricos, así como fosfatasa alcalina) son normales. Por lo tanto, el hecho de que no lo sean debe hacer sospechar que se trata de una osteoporosis secundaria, o incluso de un proceso de otra naturaleza (por ejemplo, metástasis óseas).

Sí pueden estar elevados los llamados "marcadores del recambio óseo" (marcadores de osteoformación, como la osteocalcina y el PINP, y marcadores de resorción, como las piridinolinas, el CTX o el NTX), ya que, como vimos más arriba, en la osteoporosis suele estar acelerado el recambio. La cifra de calcio urinario puede ser normal o estar disminuida. Esto último debe hacer pensar que la ingesta de calcio del enfermo es escasa o, alternativamente, que su absorción intestinal está disminuida. En algunas ocasiones el calcio urinario está aumentado, lo que sugiere que la osteoporosis se asocia a una hiper calciuria idiopática, lo que tiene interés desde el punto de vista terapéutico, como veremos.

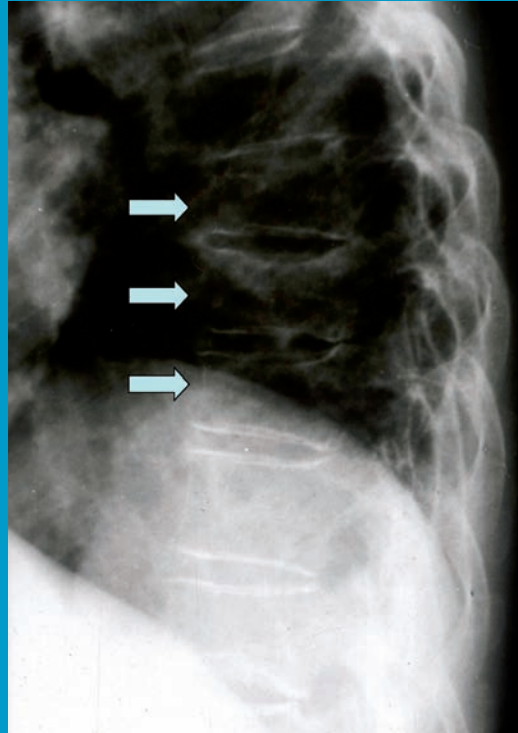


Figura 9. Fracturas vertebrales osteoporóticas.

Diagnóstico

CRITERIO DENSITOMÉTRICO

Puesto que la osteoporosis es un trastorno cuantitativo y cualitativo, su diagnóstico debería basarse en ambos aspectos. Sin embargo, en la clínica diaria hoy por hoy sólo estamos en condiciones de valorar aspectos cuantitativos, como la DMO. De hecho, ya hemos comentado que la OMS (21) utilizó este criterio en el año 1994 para definir la osteoporosis, señalando como punto de referencia el valor de dos y media desviaciones estándar por debajo de la media juvenil ($-2,5 T$). La OMS estableció además los conceptos de osteopenia (DMO entre $-1,0$ y $-2,5 T$) y osteoporosis establecida (DMO inferior a $-2,5 T$ y presencia de fracturas). La normalidad quedaba restringida a las situaciones en que la DMO está por encima de $-1,0 T$. En este esquema quedó sin contemplar la situación en que un paciente tiene fracturas con DMO superior a $-2,5 T$, a que nos referiremos después.

Ya hemos comentado que actualmente (22) la OMS propugna la medición de la DMO en cuello de fémur, mientras que la ISCD acepta otras regiones de la cadera (cadera total) y la columna. En caso de realizar la medición en una única localización, desde luego es preferible la cadera a la columna lumbar, en razón de que los cambios artrósicos producidos en ésta con la edad artefactan los resultados. La columna, en cambio, es el mejor lugar para realizar los controles evolutivos. En su publicación del 2008, la OMS recomienda, además, utilizar como población de referencia juvenil la del estudio NHANES III, de la que se dispone de los datos de DMO en cuello de fémur, pero no en columna (22, 23). Las guías británicas se adhieren a esta postura (34).

De lo anterior se deduce que el diagnóstico de osteoporosis no debe basarse en mediciones de la DMO periféricas (muñeca, calcáneo o falange). No obstante, la NOF (24) acepta que, en caso de no poderse realizar mediciones en columna ni en cadera, se recurra a la muñeca. No deben tampoco utilizarse con carácter diagnóstico los ultrasonidos.

Hemos señalado antes que el criterio formulado por la OMS para el diagnóstico de osteoporosis se estableció únicamente para mujeres blancas postmenopáusicas y que la propia OMS ha recomendado después el mismo criterio para los varones de más de 50 años (valores de DMO inferiores a $-2,5 T$ respecto a la media juvenil femenina), aunque otras instituciones prefieren utilizar como

referencia la media juvenil masculina. También para las mujeres de raza negra se recomienda ahora como referencia la media juvenil de las mujeres blancas. Respecto a las mujeres premenopáusicas, los varones de menos de 50 años, y los niños, la ISCD aconseja la utilización no del índice T, sino del Z, o número de desviaciones estándar que un valor se aleja de la media de las personas de la misma edad. En estos casos, valores de dicho índice inferiores a -2 deben ser calificados de "menores de los esperados", aconsejándose realizar los estudios pertinentes para encontrar la razón (básicamente, un despistaje de forma secundarias de osteoporosis).

Una limitación de la definición de la OMS es que la osteoporosis no es la única enfermedad que determina valores bajos de DMO. La osteomalacia lo hace también, por lo que el criterio de la OMS sólo es aplicable tras descartar esta enfermedad (lo cual, en principio, es sencillo, porque en ella la fosfatasa alcalina está elevada, y el calcio y el fosfato tienden a estar disminuidos).

CRITERIO CLÍNICO

La existencia de una fractura osteoporótica, independientemente de la DMO con que curse, es por definición un claro índice de existencia de la enfermedad. En consecuencia, junto al criterio densitométrico se acepta también un criterio diagnóstico de carácter clínico: la existencia de fractura osteoporótica. Para aceptar que una fractura es efectivamente osteoporótica, tiene que ser desproporcionada al traumatismo que la ha producido ("fractura por fragilidad") y no poder ser atribuida a otra causa (ej. metástasis). Como arquetipo de traumatismo inadecuado para producir una fractura se describe la caída desde la postura de bipedestación, con los pies a la altura del suelo. La existencia de procesos determinantes de fractura por fragilidad ajenos a la osteoporosis suele ser fácil de descartar con un simple estudio radiológico (lisis tumorales, etc). Otros factores que facilitan la valoración de una fractura como osteoporótica son el hecho de que coexistan factores de riesgo (vejez, sexo femenino, tratamiento esteroideo...) y el de que la fractura se haya desarrollado en uno de los huesos que típicamente se fracturan en ella. No se consideran fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras que se sitúan en T4 o por encima de ella, las producidas en cualquier vértebra en lugares distintos del cuerpo vertebral, las de los huesos de la cara, las de los huesos de las manos y de los pies, las del codo y, según algunos autores, aunque no todos, las del tobillo. Por otra parte, y en términos generales, ninguna fractura estrictamente diafisaria puede considerarse típicamente osteoporótica. Las disminuciones de altura de los cuerpos vertebrales suelen calificarse de fractura cuando alcanzan el 20-25%. La disminución

de la altura de la parte anterior (vértebra en cuña) o media (vértebra en pez o en diábolo) se valora con respecto a la parte posterior, que se afecta con menos frecuencia. Cuando también está disminuida la altura posterior se toma como punto de referencia la parte posterior de una vértebra vecina.

CRITERIO RADIOLÓGICO

La disminución de masa ósea determina una mayor radiotransparencia, que con frecuencia se ha pretendido utilizar como criterio diagnóstico. Sin embargo, dicho criterio tiene una sensibilidad muy baja (se necesitan disminuciones de la densidad ósea del orden del 30% para poder apreciarlas radiológicamente), e influyen en él las técnicas de obtención de la placa. La consecuencia es que los valores predictivos son insuficientes para su utilización clínica. No obstante estos comentarios, existen situaciones en que la modificación en la radiodensidad es tan intensa que, particularmente si se acompaña de algunas alteraciones morfológicas más objetivas (cortical muy delgada, platillos vertebrales quebrados) permite sospechar fuertemente la existencia de osteoporosis.

CUÁNDO DEBE EFECTUARSE UN ESTUDIO DENSITOMÉTRICO

Tanto razones de disponibilidad como de eficacia (baja sensibilidad), desaconsejan el uso generalizado de la densitometría, que debe reservarse para aquellas personas con mayores posibilidades de desarrollar fracturas: en definitiva, las personas con factores de riesgo. No se ha establecido oficialmente ningún criterio sencillo para indicar a qué personas concretas se les debe realizar este estudio. Diversos autores e instituciones han señalado listas más o menos largas de factores de riesgo, difíciles de utilizar en el día a día. Los factores de riesgo en que puede basarse la realización de una densitometría deben presentar una fuerte asociación con el desarrollo de fracturas. Una lista que nos parece adecuada se ofrece en la **Tabla 3**. Aunque puede parecer de manejo difícil, no lo es tanto, ya que los factores que se recogen en ella son de dos tipos: los que son propios del ejercicio de la medicina especializada, y los que no. El conocimiento de los primeros es incumbencia del especialista correspondiente (enfermos trasplantados, tumorales, con malabsorción, etc.). Los que deben ser de conocimiento general son pocos y fáciles de obtener al realizar una historia estándar: menopausia precoz, tratamiento prolongado con corticoides y antecedente familiar de fractura osteoporótica. Es discutible si debe añadirse la edad (más de 65 años en la mujer y de 70 en el hombre). Las perso-

Tabla 3

Factores de riesgo que recomiendan la realización de una densitometría

1. Tratamientos

- 1.1. Corticoides mantenidos más de seis meses a la dosis de 7,5 mg de prednisona (*)
- 1.2. Bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de mama o de próstata (**)
- 1.3. Tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados (**)

2. Enfermedades (**)

- 2.1. Endocrinológicas
 - 2.1.1. Hipogonadismo
 - 2.1.2. Hiperparatiroidismo
- 2.2. Digestivas
 - 2.2.1. Malabsorción
 - 2.2.2. Cirrosis biliar primaria
- 2.3. Inflamatorias (artritis reumatoide)

3. Otros factores de riesgo

- 3.1. Antecedente familiar de fractura osteoporótica (*)
- 3.2. Antecedente personal de menopausia precoz (*)
- 3.3. ¿Edad > 65 años en las mujeres y 70 en los hombres? (*)
- 3.4. Fractura previa para seguimiento (***)

(*) Aplicables en el ejercicio médico en general.

(**) Propios de la medicina especializada.

(***) Con una fractura previa puede instaurarse tratamiento directamente, sin densitometría previa, pero ésta es recomendable para controlar la respuesta terapéutica.

nas con fractura previa pueden ser tratadas sin realizar una densitometría, aunque sea preferible hacerla para controlar la evolución de la enfermedad.

En algunos lugares, como el Reino Unido, se está preconizando para tomar la decisión de cuándo realizar una densitometría el uso del índice FRAX, comentado más arriba. El índice FRAX se diseñó en realidad para decidir cuándo debe instaurarse el tratamiento y, como ya se señaló, puede determinarse incluyendo o no la DMO. La razón de que exista esta segunda posibilidad es la de ayudar a tomar decisiones a los médicos que no disponen de densitómetro. Sin embargo, en algunos lugares (el referido Reino Unido) consideran que, si al aplicar el índice FRAX sin incluir la DMO, el riesgo resultante presenta un valor intermedio con el que es difícil tomar la decisión terapéutica, debe realizarse una densitometría que facilite dicha decisión. Estos criterios varían con la edad, lo que hace que su uso resulte muy engorroso, salvo que se disponga de una herramienta informática que los tenga incorporados. Este es el caso de la página web del FRAX británico, que no sólo proporciona el valor de dicho índice, si-

no la postura que de acuerdo con él debe tomarse. Aunque la epidemiología de la osteoporosis en el Reino Unido no es superponible a la española, en algunos casos puede ser de utilidad recurrir al FRAX británico con esta finalidad. De la posible aplicación terapéutica del FRAX en España hablaremos más adelante.

VALORACIÓN DEL ENFERMO OSTEOPORÓTICO. PROTOCOLO DE ESTUDIO

En todos los enfermos con osteoporosis es conveniente realizar una serie de estudios con una triple finalidad: a) descartar enfermedades distintas de la osteoporosis que se manifiestan de forma similar (esto es, con DMO baja o con fracturas); b) distinguir las formas primarias y secundarias de la enfermedad; c) conocer la intensidad del proceso.

a) Descartar enfermedades distintas de la osteoporosis que se manifiestan de forma similar. Cuando el diagnóstico de osteoporosis se sospecha en función de un valor bajo de DMO, debe descartarse la posibilidad (en general remota) de una osteomalacia, a lo que ayuda la normalidad de la calcemia, la fosfatemia y la fosfatasa alcalina. Cuando se sospecha en función de la existencia de una fractura, debe descartarse que ésta tenga un origen de otra naturaleza (v. gr., metastático). La falta de antecedentes y la normalidad analítica ayudan a ello.

b) Distinguir las formas primarias y secundarias de la enfermedad. Una vez aceptado el diagnóstico de osteoporosis, debe decidirse si se trata de una forma primaria o secundaria de la enfermedad (**Figura 10**). Para

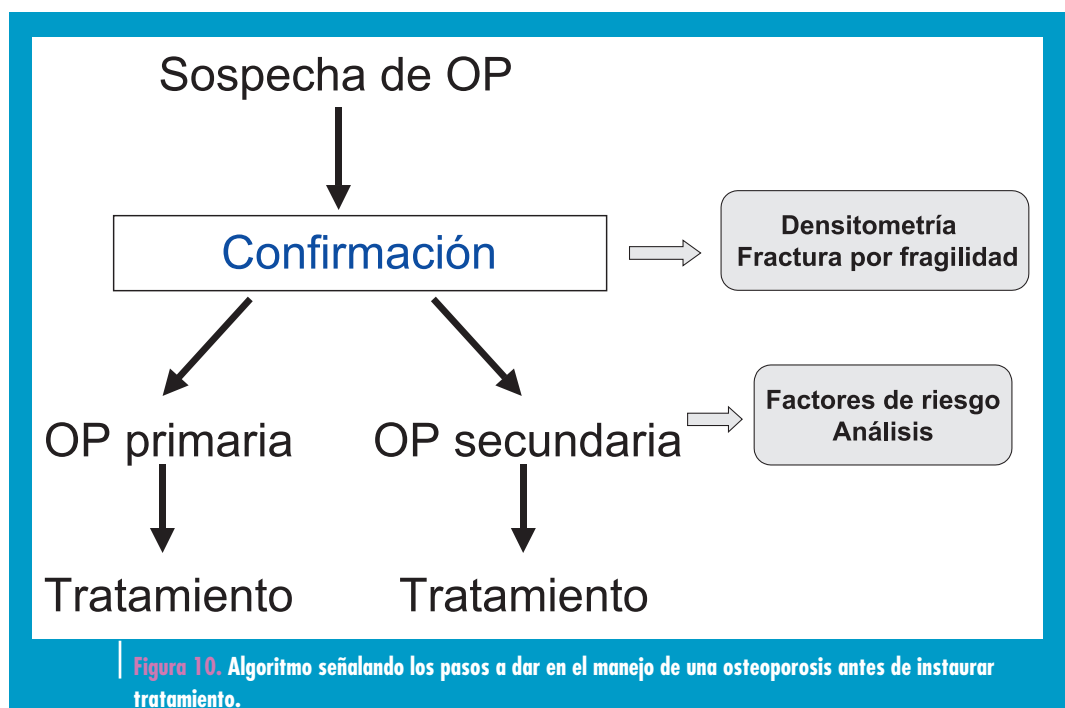


Figura 10. Algoritmo señalando los pasos a dar en el manejo de una osteoporosis antes de instaurar tratamiento.

ello hay que realizar toda una serie de pruebas sobre cuyo alcance no todos los autores están de acuerdo. Desde luego, debe incluir los análisis rutinarios (hemograma, VSG, bioquímica elemental, con calcio sérico y fosfatasa alcalina), que, como ya se dijo, deben ser normales. Una anemia y una VSG elevadas pueden sugerir un mieloma o un proceso tumoral metastásico. Una hipercalcemia puede sugerirlos también, pero puede deberse además a un hiperparatiroidismo primario. La fosfatasa alcalina puede estar alta en estos dos mismos procesos, así como en la osteomalacia. Es útil conocer la cifra de creatinina antes de comenzar el tratamiento. Modificaciones en la calcemia pueden condicionar la elección terapéutica (no debe darse PTH si es alta o zoledronato si es baja). Dos pruebas claramente aconsejables son una TSH, para descartar un hipertiroidismo, y un proteinograma para descartar un mieloma. Debe solicitarse una calciuria de 24 h y un cociente calcio/creatinina en orina (preferiblemente de muestras de dos días, dada su variabilidad). Cifras bajas indican falta de aporte de calcio o malabsorción del mismo (tal vez por falta de vitamina D). Una cifra alta debe hacer pensar en una hipercalciuria idiopática, que se asocia a osteoporosis con frecuencia.

Es discutible si debe pedirse PTH y vitamina D de forma rutinaria, aunque en cualquier caso ayudan a manejar la enfermedad, particularmente la segunda (la concentración de 25OHD debe ser preferiblemente superior a 30 ng/ml.). Una PTH alta sugiere falta de vitamina D, y más raramente hiperparatiroidismo normocalcémico. También puede deberse a insuficiencia renal, pero ésta debería haberse detectado ya en el estudio bioquímico. También es discutible la necesidad de determinar los marcadores de la remodelación.

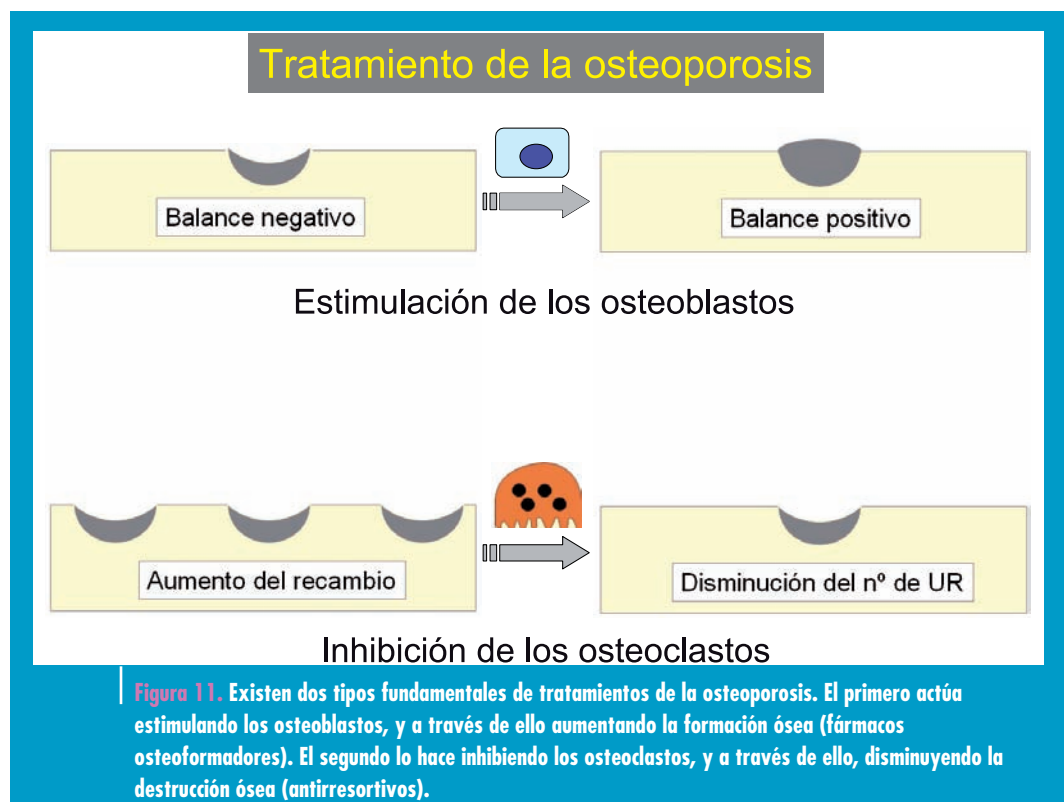
Suele decirse que cuando la DMO es inferior a $-2 Z$ las probabilidades de que la osteoporosis sea secundaria son mayores, y el estudio debería extenderse a la valoración inmunológica de una celiaquía. En su caso, particularmente si el enfermo es obeso y relativamente joven, merece la pena solicitar una determinación de cortisol urinario para descartar un síndrome de Cushing.

C) Conocer la intensidad del proceso. Para conocer la intensidad del trastorno es prudente, si el enfermo no contaba con ella realizar una densitometría, y, de nuevo si no se disponía ya de ellas, unas radiografías de columna torácica y lumbar, por la frecuencia con que se detectan fracturas asintomáticas. Debe recordarse que la presencia de una fractura es un importante factor de riesgo de fractura futura (se considera que supone un aumento de riesgo de 2-5 veces, dependiendo del tipo de fractura).

Tratamiento

Puesto que la osteoporosis se debe a una pérdida de masa ósea que determina una alteración estructural, su tratamiento debería consistir en restablecer la masa ósea juvenil con hueso de estructura normal. La masa ósea perdida en el momento en que aparecen las fracturas es del orden del 25-30%, por lo que es ésta la cifra en que aproximadamente debería incrementarse la masa ósea. En ausencia de tratamiento osteoformador, al menos debe intentarse evitar que las pérdidas óseas continúen o, en último caso, debe intentarse que disminuyan (**Figura 11**).

A este último tipo de tratamiento corresponden los fármacos de que hemos dispuesto hasta hace poco. Actúan inhibiendo los osteoclastos, con lo que se activan menos unidades de remodelación, y por lo tanto existen menos lugares en los que, por encontrarse las unidades en balance negativo, se pierde hueso. Se les denomina "antirresortivos". Cuando se administran, se observa (**Figura 12**) durante uno o dos años un ligero aumento de DMO, del orden del 3-5% (36-40). Posteriormente la DMO puede evolucionar de distinta manera. En general se reanudan las pérdidas, aunque de forma más lenta, por ser menor el número de unidades de remodelación. Pero si el tratamiento consigue corregir el balance



Evolución de la masa ósea tras la administración de antirresortivos

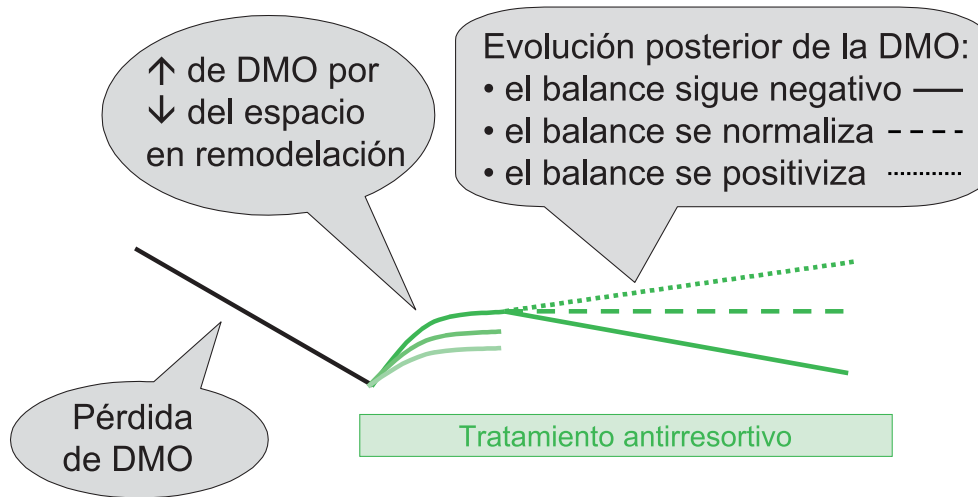


Figura 12. La osteoporosis, dejada a su evolución espontánea, supone una pérdida progresiva de hueso. Cuando se interviene administrando un fármaco antirresortivo, se produce un aumento inicial de masa ósea, por disminuir el número de unidades de remodelación activas, y por tanto el espacio en remodelación. El grado de ganancia varía de unos fármacos a otros, lo que se representa en la figura por las tres curvas de distintos colores. Una vez estabilizado el número de unidades de remodelación activas, las pérdidas pueden reanudarse o no, dependiendo de si el fármaco también modifica el balance óseo.

negativo, la DMO puede estabilizarse o incluso aumentar ligeramente. En los últimos años se han introducido en el mercado fármacos osteoformadores. Inducen un aumento de DMO del orden del 10% o más a los dos años (41), tiempo máximo en que está permitido su uso.

El efecto de los fármacos antirresortivos y osteoformadores sobre el metabolismo óseo se traduce no sólo en modificaciones de la DMO, sino también de los "marcadores del recambio óseo", cuya concentración en sangre o eliminación urinaria proporcionan una idea de la intensidad con que se están llevando a cabo la formación y la destrucción óseas (marcadores de formación y de resorción, respectivamente). Los fármacos antirresortivos disminuyen ambos, ya que inhiben el recambio óseo. Los osteoformadores (PTH) los aumentan, lo que es expresión de un incremento del recambio. Este incremento del recambio no es nocivo, a diferencia del que tiene lugar tras la menopausia, porque dichos fármacos dan lugar a un balance positivo de las unidades de remodelación.

Aunque las modificaciones de la DMO y de los marcadores del recambio proporcionan una idea del efecto de los fármacos antiosteoporóticos, su eficacia clínica se valora a través de la reducción que determinan en la incidencia de fracturas. Los otros dos parámetros (DMO y marcadores) se consideran simple-

mente variables subrogadas que pueden tener interés ocasionalmente (en estudios de no inferioridad, por ejemplo). No todas las fracturas responden de la misma forma al tratamiento, y por ello se distingue el efecto sobre las fracturas vertebrales y el efecto sobre las no vertebrales. Dentro de estas últimas, por su especial morbimortalidad, con frecuencia se considera por separado el efecto sobre la fractura de cadera. La eficacia en la disminución de fracturas debe estudiarse en ensayos clínicos rigurosamente diseñados.

De todos modos, la información aportada por este tipo de estudios tiene sus limitaciones. La más notable, para lo que ahora nos interesa, es que los ensayos clínicos no permiten comparar los resultados obtenidos para fármacos diferentes en ensayos diferentes. La razón es que las características de los pacientes estudiados y las circunstancias en que se ha llevado a cabo los ensayos son necesariamente distintas. Este hecho dificulta la elección del fármaco que debemos utilizar en un paciente concreto. En sentido estricto, el único aspecto en que podemos comparar la eficacia de dos fármacos se refiere al tipo o tipos de fractura cuya incidencia disminuyen (por ejemplo, fracturas vertebrales y no vertebrales, o vertebrales solamente), y no a la intensidad con que lo hacen. Ello no obstante, en la práctica tendemos a aceptar, con una base pragmática, que si los resultados de un fármaco son consistentemente (esto es, tras realizar diversos ensayos clínicos en distintas condiciones) superiores a los de otro, probablemente podamos aceptar su mayor eficacia.

Al margen de la eficacia, en la elección de un fármaco deben ser tenidos en cuenta también otros factores. Cabe mencionar a este respecto el precio, la comodidad de administración, y los efectos secundarios, tanto perjudiciales como beneficiosos. Estos últimos aspectos, la comodidad de administración y la tolerancia, son fundamentales en la determinación de la adherencia al tratamiento con el fármaco, cuya importancia no necesita ser subrayada.

Los fármacos antirresortivos y osteoformadores de que disponemos se recogen en la **Tabla 4**. En un tercer apartado figura un fármaco del que se ha dicho que actúa por ambos mecanismos, aunque este hecho no está plenamente demostrado. La tabla no recoge un potente agente antirresortivo que actúa antagonizando el RANKL, por estar aún pendiente de ser comercializado, aunque su uso ya ha sido aprobado por las agencias reguladoras (denosumab).

ESTRÓGENOS

1. Mecanismo de acción. Actúan sobre las células óseas en parte directamente (disminuyendo el cociente RANKL/OPG en los osteoblastos) y en parte indirectamente (disminuyendo la producción de citocinas destructoras de hueso).

Tabla 4

Fármacos efectivos en el tratamiento de la osteoporosis

1. Fármacos antirresortivos

- 1.1. Antirresortivos
 - 1.1.1. Bisfosfonatos
 - a) No nitrogenados. Etidronato
 - b) Nitrogenados. Alendronato
Risedronato
Ibandronato
Zoledronato
 - 1.1.2. Relacionados con las hormonas sexuales
 - a) Estrógenos (Terapia hormonal sustitutiva)
 - b) SERM. Raloxifeno
 - c) Tibolona
 - 1.1.3. Calcitonina

2. Osteoformadores

- 2.1. PTH. PTH 1-34 (teriparatida)
PTH 1-84

3. De mecanismo desconocido

- 3.1. Ranelato de estroncio

2. Eficacia. El estudio *Women's Health Initiative (WHI)* (42,43) demostró que la terapia hormonal sustitutiva (THS, estrógenos más gestágenos) disminuye las fracturas osteoporóticas en conjunto (RR 0,76 [0,69-0,83]), las vertebrales (RR 0,65 [0,46-0,92]) y las de cadera (RR 0,67 [0,47-0,96]). No se estudiaron las fracturas no vertebrales como grupo.

3. Otros aspectos. El estudio WHI (42,43) ha dejado demostrado que los efectos perjudiciales de los estrógenos superan los beneficiosos, por lo que hoy no se aconseja su uso más que la postmenopausia inmediata, y durante no más de cinco años. Salvo que la paciente a la que se administran los estrógenos haya sufrido una histerectomía, deben asociarse a ellos gestágenos, para evitar el cáncer de endometrio (THS).

RALOXIFENO

1. Mecanismo de acción. Pertenece al grupo de fármacos conocidos como moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM). Actúan, como indica su nombre, sobre el receptor de los mismos, manteniendo algunos de sus efectos favorables (inhibición de la resorción ósea) y evitando otros desfavorables (cáncer de mama) (39).

2. Eficacia. El estudio MORE ha demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales (39) (RR 0,7 [0,5-0,8]), pero no en la de las no vertebrales.

3. Otros aspectos. Se administra por vía oral diariamente, a cualquier hora del día, y sin tener que guardar ninguna relación especial con las comidas. La dosis es de 60 mg/día. Aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso en unas 2,5 veces, y puede producir sofocos. Un importante aspecto positivo es que disminuye la incidencia de cáncer de mama hormonodependiente.

TIBOLONA

1. Mecanismo de acción. La tibolona es un esteroide sintético que tiene propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas.

2. Eficacia. Con el ensayo LIFT ha demostrado que disminuye las fracturas vertebrales (RH 0,57 [0,42-0,78]) y las no vertebrales (RH 0,74 [0,58-0,93]) (44).

3. Otros aspectos. El mismo ensayo ha mostrado un aumento de la incidencia de ictus (HR 2,19 [1,14-4,23]) que desaconseja su uso. Se administra por vía oral diariamente.

CALCITONINA

1. Mecanismo de acción. La calcitonina actúa sobre los osteoclastos a través de receptores específicos, inhibiendo su capacidad resortiva.

2. Eficacia. A partir de los datos del ensayo PROOF (40) se considera que disminuye la fractura vertebral (RR 0,67 [0,47-0,97]), pero no la no vertebral.

3. Otros aspectos. Se administra en spray nasal a la dosis de 200 U/día. La tolerancia es buena, aunque con posibles molestias nasales.

BISFOSFONATOS (BPN)

1. Mecanismo de acción. Los BPN son análogos del pirofosfato (inhibidor natural de la mineralización) que han sustituido el grupo P-O-P por otro P-C-P. Tienen una gran afinidad por la hidroxapatita (tras su acceso al organismo, alrededor de un 50% se deposita en el hueso, eliminándose el resto por orina sin modificar). Inhiben la resorción osteoclástica por diferentes mecanismos, según su naturaleza (**Tabla 3**). Los BPN nitrogenados (aminobisfosfonatos) interfieren la producción de grupos isoprenoides en la vía del mevalonato, con lo que no puede llevarse a cabo la prenilación de diferentes proteínas, lo que alte-

ra profundamente la función del osteoclasto. Los BPN no nitrogenados dan lugar a análogos inactivos del ATP.

2. Eficacia

Etidronato. Sólo se dispone respecto a él de estudios pequeños. Un metanálisis (45) concluyó que es eficaz en la reducción de las fracturas vertebrales, pero no en la de las no vertebrales. Hoy apenas se utiliza.

Alendronato. Los ensayos FIT I y FIT II han demostrado su eficacia en la fractura vertebral (RR 0,53 [0,41-0,68] y 0,56 [0,39-0,80] respectivamente) (36, 46) y en la no vertebral (RR para conjunto de ambos ensayos, 0,64 [0,51-0,80]) (47). En el FIT I (36) se comprobó además la eficacia del alendronato en la disminución de la incidencia de fractura de cadera (RR 0,49 [0,23-0,99]).

Risedronato. Su eficacia en las fracturas vertebrales se comprobó en los ensayos VERT norteamericano (RR 0,59 [0,42-0,82]) [37] y VERT multinacional (RR 0,51 [0,36-0,73] [37]), y su eficacia en la no vertebral, en el VERT- norteamericano [48] (RR 0,61 [0,39-0,94]). La eficacia sobre la fractura de cadera se comprobó en el estudio HIP (RR 0,7 [0,6-0,9]) (49).

Ibandronato. El estudio BONE (50) demostró su eficacia en la fractura vertebral (RR 0,38 [0,25-0,59]). No se observó una disminución significativa de la fractura no vertebral. Un análisis post hoc en mujeres con DMO en cadera inferior a -3 T mostró una reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales del 69%. Un reciente metanálisis, con la peculiaridad metodológica de que la mayor parte de las fracturas fueron recogidas como efectos adversos, ha demostrado que los pacientes tratados con las dosis aconsejadas tienen menos fracturas no vertebrales que los tratados con dosis menores (51).

Zoledronato. En el ensayo pivotal del estudio HORIZON (38) quedó demostrada su eficacia en la fractura vertebral (RR 0,30 [0,24-0,38]), la no vertebral (RR 0,75 [0,64-0,87]) y la de cadera (RR 0,59 [0,42-0,83]).

3. Otros aspectos. Los BPN administrados por vía oral se absorben mal (alrededor del 1% de la cantidad administrada). De ahí que deban tomarse en ayunas, y sin ingerir alimentos después, durante un cierto periodo de tiempo. El alendronato y el risedronato se administran por vía oral, a las dosis de 70 y 35 mg semanales respectivamente, media hora antes de desayunar (además, existe una formulación con 75 mg. por comprimido que permite administrar el risedronato dos días consecutivos una vez al mes). El ibandronato se administra a la dosis de 150 mg. mensuales por vía oral en una única toma, y la de 3 mg trimestrales por vía intravenosa. Cuando se administra por vía oral debe tomarse una hora antes del desayuno. El zoledronato se administra a la dosis de 5 mg. por vía intravenosa, una vez al año; debe comprobarse previamente que no hay hipocalcemia, déficit de vitamina D ni insuficiencia renal.

Los BPN en general se toleran bien, con algunos efectos secundarios ca-

racterísticos (52). Uno, primero, es la irritación del tracto digestivo superior que pueden determinar los BPN administrados por vía oral, tendiendo a producir esofagitis y úlcera de esófago. La existencia de reflujo facilita su aparición, por volver al esófago el contenido gástrico con el fármaco; de ahí que se aconseje no adoptar el decúbito durante la media hora siguiente. El segundo efecto secundario es más propio de los BPN administrados por vía intravenosa, y consiste en un cuadro seudogripal, con dolor muscular, cefalea y tal vez fiebre los días siguientes a la administración del fármaco, que puede darse en un 15% de los enfermos. Se suele controlar bien con analgésicos-antipiréticos, y habitualmente sólo se desarrolla las primeras veces que se administra el fármaco. Con los BPN administrados por vía intravenosa a altas dosis en pacientes con procesos malignos, se ha descrito un fenómeno de naturaleza no muy bien conocida, denominado "osteonecrosis de mandíbula" (53). En personas tratadas con BPN orales por osteoporosis es excepcional (se calcula una incidencia de un caso por cada 104 ó 105 pacientes tratados). Se ha sugerido también la posibilidad de que los BPN faciliten el desarrollo de fibrilación auricular, aunque los análisis realizados al respecto no permiten extraer conclusiones definitivas (54). Recientemente se ha señalado que los bisfosfonatos pueden determinar en algunas ocasiones un cuadro de dolor esquelético difuso. Por otra parte, sigue sin establecerse con claridad la posibilidad de que los BPN puedan dar lugar a un cuadro de "hueso congelado". En los últimos años se ha relacionado con él el desarrollo de fractura diafisaria subtrocantérea, pero de momento no se dispone de pruebas suficientes para considerarla una complicación del tratamiento con BPN. En cualquier caso, se trataría de una complicación muy infrecuente.

Como efecto beneficioso colateral, para el zoledronato se ha descrito una disminución de la mortalidad global del 28% (55). Este efecto podría darse también, aunque tal vez en menor medida, con otros BPN (e incluso con otros tratamientos antiosteoporóticos) (56).

PTH

1. Mecanismo de acción. La PTH administrada de forma intermitente (una inyección diaria) estimula la formación ósea por mecanismos complejos y no totalmente conocidos.

2. Eficacia. Se han comercializado dos formas de PTH: el fragmento aminoterminal 1-34 (teriparatida) y la molécula completa, 1-84.

PTH 1-34. El *Fracture Prevention Trial* (41) ha demostrado la eficacia de la PTH 1-34 en las fracturas vertebrales (0,35 [0,22-0,55]) y no vertebrales (0,7 [0,25-0,88]). No permitió estudiar el efecto sobre la fractura de cadera.

PTH 1-84. El ensayo TOP (57) ha demostrado la eficacia de la PTH 1-84 en la fractura vertebral (0,42 [0,24-0,72], pero no en la no vertebral.

3. Otros aspectos. Ambas formas de PTH se administran diariamente por vía subcutánea. La dosis es de 20 mg para la PTH 1-34 y de 100 mg para la PTH 1-84. Se administran durante dos años. La tolerancia es buena. Su principal efecto colateral es el desarrollo de hipercalcemia, por lo que se aconseja vigilar la concentración sérica de calcio al cabo del primer mes de tratamiento; el fabricante de la 1-84 recomienda vigilarla incluso hasta el sexto mes. Por la misma razón, no debe utilizarse cuando hay hipercalcemia, y en caso de litiasis hipercalciúrica debe emplearse con precaución. En el animal de experimentación se ha descrito el desarrollo de sarcomas óseos. Aunque este efecto no se ha comprobado en el hombre, este hecho ha llevado a recomendar que el fármaco no se utilice en personas con enfermedad de Paget o metástasis óseas ni se administre más tiempo del mencionado (de todos modos, la ganancia de masa ósea pasado el mismo ya es pequeña). Tampoco debe utilizarse en casos de elevación de la fosfatas alcalina de origen desconocido. Al finalizar la administración de la PTH debe recurrirse a un fármaco antirresortivo que preserve la masa ósea conseguida. Un interesante efecto beneficioso determinado por la teriparatida es una disminución de las manifestaciones dolorosas al cabo de pocos meses de su uso.

RANELATO DE ESTRONCIO

1. Mecanismo de acción. Estudios experimentales indican que puede estimular la formación ósea e inhibir su resorción. Los datos analíticos son compatibles con esta idea, pero señalan efectos de poca intensidad, por lo que se valora la posibilidad de que actúe por algún otro mecanismo no aclarado.

2. Eficacia. Los estudios SOTI y TROPOS han demostrado la eficacia del estroncio en la prevención de la fractura vertebral (0,59 [0,48-0,73] y 0,61 [0,51-0,73] respectivamente) (58,59). El TROPOS lo ha hecho también en la de la fractura no vertebral (RR 0,84 [0,702-0,995]) (57). En un análisis post hoc se observó una disminución de la fractura de cadera en pacientes de más de 74 años y DMO en cuello femoral inferior a -3T (RR 0,64 [0,412-0,997]) (57).

3. Otros aspectos. Se administra diariamente por vía oral a la dosis de 2 g, 2 h. después de cenar, sin ingerir ningún otro alimento hasta la mañana siguiente. No determina efectos secundarios de importancia, aunque se ha sugerido (pero no demostrado) que puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso en una proporción similar a la de los estrógenos. Un aspecto de este fármaco que es importante conocer es que aproximadamente un 50% del au-

mento de DMO que determina es espurio, ya que se debe a que el estroncio absorbe más radiación que el calcio.

ELECCIÓN DEL FÁRMACO

La elección del fármaco a utilizar depende en primer lugar de su eficacia, y en segundo lugar de los demás aspectos comentados (precio, comodidad de administración, efectos adversos, existencia de posibles efectos beneficiosos). En principio, debe preferirse un fármaco que disminuya tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales a otro que sólo disminuya las primeras. En líneas generales, los fármacos de elección son los bisfosfonatos. Todos los aspectos antes señalados deben sopesarse en conjunto y comentarse con el enfermo. Un preparado genérico es más barato, pero tal vez un fármaco de administración más espaciada aumente la adherencia. Un paciente concreto puede preferir la administración anual, aunque sea intravenosa, y otro sentirse más cómodo con la vía oral.

En los pacientes con riesgo elevado de fractura (por ejemplo, un paciente con dos fracturas previas, que vienen a suponer un aumento de riesgo de fractura subsiguiente de diez veces) puede ser aconsejable empezar por un fármaco osteoformador, continuando con uno antirresortivo (bisfosfonatos).

Si un fármaco no es tolerado, debe elegirse otro, para lo que se tendrá en cuenta el motivo de la intolerancia. Así, si un paciente tratado con un BPN presenta molestias digestivas, debe administrarse un fármaco de otra naturaleza, o pasar a la vía intravenosa.

En ocasiones nos encontraremos ante un enfermo en el que consideraremos que el fármaco no está siendo eficaz. Aunque en rigor la falta de eficacia es imposible de asegurar (60), el médico puede preferir cambiar de tratamiento si el paciente presenta nuevas fracturas (al menos dos, y tras haber recibido el fármaco por un periodo de un año) o una disminución mantenida de la masa ósea. No está establecida la pauta que debe seguirse, pero parece razonable que si el paciente está con calcitonina o raloxifeno se pase a un BPN, y si está con un BPN, se pase a PTH. Si el paciente está con un BPN oral y rechaza la PTH, podría probarse el zoledronato.

En la osteoporosis masculina los fármacos de elección son los bisfosfonatos y, en su caso, la PTH.

CRITERIOS PARA LA INSTAURACIÓN DE TRATAMIENTO

Se acepta tratar a todos los pacientes diagnosticados de osteoporosis, bien por tener una DMO inferior a -2,5 T, bien por presentar una fractura por

fragilidad (aunque esto último podría ser discutido en el caso de la fractura de antebrazo, cuyo valor como factor de riesgo de fracturas posteriores es menor que en las fracturas de otras localizaciones).

No existen, por tanto, problemas respecto a cuando debe instaurarse tratamiento en pacientes con osteoporosis. El problema lo plantea la indicación terapéutica en las personas con osteopenia. En ellas debe tenerse en cuenta que la instauración de tratamiento, de acuerdo con datos del FIT, disminuye el riesgo absoluto de fractura en una proporción muy baja, de forma que el NNT es muy alto (224 para la fractura vertebral clínica). Ello hace que los valores de NNT y de NNH (número necesario para hacer daño) sean similares (de hecho algo inferior el segundo: 204), por lo que no compensa instaurar tratamiento (R Lidsay, comunicación en el Congreso ASBMR de 2008; accesible en <http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc?c=10169&cn=asbmr&s=20406&&m=1&e=10449&br=80&audio=false>). En consecuencia, sólo deben tratarse personas seleccionadas por presentar un riesgo absoluto de fractura elevado, en las que el NNT es menor.

La dificultad estriba en definir ese "riesgo elevado" que justifica el tratamiento en las personas con osteopenia. Los autores americanos preconizan valorar dicho riesgo mediante la utilización del índice FRAX, al que ya nos hemos referido (22, 61-68). El índice FRAX está disponible libremente en Internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) (Figura 13). Introduciendo los datos correspondientes a una serie de factores de riesgo (comentados en el apartado de Epide-

Factores de riesgo de fractura osteoporótica

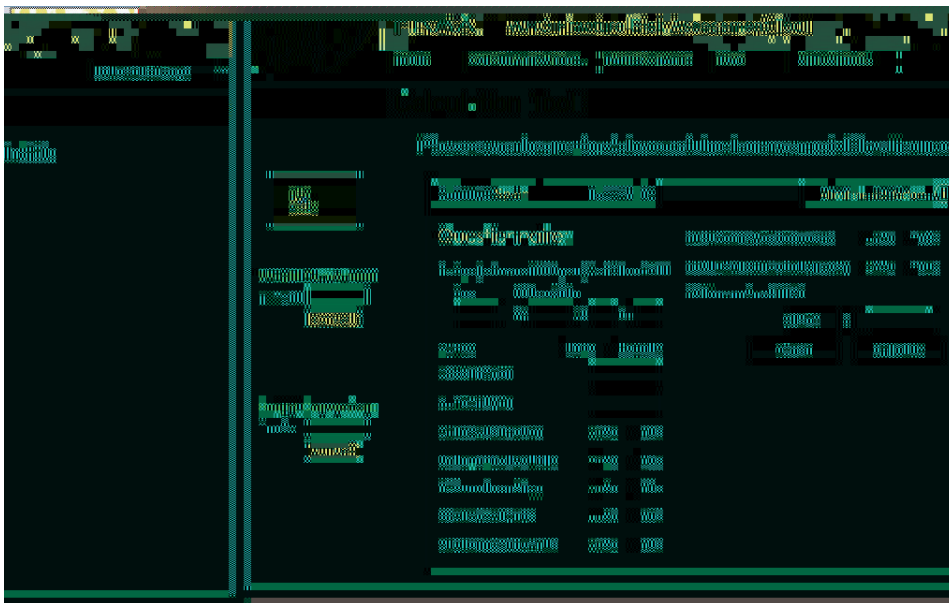


Figura 13. Página del índice FRAX que proporciona los riesgos absolutos de fractura con base en datos epidemiológicos españoles.

miología), proporciona el riesgo absoluto a diez años de fractura osteoporótica principal y de fractura de cadera. Puede utilizarse introduciendo o no el valor de la DMO en el cuello femoral, ya que se pretende que pueda ser usado por los médicos que no dispongan de densitometría. Las guías americanas (NOF) aconsejan instaurar tratamiento en las personas con osteopenia si el riesgo de fractura principal alcanza el 20%, y el de riesgo de cadera el 3% (dichos criterios han sido establecidos para la población estadounidense, pero no son útiles para otras poblaciones de características epidemiológicas diferentes, como la española). Es de notar, sin embargo, que estudios recientes destinados a valorar el porcentaje de población estadounidense que debería tratarse de seguir los criterios de la guías americanas, ascienden a un 40% de las mujeres de más de 50 años, un 70% de las de más de 65 y un 90% de las de más de 75 (69, 70), cifras consideradas inasumibles en la práctica por los propios autores americanos. Dado que el elevado valor de estos porcentajes se debe en gran medida a la inclusión de mujeres osteopénicas que cumplen los referidos criterios del FRAX, se considera que dichos criterios deberán ser revisados en el futuro. En definitiva, la forma en que los autores americanos recomiendan actualmente utilizar el FRAX para instaurar tratamiento parece inadecuada. Otra cosa es, en cambio, la utilización de los criterios de las guías británica NOGG, más conservadores, y cuya aplicación resulta en el tratamiento de un 40-45% de las mujeres de más de 75 años (61), cifra mucho más asumible que la sugerida por las guías estadounidenses. Merece la pena comentar, a este respecto, que la herramienta FRAX está diseñada para aplicarse de forma específica en diversos países, en función de sus características epidemiológicas. El FRAX ha sido adaptado también para España. Sin embargo, dicha adaptación ha proporcionado un índice que claramente infravalora las fracturas principales (probablemente en un 100%, es decir, el número de fracturas principales desarrolladas por la población es aproximadamente el doble de las que prevé el FRAX). Seguramente sea correcto en lo que se refiere a las fracturas de cadera (aunque este punto está pendiente de confirmación), por lo que podría utilizarse en este sentido. Sin embargo, ya que la fractura de cadera es propia de personas ancianas, la utilidad de esta aplicación de FRAX en el conjunto de los enfermos es relativa. En caso de que se considere conveniente la utilización del FRAX en nuestro país, en tanto se consigue una adaptación adecuada, y al menos por lo que se refiere a las fracturas principales, podría utilizarse el FRAX del Reino Unido.

En definitiva, para concluir este apartado sobre los criterios de instauración de tratamiento, cabe decir, en primer lugar, que está aconsejado en todas las personas con osteoporosis y, en segundo lugar, que respecto a las personas con osteopenia no disponemos aún de normas claras, siendo recomendable evitar tratarlas salvo que se añadan factores de riesgo de gran peso (por ejemplo, uso mantenido de corticoides).

TIEMPO DE TRATAMIENTO

Dado que hoy por hoy la osteoporosis no es una enfermedad curable, en principio exige tratamiento de por vida. Suele tenerse un cuidado especial con los bisfosfonatos, los fármacos más utilizados, por la amenaza de hueso congelado. Hay un cierto acuerdo en que si la enfermedad no es muy intensa (sin fracturas), se pueden suspender al cabo de cinco años durante otros dos o tres. Sin embargo, si el riesgo de fractura es alto, es preferible mantenerlos.

MEDIDAS GENERALES

Entre las medidas generales a tener en cuenta en el tratamiento de la osteoporosis figura el abandono del tabaco, la ingesta de no más de dos bebidas alcohólicas al día (una en la mujer), y la realización de ejercicio físico (pasear entre media y una hora de tres a cinco días a la semana). Se recomienda además una ingesta de calcio de 1.000-1.200 mg/día y una concentración sérica de 25 OHD de al menos 30 ng/ml. Para calcular si el aporte de calcio está siendo adecuado, puede tenerse en cuenta que una dieta carente de productos lácteos aporta como promedio 300- 400 mg diarios del mismo (según la cantidad de alimento ingerida); un vaso de leche (desnatada o no) unos 200 mg.; y un yogur, entre 125 y 150 mg. Si la leche es reforzada en calcio, un tazón puede llegar a aportar 400 mg. Si la ingesta de calcio es insuficiente, deben administrarse uno o dos comprimidos de 500 mg (en este caso, separados, en diferentes momentos del día, preferiblemente con las comidas; de administrarse uno solo, preferiblemente con la cena). La dosis recomendada de vitamina D es de 800-1000 U/d, u otra más alta a intervalos mayores (por ejemplo, la dosis equivalente cada dos semanas). El aporte adecuado de calcio y vitamina D debe asegurarse siempre que un paciente recibe tratamiento específico para la osteoporosis. Si se sospecha que la absorción de la vitamina D es inadecuada, debe recurrirse a su metabolito activo, el calcitriol. Cuando un paciente tiene hipercalcemia es peligroso aumentar el aporte de calcio y vitamina D. En tal caso, en vez de calcio debe administrarse una tiazida, que retiene calcio en el túbulo renal, y ejerce un efecto positivo sobre la masa ósea. La asociación de tiazida y vitamina D facilita el desarrollo de hipercalcemia, por lo que debe controlarse la cifra de calcio sérico.

La eficacia del calcio y la vitamina D en la osteoporosis se ha discutido durante muchos años, habiendo sido objeto de numerosos estudios. Estos finalmente han cristalizado en diversos metanálisis (71-76), que en conjunto parecen señalar que su administración a la dosis adecuada disminuye el riesgo de fractu-

ras, fundamentalmente de las no vertebrales, en torno a un 15%. El calcio y la vitamina D no parecen efectivos en las personas con un buen aporte de los mismos. Se considera por ello que su efecto beneficioso deriva simplemente de que su administración evita su carencia, la cual, de darse, repercute negativamente sobre el esqueleto favoreciendo el desarrollo de fracturas. En definitiva, constituye lo que podemos calificar como "tratamiento sustitutivo".

OTROS ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Protectores de cadera

En los ancianos propensos a las caídas (particularmente los acogidos en residencias geriátricas) se ha demostrado la eficacia de los protectores de cadera, o dispositivos que se colocan externamente sobre ella para amortiguar el golpe en caso de caída. El principal problema lo constituye la falta de adherencia.

Vertebroplastia

La vertebroplastia (77) consiste en la introducción de una sustancia cementante en el cuerpo de vértebras que han sufrido una fractura. La cifoplastia (77) es un procedimiento similar, en que lo que se introduce en el cuerpo vertebral es un balón que posteriormente se rellena de cemento. Existen dudas respecto a si pueden tener una repercusión negativa sobre los cuerpos vertebrales adyacentes, por sobrecargarlos mecánicamente. Se las ha considerado indicadas en pacientes que sufren una fractura vertebral muy dolorosa, no controlable con analgésicos, de poco tiempo de evolución (básicamente, dentro de los tres primeros meses). Recientemente, sin embargo, han aparecido dos publicaciones que no encuentran diferencias entre los pacientes sometidos a vertebroplastia real y los sometidos a una vertebroplastia simulada, lo que ha puesto esta técnica en entredicho (78,79).

Adherencia a los tratamientos medicamentosos

El cumplimiento terapéutico con los tratamientos medicamentosos de la osteoporosis es bajo, considerándose que al cabo de un año sólo lo sigue aproximadamente el 40-50% de los pacientes. Por otra parte, únicamente una minoría de ellos lo hacen con una adherencia (porcentaje de dosis recibidas en relación a las prescritas) superior al 80%. Debe tenerse en cuenta que la eficacia del fármaco cae notablemente por debajo de este valor de adherencia, y, según algunos trabajos, la pierde totalmente por debajo del 50% (80). Los bisfosfonatos, con el aumento de la duración de los intervalos entre dosis, han intentado favorecer el cumplimiento terapéutico, por lo que inicialmente se elaboraron BPN

orales de administración semanal, y posteriormente de administración mensual. Los preparados intravenosos pueden administrarse con intervalos mayores (cada tres meses o una vez al año). Todavía se están realizando estudios para comprobar que estas medidas efectivamente se traducen en una mejor adherencia. Para las formas intravenosas aún no se dispone de muchos datos. Para las orales si parece haberse comprobado una mejor adherencia con las formas de administración semanal o mensual que con las diarias. Está en estudio si la mensuales superan en este sentido a las semanales (81, 82).

PREVISIONES PARA FUTURO PRÓXIMO

Se investiga intensamente en un número considerable de fármacos que se encuentran ya en fase relativamente avanzada. El capítulo es demasiado amplio

para ser abordado ahora en detalle, pero no queremos dejar de mencionar, por lo novedoso, dos anticuerpos monoclonales, de los cuales uno se comporta como antirresortivo y el otro como osteoformador (**Figura 14**). El primero, denominado denosumab, y al que ya nos hemos referido, se dirige contra el RANKL, y ha mostrado ya una alta eficacia en la disminución de fracturas en ensayos en fase III (un descenso del 70% del riesgo de fractura vertebral, del 20% del riesgo de fractura no vertebral, y del 40% del riesgo de fractura de cadera) (83). El segundo se dirige frente a la esclerostina, molécula que inhibe la actividad osteoblástica (a través el sistema Wnt), de forma que su neutralización libera ésta y por tanto aumenta la formación de hueso.

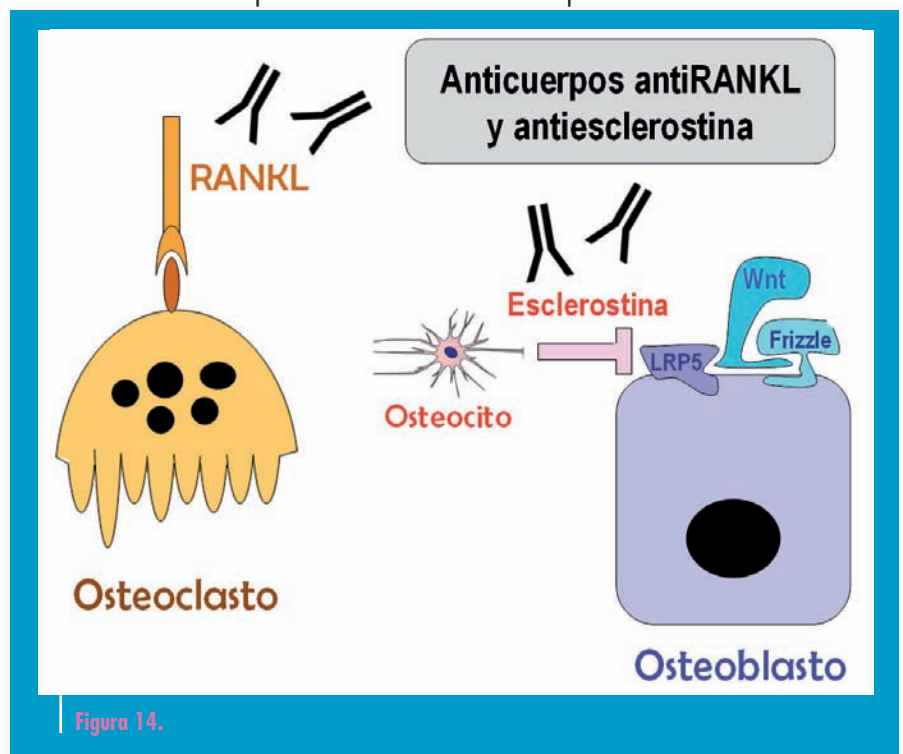


Figura 14.

Bibliografía

- (1) NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
- (2) Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *JBMR* 2008;26:1-8.
- (3) Bouxsein ML. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2006;4:1434.
- (4) Ruppel ME, Miller LM, Burr DB. The effect of the microscopic and nanoscale structure on bone fragility. *Osteoporos Int* 2008;19:1251-65.
- (5) Boskey A. Bone mineral crystal size. *Osteoporos Int* 2003;13(Sup 5):16-21.
- (6) Currey JD. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int* 2003;13(Sup 5):29-36.
- (7) Gundberg CM. Matrix proteins. *Osteoporos Int* 2003;14(Sup 5):37-42.
- (8) Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, Delmas PD, Bouxsein ML. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006;39:1073-9.
- (9) Dempster DW. Bone remodeling. En *Coe FL y Favus MJ. Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p 315.
- (10) Seeman E, Delmas P. Bone quality. The material and structural basis of bone strength and fragility. *New Engl J Med* 2006;354:2250-61.
- (11) Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:701-22.
- (12) Wang Q, Seeman E. Skeletal growth and peak bone strength. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:687-700.
- (13) Boivin G, Bala Y, Doublier A, Farlay D, Ste-Marie LG, Meunier PJ, Delmas PD. The role of mineralization and organic matrix in the microhardness of bone tissue from controls and osteoporotic patients. *Bone* 2008;43:532-8.
- (14) Zioupos P, Gresle M, Winwood K. Fatigue strength of human cortical bone: age, physical, and material heterogeneity effects. *J Biomed Mater Res A* 2008;86:627-36.
- (15) Kennedy OD, Brennan O, Mauer P, Rackard SM, O'Brien FJ, Taylor D, Lee TC. The effects of increased intracortical remodeling on microcrack behaviour in compact bone. *Bone* 2008;43:889-93.
- (16) Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte Apoptosis Controls Activation of Intracortical Resorption in Response to Bone Fatigue. *J Bone Miner Res* 2008; Dec 2.
- (17) Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:455-98.
- (18) Zaidi M. Remodeling in health and disease. *Nature Medicine* 2007;13:791-801.
- (19) Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318-25.
- (20) Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 2008;118:421-8.
- (21) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Ginebra. Suiza: Technical report series; 1994.
- (22) Kanis on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield. 2008.
- (23) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.

- (24) NOF National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008. www.nof.org/professionals/clinicalguide/index.htm
- (25) Díaz Curiel M, Moro MJ. Prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española. En M Díaz Curiel (ed). Actualización en osteoporosis. Madrid: Editorial FHOEMO; 2001. pp 3-11.
- (26) Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
- (27) Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996;156:1399-411.
- (28) Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997;12:1883-94.
- (29) Jordan KM, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:795-806.
- (30) Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.
- (31) Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.
- (32) Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
- (33) Yamamoto H. Osteoporotic vertebral fracture. *Current Orthopedics* 2001;15:101-109.
- (34) National Osteoporosis Guideline Group. Osteoporosis. Clinical Guideline for prevention and treatment. 2008. www.shef.ac.uk/NOGG
- (35) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408.
- (36) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- (37) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- (38) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
- (39) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45
- (40) Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
- (41) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- (42) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38.

- (43) Women's Health Initiative. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- (44) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- (45) Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-51.
- (46) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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;280:2077-82.
- (47) Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
- (48) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, 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. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- (49) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- (50) Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Oral ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
- (51) Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009;29:1-7.
- (52) Arum SM. New developments surrounding the safety of bisphosphonates. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008;15:508-513.
- (53) Pendrys DG, Silverman SL. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:31-8.
- (54) Pazianas M, Compston J, Huang CLH. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Mineral Res* 2010;25:2-10.
- (55) Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- (56) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1174-1181.
- (57) Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.
- (58) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
- (59) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.

- (60) Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 2008;19:1511-6.
- (61) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-408.
- (62) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
- (63) Índice FRAX. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
- (64) Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
- (65) Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19:437-47.
- (66) Francis RM. Fracture risk assessment. *Current Orthopaedics* 2008;22:322-327.
- (67) Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *J Clin Densitom* 2008;11:473-7.
- (68) Roux C, Thomas T. Optimal use of FRAX((R)). *Joint Bone Spine* 2008; Dec 15.
- (69) Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, Samelson EJ. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2010;21:53-60.
- (70) Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson AN, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ 3rd. The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporos Int*. 2010;21:41-52.
- (71) Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1415-23.
- (72) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.
- (73) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551-61.
- (74) Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1-235.
- (75) Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000227.
- (76) DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*. 2010;340:b5463.
- (77) Lewiecki EM. Vertebroplastia and kiphoplastia update. *Current Osteoporotic Reports* 2008;6:114-9.

(78) Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, Graves S, Staples MP, Murphy B. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557-68.

(79) Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, Edwards R, Gray LA, Stout L, Owen S, Hollingworth W, Ghdoke B, Annesley-Williams DJ, Ralston SH, Jarvik JG. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:569-79.

(80) Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:1013-22.

(81) Gold DT, Trinh H, Safi W. Weekly versus monthly drug regimens: 1-year compliance and persistence with bisphosphonate therapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1831-9.

(82) Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:145-55.

(83) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.