

Osteoporosis

Valero Sanz J.L., Muñoz Guillén M.L., Chalmeta Verdejo I., García Armario M.D., González Puig L., Martínez Cordellat I., Molina Almela C., Negueroles Albuixech R., Nuñez-Cornejo Piquer C., Ivorra Cortés J., Román Ivorra J.A., Ybañez García D*.
 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
 *Servicio de Reumatología Hospital Dr. Peset. Valencia.

DEFINICIÓN

La Osteoporosis (Op) es el proceso metabólico óseo más frecuente. Se define como una enfermedad sistémica del esqueleto, producida por una pérdida de masa ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo, que provocan aumento de la fragilidad ósea y la tendencia al aumento del riesgo de fracturas^(1,2).

En el año 2001 se introduce el término “resistencia ósea refiriéndose no sólo a la densidad mineral, sino también a la calidad del hueso. Teniendo en cuenta dicho concepto, la definición actual de Op es la siguiente: “Es una enfermedad del esqueleto caracterizada por la disminución de la resistencia ósea, que conlleva un aumento del riesgo de fracturas”. Los elementos cuantitativos y cualitativos que determinan la resistencia ósea quedan expuestos en la tabla 1.

Otra definición, con características diagnosticas, es la emitida por la OMS (1994), basada en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría. Para ello se establecieron unos valores de normalidad en mujeres caucásicas, utilizando un densitómetro de doble energía y estudiando los valores de T-score. Este parámetro representa el número de desviaciones estándar que se aparta la DMO del sujeto estudiado, con respecto al valor promedio de la DMO de un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo^(1,2).

- Normal: T score mayor de -1.
- Osteopenia: T score entre -1 y -2,5
- Osteoporosis: T score igual o inferior a -2,5.
- Osteoporosis severa: T score igual o inferior a -2,5 DE y la presencia de una fractura osteoporótica.

En la Op es característica la pérdida de mineralización ósea y de matriz ósea, manteniéndose una relación normal entre matriz y hueso mineralizado.

EPIDEMIOLOGIA (3-8)

La incidencia de la enfermedad no está debidamente estudiada, ya que su curso es asintomático. La mayoría de los estudios epidemiológicos de Op se centran en aspectos referentes a las fracturas óseas.

Tabla 1: **Componentes de la resistencia ósea**

Cuantitativos	Cualitativos
<ul style="list-style-type: none"> • Masa ósea • Densidad mineral ósea • Tamaño del hueso 	<ul style="list-style-type: none"> • Macroarquitectura • Microarquitectura • Conectividad trabecular • Remodelado óseo • Mineralización • Enlaces cruzados

Según las últimas estimaciones de la OMS, la Op afecta a unos 300 millones de personas en el mundo. Es más frecuente a medida que avanza la edad y predomina en el sexo femenino. La ratio mujer/hombre es aproximadamente 2/1.

Se estima que el 30% de las mujeres blancas occidentales y el 9% de los hombres experimentan una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.

La Op afecta al 30-40% de las mujeres posmenopáusicas, estimándose que una tercera parte de las personas mayores de 65 años y casi el 50% de las mayores de 75 años sufren la enfermedad.

La incidencia anual de fracturas de cadera se calcula en 220/100.000 personas mayores de 50 años, con un coste anual superior a 192 millones de euros.

Según el estudio EPISER la prevalencia de Op en nuestra población, utilizando un punto de corte de T -2,5 DE, se estima en el 3,6% de la población mayor de 20 años. Esta prevalencia aumenta progresivamente con la edad, siendo máxima en los mayores de 79 años, donde llega al 30,2%.

La ratio mujer/hombre es de cerca 2/1.

Hasta el 5,7% de las mujeres mayores de 45 años ha sufrido alguna fractura de cadera, costillas o muñeca, en relación con valores bajos de DMO medida por un método de AccuDEXA.

ETIOPATOGENIA

La patogenia de la Op refleja las interrelaciones complejas que tienen lugar entre genética, metabolismo óseo, otros factores que determinan el

crecimiento óseo, la homeostasis cálcica, el pico de masa ósea y la pérdida de hueso. Todos ellos a la vez se ven influenciados por la edad, la inactividad física, ciertas deficiencias hormonales y el estado nutricional.

La etiopatogenia de la Op primaria es por tanto multifactorial, y en ella participan factores genéticos, hormonales, alteraciones dietéticas y de la absorción intestinal, así como factores locales óseos.

Factores Genéticos

Se ha estimado que el porcentaje de masa ósea que depende de la herencia es aproximadamente de un 50%-75%. Algunas variaciones genéticas influyen directamente en los mecanismos de formación-resorción ósea⁽⁹⁾, como la existencia de una anomalía estructural del procolágeno tipo I o el fenotipo de la glicoproteína alfa 2 HS⁽¹⁰⁾ que se incorpora al hueso durante la mineralización. Ciertas variantes alélicas comunes en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, son responsables del 75% de la determinación genética de la DMO, en individuos sanos⁽¹¹⁾.

Factores Hormonales

Son varias las hormonas que actúan sobre las células óseas. Las hormonas sexuales como estrógenos y andrógenos son importantes para la maduración del esqueleto. Además, la Op es una patología más frecuente en mujeres postmenopáusicas; la deficiencia estrogénica está asociada a una liberación de citoquinas (IL 1, IL 6 y TNF), las cuales conducen al reclutamiento y estimulación de los osteoclastos en la médula ósea. También actúan sobre los osteoblastos, incrementando la liberación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), TGF- β y PGE-2, inhibiendo el reclutamiento y función de los osteoblastos.

La PTH estimula la función osteoclástica a través de las células osteoblásticas (sólo los osteoblastos tienen receptores para la PTH), que liberan sustancias activadoras de la resorción ósea, como la IL-6.

La calcitonina ejerce un potente efecto inhibitorio directo sobre la motilidad y actividad de los osteoclastos maduros y precursores.

Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de las unidades de remodelado óseo, aumentando el número y la actividad de los osteoclastos.

Alteraciones dietéticas y hábitos

Un aporte suficiente de calcio es necesario para el crecimiento y consolidación del esqueleto en el niño y en el adolescente, ya que determina el pico

de masa ósea. En los ancianos hay una disminución de la absorción del calcio.

La vitamina D ejerce importantes efectos estructurales y funcionales en el hueso a través de su metabolito biológicamente más activo, el 1-25 (OH)2-D3 o calcitriol. El calcitriol activa la función osteoclástica de manera indirecta, actuando a través de receptores existentes en las células de estirpe osteoblástica, que activan a su vez a los osteoclastos maduros y actúa también directamente sobre la diferenciación de los preosteoclastos.

Los hábitos tóxicos como alcohol y el tabaco también influyen negativamente sobre la DMO.

Factores locales

El hecho de que el remodelado se produzca independientemente en determinados focos del tejido óseo sugiere un mecanismo local de regulación. Muchas de las observaciones tienen su origen en estudios *in vitro*.

El hueso, como cualquier tejido vivo, se renueva constantemente pero a distinta velocidad dependiendo de que se trate de hueso trabecular o hueso cortical. El primero lo hace de 3 a 10 veces más rápido, por ello se afecta más cuando hay un desequilibrio en la formación-resorción del hueso. Las células implicadas en el remodelado óseo son, los osteoclastos que actúan en la resorción ósea, los osteoblastos responsables de la formación, y los osteocitos derivados de los osteoblastos, que parecen jugar un papel en la respuesta a la carga mecánica.

El remodelado se produce constantemente a nivel de las unidades básicas de modelado (UMB) en una secuencia de resorción-formación. En una primera fase el hueso es destruido por los osteoclastos, creando una laguna, y tras un período de descanso se inicia la fase de reparación-formación, aparecen los osteoblastos que forman la matriz ósea sobre la que se producirá posteriormente la mineralización.

Cualquier desequilibrio de este balance resorción-formación conduce a una pérdida de tejido óseo, y si la resorción excede a la formación nos conducirá a la osteoporosis, o a la osteopenia; en caso contrario dará lugar a la petrificación. Este proceso de remodelado descrito por Frost está influenciado por un gran número de citoquinas⁽¹²⁻¹³⁾.

Ciertas citoquinas, IL-1, IL-6, y TNF-alfa, poseen la capacidad de activar la formación y función de los osteoclastos. El interferón gamma, el factor beta transformador del crecimiento y el antagonista del receptor IL-1, por el contrario, inhiben la formación y la actividad del osteoclasto.

El descubrimiento del sistema OPG/RANKL/RANK aumenta los conocimientos sobre este proceso. La osteoprotegerina (OPG), o factor de inhibición de la osteoclastogénesis, es una proteína soluble secretada por los precursores de los osteoblastos que no permanece anclada a la membrana y tiene un papel importante en el control de la osteoclastogénesis. Se expresa en el hueso y en numerosos tejidos humanos, como el pulmón, corazón, riñones, hígado, intestino, estómago, cerebro, glándula tiroidea y médula espinal. La OPC es un antagonista del receptor señuelo que bloquea la interacción entre RANKL y RANK, derivándose de ello la principal función de esta proteína en el hueso que es la inhibición de la maduración de los osteoclastos y de su activación, incitándolos a la apoptosis.

El ligando RANKL (ligando de unión al Receptor Activador de NF- κ B) que puede estar anclado a la membrana de los osteoblastos, en las células del estroma, en las células inmaduras mesenquimales de los bordes del cartílago y en los condrocitos, o bien, puede ser liberado de la superficie celular en forma de moléculas solubles. La función principal en el hueso es, estimular la diferenciación de los osteoclastos, activarlos e inhibir su apoptosis.

El receptor RANK (Receptor Activador de NF- κ B), que se expresa en osteoclastos maduros y en sus progenitores de médula ósea, cuando se une con el RANKL (RANK-RANKL) activa la movilidad y la formación de la superficie celular dispuesta a resorber el hueso y aumenta la supervivencia del osteoclasto maduro. Se trata de un sistema regulador, fundamental del metabolismo óseo, que produce un equilibrio muy estrecho entre los procesos de formación y resorción.

La interacción entre la OPG liberada por los osteoblastos y/o células del estroma, y su unión al receptor RANK expresado en los precursores osteoclastóticos, y que actúa como receptor señuelo, impide la unión al RANKL evitando la activación de la osteoclastogénesis, así como la diferenciación de los precursores hematopoyéticos a osteoclastos maduros. El RANK y la OPG tienen efectos opuestos sobre la resorción ósea.

Los estrógenos incrementan la producción de OPG por los osteoblastos y células del estroma, controlando en gran medida la osteoclastogénesis. Tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, perdería esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad RANKL-RANK parecería ser la responsable de la pérdida ósea que se experimenta en la menopausia.

Los niveles elevados de la PTH aumentan RANKL y disminuyen la expresión de OPG por los osteoblastos, produciendo un efecto catabólico en el hueso. Sin embargo, concentraciones de PTH intermitentes no parecen alterar el ratio OPG/RANKL, lo cual podría explicar la disparidad de efectos de la Parathormona (anabolismo o catabolismo) sobre el hueso en función de su pauta de administración.

La activación de los linfocitos T (como tiene lugar en la artritis reumatoide) conlleva un incremento en la expresión de RANKL, el cual en presencia de M-CSF parece poder inducir la diferenciación de los macrófagos sinoviales hasta osteoclastos, lo cual puede ser la causa de la pérdida ósea en la zona periarticular de las lesiones artríticas inflamatorias.

Además cada vez conocemos más de los factores locales, en el borde rugoso de los osteoclastos y en las lagunas de resorción de la superficie ósea existen dos clases principales de proteasas, las cisteíno-proteasas y las metaloproteasas de matriz de las cuales depende la degradación de la matriz ósea. La cisteíno-proteasa, predominante en el osteoclasto, es la cathepsina K que es muy activa contra proteínas de matriz, así como del colágeno tipo I y II siendo capaz de clivar la triple hélice de colágeno dentro de la parte helicoidal intacta de la molécula⁽¹⁴⁾. Esta va a ser la nueva diana terapéutica.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La Op “per se” es asintomática en sus fases iniciales. Es un proceso silente y progresivo, por ello se la ha llegado a conocer como “epidemia silenciosa”. Cuando la enfermedad avanza, aparece la complicación fundamental de la misma, “las fracturas”, de tal modo que se las considera como la verdadera enfermedad.

Las características clínicas varían de acuerdo con la localización de la fractura. Aunque éstas pueden ocurrir en cualquier hueso, las más frecuentes son las vertebrales, las del antebrazo y las de cadera.

Las manifestaciones más frecuentes de la osteoporosis, son las fracturas vertebrales. Pueden presentarse con dolor agudo dorsolumbar, tras una flexión brusca o un simple gesto como un golpe de tos, pero también pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas, manifestándose de forma tardía con la aparición de una cifosis progresiva.

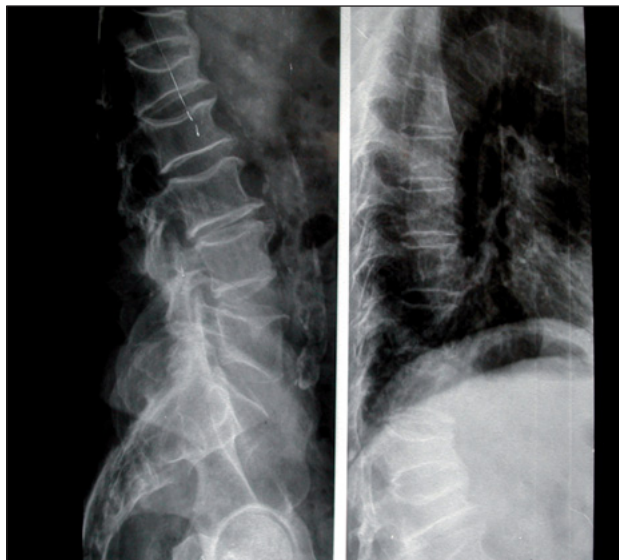


Figura 1

La forma más habitual de presentación clínica es el dolor agudo, intenso e incapacitante producido por el aplastamiento vertebral. Puede aparecer espontáneamente o tras un traumatismo leve. El dolor intenso suele durar dos o tres semanas, puede irradiarse metaméricamente y se agrava por la movilización y las maniobras de Valsalva. En la exploración física suele existir una limitación intensa de la movilidad en la fase aguda, con puntos dolorosos selectivos a la presión de las apófisis espinosas. En otras ocasiones el dolor es de intensidad moderada, mal localizado y difuso, a lo largo del raquis dorso-lumbar. Tiende a disminuir en el transcurso de los dos tres meses siguientes. La remisión suele ser total, pero puede quedar como secuela un dolor crónico en relación con la sobrecarga a la que están sometidos los elementos de la columna, debido a la alteración estática y dinámica que produce la fractura vertebral sobre el resto del raquis. Las complicaciones neurológicas son muy raras.

Las fracturas vertebrales podemos clasificarlas en⁽¹⁵⁾:

1) Parciales, cuando se afecta la parte media vertebral, hablamos de bicóncavas, mientras que si ocurre en la parte anterior se denominan fracturas en cuña. En la región dorsal los aplastamientos suelen ser anteriores, dando lugar a vértebras cuneiformes, sin embargo, en la región lumbar y dorsal baja suelen aparecer hundimientos centrales, adquiriendo las vértebras una forma bicóncava (en diábolo).

2) Completas, cuando son fracturas que afectan a todo el cuerpo vertebral, denominándose en este caso colapsos vertebrales.

Las fracturas pueden localizarse en una o varias vértebras; tienen predilección por la zona dorsal media (D8-D9) y por la unión dorsolumbar (D11-D12-L1). En la columna cervical no suelen producirse fracturas espontáneas. Las secuelas clínicas más llamativas de las fracturas vertebrales pueden sobrepasar el sistema esquelético, produciendo alteraciones funcionales sobre los demás sistemas orgánicos. Así, la acentuación de la cifosis dorsal produce una reducción de la capacidad pulmonar que limita la resistencia a los esfuerzos físicos; la aproximación de las costillas a la cresta ilíaca provoca una protrusión abdominal que a su vez, ocasiona molestias digestivas y sensación de saciedad precoz además de la típica reducción de la talla debida a los hundimientos vertebrales. Todo ello provoca una disminución de la calidad de vida de los pacientes con fracturas vertebrales múltiples (Figura 1).

En otras ocasiones, la primera manifestación de la enfermedad osteoporótica es la presencia de una fractura de huesos largos, que suele ocurrir tras un traumatismo mínimo o una caída. Las más frecuentes son las del extremo distal del antebrazo (fractura de Colles), las tres cuartas partes de las mismas están relacionadas con la disminución de la masa ósea. Alcanzan su máxima incidencia después de la menopausia, y a partir de los 55 años la incidencia se estabiliza. Las características clínicas son el dolor agudo, la deformidad típica en dorso de tenedor y la impotencia funcional. Asimismo, pueden aparecer complicaciones posteriores como el síndrome del túnel carpiano, artrosis secundaria y algodistrofia simpático-refleja.

Otra fractura característica es la de fémur, generalmente provocada por una caída con impacto directo sobre la cadera. La incidencia es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones. Existen dos tipos de fracturas de cadera, las intracapsulares o cervicales, que se suelen asociar a dificultades de consolidación y osteonecrosis de la cabeza femoral y, las extracapsulares o trocantéreas que habitualmente se producen en mujeres de mayor edad. Clínicamente, la fractura de cadera produce dolor intenso, incapacidad para la bipedestación y deformidad típica del miembro inferior, que aparece más corto, en flexión y rotación externa.

Estas fracturas requieren de dos a tres semanas de hospitalización, aumentan el riesgo de muerte y en muchos casos se pierde la independencia funcional. En el primer año, y sobre todo en los cuatro primeros meses que siguen a la fractura, la

mortalidad es de un 12% a 20% más alta que en las personas de edad similar y del mismo sexo, sin fracturas.

Otras fracturas menos frecuentes, pero que también revisten importancia, son las de húmero por las limitaciones que provocan, las fracturas de costillas y las de las ramas pelvianas.

DATOS DE LABORATORIO (16,17)

En la osteoporosis primaria, el laboratorio no aporta ningún dato al diagnóstico. No obstante, es necesario realizar un hemograma, VSG, bioquímica y algunas determinaciones hormonales para descartar otras enfermedades que producen osteopenia tales como enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismos, síndrome de Cushing, etc.), tumorales, mieloma múltiple u otras.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo no son útiles para el diagnóstico de la Op ni para la predicción de fracturas, pero pueden ser útiles proporcionando información adicional a la clínica y a la densitometría. También son útiles para detectar en la Op posmenopáusica a las perdedoras rápidas (se elevan los marcadores de un 60% a un 80 % sobre los valores normales). Tal vez en un futuro próximo podrán también ser de utilidad en el seguimiento del paciente osteoporótico, para valorar a corto plazo, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Entre los marcadores de resorción actuales, parece ser que los β CTX (telopéptidos C-terminal del colágeno tipo 1) son los que tienen mayor sensibilidad y especificidad, y aunque carecen de utilidad diagnóstica, pueden emplearse en la monitorización precoz del tratamiento, ya que sus niveles se reducen a los 3-6 meses de haber iniciado un tratamiento antirresortivo, anticipando el aumento de la DMO que suele ocurrir a los 2-3 años. Por ese motivo es el más empleado en los ensayos clínicos.

También parece ser, que la reducción precoz de este marcador, se asocia a menor riesgo de fracturas a largo plazo.

Entre los marcadores de formación ósea los más utilizados son la Fosfatasa alcalina total, la fosfatasa alcalina ósea, Osteocalcina, PTH intacta, PINP (peptido aminoterminal del procolágeno I), y la 25-Hidroxivitamina D.

Por el momento, no hay evidencias concluyentes para recomendar la utilización sistemática de estos marcadores (Tabla 2).

Tabla 2: **Marcadores bioquímicos óseos**

Marcadores de Formación ósea	Marcadores de resorción ósea
<p>Sangre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa Alcalina total • Fosfatasa Alcalina ósea • Osteocalcina • PINP 	<p>Sangre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato resistente • β CTX

PRUEBAS DE IMAGEN

Radiología convencional

La radiología tiene una utilidad limitada ya que su sensibilidad y especificidad son muy bajas. Es útil para el diagnóstico de las fracturas, pero no para el diagnóstico precoz de la enfermedad. Cuando observamos algunos signos radiológicos sugestivos de Op, ya se ha perdido mas de un 30% de la masa ósea y cuando se aprecian signos claros (aplastamientos, acuñaamientos o biconcavidades), la pérdida es mayor del 50%.

Se han utilizado índices radiológicos como el de Singh, Eastell y McCloskey, que han sido abandonados por su escasa sensibilidad. Los índices morfológicos de Eastell y McCloskey permiten valorar la evolución de la enfermedad, clasificándola en leve, moderada o severa, según el número y características de las fracturas. No obstante son poco utilizados en la práctica clínica.

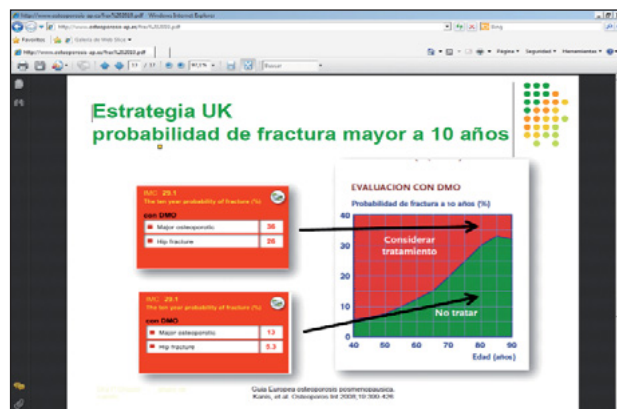
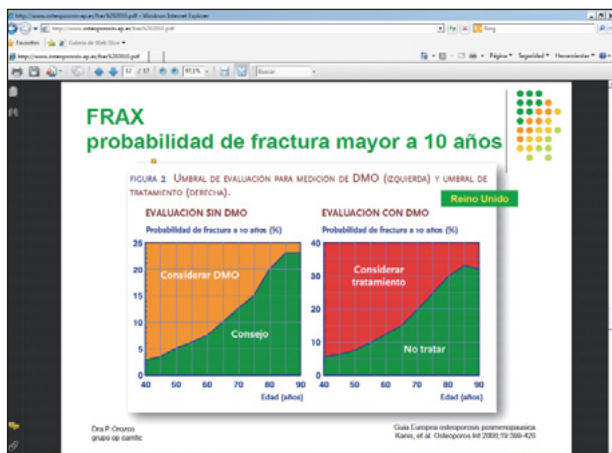
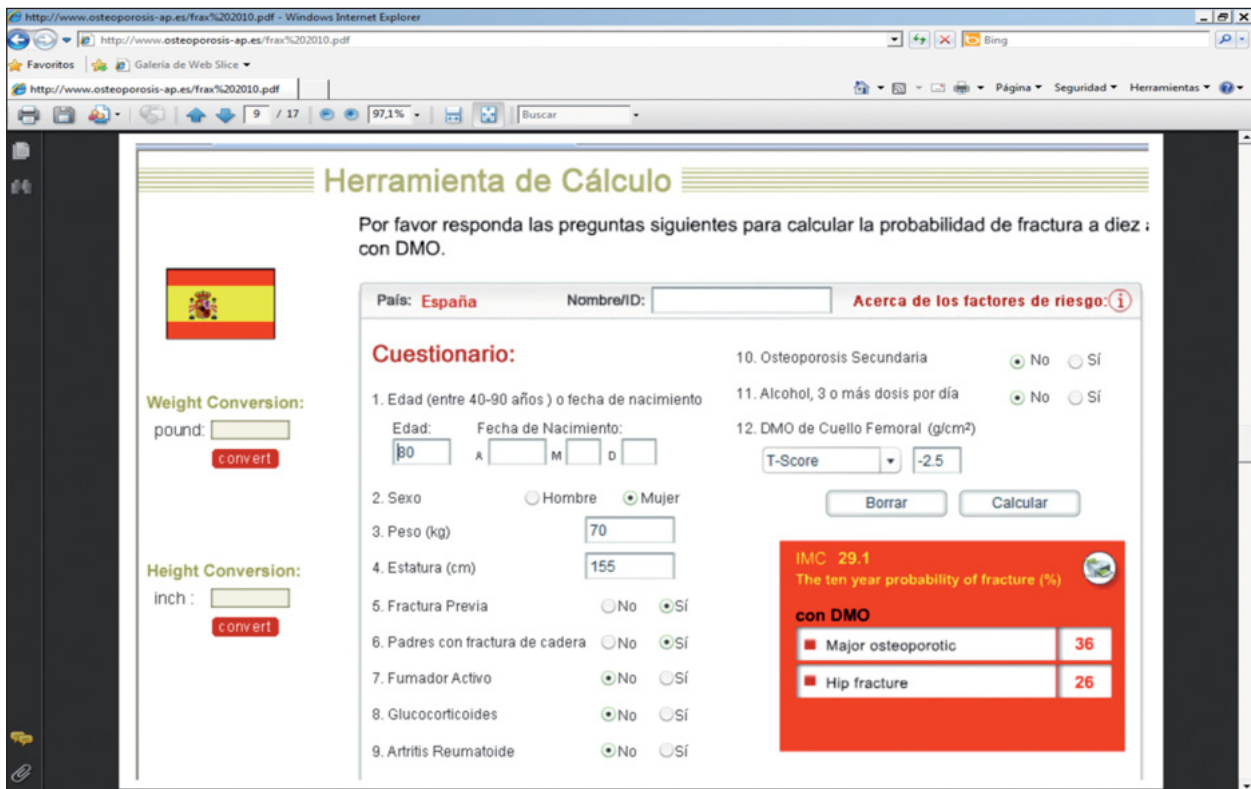
La principal utilidad de la radiología convencional de raquis lateral es el seguimiento e identificación de las fracturas vertebrales. Existen métodos digitalizados de cuantificación, aunque son empleados sobre todo en ensayos clínicos.

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea tiene escasa indicación en el diagnóstico de OP. Sólo se emplea para la identificación de fracturas de difícil localización, tales como las fracturas de estrés del sacro o de los metatarsianos y en diagnóstico diferencial con las metástasis óseas.

Densitometría ósea

El riesgo de sufrir fracturas está claramente relacionado con una DMO disminuida, aunque también intervienen otros factores importantes como la calidad ósea. Esta viene definida por la macro y microarquitectura del tejido óseo, la conectividad trabecular, el remodelado óseo, el índice de mine-



ralización, los enlaces de colágeno e incluso el tamaño del hueso, factores que contribuyen a la “resistencia ósea”. En la actualidad no existen métodos de cuantificación de la calidad ósea que sean de fácil aplicación en la clínica. De esta forma, se utiliza la DMO como el mejor predictor del riesgo de fractura. Su utilidad desde este punto de vista está bien demostrada, aunque sólo es parcial ya que el incremento de la DMO producido por los fármacos antiresortivos no explica más del 50% de la disminución del riesgo de fracturas conseguido con el tratamiento, de lo que se deduce la gran importancia que tienen otros factores al margen de la DMO en el riesgo de fractura. Esta es la razón

por lo que no es del todo útil la DMO como método de control terapéutico.

La medición de la DMO puede hacerse con diferentes técnicas. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) han sido utilizadas con este fin, pero la técnica consensuada y aceptada internacionalmente es la densitometría que utiliza el sistema de absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA).

Desde hace años han venido desarrollándose múltiples métodos que intentan evaluar la masa ósea.

Los densitómetros centrales, con medición en cadera y columna vertebral, de fuente radiológica de doble fotón (DEXA) son el patrón “oro” en la técnica

Tabla 3: **Clasificación según la OMS basada en métodos densitométricos**

Grados	DMO según la T-score
Normal	Mayor de -1 DE
Osteopenia	Entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	Menor o igual de -2,5 DS
Osteoporosis grave, complicada o establecida	Menor o igual de -2,5 DE + presencia de fracturas

de la medida de masa ósea. Con los nuevos aparatos el tiempo de realización es muy corto, de 4 a 5 minutos, la irradiación es muy baja y a largo plazo muestran un índice de correlación y reproductibilidad alto.

La densitometría mide el contenido mineral óseo de la zona de hueso explorado y los resultados de la medición se expresan en gr/cm^2 ; éstos deben estar referidos a los valores de la población normal, por lo que es necesario tener estudios previos de normalidad en cada país.

Los resultados pueden expresarse en valores absolutos pero es preferible hacerlo en valores relativos. La diferencia entre el individuo estudiado y la media de la población sana de sus mismas características (edad y sexo) es la *z-score*, y la diferencia entre el pico máximo de masa ósea supuesta entre los 20 y 30 años y la medición actual es la *t-score*. En ambos casos expresadas en desviaciones estándar (DE). La *t-score* es la que se utiliza habitualmente para el diagnóstico. Se clasifica como osteopenia cuando los valores están situados entre -1 y -2,5 DE del valor del pico de masa ósea, y osteoporosis cuando está igual o por debajo de -2,5 DE. Se define como Op severa, establecida o grave, cuando al valor anterior se asocia a una fractura ósea (Tabla 3).

La densitometría es útil para el diagnóstico de la osteopenia y osteoporosis, así como para predecir el riesgo de fractura. Este aumenta de 1,5 a 3 veces por cada DE que disminuye la DMO, en adultos y antes de cualquier intervención farmacológica.

Las principales indicaciones de la densitometría se exponen en al Tabla 4. En definitiva, se debe realizar una densitometría a cualquier mujer postmenopáusica que presente algún factor de riesgo de osteoporosis importante y que esté dispuesta a recibir tratamiento si fuese necesario.

Actualmente también disponemos de otros sistemas para evaluar la DMO en el esqueleto perifé-

Tabla 4: **Indicaciones de Densitometría**

- Anomalías radiológicas óseas sugerentes de des-mineralización
- Fractura osteoporótica previa
- Fractura por traumatismo menor
- Déficit patológico de estrógenos
- Hipogonadismo en el varón
- Tratamiento prolongado con esteroides
- Historia de trastorno nutricional grave
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo
- Paciente menopáusica con miedo a padecer Op y dispuesta a tratarse

rico: DEXA en la extremidad distal del radio, falange y calcáneo, siendo éste último el que mayor correlación tiene con el DEXA a nivel central (columna y cadera).

Los ultrasonidos, en sus diferentes presentaciones SOS, BUA y QUI/S cuantitativos, aunque no miden específicamente masa ósea, sí son predictores del riesgo de fractura. En la actualidad no se ha demostrado su valor para ser utilizados como método de cribado ni en el control del tratamiento.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Hay dos estrategias:

1) La Op se diagnostica a través del resultado de la densitometría ósea como umbral de intervención.

2) Evaluar el riesgo absoluto de fractura a 10 años (índice FRAX).

Índice FRAX

- Evalúa el riesgo absoluto de fractura a 10 años.
- Hombres y mujeres de 40 a 90 años.
- Con y sin DMO.
- Calculadora: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
- Tablas para diferentes países.
- Nos da un riesgo a 10 años de sufrir una “fractura de cadera” y “fractura vertebral o mayor”.
- No da puntos de corte de intervención.
- Cada país debe establecer su punto de corte de intervención.

Interpretación del FRAX

Puntos de corte para iniciar intervención.

- USA (NOF)... para valorar intervención cuando

Tabla 5. **Clasificación de la osteoporosis**

Osteoporosis primaria	Juvenil	
	Adulto	Postmenopáusica, Tipo I. Senil, Tipo II
Osteoporosis secundaria	Genéticas	Síndrome de Marfan Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Osteogénesis imperfecta Homocistinuria Hipofosfatasa
	Endocrinas	Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Estados hipogonadales (Ovárico, Testicular)
	Enfermedades gastrointestinales	Hepatopatías crónicas Gastrectomías Alcoholismo Síndrome de malabsorción
	Enfermedades hematológicas	Mieloma Macroglobulinemia Leucosis
	Tejido conectivo	Artritis Reumatoide Espondilitis Anquilosante LES, etc.
	Metabólicas	Diabetes hemocromatosis Acidosis
	Nefropatías	Insuficiencia renal crónica
	Farmacológicas	Corticoides Heparina Fósforo Barbitúricos, etc.
	Alimentarias	Baja ingesta de calcio Dietas ricas en proteínas Bloqueadores de la absorción del calcio Déficit de vitamina D
	Procesos Tumorales	Primarios, o metastásicos

encontramos osteoporosis por densitometría, fracturas o densitometria con osteopenia y riesgo según FRAX: fractura vertebral $\geq 20\%$

- Europea (UK) tratar si... los puntos de corte varían con la edad.

Limitaciones del FRAX

- No está validado en nuestro país.
- Variables dicotómicas.
- No diferencia entre diferentes fracturas.
- No incluye riesgo de caídas.
- Es para pacientes no tratados.

Resumen

FRAX puede ser una herramienta útil en la toma de decisión a tratar. Pero debemos ponderar el resultado que nos da y adaptarlo a cada caso.

CLASIFICACIÓN

La Op, atendiendo a su etiología, se clasifica en primaria y secundaria y, éstas a su vez, se subclasifican en una amplia variedad como se expone en las tablas 5 y 6.

Tabla 6: **Clasificación de la osteoporosis idiopática (Riggs)**

CARACTERISTICAS	TIPO I	TIPO II
Denominación	Postmenopáusica	Senil
Edad (años)	50-75	>70
Mujeres/varones	6/1	2/1
Tipo de pérdida de hueso	Trabecular	Trabecular y Cortical
Tipo de pérdida de hueso	Acelerada	Lenta
Tipo de fractura	Vertebral y Radio distal	Vertebral y cuello femoral
Niveles de PTH	Disminuidos	Aumentados
Absorción de calcio intestinal	Disminuida	Disminuida
Síntesis 1,25(OH) ₂ -D ₃	Reducida Primariamente	Reducida secundariamente
Etiología principal	Menopausia Deprivación estrogénica Factores predisponentes individuales	Pérdida ósea con la edad Hiperparatiroidismo secundario

Tabla 7: **Diagnóstico diferencial de la osteoporosis**

Procesos	Etiología	Manifestaciones
Osteomalacia	Nutricional Enfermedades digestivas, hepáticas, renales Tumoral	Líneas de Looser Aumento de fosfatasa alcalina Déficit de vitamina D
Hiperparatiroidismo	Adenoma paratiroideo	Aumento de PTH con Hipercalcemia, Hipofosfatemia, Hipercalcemia e Hiperfosfaturia. Pruebas de imagen
Osteodistrofia renal	Insuficiencia renal crónica	
Infecciones	TBC Brucelosis Osteomielitis piógena	Dolor, rigidez, fiebre Pruebas de imagen positivas Cultivos positivos
Enfermedades hematológicas	Mieloma Plasmocitoma solitario Macroglobulinemia de Waldeström	VSG elevada Hipercalcemia y Gammapatía monoclonal en suero u orina Biopsia de médula ósea
Neoplasias	Primarias Metastásicas	Fracturas y aplastamientos vertebrales Destrucción de pedículos Deformidad vertebrales Masa de partes blandas

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar con aquellos procesos que produzcan pérdida ósea y fracturas patológicas (Tabla 7), fundamentalmente la osteomalacia y los procesos tumorales sólidos o hematológicos.

Evaluación de los factores de riesgo

La Op ha sido llamada la “epidemia silenciosa” porque inicialmente no da síntomas; sólo sus temidas consecuencias, las fracturas, son sintomáticas. La valoración individualizada del riesgo es necesaria en cada paciente para deter-

minar el grado o intensidad de la enfermedad.

Se ha demostrado que numerosos factores se asocian a riesgo elevado de fractura vertebral o de fémur. Estos factores de riesgo se dividen en dos grandes grupos; los que afectan a la masa ósea y los que intervienen en el traumatismo que desencadena la fractura.

Los factores de riesgo de baja masa ósea son elementos diagnósticos y pronósticos, ya que sabemos que están actuando sobre el paciente y que de forma inexorable lo conducirán a una pérdida de masa ósea. Se han dividido, según la magnitud del riesgo asociado a la fractura, en factores de alto riesgo y de bajo riesgo (tabla 8).

Aunque hay evidencia consistente de la asociación entre el descenso de la DMO y el riesgo de fractura, la masa ósea no es el único factor de riesgo que interviene en la enfermedad.

Por otra parte, aquellas situaciones capaces de favorecer el riesgo de caídas (tablas 9 y 10) son a su vez factores de riesgo indirectos para sufrir fracturas.

El factor de riesgo más importante y con mayor evidencia científica es la existencia de fracturas previas. La presencia de una fractura vertebral multiplica por 2 el riesgo de sufrir una fractura de fémur y por 12 el de sufrir una nueva fractura vertebral. Como es obvio, la presencia de fracturas hace innecesaria la práctica de densitometría para el diagnóstico de la Op.

Para la valoración individual de cada paciente lo más efectivo es la identificación de los factores de riesgo junto con la medición de la DMO, con lo que podremos tomar las determinaciones terapéuticas adecuadas.

PREVENCIÓN

En la OP la prevención adquiere una gran importancia, ya que, una vez ocurrida la pérdida de masa ósea, su restauración es muy difícil.

Para que un tratamiento preventivo sea considerado eficaz debe carecer de efectos secundarios graves, se debería poder aplicar a la mayoría de la población (universalidad) y guardar un equilibrio adecuado del cociente coste/beneficio. Se puede decir conceptualmente que las medidas de prevención en OP cumplen estos tres requisitos:

Los objetivos de la prevención en la osteoporosis son, por un lado, obtener un buen pico de masa ósea adecuado durante las etapas tempranas de la vida (hasta los 30 años) y, por otro lado, disminuir en lo posible la irremediable pérdida ósea en edades pos-

Tabla 8: **Factores de riesgo de baja masa ósea**

Riesgo elevado

- Déficit estrogénico
- Fractura osteoporótica o por traumatismo mínimo
- Disminución de la altura vertebral o de la talla
- Hipertiroidismo e Hiperparatiroidismo
- Hipogonadismo en el varón
- Corticoterapia prolongada

Riesgo bajo

- Menopausia fisiológica
- Bajo peso
- Tabaquismo
- Baja ingesta de calcio
- Historia familiar de fractura osteoporótica
- Enfermedades osteoporizantes:
 - Gastrointestinales: Resección, Enfermedad inflamatoria, síndrome de malabsorción
 - Tiroidectomía
 - Diabetes Mellitus tipo I
 - Hepatopatía crónica
 - Artritis Reumatoide
 - Insuficiencia renal
 - Alcoholismo
 - Enfermedad pulmonar obstructivas
- Fármacos osteoporizantes
 - Heparina, inmunosupresores
 - Litio, anticonvulsivantes
 - Tiroxina a altas dosis

teriores. Además, se debe reducir el riesgo de fractura, que es la consecuencia más temida de esta enfermedad.

Existen unas medidas generales de prevención, que son aplicables a toda la población y a cualquier edad, y que, naturalmente, si se aplican desde la infancia, harán que se consiga un mayor pico de masa ósea. Estas medidas generales consisten en realizar una dieta adecuada, sobre todo rica en calcio, vitamina D y baja en proteínas, ejercicio físico controlado, una exposición solar adecuada y evitar tóxicos como el tabaco, el alcohol, el exceso de café, etc.

Por otro lado, existen unas medidas específicas de prevención para situaciones concretas, y en este caso es cuando debemos tener en cuenta las circunstancias o *factores de riesgo*, que justifican la aplicación de dichas medidas (tablas 9, 10 y 11).

Aunque es difícil cuantificar la importancia de uno u otro factor de riesgo en el proceso osteoporótico, no cabe duda que su presencia aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas; por lo que la valoración de dichos factores de riesgo se hace imprescin-

Tabla 9: **Factores de riesgo de caídas (I)**

Factores de riesgo intrínsecos y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	Medidas correctoras
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución sensorial (Vista, oído) • Alteraciones neurológicas (AVC, falta de equilibrio, polineuritis) • Alteraciones del aparato locomotor y de la marcha, alteraciones de los pies • Alteraciones cardiovasculares • Fármacos: sedantes, hipotensores, antidepresivos, etc.. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lentes, intervención, ortesis y prótesis • Actuaciones sobre la sintomatología existente y sus causas • Diagnóstico, tratamiento adecuado y rehabilitación • Diagnóstico y tratamiento corrector • Valoración de riesgo/beneficio de cada fármaco, intentar reducir dosis

Tabla 10: **Factores de riesgo de caídas (II)**

Factores de riesgo extrínsecos o medioambientales y sus medidas correctoras	
Factores de riesgo	Medidas correctoras
<ul style="list-style-type: none"> • Suelos resbaladizos, con obstáculos, irregulares • Iluminación • Escaleras • Cocina y cuarto de baño • Ropa y calzado 	<ul style="list-style-type: none"> • Suelos no deslizantes, orden, alfombras de pequeño grosor, evitar obstáculos • Interruptores de fácil acceso, evitar deslumbramiento y penumbra, luces de situación, iluminación adecuada • Pasamanos bilaterales, suficiente iluminación, peldaños señalizados y de altura inferior a 16cm; si es posible sustitución por rampas • Superficies antideslizantes, barras de sujeción, asientos de seguridad, acceso fácil a mandos y utensilios • Adecuada a sus limitaciones, calzado antideslizante

dible a la hora de justificar la aplicación de medidas preventivas.

La conjugación del análisis de los factores de riesgo, con la medida de la masa ósea mediante densitometría y, en ocasiones, la determinación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, nos indican claramente los sujetos de riesgo en los que está indicada la prevención o el tratamiento.

Con respecto a la prevención de la osteoporosis senil, cuanto antes la comencemos, más eficaz será, por lo que se considera que debe iniciarse alrededor de los 60 años. Son subsidiarias de estudio todas aquellas personas de más de 60 a 65 años que presenten uno o varios factores de riesgo, ya que hay que tener en cuenta que la pérdida ósea, con la edad, tiene un componente lineal.

MEDIDAS PREVENTIVAS

Las medidas preventivas:

- Ejercicio físico.
- Niveles de vitamina D adecuados.

- Alimentación.
- Evitar hábitos tóxicos.
- Control de fármacos que producen osteoporosis.
- Prevención de caídas y fracturas.

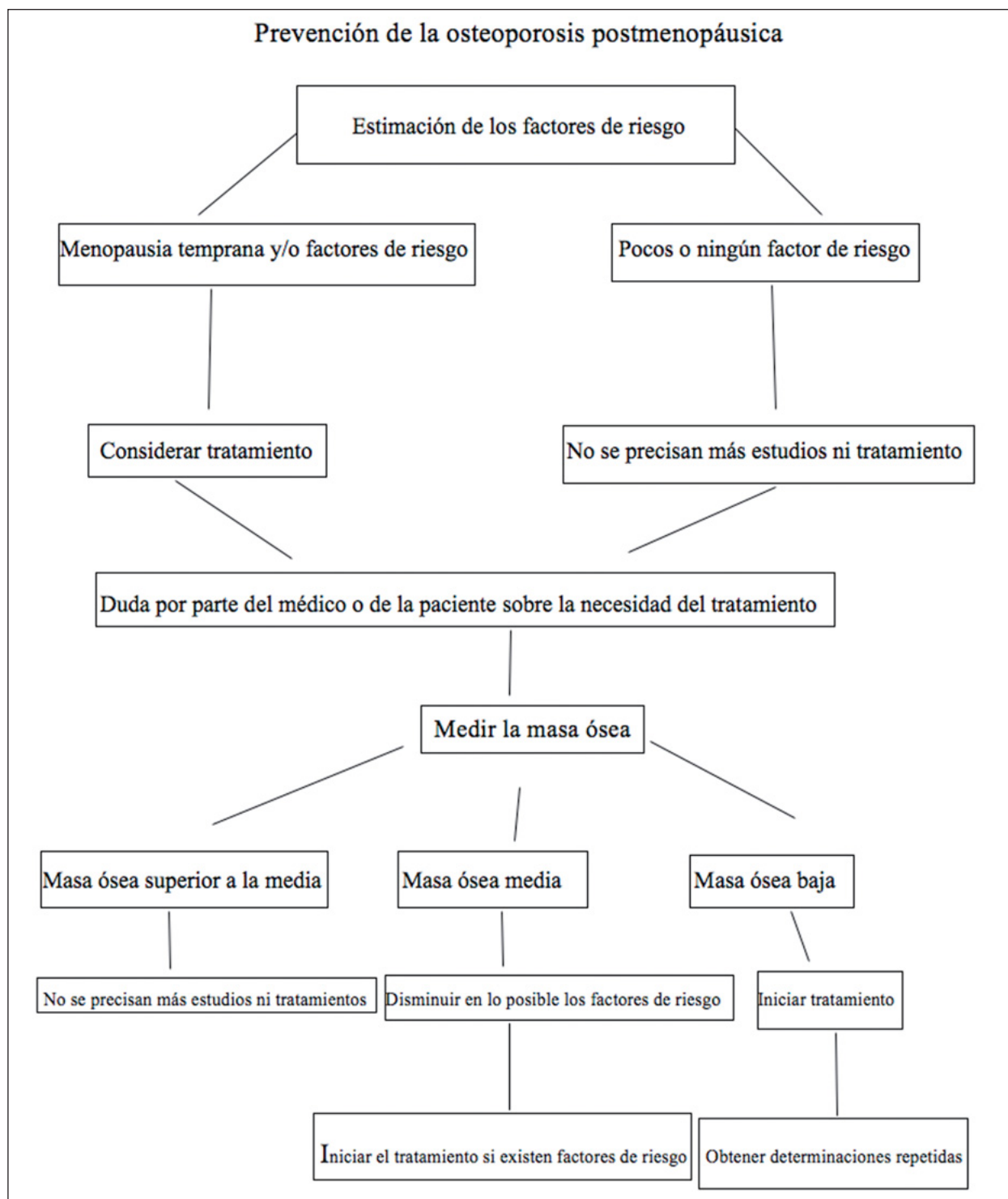
Ejercicio físico

En la prevención de la osteoporosis, el ejercicio físico recomendable debe implicar una sobrecarga mecánica del esqueleto, como el caminar, que ayuda a aumentar la masa ósea, debido a que provoca un aumento de la actividad osteoblástica. En cambio, la natación, no parece influir sobre la masa ósea, ya que en ésta no se da la mencionada premisa de la sobrecarga mecánica.

El ejercicio físico mantenido de forma regular, es beneficioso para el enfermo, ya que le proporciona una mayor potencia muscular, fuerza, agilidad y estabilidad y, por lo tanto reduce el riesgo de caídas.

Se recomienda andar un mínimo de una hora diaria o dos horas si el estado físico del paciente lo permite. También es importante realizar ejercicios al aire libre para aprovechar el efecto beneficioso del sol sobre la vitamina D.

Tabla 11: **Algoritmo para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica**



El ejercicio físico durante el crecimiento, provoca un aumento del pico de masa ósea, debido al aumento de la actividad osteoblástica.

Se debe buscar una actividad física que esté en consonancia con la edad de la persona. Hay

que tener cuidado en no realizar ejercicios que conlleven riesgo de caídas que puedan provocar fracturas, como, por ejemplo aquellos en que se salte o en los que se realicen movimientos violentos.

Hacer *jogging* o bailar también es aconsejable, ya que todo tipo de ejercicio que implique bipedestación y marcha hace que se desarrolle una mayor densidad de trabéculas óseas en la dirección de las fuerzas de carga. Estas fuerzas actúan especialmente sobre la columna vertebral, que es la zona que con más frecuencia sufre la osteoporosis.

No se deben realizar ejercicios físicos que impliquen carga de peso o los que conlleven una hiperflexión de la columna ya que favorecen un aumento de la cifosis, que puede favorecer el desarrollo de aplastamientos vertebrales.

La posturografía es el estudio del equilibrio que evalúa objetivamente el control postural a través del movimiento del centro de presiones, como una aplicación práctica de las plataformas. Permite conocer el estado funcional del paciente en el control del equilibrio a través de información cuantificada sobre el funcionamiento de diferentes sistemas sensoriales (visual, somatosensorial y vestibular) que participan en el control del equilibrio, estrategias de movimiento del mismo, límites de estabilidad de la persona y la capacidad de control voluntario en el desplazamiento de su centro de gravedad. Es un sistema de fácil uso e interpretación de resultados, y es una herramienta útil en la práctica clínica. Asimismo, el conocimiento de un déficit concreto en el control postural contribuye al desarrollo de planes de prevención del riesgo de caídas. Ello ha derivado al hecho de que se incluya el estudio de posturografía en el tratamiento rehabilitador de la Osteoporosis (XV Congreso de la SVMEFR Requena 2006).

Por último, es aconsejable dormir sobre un lecho duro, que permita guardar una postura recta, para evitar así la cifosis.

Vitamina D

La vitamina D favorece la absorción intestinal de calcio y su utilización por el tejido óseo.

En los ancianos, debido a la escasa exposición al sol asociada a las limitaciones de movilidad, unido a una alimentación inadecuada, los niveles de vitamina D pueden estar disminuidos. Por ello es aconsejable administrar suplementos de vitamina D en este grupo de riesgo.

En un estudio efectuado en ancianas se ha visto que la administración de calcio y vitamina D3 a dosis bajas disminuye el riesgo de fractura de fémur, incluso en pacientes de edad muy avanzada.

La administración de vitamina D está indicada en ancianos y en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con insuficiente exposición solar.

Con la evidencia científica disponible se puede aseverar que la adecuada ingesta de calcio y vitami-

na D, a través de la dieta o como suplementos farmacológicos, son fundamentales para la prevención de la osteoporosis.

Está contraindicada su suplementación cuando existe hipercalcemia, litiasis cálcica, hipercalciuria, hipersensibilidad, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia y en hipervitaminosis D⁽⁴¹⁾.

Alimentación

Calcio

La ingesta adecuada de calcio, aumenta el pico de masa ósea y es esencial para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto.

Por el contrario, si el aporte de calcio durante el crecimiento es insuficiente, provoca una disminución del pico de masa ósea y, en el envejecimiento se produce un aumento de la pérdida de la misma.

La cantidad de calcio que hay que ingerir por día, varía según la edad; así, durante el crecimiento, se debe tomar de 1 a 2 g/día, mientras que en la postmenopausia hasta 2-3 g/día y, en la persona adulta joven, 1-1,5g/día.

Las necesidades de calcio durante el embarazo y la lactancia también están aumentados, así como en las inmovilizaciones prolongadas, y cuando existen alteraciones de la absorción intestinal.

En los ancianos, la ingesta de calcio, muchas veces sólo llega a los 400 mg/día. Esto es consecuencia de malos hábitos alimenticios y de la intolerancia a la lactosa, frecuente en estas edades.

El calcio se encuentra fundamentalmente en los productos lácteos como la leche (sobre todo las fórmulas enriquecidas), el queso, el yogur etc... Ellos proporcionan el 75% del calcio de la dieta. También se encuentra en algunos pescados, frutos secos y vegetales (Tabla 12).

Cuando el calcio aportado por la dieta es insuficiente, podemos recurrir a la administración de suplementos farmacológicos en forma de fosfato, citrato, carbonato o gluconato cálcico.

También son importantes para la formación del esqueleto el fósforo, el magnesio y el zinc. El sodio y las proteínas en exceso, producen hipercalciuria y, por lo tanto, habrá que moderar su ingesta.

Hábitos tóxicos

El tabaco, el alcohol y el exceso de café predisponen al desarrollo de la osteoporosis, por lo que habrá que evitarlos.

Control de Fármacos que producen osteoporosis

Los corticoides producen osteoporosis, por lo tanto habrá que limitar su uso a los casos absolutamente

Tabla 12: **Contenido de calcio en los alimentos**

Alimentos	Cantidad	Calcio (mg)
Alimentos lácteos		
• Leche entera	1 Taza	300
• Leche desnatada	1 Taza	300
• Nata	1 Cucharada	30
• Cuajada	1 Cucharada	15
• Requesón	40 gr	36
• Quesos	40 gr	150-480
• Yogur natural	1 Unidad	150
Verduras		
• Nabos	1 Taza	300
• Coles	1 Taza	350
• Brécol	1 Taza	130
Pescados y carnes		
• Atún	90 gr	7
• Salmón con espinas	90 gr	160
• Camarones enlatados	90 gr	100
• Pollo	90 gr	12
• Ternera	90 gr	11
Cereales y frutos secos		
• Pistacho	60 gr	80
• Avellanas	60 gr	150
• Nueces	60 gr	60
• Almendras	60 gr	130

necesarios, con dosis bajas y durante el menor tiempo posible.

También hay que procurar utilizar los corticoides que potencialmente tienen menos acción negativa sobre el metabolismo del calcio, como el deflazacor, aunque esta diferenciación ventajosa con los restantes corticoides es discutible.

Otros fármacos que se consideran con poder osteoporizante son el litio, los anticonvulsivantes, la heparina, los citostáticos y la tiroxina a altas dosis.

Prevención de caídas y fracturas

Ya que el mayor peligro de la osteoporosis reside en las fracturas, hay que intentar evitar las caídas que las producen.

Prevención de las caídas

Sobre todo en la osteoporosis senil, una medida específica de gran importancia es la prevención de las caídas.

Distintos factores intervienen en las caídas, unos intrínsecos a la persona y otros extrínsecos

o medioambientales. Estos factores deben ser corregidos, cada uno de ellos específicamente.

Estas medidas, deben ser mantenidas siempre, ajustándose a cada paciente y según sus circunstancias.

1) Características del enfermo (factores intrínsecos): en los ancianos, existe un deterioro global del estado físico y psíquico, un menoscavo de los sentidos (vista, oído, etc...), de su capacidad funcional, de la agilidad, de la fuerza muscular, del equilibrio, de la marcha, de los reflejos y de la capacidad de reacción. Todo ello da lugar a una tendencia a las caídas con riesgo de fracturas (Tabla 9).

2) Características del entorno del enfermo (factores extrínsecos): dentro del domicilio del enfermo, hay que evitar todo lo que pueda entorpecer su deambulación como ocurre, por ejemplo, con las alfombras, que habrá que quitar o ponerles adhesivos que las fijen al suelo.

También hay que procurar que, sobre todo, en el cuarto de baño y en la cocina, los suelos no sean resbaladizos y colocar barras de sujeción para ayudar al enfermo en sus desplazamientos.

El calzado debe ser cómodo y adherirse con facilidad al suelo.

Se deben revisar los sistemas de cierre y apertura de puertas, ventanas, etc. para evitar fracturas de muñeca.

En el medio urbano, hay que eliminar las barreras arquitectónicas, como los bordillos, pasos de peatón, obstáculos accidentales, etc. También hay que colocar los toldos, señales indicativas, etc., a una altura adecuada, ya que si están demasiado bajos pueden ocasionar traumatismos con mayor facilidad (Tabla 10).

Prevención de las fracturas

Hay que informar al enfermo sobre una higiene postural y ergonómica adecuadas para, de este modo, evitar la aparición de fracturas vertebrales.

Se debe orientar al enfermo a corregir la hiperlordosis lumbar causante de las lumbalgias.

El colchón debe ser duro o semiduro y la almohada baja, siendo preferible la posición de decúbito supino o lateral.

Los asientos no deben ser muy bajos, y tampoco blandos. El asiento ha de tener brazos para facilitar la acción de sentarse o de levantarse. Los pies deben tocar el suelo y las caderas deben estar ligeramente flexionadas. Los respaldos deben ser rectos y con apoyo lumbar, para evitar la tendencia a la cifosis.

En bipedestación, hay que poner todos los medios para evitar la hiperlordosis lumbar.

Se debe informar al enfermo sobre como coger los objetos, ya que el elevar un peso, aumenta el riesgo de fracturas vertebrales. Para levantar un objeto del suelo, debe flexionar las rodillas y las caderas, con el fin de cogerlo manteniendo la espalda lo más recta posible y acercar el objeto al cuerpo.

No se deben coger objetos que estén a más altura que la cabeza, y si lo estuvieran, es mejor colocar una escalerilla para cogerlos.

Es preferible empujar o arrastrar un objeto, que cargar con su peso.

Con respecto al ejercicio físico ya hemos visto que es muy conveniente, pero ha de ser moderado y hay que evitar aquellos que provoquen hiperlordosis lumbar, así como los movimientos bruscos.

TRATAMIENTO

Actualmente existen multitud de revisiones, consensos y guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la Op. Acreditados por sus sociedades científicas respectivas⁽²²⁻³⁴⁾. A continuación se revisan de una forma sistematizada los principales datos conocidos sobre cada una de las modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de esta enfermedad. En cualquier caso, se recomienda individualizar el tratamiento según las características de cada paciente, ya que no existen datos sólidos para establecer unas preferencias farmacológicas claras ni una secuencia de tratamiento a seguir en todas las situaciones.

A) MEDIDAS GENERALES

Como medidas generales son aplicables los consejos clásicos de mejora de la salud. Hay que conocer los factores de riesgo e intentar evitarlos. Obviamente habrán unos que son modificables y otros que no lo son.

Es aconsejable un aumento de la actividad física con el cese del hábito tabáquico y el aumento de la ingestión de calcio a pesar de que no se ha evaluado su efecto sobre la reducción de fracturas.

Los programas de intervención combinada sobre varios factores de riesgo de caídas, en los ancianos, han demostrado claramente su eficacia. De este modo disminuye el factor aleatorio fundamental en la producción de fracturas; la evidencia científica y el grado de recomendación es elevado.

El aporte de calcio adecuado en las distintas etapas de la vida es trascendental y es muy recomendable el intentar obtenerlo a partir del aporte nutricional. Así mismo, la vitamina D es esencial para el desarrollo del esqueleto, necesitando el ser humano entre 400 y 800 UI diarias. En las personas ancianas y enfermos crónicos la exposición solar suele ser escasa, y presentando con frecuencia niveles insuficientes de vitamina D.

Aconsejar una dieta equilibrada, con una ingesta adecuada de proteínas, evitar el exceso de fosfatos y de sal. Todo ello es esencial para alcanzar un buen pico de masa ósea y mantener dicha masa.

La actividad física, durante la infancia y la adolescencia, contribuye a alcanzar un buen pico de masa ósea. En la etapa adulta y en la tercera edad, ayuda a mantener o, al menos, enlentecer la pérdida de masa ósea.

El ejercicio mantenido en las personas ancianas ha demostrado una disminución de caídas de un 25 % por lo que se recomienda realizar al menos 5-10 horas semanales de ejercicios adecuados a la edad y a las características del paciente.

B) MEDIDAS DE REHABILITACIÓN Y ORTESIS

Las medidas de fisioterapia y rehabilitación pueden ser muy eficaces mejorando la capacidad aeróbica del individuo, la potencia muscular, la postura, la marcha, el equilibrio y la agilidad. Todo ello puede contribuir a evitar las caídas y por tanto disminuir la incidencia de fracturas.

Los protectores de cadera se han mostrado muy eficaces, sobre todo en personas mayores, con escasa autonomía, generalmente internadas en residencias de la tercera edad.

En las fracturas vertebrales está indicado un corto período de reposo, seguido del uso de un corsé para poder iniciar la movilización. Se utilizan corsés lumbosacros con ballenas posteriores para los colapsos lumbares, y marcos de hiperextensión para los colapsos dorsales.

C) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las principales alternativas farmacológicas actuales en el tratamiento de la Op vienen reflejadas en la tabla 13. Todas ellas han mostrado su eficacia con múltiples ensayos clínicos bien diseñados. Para algunos autores existe la duda de si se está medicalizando excesivamente a la población, no obstante, es nuestro criterio, la tendencia es justamente la inversa. Así, en un trabajo realizado en 18 hospitales de España, analizando 1800 infor-

Tabla 13: **Fármacos para el tratamiento de la osteoporosis**

<p>Anticatabólicos o antirresortivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcio y vitamina D • Estrógenos • Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM): Raloxifeno, Bazedoxifeno • Calcitoninas • Bisfosfonatos: Etidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato • Tratamientos biológicos: Denosumab • En estudio: Catepsina <p>Anabólicos u osteoformadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teriparatida (PTH 1-34) • PTH 1-84 <p>Acción Mixta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ranelato de estroncio

mes de alta, se observa claramente el infradiagnóstico de la enfermedad osteoporótica⁽⁷⁾.

En cualquier caso, es importante la selección de los pacientes para iniciar un tratamiento, así como individualizar el mismo, según las características de la enfermedad y del propio paciente.

Disponemos, en la actualidad, de un amplio arsenal de fármacos antirresortivos (tabla 14), osteoformadores y de acción dual, con altos grados de recomendación y evidencia científica de su poder anti-fractura, así como biológicos en vía de comercialización y en estudio de ensayos clínicos (tablas 15 y 16).

En la actualidad no existen algoritmos terapéuticos consensuados por sociedades científicas de prestigio que incluyan las últimas novedades terapéuticas, por lo que persiste la sugerencia de la individualización del tratamiento.

C.1) Fármacos antirresortivos

Calcio y vitamina D ⁽³⁵⁻⁴¹⁾

El calcio es un requerimiento nutricional básico del hueso. En las pacientes postmenopáusicas se recomienda un aporte de al menos 1500 mg/día. Aproximadamente el 30% del calcio aportado por la dieta se absorbe en el intestino delgado (duodeno y yeyuno) mediante un transporte especial que precisa de la $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La suplementación farmacológica está indicada cuando el aporte dietético no es suficiente y su eficacia tiene una evidencia de tipo 1b. Diferentes estudios demuestran que el déficit cálcico condu-

ce a un aumento del riesgo de fractura, con una evidencia a nivel vertebral de 1b y a nivel de cadera de 2a. Aunque la evidencia de su eficacia anti-fractura no es concluyente y definitiva, se recomienda asociarlos siempre al resto de los tratamientos antirresortivos y osteoformadores en el tratamiento de la Op.

Los efectos secundarios son: Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, meteorismo, estreñimiento, diarrea) hipercalcemia, hipercalciuria, hipofosfatemia, hipomagnesemia, litiasis renal, etc⁽⁴¹⁾.

La vitamina D asociada con calcio, disminuye la incidencia de fracturas del fémur y vertebrales en la población anciana con niveles insuficientes de vitamina D (nivel de evidencia 2a).

En definitiva, se aconseja asociar vitamina D (800 UI/día) y suplementos de calcio (hasta alcanzar 1.500mg/día), con todos los antirresortivos (bisfosfonatos, raloxifeno, y calcitonina, fundamentalmente) Así mismo, también están indicados en los pacientes en tratamiento con glucocorticoides durante un tiempo prolongado, (5 mg o más de prednisona durante al menos 3 meses).

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

El tratamiento hormonal sustitutivo reemplaza la deprivación hormonal por el cese de la actividad ovárica, teniendo una indicación precisa, que es la sintomatología climatérica.

Durante algunos años quizá se magnificó su uso e indicaciones, intentando encontrarle múltiples aplicaciones que no estaban justificadas.

Los resultados del Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial ponen en evidencia que el uso continuado de estrógenos-progestágenos disminuyen el riesgo de fractura (RR=0,66) y de cáncer de colon y recto. Sin embargo, hay que reseñar que el estudio tuvo que interrumpirse por el aumento de enfermedad coronaria (RR=1,29), de cáncer invasivo de mama (RR=1,26), infarto de miocardio (RR=1,41) y tromboembolismo venoso (RR=2,11).

Existen otros estudios que también ponen en evidencia el aumento del riesgo de cáncer de mama de los estrógenos tanto, en monoterapia (RR=1,30) como asociadas a los progestágenos (RR=2,0). Tanto en régimen continuo como en secuencial tienen contraindicaciones absolutas y relativas que se han de respetar para minimizar sus efectos secundarios (Tabla 17).

El debate sobre la terapia hormonal sustitutiva se cerró definitivamente cuando la FDA en EEUU y

Tabla 14: **Indicaciones, posología y seguridad de los fármacos antirresortivos actuales**

	Indicaciones	Posología	Efectos secundarios
SERM Raloxifeno (comp.60mg) Bazedoxifeno (comp. 20mg)	OPM prevención y Tto.	60mg día 20mg día	Tromboembolismo
CALCITONINA Nasal 200 UI Inyectable 100 UI	OPM prevención y Tto. Enfermedad de Paget	200 UI/día nasal 100 UI Sc o Im	Náuseas Rubefacción Rinitis
	Hipercalcemia Dolor metástasis óseas		
BISFOSFONATOS			
Etidronato (Comp. 200mg)	OPM establecida Tratamiento	400mg/día/2 semanas* repetir a los 3 meses Máximo 20 ciclos	Similar a placebo
	Enfermedad de Paget	5-10 mg/Kg/día* 6 meses, descansar 3	
	Calcificaciones		
Alendronato (Comp. 10 y 70mg)	OPM Tratamiento	10mg/día* 70mg/semanal*	Esofagitis Úlceras esofágicas
Risedronato (Comp. 5,30,35 y 75mg)	OPM prevención, Tto	5mg/día**, 35mg/semanal** 150mg/mensual**	Similar a placebo
	OPC prevención, Tto	5mg/ día**	
	Paget	30mg/día**	
	Hipercalcemia		
	Metástasis óseas	90mg cada 4 semanas	
	Mieloma		
Ibandronato (Comp. 150mg, IV 3mg)	OPM Tratamiento	150mg/mensual**	Esofagitis Mialgias
		3mg IV/3 meses**	
Zoledronato (IV 4 y 5mg)	OPM Tratamiento	5mgIV / anual	Dolor óseo Mialgias Sd. Pseudogripal Cefalea Náuseas
	OP del varón Tto.	5mgIV / anual	
	OPC prevención, Tto	5mgIV / anual	
	Metástasis avanzadas	4mg IV/durante 15 minutos	
	Hipercalcemias por tumor	4mg IV/Única durante 15 minutos.	
BIOLÓGICOS			
Denosumab (S.c. 120mg)	OPM Tratamiento	120mg inyección subcutánea cada 6 meses	Similar al Placebo
Catepsina K (Estudio en Fase III)			

Op=Osteoporosis; OPM=Op postmenopáusica; OPC=Op Corticoidea; UI=U Internacionales; Tto=Tratamiento
*En ayunas por la mañana. ** En ayunas al menos 2 horas. (Manual de la SER, 2004)

Tabla 15: **Grado de recomendación para los distintos fármacos en la reducción del riesgo de fractura**

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio	A	B o C	B o C
Vitamina D	C	C	C
Calcio + vitamina D	-	A*	A*
THS	B	A	A#
Raloxifeno	A	NE	NE
Tibolona	-	-	-
Etidronato	A	NE	NE
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Calcitonina	B	NE	NE
Flavonoides	-	-	-
Parathormona	A	A	A
Anabolizantes	-	-	-

NE = no-eficacia demostrada en EAC, no diseñados para el tipo de fractura. * = eficaz en población con déficit, asociado a calcio. # = eficaz para fractura no vertebral.

GRADO A: existe evidencia científica adecuada, en función de los estudios disponibles,, para recomendar su uso: evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

GRADO B: existe cierta evidencia científica para recomendar su uso: ECA de baja calidad, estudios sistemáticos de cohortes y de casos y controles.

Tabla 16: **Evidencia de eficacia antifractura**

Fármaco	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio + Vitamina D	0	+	+
Risedronato	+++	++	++
Alendronato	+++	++	++
Zoledronato	+++	+	++
THS	+	0	+
Raloxifeno	+++	+	0
Calcitonina	+	0	0

Tabla 17: **Contraindicaciones de la terapia hormonal sustitutiva (THS)**

Absolutas	Relativas
Carcinoma de mama	Carcinoma endometrial
Hipertensión Arterial grave	Endometriosis
Insuficiencia renal	Insuficiencia venosa en piernas
Enfermedad tromboembólica	Hipertensión leve o moderada
Hepatopatía crónica severa	Antecedentes familiares de cáncer de mama
Tratamientos anteriores con estrógenos con complicaciones	Mioma uterino
En caso de no seguir controles periódicos adecuados. Mujeres poco controlables	Mastopatía fibroquística, osteoesclerosis, pancreatitis, colelitiasis, anovulación, nuliparidad, obesidad, retención hídrica.

la Agencia Europea del Medicamento en su nota del 23 de Enero del 2004 reseñó específicamente que: “En mujeres sin sintomatología climatérica, no está justificado el tratamiento hormonal sustitutivo”. De esta forma, sólo se puede indicar el THS por razones extraóseas y no como tratamiento fundamental de la OP como única indicación.

En pacientes que reciban estrógenos por trastornos climatéricos u otros problemas ginecológicos, debe valorarse la DMO. Si se objetiva osteoporosis o fracturas por fragilidad, se debe añadir un bisfosfonato. El efecto positivo de los estrógenos desaparece tras su retirada y, por tanto, hay que seguir la evolución de la paciente.

SERM. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos ⁽⁴²⁾

Los únicos SERM utilizados en nuestro país como antirresortivos son el raloxifeno y el bazedoxifeno, que han demostrado su capacidad para modular la homeostasis celular ósea a través de sus acciones sobre la proliferación y actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Se comportan como agonista de los estrógenos a nivel óseo y en el sistema cardiovascular y como antagonista en la mama y en el útero.

El estudio MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation)⁽⁴²⁾ demuestra que Raloxifeno es capaz, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, y tratadas durante 3 años, de incrementar la DMO en 2%-3%. Con respecto a las fracturas vertebrales, en sus dos ramas (con y sin fracturas previas) disminuye el riesgo de fractura en un 30% y un 50% respectivamente. En cadera no hay datos significativos. Los estudios histo-

morfométricos mostraron una buena calidad del hueso tras el tratamiento.

Ocasionalmente se asocia a episodios de tromboembolismo venoso y entre sus efectos secundarios más frecuentes están los sofocos y los calambres.

En conclusión el raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea tanto lumbar como en cadera y ha demostrado con un nivel de evidencia d 1 la disminución del riesgo de fractura vertebral, pero no de cadera (Tabla 15).

Calcitonina ^(43, 44)

La calcitonina es una hormona polipeptídica sintética, análoga a la de salmón, compuesta por 32 aminoácidos con un puente disulfuro y un N-terminal.

Actúa sobre las células óseas progenitoras inhibiendo la proliferación osteoclástica. Produce una invaginación del borde en cepillo del osteoclasto, una disminución de la movilidad de éste y retiene el calcio intramitocondrial, produciendo hipocalcemia. A nivel renal también es hipocalcemiante ya que disminuye la reabsorción tubular de calcio.

El estudio PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporosis Fracture)⁽⁴³⁾ demostró, en dosis de 200 UI/día/vía intranasal, una reducción de nuevas fracturas vertebrales del 36% en osteoporosis postmenopáusica. No hay datos concluyentes que demuestren su eficacia en la fractura de cadera. También tiene un doble efecto analgésico (independiente de su acción sobre el hueso), periférico, mediando en los nociceptores, y central a través de una vía alternativa endorfinica. El estudio Quest (Quantitative effects of salmon calcitonin therapy)⁽⁴⁴⁾ examina los efectos de la calcitonina

sobre la microarquitectura ósea e indica un aumento del número de trabéculas, así como el mantenimiento del espacio y grosor trabecular.

La elcatonina o carbocalcitonina es un análogo aminosubérico de calcitonina de anguila y mantiene todas las propiedades farmacológicas y clínicas de las calcitoninas naturales.

La calcitonina de salmón se usa en dosis de 100UI/día por vía parenteral o bien de 200 UI/día por vía intranasal, en una dosis, con alternancia de los orificios nasales. Siempre debe ir acompañada de un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas después de 5 años de inicio del climaterio y puede tener un efecto beneficioso especial en mujeres mayores de 70 años, o bien en pacientes que no toleran otros tratamientos. Tiene además una eficacia analgésica que la hace idónea en el tratamiento de las fracturas vertebrales agudas, al poder reducir la dosis de otros analgésicos y permitir la movilización más rápida del paciente.

Recientemente una nota de la agencia española del medicamento ha alertado sobre el aumento de la incidencia de tumores en pacientes tratados de forma crónica con calcitonina por lo que recomienda su uso sólo en tratamientos cortos(http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_13-2012.htm).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos análogos de los pirofosfatos (P-O-P), de los que se diferencian por la presencia de dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esto les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática, permaneciendo mucho tiempo fuertemente unidos a los cristales de hidroxiapatita del hueso.

La absorción de los bifosfonatos administrados por vía oral es pequeña y aun se ve más disminuida si se administran durante las comidas, por lo que se recomienda su administración en periodos de ayuno (de al menos 2 horas) y tomados sólo con agua.

No deben administrarse a niños, a mujeres embarazadas ni durante la lactancia. Por su naturaleza pueden ocasionar reacciones alérgicas. En casi todos los estudios se asocian a calcio y vitamina D.

Etidronato

Es uno de los primeros bifosfonatos utilizados en el tratamiento de la Op. Su eficacia quedó

demostrada incrementando la DMO y disminuyendo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica, que habían sufrido al menos una fractura vertebral previa al tratamiento. No hay evidencia de que disminuyan el riesgo de fracturas no vertebrales.

Su dosificación es de 400 mg/día, durante 2 semanas consecutivas, repetido cada 3 meses. Se debe asociar con 500-1000mg de calcio y 400-800 UI de vitamina D diarias. Como todos los bisfosfonatos se recomienda su toma en un período de ayunas de al menos 2 horas. Asimismo, se debe evitar acostarse al menos durante 30 minutos después de la ingesta del fármaco, para evitar el riesgo de esofagitis.

Los efectos adversos digestivos son relativamente frecuentes predominando el dolor abdominal y la dispepsia. También se han descrito hipocalcemia, hiperfosforemias, dolores osteomusculares, angioedema y osteomalacia. Está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o severa y en la hipocalcemia. Es el menos eficaz de los bisfosfonatos disponibles en la actualidad.

Alendronato ⁽⁴⁵⁾

Es un aminofosfonato que es capaz de aumentar la masa ósea hasta un 13% según estudios recientes. Disminuye los marcadores de remodelado óseo al tercer mes de su administración. Disminuye el riesgo de fractura vertebral clínica en un 59% y de fractura no vertebral en un 47%. El riesgo de fractura de cadera se redujo en un 63% a los 18 meses de tratamiento (nivel de evidencia 1b).

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, por lo que se deben seguir estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente graves. Como todos los bisfosfonatos, su escasa absorción intestinal exige la administración en ayunas. La presentación es de 10 mg para la toma diaria y de 70 mg para la dosis semanal. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Risedronato ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Es un aminofosfonato que en múltiples ensayos clínicos pone en evidencia la rapidez de acción y eficacia antifractura, tanto a nivel vertebral como no vertebral. Es el único que dispone de un estudio (HIP fracture) cuyo objetivo principal es la reducción del riesgo de fractura de cadera. Sus resultados demuestran una reducción de las mismas, en pacientes de alto riesgo, de un 60 % (nivel de evidencia 1b). El riesgo de fractura vertebral se

ve reducido en un 49% y existen estudios en los que se llega a una reducción de la primera fractura vertebral en un 75% tras 3 años de tratamiento, detectándose ya entre los 6 y 12 meses diferencias respecto al placebo (nivel de evidencia 1b).

Existe una presentación para toma diaria de 5 mg, otra para toma semanal de 35 mg y una tercera para toma de 75mg en dos días consecutivos de cada mes. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Algunos estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva (nivel de evidencia 2b), siendo los acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior, similares a los del grupo placebo, a pesar de que se incluyeron en los estudios pacientes con historia previa o actual de enfermedad gastrointestinal así como consumidores de aspirinas o AINE.

Ibandronato (49-51)

Es un bisfosfonato nitrogenado muy potente. La inhibición de la resorción ósea que produce es dosis-dependiente y al conseguirse con dosis muy reducidas, es posible su administración espaciada. Ha mostrado su eficacia, por vía oral (dosis de 2,5mg/día y de 150 mg mensuales) y por vía intravenosa (3mg IV cada 3 meses). El estudio BONE demostró su eficacia antifractura vertebral, tanto en dosis oral diaria como con una pauta intermitente⁽⁴⁹⁾. El estudio MOBILE puso de manifiesto que la toma mensual es al menos tan eficaz como la pauta diaria, permitiendo alcanzar incrementos de DMO estadísticamente superiores al placebo tanto en columna lumbar como en cadera⁽⁵⁰⁾. Su eficacia en la prevención de fractura de cadera se ha demostrado sólo en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, con una T-score <3 a nivel de la cadera (en un análisis Posthoc del estudio BONE).

En nuestro país se ha comercializado la forma mensual de 150mg, y la forma intravenosa de 3 mg administrado en 15-30 segundos cada 3 meses. Como todos los bisfosfonatos debe tomarse en ayunas y se recomienda permanecer erguido durante la hora siguiente tras su ingesta, para evitar el riesgo de esofagitis. También se debe realizar un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

En resumen, los bisfosfonatos han demostrado su eficacia en la prevención de la pérdida de masa ósea provocada por el envejecimiento, el hipogonadismo y el uso de corticosteroides. Aumentan la DMO vertebral y del fémur proximal. Asimismo, reducen el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con Op postmenopáusica y en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides. Todo ello ha

sido demostrado en distintos ensayos clínicos y corroborado por varios metaanálisis.

Zoledronato (52,54)

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de tercera generación, con una potencia 120 veces mayor que el pamidronato. Es el bisfosfonato, hasta la fecha más efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Paget, pero su indicación y efectividad está bien demostrada en la osteoporosis postmenopáusica, en la osteoporosis inducida por esteroides, y en la Op del varón con alto riesgo de fractura. La reducción del riesgo de fracturas vertebrales clínicas alcanza el 77% ($p < 0,001$), en la cadera el 41% ($p = 0,002$), y las fracturas no vertebrales disminuyen en un 25% ($p < 0,001$)⁽⁵²⁾. La reducción de la mortalidad tras una fractura de cadera se asocia a una reducción relativa del 28%⁽⁵³⁾. Su indicación en la Op inducida por esteroides, ha sido comparada con el risedronato (HORIZON)⁽⁵⁴⁾. La dosis es una perfusión intravenosa de 5mg única, anual. Diluida en 100ml de ClNa 0,9% o glucosa 5%, durante 15 minutos. Antes de la perfusión se debe asegurar que los niveles de vitamina D son óptimos. Se recomienda no administrar en pacientes con insuficiencia renal (Clcr <35ml/min). En pacientes con insuficiencia renal ≥ 35 ml/min: no es necesario el ajuste de dosis. Como con todos los bisfosfonatos, debe realizarse un aporte adecuada de Ca y vitamina D.

C.2) Fármacos anabólicos u osteoformadores

Teriparatida (PTH 1-34) (55,56)

La teriparatida es un fragmento recombinante de la PTH humana, produce un efecto anabolizante en el hueso, aumentando la masa ósea trabecular, además de una posible mejora de la arquitectura y geometría ósea^(55, 56).

Existen estudios que muestran una reducción del riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales de un 65% y de no vertebrales de un 53%. Dado su elevado coste y que su eficacia está demostrada en casos graves, se recomienda para la osteoporosis establecida, con fracturas previas. Se administra diariamente, en inyección subcutánea de 20 μ g, y durante un intervalo de tiempo máximo de 2 años. Pertenece a la clase C de riesgo en el embarazo de la FDA. Debe asociarse con un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Como efectos secundarios se han descrito hipercalcemia, cefaleas, náuseas y calambres musculares. La aparición de tumores malignos en los estudios de investigación animal, hace que se limite su uso en el tiempo a dos años.

PTH 1-84 (57,58)

Se trata de una hormona paratiroidea recombinante idéntica a la PTH endógena humana. La actividad fisiológica de la PTH incluye la estimulación de los osteoblastos para formar hueso y aumentar indirectamente la absorción intestinal del calcio. También se incrementa la reabsorción tubular de calcio y la excreción renal de fosfatos. Se administra de forma subcutánea, a dosis de 100 µg/día, durante 24 meses. La eficacia de la dosis se estableció en un ensayo clínico controlado (estudio TOP) que incluyó a 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusica y se obtuvo una reducción en la incidencia de fracturas vertebrales del 61%^(57,58). Pertenece a la clase C de la FDA. También debe asociarse a un aporte adecuado de calcio y vitamina D

Entre sus efectos secundarios destaca la hipercalcemia, hipercalciuria, hiperuricemia, mareos, náuseas, calambres musculares, eritema en zona de inyección, palpitaciones, cefalea, fatiga, dolores vertebrales y articulares.

C.3) Fármacos de acción mixta

Ranelato de estroncio (59-63)

Se trata de un fármaco que incrementa la masa ósea mediante un doble mecanismo de acción. Los estudios demuestran que actúa aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción.

El ranelato de estroncio se administra por vía oral a dosis de 2 g/día, diluido en agua, en ayunas (al menos durante 2 horas) y preferentemente por la noche. Está indicado en el tratamiento de la Op postmenopáusica. Ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran las diarrea, heces blandas, náuseas, cefalea, dermatitis, eccema: de forma ocasional puede provocar tromboembolismo, por lo que está contraindicado parcialmente en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso. También se han descrito casos con artromialgias, estados de confusión y el síndrome DRESS. Debe asociarse un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

C.4) Fármacos biológicos

Denosumab (64-68)

Es un anticuerpo recombinante monoclonal humano que ha sido aprobado, para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con alto riesgo de sufrir una fractura.

Posee un novedoso mecanismo de acción, que se une al receptor activador del NF-κB (RANK) ligando (RANKL), e inhibe la resorción

ósea regulando la diferenciación y actividad de los osteoclastos, su función y su supervivencia. En el estudio FREEDOM fase III, realizado a gran escala durante 3 años en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, redujo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en comparación con el placebo. En el estudio DECIDE realizado en mujeres postmenopáusicas con baja DMO, o con osteoporosis, que no habían recibido tratamiento previo, el tratamiento durante un año con Denosumab aumentó la DMO y redujo los marcadores de recambio óseo, más que el Alendronato. Esto se corroboró con el estudio STAND a 1 año, en el cual mujeres sustituyen el tratamiento con alendronato por Denosumab.

Generalmente es bien tolerado en los estudios clínicos, aunque los efectos sobre el remodelado óseo a largo plazo aún no se han establecido.

Denosumab se administra mediante inyección subcutánea cada 6 meses, lo que ayuda a la adherencia al tratamiento. Es una opción valiosa y nueva para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con alto riesgo de fracturas y cuando no se pueda tomar otro tipo de tratamiento para la Op. Como en todos los fármacos para el tratamiento de la Osteoporosis, debe asociarse a un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Se han descrito casos de celulitis y osteonecrosis de mandíbula, si bien su incidencia es baja.

Catepsina K (69-71)

Los osteoclastos son los encargados de la reabsorción del hueso y en su superficie existen enzimas proteolíticas, de las cuales la más abundante es la catepsina K.

La catepsina K es una proteasa que pertenece a la familia de la papaína cuya función principal es degradar el colágeno tipo I y tipo II rompiendo la triple hélice helicoidal del mismo en las regiones helicoidal y telopeptídica tanto con pH ácido como neutro.

Se ha comprobado que los niveles séricos de catepsina K, en los pacientes con artritis reumatoide de larga evolución tienen una correlación con la destrucción radiológica.

La inhibición de esta enzima impide la formación de lagunas de resorción osteoclástica en relación con la concentración.

La cistatina es una proteína con potente actividad inhibidora de las peptidasas, que fue hallada por primera vez en la clara de huevo de pollo a finales de la década de los años sesenta,

inhiben las cisteíno-proteasas que son de la familia de la papaína, con preferencia a la catepsina K.

En la osteoporosis postmenopáusica existe un aumento de la resorción ósea que se traduce en una elevación de marcadores de remodelado que comienza en la perimenopausia. La inhibición farmacológica de esta enzima se traduce en una reducción del remodelado y un aumento de la densidad mineral ósea.

Recientemente se han desarrollado varios inhibidores sintéticos no peptídicos selectivos de la catepsina K. Son potentes inhibidores de la resorción ósea en animales y en humanos lo que los hace muy útiles en el tratamiento de la osteoporosis.

Odanacatib (MK-0822) es un inhibidor selectivo de la catepsina-K. Odanacatib está evaluándose actualmente en ensayos clínicos de fase III en un estudio clínico a gran escala, para determinar los posibles efectos sobre las fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Algoritmos de decisión terapéutica

Existen tres situaciones que podrían ayudarnos a comprender o clasificar todos los escenarios que nos planteen la necesidad de tomar una determinación terapéutica: Puede haber pacientes osteoporóticos sin fracturas, pacientes con fracturas, y de estos últimos podríamos hacer dos grupos dependiendo del tipo de fractura, vertebral o no.

Los pacientes con osteoporosis densitométrica sin fracturas, pueden tener un bajo riesgo de fractura, por lo que debe valorarse las circunstancias de cada paciente antes de tomar una determinada actitud terapéutica.

Los pacientes con fracturas previas tienen un alto riesgo de fractura, por ello está justificada una mayor agresividad terapéutica (Tabla 11).

D) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Sólo en circunstancias muy concretas, cuando hay compromiso neurológico con grave riesgo, se recurre a la cirugía abierta de la columna vertebral.

La vertebroplastia y la cifoplastia son técnicas difundidas, que tienen como objetivo controlar el dolor de las fracturas vertebrales recientes, además de estabilizar dichas fracturas. La cifoplastia, además, es capaz de restaurar la altura de la vértebra aplastada en un 50%, con lo que disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. En la tabla 18 se enumeran sus características y contraindicaciones.

Tabla 18: **Tratamiento intervencionista de las fracturas vertebrales**

Vertebroplastia

- Alivia el dolor (70-90%)
- Estabiliza la fractura
- No restaura la altura vertebral
- Inyección de cemento a gran presión
- Riesgo elevado de fuga del cemento

Cifoplastia

- Alivia el dolor (90%)
- Estabiliza la fractura
- Intenta restaurar la altura vertebral
- Indicado en fracturas agudas
- Al crear un espacio óseo reduce el riesgo de fuga
- Abordaje de primera línea siempre que sea factible técnicamente

Indicaciones de la cifoplastia

Fracturas dolorosas osteoporóticas u osteolíticas por compresión en vértebras dorsales o lumbares debidas a:

- Osteoporosis primaria
- Osteoporosis secundaria
- Metástasis tumorales osteolíticas

Contraindicaciones de la cifoplastia

- Coagulopatía no corregida
- Dolor no relacionado con el colapso vertebral
- No factible técnicamente (¿vértebra plana?)
- Tumores osteoblásticos
- Osteomielitis
- Alergia grave al yodo (Utilizar gadolinio)

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C. Perspective: The diagnosis of osteoporosis, *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
2. Kanis JA, Gluer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192-202.
3. Sosa M, Arbelo A, Lainez MP, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enferm Metabol Oseas* 1998;7:174-9.
4. Cannata JB, Diaz JB, Gomez C. Epidemiología y clínica de la osteoporosis. *Jano* 1994;47:41-9.

5. Riggs BL, Melton LJ II. Osteoporosis: Etiology. Diagnosis and treatment 2nd Edition. Raven Press Book Ltd. New York 1995.
6. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporosis Int* 1994;4:277-282.
7. Calvo Catalá J, García Borrás JJ, Campos C, Muñoz ML. Y grupo COSMIS Conocimiento de la osteoporosis en los servicios de medicina interna. Resultados del proyecto COSMIS . . *Revista Española de Enf Met Óseas* 2004;13(1):1-5.
8. Estudio EPISER . S.E.R. 2001.
9. Keen RW, Woodford -Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early post-menopausal bone loss at the spine. *Bone* 1998;23:367-371.
10. Dickson JR, Gwilliam R, Arora M et al. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the a-2HS glycoprotein 2 phenotype. *Bone Mineral* 1994;24:181-8.
11. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
12. Suda T, Takahashi N, Martín TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992; 13(1):66-80.
13. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997;12(6):869-79.
14. Ferrer Cañabate J, Tovar I, Martínez P. *Anales de Medicina Interna An. Med. Interna (Madrid)* V. 19 n. 8 Madrid ago. 2002.
15. Eatell R, Cedel S, Wahner H et al. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991;6:207-215.
16. Ravn P et al. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33:150-8.
17. Reginster JY et al. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004;34:344-51.
18. García Vadillo JA. Aplicación de las técnicas de imagen en el diagnóstico de las enfermedades Óseas. S.E.R (8) 71-78. Ed. Masson. Barcelona 1997.
19. Garmpp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M et al. Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J. Bone Miner Res* 1997;12:697-711.
20. Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *J. Bone Miner Res* 1997;12:1471-9.
21. Faulkner KG, von Stetten E, Niffler P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999;2:343-50.
22. The NIH Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Conference report. *Am J Med* 1993;94:646-650.
23. The NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
24. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (7) : 1496-503.
25. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167 (10suppl) : S1-S34.
26. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin.* 2007; 3 supl 1:26-32.
27. Giner V, Sanfelix J, Osteoporosis: Guía práctica de actuación en Atención Primaria. Consellería de Sanidad. Comunidad Valenciana.
28. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de la práctica clínica. Versión resumida. *Revista Española de Enf Met Óseas* 2002; 11:67-68.
29. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003;203(10):496-506.
30. Consenso para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis. ACOMM (Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral) en Congreso Colombiano de Osteoporosis Vol.11 N°3. 2002.
31. Delez M. Osteoporosis: una área dinámica de la medicina. Recomendaciones internacionales en el año 2000 para diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Reumat* 2001; 16(3):209-214.
32. García Borrás JJ, Muñoz ML, Prevención y tratamiento de la osteoporosis. En Paulino J (eds) . *Reumatología en Atención Primaria*. Madrid , Grupo Aula Medica, 2001, 429-443.
33. García Borrás JJ, Fármacos antiresortivos. En Blanco J, Carreira P, Martín E, Mulero J, Navarro F, Olivé A, Tornero J, Manual SER de las Enfermedades Reumáticas 4ª edición. Ed Panamericana , Madrid 2004. 145-149.
34. Torrijos A. Terapias combinadas en la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(1):24-30.

35. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S etc. a1. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327 (23) : 1637-42.
36. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337 (10) : 670-6.
37. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E etc. a1. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 132 (5) : 345-53.
38. Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW. The role of calcium in peri-and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society 2001; 8 : 84-95.
39. Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (2):389-398.
40. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM etc. a1. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (12) : 1961-6.
41. Silva L, Andreu JL. Órdenes de tratameitno en Reumatología 2010. Declarado de interés científico por la Sociedad Española de Reumatología.
42. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigator. 1999; *JAMA* 282:637-645.
43. Chesnut CH et al. For the PROOF study group. A randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis. The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109:267-276
44. Chesnut CH 3rd, Majundar S, Newitt DC, et al. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res*. 2005; (9):1548-61.
45. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Metaanalysis of Alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr. Rev* 2002; 23:508-516.
46. Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group; The osteoporosis Research advisory Group. Metaanalysis of Risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev* 2002; 23:517-523.
47. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-40. Notes: CORPORATE NAME: Hip Intervention Program Study Group.
48. Seibel MJ et al. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidente in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Miner Res* 2004; 19:323-29.
49. Chesnut CH, et al. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently, on fracture risk, in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:323-29.
50. Miller P et al Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:1315-1322.
51. Reginster JY et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5018-24.
52. Black DM et al Once-Yearly Zoledronic Acid for treatment of postmenopausia Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-1822.
53. Lyles MD. Et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
54. Reid DM et al. Zoledronic acid and risedronato in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON). *Lancet*. 2009;373:1253-63.
55. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. 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.
56. Salas E. La paratirina en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31 (1):18-23.
57. Greenspan SL, et al: Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): Results from TOP Study. 2005; ASBMR 27th Annual Meeting in Nashville. Tennessee, USA (p12222).
58. Greespan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis; a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146:326-39.
59. Ammann P. Strontium ranelate: A novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int*. 2005; 16: S11-S15.
60. Copmpston J. Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women

- with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16:S4-S6.
61. Delmas P. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: S16-S19.
62. Mari PJ. Strontium ranelate: a novel model of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int.* 2005; 16: S7-S10.
63. Meuniers PJ 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.
64. Moen MD, Keam SJ. Spotlight on Denosumab in postmenopausal osteoporosis. *Drugs & Aging* 2011; 28 (1):63-82.
65. Brown JP, Dempster DW, Ding B, Dent-Acosta R, San Martin J, Grauer A, Wagman RB, Zanchetta J. Bone remodelling in postmenopausal women who discontinued Denosumab treatment: Off-treatment biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul 6. Doi: 10.1002/jbmr.448 (Electrónica pendiente de imprimir).
66. Tsourdi E, Rachner TD, Rauner M, Hamann C, Hofbauer L. Denosumab for bone diseases – Translating bone biology into targeted therapy. *Eur J Endocrinol* 2011 Aug 18 (Electrónica pendiente de imprimir).
67. Ragucci KR, Shrader SP. Osteoporosis treatment: an evidence-based approach. *J Gerontol Nurs* 2011 Jul;37(7):17-22.
68. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Bréart G, Díez-Pérez A, Felsenberg D, Kaufman JM, Kanis JA, Cooper C. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011 Aug;89(2):91-104.
69. Kafienah W, Bromine D, Buttle DJ, Croucher LJ, Hollander AP. Human Cathepsin k cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of the Triple Helix. *Biochem J* 1998; 331(Pt3):727-32.
70. Abrahamson M, Álvarez-Fernández M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp* 2003;(70):179-99
71. Negri, A.L. Catepsina K: un nuevo blanco molecular en el tratamiento de la resorción ósea aumentada. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2004;13:134-6. - vol.13 núm 06