

OSTEOPOROSIS

- 2015 -

Editores:

W. Aguirre

W. de la Torre

R. Jervis

SOCIEDAD ECUATORIANA DE METABOLISMO MINERAL





OSTEOPOROSIS

- 2015 -

SOCIEDAD ECUATORIANA DE METABOLISMO MINERAL

Los editores y los autores han adoptado las recomendaciones y prácticas comunes señaladas por la evidencia científica para la selección de fármacos y de procedimientos médicos, sus especificaciones, indicaciones y contraindicaciones y no asumen garantía alguna, implícita o explícita, sobre el material descrito en este libro.

No. de Derecho de Autor **(IEPI) XXX XXX**

ISBN: 978 - 9942 - 20 - 367 - 0

616.716
AZ84

Aguirre Solis, Wellington / de la Torre Nieto, Walter / Jervis Simons, Raúl.
Osteoporosis 2015 /
Aguirre Solis, Wellington y otros
Quito, Ecuador 2015

276 p: tab, Il, 24 cm

Nro. Registro derechos de Autor XXXXXXXX
ISBN 978 - 9942 - 20 - 367 - 0

1.<OSTEOPOROSIS> 2.<METABOLISMO DEL CALCIO> 3.<VITAMINA D>
4.<EPIDEMIOLOGÍA> 5.<DIAGNÓSTICO> 6.<TERAPÉUTICA>

Diseño y diagramación: Coolbrand Publicidad S.A.
Impreso en Quito - Ecuador por: xxxxxx
Enero 2015

usmef.uio2014@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial del material editorial o gráfico de esta publicación sin previa autorización escrita de los editores.

La publicación de este libro fue posible gracias a un Grant Educativo del Grupo FARMA del Ecuador.

COORDINADOR EDITORIAL

Dr. Walter de la Torre

Comité Revisor Editor:

Dr. Wellington Aguirre

Dr. Walter de la Torre

Dr. Raúl Jervis

Dr. Hernán Neira

DIRECTORIO NACIONAL SECUAMEM 2012-2014

Presidente: Dr. Walter de la Torre

Vicepresidente: Dr. Hernán Neira

Secretario: Dr. Javier Bowen

Tesorero: Dr. José Mendoza

Representantes Provinciales:

El Oro, Machala: Dr. Hugo Sánchez

Azuay, Cuenca: Dr. Hernán Neira

Guayas, Guayaquil: Dra. Marisol Verdesoto

Manabí, Manta: Dr. Carlos Ríos

Tungurahua, Ambato: Dr. Octavio Miranda

ASESORES CIENTÍFICOS

Dr. Wellington Aguirre

Dr. Raúl Jervis

AVAL ACADÉMICO

Universidad de las Américas (UDLA)

Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES)



PRESENTACIÓN

La Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM), una organización científica médica multidisciplinaria con registro legal desde 1987, ha realizado múltiples actividades académicas en beneficio de sus miembros asociados y en consecuencia, de la salud de los ecuatorianos afectados de Osteoporosis y otras enfermedades óseas relacionadas.

Se destacan por ejemplo, los dos Congresos Internacionales efectuados en Quito en 1989 y 2003, correspondientes a la Sociedad Iberoamericana de Metabolismo Mineral (SIBOMM), coordinados y organizados por el Dr. Raúl Jervis quien ejerció la Presidencia de este organismo Internacional.

En el campo de las publicaciones científicas, previamente se han elaborado consensos nacionales en los directorios presididos por los doctores Raúl Jervis, Carlos Jaramillo y Wellington Aguirre.

Además desde hace una década la SECUAMEM mantiene actividades conjuntas internacionales con la Internacional Osteoporosis Foundation (IOF), en la cual participa con la categoría "Full Member".

En el transcurso de los años, la Osteoporosis ha pasado a ser considerada un problema de salud pública, con el consecuente impacto económico que se genera para la atención clínica y quirúrgica de los pacientes afectados, por lo que los prestadores de salud como médicos generales y especialistas, enfermeras, tecnólogos, nutricionistas, fisioterapeutas y más involucrados, debemos tener el conocimiento científico teórico y práctico de actualidad de esta enfermedad y su complicación la fractura ósea, con la finalidad de recuperar la adecuada salud de los pacientes con osteoporosis.

En este contexto, el directorio nacional en funciones de la SECUAMEM se propuso como uno de los retos científicos de su actividad, el invitar a sus miembros asociados a nivel nacional con ejercicio profesional en el área de Osteoporosis a realizar una actualización bibliográfica científica-académica de cada uno de los temas de epidemiología, evaluación clínica y densitométrica, manejo clínico y farmacológico; con la finalidad de elaborar y publicar este Instrumento de consulta y que constituya un apoyo en el correcto y adecuado trabajo del profesional de la salud en la atención sanitaria de pacientes afectados de Osteoporosis con o sin fracturas óseas.

En este sentido este libro, mas bien se constituye en un “syllabus”, es decir un instrumento de fácil y rápida lectura para actualizar un tema específico que ha elaborado cada uno de los autores, así como para obtener las Guías de manejo terapéutico que beneficien la atención sanitaria de los pacientes.

Finalmente, la distribución gratuita, gracias a la colaboración de la industria farmacéutica, permitirá llegar a un número significativo de médicos en las diferentes provincias del país; por lo que expreso mi agradecimiento a todos los que de una u otra forma participaron activamente en la elaboración, revisión, publicación y difusión de esta obra científica.

Dr. Walter de la Torre Nieto

HOMENAJE PÓSTUMO

El Dr. Walter de la Torre Nieto, médico especialista en Endocrinología, con una sólida formación académica en el exterior, realizó una prolongada y fructífera actividad académico-docente en la Universidad Central del Ecuador, se destacó como médico tratante en el Hospital de la Policía Nacional, y matizó como conferencista innumerables reuniones y congresos de su especialidad, tanto a nivel nacional como internacional. Esta trayectoria le valió el reconocimiento y respeto de sus alumnos, pacientes, colegas médicos y el gremio médico en general.

Como resultado perenne de su actividad académica y su espíritu de investigador, están vigentes numerosos ensayos clínicos en los que investigó las diversas facetas de la patología endócrina en nuestro país, y también emprendió la siempre titánica tarea de compilar sus vastos conocimientos y los resultados de sus investigaciones, en varios libros y publicaciones, que son una invaluable contribución a la medicina ecuatoriana.

Siempre dinámico y movido por su vocación académica, asumió la presidencia de la Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEN) para el período 2012 - 2014, inmediatamente imprimió su sello personal en las actividades de esta importante agrupación científica, promoviendo sus actividades en diversas reuniones en todo el país.

En medio de su diligente actividad, le sorprendió la muerte, la que siendo inesperada, seguramente le impidió culminar múltiples proyectos de su vida, entre ellos la edición de éste libro de Actualización en Osteoporosis. Ante esta dura pero inevitable realidad, asumimos el reto de culminar este esfuerzo académico y respetando los lineamientos por él establecidos, nos sentimos honrados de haber cumplido con este noble objetivo.

Nos deja, un hombre trascendente, en pleno vigor profesional, con méritos que servirán de ejemplo; parte dejándonos su obra, sus recuerdos, su aporte a la medicina.

Paz en su tumba

Los editores



AUTORES

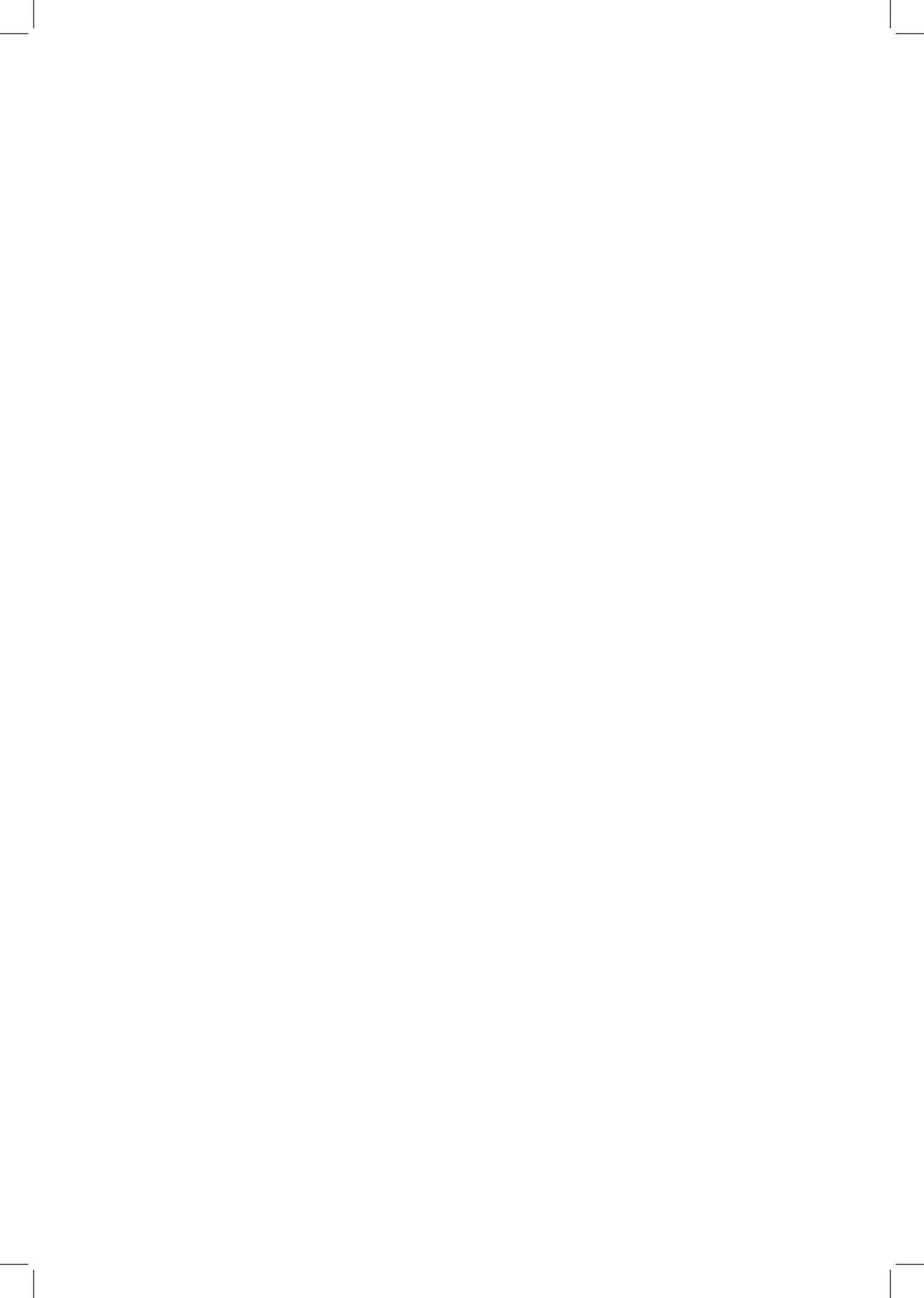
- **Dr. Aguirre Solís Wellington**
Ginecólogo - Endocrinólogo, Universidad Nacional Autónoma de México - México
Hospital del Día - Universidad Central del Ecuador
Hospital Axxis - Quito
Universidad de las Américas (UDLA)
Past presidente, Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)
- **Dr. Arizaga Zamora Esteban**
Traumatología-Ortopedia, Universidad Central del Ecuador
Hospital Quito Nro.1 de la Policía Nacional
Adscrito Hospital Metropolitano - Quito
Vicepresidente de la Sociedad Ecuatoriana de Ortopedia y traumatología
- **Dra. Ayala Zurita Gabriela**
Ginecólogo - Obstetra, Universidad Central del Ecuador
Hospital Metropolitano - Quito
Universidad de las Américas (UDLA)
Universidad Internacional (UIDE)
- **Dr. Bowen Moreno Javier**
Ginecólogo - Obstetra, Université Clermont Ferrand - Francia
Hospital Metropolitano - Quito
Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
Secretario Ejecutivo de la Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)
- **Dr. Bracho Velasco Carlos**
Traumatología - Ortopedia, Universidad Central del Ecuador
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Hospital de los Valles - Quito
Universidad San Francisco de Quito
- **Dr. Buendía Gómez de la Torre Patricio**
Geriatra, Instituto de Geriatria - Pontificia Universidad Católica do Rio Grande do Sul -Brasil
Hospital Quito No.1 de la Policía Nacional
Universidad Central del Ecuador
Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
Universidad Internacional (UIDE)
- **Dra. Calero Acosta Patricia**
Diabetología Clínica, Universidad de Sagreb - Yugoslavia

- **Dr. Concha Zambrano Oscar**
Deportólogo, Universidad Federal de Rio de Janeiro - Brasil
Miembro del American College of Sports Medicine
Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
- **Dr. Córdova Egües Santiago**
Ginecólogo - Obstetra, Universidad Nacional Autónoma de México - México
Hospital Metropolitano - Quito
Universidad Internacional (UIDE)
- **Dr. Cordero Rueda Luis Francisco**
Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador,
Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)
Gerente Médico, Grupo Farma del Ecuador
- **Dr. De la Torre Nieto Walter**
Endocrinólogo, Universidad Autónoma de Barcelona - España
Hospital Quito No.1 de la Policía Nacional - Jefe de Servicio
Universidad Central del Ecuador
Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)
- **Dr. Jervis Simmons Raúl**
Endocrinólogo, Universidad Complutense de Madrid-España
Hospital Metropolitano - Quito
Decano de la Facultad de Medicina Universidad de las Américas (UDLA)
Past presidente Sociedad Iberoamericana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SIBOMM)
Past presidente Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)
- **Dr. López Gaviláñez Enrique**
Endocrinólogo, Universidad Autónoma de Madrid - España
Especialidad en Metabolismo Mineral y Óseo - Fundación Jiménez Díaz - Madrid
Hospital Docente Policía Nacional Nro. 2 Guayaquil
Universidad de Especialidades Espíritu Santo - Guayaquil (UESS)
- **Dr. Mendoza Andramuño José**
Ginecólogo - Obstetra, Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER) Buenos Aires - Argentina
Hospital Metropolitano - Quito
- **Dr. Miranda Ruiz Octavio**
Ginecólogo - Obstetra, Universidad Nacional Autónoma de México - México
Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDÉS)
Presidente de la Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FESGO)
- **Dr. Naranjo Ferro Edwin**
Magíster en Alimentación y Nutrición Humana, Universidad Central del Ecuador
Densitometrista clínico certificado
Director Médico, Clínica de Osteoporosis - Quito

- **Dr. Neira Maldonado Hernán**
Ginecólogo - Obstetra, Universidad de Buenos Aires - Argentina
Universidad del Azuay
SOLCA - Azuay
Hospital Universitario del Río Cuenca - Cuenca
Vicepresidente Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)
- **Dr. Ríos Acosta Carlos**
Reumatólogo, Hospital Bernardino Rivadavia Buenos Aires - Argentina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo - Guayaquil (UEES)
Director del Centro de Reumatología y Rehabilitación (CERER) - Guayaquil
- **Dr. Sánchez Romero Hugo**
Ginecólogo - Obstetra, Universidad Estatal de Guayaquil
Master en Patología Mamarla y Senología, Universidad de Barcelona - España
SOLCA - Máchala
Universidad del Azuay
Hospital Universitario del Río - Cuenca
- **Dr. Varea Vásconez Alfredo**
Diabetología Clínica, Universidad de Zagreb - Yugoslavia
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Secretario Ejecutivo de la Federación Ecuatoriana de Diabetes
- **Dra. Verdezoto Carcelén María Soledad**
Endocrinóloga, Universidad Buenos Aires - Argentina
SOLCA - Guayaquil
Past presidente Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUAMEM)

COAUTORES

- **Dr. Gonzales Pedro**
Medicina Familiar, Universidad del Azuay
Endocrinología Ginecológica, Universidad Favaloro - Argentina
- **Dr. Moreno Álvarez Mario**
Reumatólogo, Instituto Nacional de Rehabilitación Buenos Aires, Argentina
- **Dr. Merino Gabriel Hugo**
Medicina General, Universidad Central del Ecuador
- **Dra. Tito Lucero Susana**
Geriatra / Gerente HAIAM



CONTENIDOS

EPIDEMIOLOGÍA		PAG.
CAPÍTULO 1	Osteoporosis: impacto en la salud pública <i>Raúl Jervis</i>	17
CAPÍTULO 2	Fracturas osteoporóticas y costos asistenciales <i>Carlos Bracho</i>	23
CAPÍTULO 3	Afectación de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica <i>Hugo Sánchez, Wellington Aguirre</i>	35
CAPÍTULO 4	Osteoporosis en el hombre y adulto mayor <i>Patricio Buendía, Susana Tito, Gabriel Merino</i>	43
CAPÍTULO 5	Osteoporosis en enfermedades reumáticas e inducida por glucocorticoides <i>Carlos Ríos, Mario Moreno</i>	55
CAPÍTULO 6	Endocrinopatías y masa ósea <i>María Soledad Verdesoto</i>	73
CAPÍTULO 7	Osteoporosis y diabetes <i>Patricia Calero, Alfredo Varea</i>	81
DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DENSITOMÉTRICO		PAG.
CAPÍTULO 8	Factores de riesgo de osteoporosis y categorización FRAX <i>Gabriela Ayala</i>	95
CAPÍTULO 9	Densitometría en la detección de la osteopenia y osteoporosis <i>Edwin Naranjo</i>	109
CAPÍTULO 10	Osteopenia y Osteoporosis: Cuando y a quien tratar <i>Raúl Jervis</i>	121
CAPÍTULO 11	El Calcio en la prevención y tratamiento de la osteoporosis <i>Walter de la Torre</i>	127
CAPÍTULO 12	Importancia de la Vitamina D en la osteoporosis <i>Luis Francisco Cordero</i>	141

CAPÍTULO 13	Actividad física y ejercicio en la salud ósea <i>Oscar Concha</i>	155
CAPÍTULO 14	Manejo integral de las fracturas osteoporóticas <i>Esteban Arizaga</i>	167

MANEJO FARMACOLÓGICO

PAG.

CAPÍTULO 15	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) <i>Javier Bowen, Wellington Aguirre</i>	177
CAPÍTULO 16	Estrógenos y Tibolona <i>Octavio Miranda, Wellington Aguirre</i>	187
CAPÍTULO 17	Biofosfatos: Alendronato, Risedronato <i>Hernán Neira, Pedro González</i>	199
CAPÍTULO 18	Ácido ibandrónico <i>Santiago Córdova</i>	213
CAPÍTULO 19	Nueva Alternativa de Bifosfonatos: Ácido Zoledrónico <i>Wellington Aguirre</i>	225
CAPÍTULO 20	Terapia dual: Ranelato de estroncio <i>José Mendoza, Wellington Aguirre</i>	237
CAPÍTULO 21	Utilidad de anabólicos: Teriparatide <i>Enrique López</i>	251
CAPÍTULO 22	Nuevas perspectivas con biológicos osteomoduladores: Denosumab <i>Wellington Aguirre</i>	265

CAPÍTULO 1

OSTEOPOROSIS: Impacto en la salud pública

Dr. Raúl Jervis



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis tiene al riesgo de fractura como el proceso patológico que requiere un enfoque terapéutico, en una situación análoga, a la de la dislipidemia como riesgo de infarto de miocardio.¹

Un Comité de Expertos de la OMS en 1994 emitió la recomendación que el riesgo de fractura se tornaba no aceptable, y requería de intervención proactiva cuando la densidad ósea era menor a -2.5 desviaciones estándar de aquella relacionada con la masa ósea máxima (alcanzable por la medida de una población femenina joven de las mismas características que el sujeto investigado), siendo entonces el riesgo de fractura 15 veces mayor que en los sujetos con < 1 desviación estándar (DS) de la media.²

DEFINICIÓN

Internacional Osteoporosis Foundation (IOF) señala “es una enfermedad en la que la densidad y calidad del hueso están disminuidas, incrementando la fragilidad del esqueleto y el riesgo de fracturas particularmente en columna, antebrazo, pelvis y antebrazo.”³

La North American Osteoporosis Foundation (NOF), simplifica aún más la definición: “enfermedad en la cual los huesos se tornan frágiles y es más fácil su fractura.”⁴

EPIDEMIOLOGÍA

- La población mundial aumentará de 7.5 mil millones a 10.5 mil millones en el 2050.⁵
- América Latina y el Caribe representan el 9%.
- Aumento de la población de edad avanzada.
- 325 millones de personas > de 65 años, a finales del siglo XX.⁵
- Para el año 2050: 1500 millones de personas (la mayoría en Asia y Latinoamérica)
- En USA habrían entre 4 - 6 millones de mujeres (incluso hasta 20) con osteoporosis y 13 a 17 millones con DMO baja.
- Hombres: 1 a 2 millones con osteoporosis y 4 a 9 millones con DMO baja.
- Se ha calculado que para el 2050 se producirán 6.3 millones de fracturas en el mundo y más de la mitad ocurrirá en América latina y Asia.⁵
- 70% de las fracturas atraumáticas en mayores de 45 años son debidas a Osteoporosis.
- Mortalidad en el primer año: 18% a 33%.

CAPITULO 1

- En toda América Latina el acceso al diagnóstico esta restringido y el acceso a la atención médica es muy variable y los datos de fracturas epidemiológicas son poco confiables.⁶
- En la mayoría de países latinoamericanos hay una diferencia marcada en la disponibilidad de atención para osteoporosis entre el sector público y el privado.

Fracturas de Cadera en Estados Unidos⁷

- Mujeres > 50 años tienen un riesgo 16% - 17% de sufrir una fractura.
- 90% de las fracturas en mujeres blancas ancianas es por Osteoporosis.
- Incidencia va del 2/1000 mujeres/año a los 65 años.
- Hasta 30/1000 después de los 80 años (500.000 fracturas de cadera en el 2040).
- Prevalencia de Osteoporosis en Cadera:
 - 21% en mujeres blancas.
 - 16% en hispánicas.
 - 10% en afroamericanas.

Prevalencia de baja masa ósea en Latinoamérica⁶

- Osteopenia vertebral en mujeres > 50 años es de 45.5% a 49.6%.
- Osteoporosis vertebral de 12.1% a 17.6%.
- Osteopenia en cuello femoral de 46% a 57%.
- Osteoporosis en cuello femoral de 7.9% a 22%.
- Se proyecta un incremento de fracturas de fémur del 400% desde 1990 al 2050 en hombres y mujeres de 50 a 64 años, y para > 65 del 700%.

FRACTURAS DE CADERA EN LATINOAMÉRICA	
México⁸	5,5% entre 50-59 años
La Plata, Argentina⁹	42,7% > 80 años 379/100.000 hab. (m > 50 años)
Chile¹⁰	101/100.000 hab. (hombres)
Venezuela¹¹	193/100.000 hab.
Ecuador¹²	53/100.000 hab. 94/100.000 hab. 37/1000 egr. hospitalarios. 106/100.000 hab. (Seguro Social)

Fracturas de columna en Latinoamérica¹³

- 50 - 59 años 6.9%
 - 60-69 años 10.2%
 - 70 - 79 años 18%
 - > 80 años 27.8%
 - < 79 años 11.77%
 - promedio 14.77%
-
- 16.19% - Argentina
 - 14.21% - Brasil
 - 19.21% - México
 - 12.1% - Puerto Rico - Colombia

PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES EN DIFERENTES ESTUDIOS CON MÉTODOS SIMILARES

Edad	SOF White ¹⁴	BEIJING ¹⁵	LAVOS ¹³
50-59		4.1	6.9
60-69	14.5	12.6	10.2
70-79	22.0	17.5	18.0
>80	33.9	27.1	27.8

Impacto y Costos Morbilidad por fracturas

- Ocupación hospitalaria por fracturas de cadera en Inglaterra, en 1985: 30 días.
- 150.000 admisiones hospitalarias por fracturas vertebrales en > de 65 años, en USA en un año.
- Costos atribuibles a osteoporosis 18 billones de dólares.
- Costos indirectos por pérdida de productividad, muerte prematura, etc.
- 4.500 a 6.400 millones de dólares.

Complicaciones de las fracturas¹⁶

- Dificultad para caminar (40% no pudo caminar).
- Alta dependencia (60% no pudo ir al baño).
- Deformidad.
- Dolor.
- Problemas psicosociales.
- Pérdida de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre W, Jervis R. Guías y Recomendaciones de Manejo Diagnóstico y Terapéutico en el Ecuador. Quito, 2007:9-12
2. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
3. What is osteoporosis? International Osteoporosis Foundation 2014. www.iofbonehealth.org/what-osteoporosis-o
4. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 1998;10: S001--S002
5. Melton LJ. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Mar;32(1):1-13
6. Clark P, Chico G, Carlos F, Zamudio F, Pereira RMR, Zanchetta J, et al. Osteoporosis in Latin America: panel expert review. *Medwave* 2013;13(8):e5791
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 2004;15(11):897-902
8. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, et al. Incidence rates and life time risk of hip fracture in Mexicans over 50 year of age: a pupulation-based study. *Osteoporos Int* 2005;16:2025-30
9. Ercolano MA, Drnovsek ML, Gauna AI. Fractura de Cadera en los hospitales públicos de la Argentina. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012; 49 (1):3-11
10. Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2011
11. Riera Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America. *Salud Pública Mex* 2009;51(Sup 1):52-55
12. Orces CH. Epidemiology of hip fractures in Ecuador. *Riv Denom Salud Pública* 2009;25:438-42
13. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009 ;20(2):275-82
14. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San Valentin R, Cummings SR. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1995 Jun;10(6):890-902
15. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, Lui LY, Yu W, Lane NE, Qin M, Hochberg MC, Cummings SR, Felson DT. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 2002 Jul;46(7):1773-9
16. Jhonell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporosis fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33

CAPÍTULO 2

FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS Y COSTOS ASISTENCIALES

Dr. Carlos Bracho



INTRODUCCIÓN

La fractura ósea está considerada como la mayor complicación de la Osteoporosis en razón del costo social, económico y sanitario que trae consigo.

Si bien la enfermedad es un proceso difuso de todo el esqueleto, aquellos huesos que tienen mayor cantidad de tejido óseo esponjoso o trabecular como son extremo distal del radio, extremo proximal del fémur, húmero y vertebras son los que más frecuentemente sufren fracturas.

De tal forma que al ser la Osteoporosis un trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una disminución de la resistencia ósea, el riesgo de sufrir una fractura esta claramente aumentado en mayor o menor grado, dependiendo también y en relación inversa a la resistencia ósea.

Ahora bien, la resistencia ósea refleja varios factores pero fundamentalmente la integración de la DENSIDAD y la CALIDAD del hueso. La densidad se expresa en gramos de mineral por área. La calidad ósea esta definida por la arquitectura, velocidad de recambio óseo, daño por fatiga y mineralización.¹

En la Osteoporosis, la cantidad total de hueso es menor a la promedio de la normal; pero por definición el tejido óseo esta correctamente mineralizado y se mantiene intacta la relación entre tejido mineralizado y no mineralizado u osteoide. Situación diferente a la Osteomalacia en la cual existe una cantidad menor de hueso pero incorrectamente mineralizado.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto epidemiológico, la edad, es el factor de riesgo más importante y determinante para Osteoporosis. A los 75 años de edad el 40% de mujeres padecen osteoporosis y el 94% tienen osteopenia. El riesgo de sufrir algún tipo de fractura osteoporótica durante el resto de su vida para las mujeres mayores de 50 años es del 40% mientras que para los varones de la misma edad es del 13%.¹

La incidencia de fracturas osteoporóticas en la mujer es como mínimo el doble que en el hombre.^{1,2,3} La fractura de radio distal tiene una relación 4/1, fractura de cadera 3-3,5/1, fractura vertebral 2-3/1.¹

Luego de una fractura de cadera, se calcula que aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes; el 19% requiere cuidados domiciliarios y solamente entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales.²

La mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aún pasando los 5 y 10 años.³

En Latinoamérica, la fractura osteoporótica más frecuente es la de localización vertebral, con una prevalencia de 11.18% (IC95%= 9.23-13.4).⁴ Estos resultados son similares a los de los estudios realizados en Pekín (China), en algunas regiones de Europa y un poco menores de los encontrados en EE. UU. usando la misma metodología. En el estudio LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) se evaluaron 1.922 mujeres de 50 años o más, provenientes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico. La prevalencia fue similar en los cinco países y aumenta exponencialmente con la edad desde 6.9% (IC 95% 4.6-9.1) en mujeres de 50-59 años, a 27.8% (IC 95% 23.1-32.4) en aquéllas de 80 años o más ($p < 0.001$).⁴

En América Latina y Asia se produce una de cada cuatro fracturas de cadera ocurridas en el mundo. El número aumentaría a una de cada dos fracturas en el 2050 con un costo anual aproximado de US\$ 13.000.000.000. En la Argentina, la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años es del 17.0%.⁴ Respecto a las fracturas de cadera, ocurren en promedio y según los diferentes estudios, 320 fracturas cada 100.000 mujeres mayores de 50 años de edad, y 125 fracturas cada 100.000 varones mayores de 50 años de edad. El cociente mujer/hombre es de 2.56.⁵

En Brasil, 33% de las mujeres y 16% de los hombres mayores de 65 años de edad presentan osteoporosis por DMO, en dos sitios esqueléticos analizados.⁶ En este mismo país, la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años, es del 14.8%.⁴ El estudio BRAZOS, (The Brazilian Osteoporosis Study), estimó que 12.8% de hombres y 15.1% de mujeres presentaban antecedentes de fracturas por osteoporosis, sobre una muestra representativa de más de 2.400 personas brasileras (70% de mujeres, 30 % hombres) mayores de 40 años de edad.⁷

En Chile, según datos proporcionados por la Fundación Chilena de Osteoporosis (FUNDOP), se tienen las siguientes referencias: evaluados 10.350 individuos, (81% mujeres), de edad promedio 56.6 años (DE 15.7). Se encontró que 5.09% de las mujeres presentaban osteoporosis (T-score ≤ -2.5) y 43.33% osteopenia (T-score -2.49 a -1.0), mientras que de los hombres 2.38% presentaron osteoporosis y 28.05% osteopenia.⁸ Los datos oficiales del Ministerio de Salud indican que los egresos hospitalarios por fractura de cuello de fémur en Chile fueron 3.953 en el año 2001 y 5.350 en el año 2006, con una tasa de fractura de cadera en mujeres mayores de 65 años de 278/100.000 habitantes. En una investigación llevada a cabo en el Instituto Traumatológico de Santiago de Chile (no publicada aún), entre los años 1997 y 2005 hubo 2.157 fracturados de cadera, 75% del sexo femenino, y el seguimiento por 2 años postfractura reportó una mortalidad de aproximadamente el 24% al primer año y 48% a los 2 años.⁹

En Colombia la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años es del 17.8%.⁴ En Cuba ocurrieron 9.370 fracturas de cadera en personas mayores de 60 años durante 2007, afectando al sexo femenino en 68.9%, con una relación 2.2:1 mujer/hombre. El 74% ocurrió dentro de la vivienda y un 3% en las instituciones.¹⁰

En Ecuador, cuya población actualmente presenta una expectativa de vida de 74 a 76 a. (INEC 2009), la incidencia de fractura de fémur en sujetos mayores de 45 años fue de 54.7 y 82.7 por cien mil, en hombres y mujeres respectivamente.¹¹

En México, en mujeres mayores de 50 años, la prevalencia de fracturas vertebrales es de 19.5%.⁴ En ese mismo país, una de cada 12 mujeres y uno de cada 20 hombres presentará una fractura de cadera después de los 50 años, con probabilidad de riesgo en el resto de vida de 8.5% en mujeres y 3.8% en hombres.¹² El costo directo anual por la atención de la fase aguda de fractura de cadera fue estimado en más de 97 millones de dólares en el año 2006, gasto equivalente a la insulina utilizada por todos los diabéticos insulino dependientes mexicanos en el mismo año.

En Uruguay, en 1993 la tasa de incidencia global de fracturas de cadera fue de 53.2/100.000 habitantes y en 1999 fue de 67/100.000 habitantes. Para el año 2010 se estima que la tasa de incidencia global sería de 98.5 cada 100.000 habitantes.¹³

RIESGO DE FRACTURA

La incidencia de fracturas osteoporóticas aumenta en forma lineal a medida que disminuye la Densidad Mineral ósea, pero aun cuando la DMO es un predictor importante para el riesgo de fracturas, no es el único. Tanto los Factores de Riesgo relacionados con el esqueleto como es la Resistencia ósea cuanto los relacionados con la caída como son el tipo de traumatismo, mecanismo y fuerza del impacto actúan en forma sinérgica y compleja.

Factores de riesgo asociados a DMO baja y Riesgo de Fractura

- Asociación Fuerte

- Edad
- Raza Blanca
- Peso bajo o pérdida de peso
- Historia familiar o personal de Fracturas Osteoporóticas
- Antecedentes de caídas
- Puntuación baja en mediciones de actividad física

- **Asociación menos consistente**

- Tabaquismo
- Exceso de cafeína
- Consumo crónico de fármacos: anticonvulsivantes, anticoagulantes, etc.
- Alcoholismo
- Baja ingesta de calcio y Vitamina D

FACTORES DE RIESGO DE CAÍDAS

El riesgo de caídas aumenta significativamente con la edad. Entre el 15 y el 30% de personas mayores de 65 años se caen por lo menos una vez al año y por lo menos el 1% de estas caídas terminan en fractura de tal forma que, por ejemplo al menos un 90% de las fracturas de cadera se relacionan con caída.

- Antecedentes de caídas
- Deterioro cognitivo, depresión
- Debilidad muscular
- Dificultad para realizar actividades de la vida diaria
- Uso de ciertos fármacos como psicotrópicos, antiarrítmicos, etc.
- Alteraciones osteomusculares: artrosis, artritis, patología de los pies, etc.
- Disminución de la agudeza visual
- Movilidad, marcha y equilibrio

PREDICTORES DE FRACTURA INDEPENDIENTES DE LA CAÍDA

- Marcha Lenta
- Disminución en la agudeza visual
- Dificultad para caminar en tándem
- Disminución del diámetro de la pantorrilla.

FRACTURA VERTEBRAL

Con alrededor del 44% de incidencia, la fractura vertebral es la fractura osteoporótica más frecuente.¹ Ocurren especialmente en los segmentos dorsales medio y bajo y lumbar alto. Rara vez afectan a los segmentos dorsales sobre T7, y en estos casos no suelen ser aisladas.¹⁴ Pueden tener una presentación crónica o aguda y en este último caso el problema principal es el manejo del dolor que requiere intervenciones farmacológicas multimodales e incluso intervenciones quirúrgicas, cuando hay un déficit neurológico progresivo o dolor intratable por otros medios.¹ El problema en estos casos es que la vertebra osteoporótica no permite una buena fijación con tornillos pediculares u otro tipo de implante, razón por la cual se desarrollaron y actualmente se realizan con éxito vertebroplastías o cifoplastías, que utilizan la inyección percutánea de metilmetacrilato. Siendo estos métodos los más seguros para proveer alivio del dolor. Una cantidad equivalente al 15% del volumen de la vertebra es suficiente para aliviar el dolor y retornar a una función comparable a la previa a la fractura. Contrariamente una cantidad excesiva de cemento puede llevar a rigidez exagerada que trae consigo fracturas en las vertebra adyacentes. Frecuentemente es recomendable un abordaje bipedicular para una mejor distribución del cemento dentro de la vertebra.¹⁵

El riesgo estimado de presentar una fractura vertebral pasado los 50 años de edad es de 15,6% para las mujeres y 5% para los varones.¹

Estudios Radiográficos

La radiografía es de utilidad frente a la sospecha de osteoporosis, e imperativa ante la posibilidad de fractura en cualquier localización y es de especial utilidad ante la sospecha de fracturas vertebrales. La detección de osteopenia por radiografía es insegura, porque está influenciada por varios factores, tales como exposición radiográfica, calidad del film, quantum de tejidos blandos, etc. Se calcula que es necesaria una pérdida mayor a 10 - 40% de hueso (según la sensibilidad del aparato usado), para que pueda ser detectada en la radiografía lateral de columna.⁹

Las radiografías anteroposterior y laterales de columna dorsal y lumbar son imprescindibles para el diagnóstico de fracturas vertebrales agudas y crónicas y para diagnóstico diferencial con otras patologías como espondilosis, espondilolistesis, etc. Por supuesto que la utilidad de las radiografías no solo está en el diagnóstico sino en el seguimiento postratamiento clínico y/o quirúrgico.

FRACTURAS DE MUÑECA

La fractura osteoporótica típica es la del extremo distal del radio y se produce por caídas con la muñeca en dorsiflexión y constituyen un 14% del total.^{1,14} La edad mas frecuente de presentación es entre los 60 y 69 años. El riesgo estimado de tener una fractura de muñeca para mujeres pasadas los 50 años es del 16% mientras que para los hombres es del 2,5%. En mujeres osteoporóticas esta fractura en frecuencia está solo detrás de la de cadera. Estas fracturas son extremadamente complejas con patrones de presentación y pronóstico variables. Por la fragilidad ósea se produce conminución epifisometafisaria extrema con pérdida de la relación ósea e impactación de fragmentos que dificulta el tratamiento y ensombrece el pronóstico.

Tipos de fractura

Para emprender el tratamiento y valorar el resultado se toma en cuenta fundamentalmente si la fractura es multifragmentaria o no, si es estable o inestable según parámetros de varias clasificaciones como la de Fernández y Cols.¹ Fracturas no desplazadas, con desplazamiento dorsal (fractura de Colles), con desplazamiento palmar (Smith), Fracturas articulares marginales (tipo Barthon).

El tratamiento ortopédico cerrado se recomienda en fracturas no desplazadas o mínimamente desplazadas.

La conminución metafisoeipifisaria que puede presentarse en este tipo de fracturas, con desplazamiento de la superficie articular hace que frecuentemente

CAPITULO 2

se requiera reducción abierta, elevación del hundimiento metafisiario, relleno con injerto de hueso o cemento óseo del defecto del hueso y fijación con material de osteosíntesis que pueden ser fijadores externos o modernas placas bloqueadas especialmente diseñadas para ello.

Las complicaciones que pueden presentarse en estas lesiones son:

- Síndrome del túnel del carpo
- Artrosis post traumática
- Inestabilidad Carpiana y consolidación viciosa
- Pseudoartrosis radial y/o de estiloides cubital
- Distrofia simpático refleja (Sudeck)
- Lesiones tendinosas
- Enfermedad de Dupuytren

Estas complicaciones y/o secuelas pueden presentarse en razón de que:

La reducción anatómica se pierde en el 64% de fracturas tratadas en forma conservadora.

El 85% de pacientes presenta un resultado satisfactorio luego de reducción abierta mas fijación con placa bloqueada.

Se produce artrosis postraumática en el 40% de fracturas.

Hay compromiso del nervio mediano en el 25% de pacientes.

El pronóstico empeora en presencia de otras lesiones del carpo.

FRACTURAS DE CADERA

Las fracturas llamadas de cadera son las que involucran el extremo proximal del fémur y que constituyen alrededor de un 20% del total de fracturas osteoporóticas. Aparecen generalmente a partir de los 75 años de edad y el riesgo de padecerla para mujeres a partir de los 50 años es del 17,5% a lo largo de su vida y para el varón con los mismos parámetros es del 6%.¹ Su incidencia aumenta en 50 veces entre los 60 y 90 años y es más frecuente en el lado izquierdo. El tipo específico de fracturas difiere según la geografía. En los estudios españoles es la fractura intertrocanterica, en los países del norte de Europa es el tipo de fractura cervical.¹

Estas fracturas traen consigo un altísimo costo económico y social, en razón de que su tratamiento salvo contraindicación clínica expresa es generalmente quirúrgico y por las secuelas de mortalidad y discapacidad que conllevan. La mortalidad que estas fracturas traen consigo puede llegar a ser tan alta como del 30% y discapacidad y disminución de la calidad de vida.¹

Para el 2040 la expectativa es que la población mayor de 65 años pase de 37,1 millones a 77,2 millones en todo el mundo y concomitantemente el numero de fracturas de cadera llegará a 6,3 millones.¹⁴

El reto en el manejo de pacientes osteoporóticos con fractura del extremo proximal del fémur es el de recuperar la movilidad del paciente con carga completa sobre el miembro afectado a la brevedad posible.¹ Esto hace que el tratamiento de elección sea quirúrgico y en lo posible dentro de las primeras 24 horas de ocurrida la lesión.

El manejo de estas fracturas se basa en el análisis de factores individuales como edad, estado ambulatorio previo a la lesión, función cognoscitiva y comorbilidades así como en factores de la fractura como son el tipo y grado de desplazamiento.¹⁴

Las opciones de tratamiento incluyen manejo no quirúrgico, fijación percutánea con clavos solos o fijadores externos, reducción abierta más osteosíntesis, remplazo articular parcial o total. De todas formas la prótesis parcial o total de cadera en pacientes de edad avanzada, con fracturas osteoporóticas, especialmente intracapsulares parece ser la tendencia de tratamiento de elección (CEMFO) esto en razón de la incapacidad del hueso osteoporótico para soportar fijaciones internas lo cual conlleva a una alta tasa de complicaciones estimada entre 10 al 25% lo que con lleva una probabilidad alta de una segunda cirugía.¹⁴

En el mejor de los casos el paciente permanece hospitalizado un promedio de 5-7 días.

FRACTURAS DE RODILLA

En este grupo se encuentran las fracturas del extremo distal del fémur y de la meseta tibial y de la rótula. La fractura del extremo distal del fémur que constituye el 10,1% de las fracturas osteoporóticas que se presenta entre los 57 y 78 años de edad y en razón de la especial configuración anatómica y la fragilidad propia de la osteoporosis generalmente requieren técnicas quirúrgicas que incluyen injertos óseos autólogos, heterólogos, cemento óseo para fortalecer segmentos de hueso junto a material de osteosíntesis especialmente diseñado para la zona como las placas LCP.^{1, 15}

FRACTURAS DEL EXTREMO PROXIMAL DEL HÚMERO

Kristiansen y cols,¹⁶ estudiaron las fracturas del húmero proximal en una población urbana de 500.000 hab. ocurridas en 1993 y encontraron 565 casos de los cuales el 77% correspondían al sexo femenino. La frecuencia por 100.000 habitantes fue de 48 en hombres y 142 en mujeres con una mayor incidencia a partir de la quinta década de la vida. Este incremento fue en razón de una mayor frecuencia de fracturas mínimamente desplazadas y por traumas moderados, es decir asociadas a osteoporosis. Saitoh y Nakatsuhi,¹⁶ analizaron la hipótesis de que el extremo proximal del húmero es mas osteoporótico que el del fémur, lo

que puede complicar aún más el manejo de estas fracturas.¹⁶ Afortunadamente al contrario de las fracturas del extremo proximal del fémur, el 80% de estas fracturas evolucionan bien con tratamiento conservador y solo un 20% son desplazadas y/o inestables. Las complicaciones suelen ser imposibilidad de lograr una reducción satisfactoria, desplazamiento secundario, necrosis avascular, pseudoartrosis.¹⁶

En fracturas desplazadas complejas en pacientes con buena calidad ósea es recomendable una reducción cerrada mas fijación con clavos percutáneos o una reducción abierta mas fijación interna con placa philos, dependiendo del caso.

En fracturas complejas desplazadas como son las tipo Neer 3 o 4 en pacientes con hueso osteoporótico en los cuales no es posible la reducción y fijación satisfactoria o por el trazo de fractura es previsible un riesgo elevado de necrosis avascular de la cabeza humeral es recomendable la hemiarthroplastia del hombro.

Otros sitios en los cuales se presentan fracturas osteoporóticas son el tobillo y pie con una incidencia del 7,8% y el promedio de edad es 62 años,¹ el codo con una mayor incidencia en las mujeres sobre los 65 años. Estas fracturas, al igual que las descritas anteriormente requieren una cuidadosa evaluación tanto del patrón de la fractura, la calidad ósea, los factores del paciente para tomar las decisiones clínico - quirúrgicas más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de Manejo de Fracturas Osteoporoticas. Eds. Bracho C, Arizaga E. Comité Ecuatoriano de Manejo de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Ecuatoriana de Ortopedia y traumatología-Ecuafset, Quito-Ecuador 2009
2. Melton L,Thamer M, Ray N, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23
3. Ahmed LA, Center JR, Bjornerem A, Bluic D, Joakimsen RM, Jorgensen L, Meyer HE, Nguyen ND, Nguyen TV, Omsland TK, Stormer J, Tell GS, van Geel TA,Eisman JA, Emaus N. Progressively increasing fracture risk with advancing age after initial incident fragility fracture: the Tromso study. *J Bone Miner Res* 2013;28(10):2214-21
4. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR.The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20(2):275-82
5. Mosquera. MT, Maurel DL , Pavón S, et al. Incidencia y factores de riesgo de la fractura de fémur proximal por osteoporosis. *Rev Pan Am J Public Health* 19983(4): 211-15
6. Camargo MB, Cendoroglo MS, Ramos LR, de Oliveira Latorre Mdo R, Saraiva GL, Lage A, Carvalhaes Neto N, Araújo LM, Vieira JG, Lazaretti-Castro M. Bone mineral density and osteoporosis among a predominantly Caucasian elderly population in the city of São Paulo, Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16(11):1451-60
7. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* 2009;20(3):399-408
8. Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis. Sociedad Chilena de Reumatología Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2011
9. Salica D, Buceta A, Palacios S, et al. Consenso Iberoamericano de SIBOMM 2009.Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2010;4:4-40
10. Navarro D, Mayans G, Almarales C, Sosa O, Rivas E, Nicolau O. Calidad del hueso en mujeres de edad mediana. *Rev Cubana Endocrinol* [serie en Internet]. 2007 [citado 21 Ago 2009];18(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000100002&Ing=es&nrm=is

11. Bracho C. Complicaciones de la osteoporosis. Rev Ecu Ortop Traum 1998;3(2):241-44
12. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, Cummings SR. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. Osteoporos Int 2005;16(12):2025-30
13. Osteoporosis. Tomo 1 (2002) y Tomo 2 (2004). Grupo de Estudios de Osteopatías de la Sociedad Uruguaya de Reumatología (G.E.O.S.U.R.)
14. Miyamoto RG, Kaplan MK, Levine BR, et al. Sugical management of Hip fracture. An evidence based review of literature.I: Femoral Neck fractures. J Am Acad Ortoph Sug 2008;16:596-607
15. Giannoudis PV, Schneider E. Principles of fixation of osteoporotic fractures. J Bone Joint Surg Br 2006;88(10):1272-8
16. Manejo de fracturas osteoporóticas del miembro superior. En: Consenso de Manejo de Fracturas Osteoporóticas.Eds. Bracho C, Arizaga E. Comité Ecuatoriano de Manejo de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Ecuatoriana de Ortopedia y traumatología-Ecuaooffset, Quito-Ecuador 2009:129-49



CAPÍTULO 3

AFECTACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

*Dr. Hugo Sánchez
Dr. Wellington Aguirre*



INTRODUCCIÓN

A falta de síntomas monitores, la fractura inesperada en la mujer postmenopáusica en la mayoría de casos, es la secuela patológica que descubre la osteoporosis.¹ Si bien con el envejecimiento en ambos sexos se produce el deterioro de sus estructuras óseas, que pueden llegar a la osteoporosis, ésta es más frecuente en las mujeres por su natural fragilidad ósea a partir de la menopausia, por el descenso crónico de sus niveles estrogénicos.² La osteoporosis es más frecuente en la mujer por la asociación entre el metabolismo óseo y sus niveles de estrógenos. El rol de las hormonas esteroides es crucial en la salud del hueso, su carencia es determinante a partir de la menopausia, al punto que en el corto período de tiempo de diez años, la mujer postmenopáusica puede perder hasta un 20% del contenido mineral óseo, poniéndola en riesgo de osteoporosis.³

La osteoporosis se constituye en un importante problema de salud, particularmente durante la postmenopausia, en razón de su alta prevalencia y morbimortalidad causada por las fracturas particularmente de cadera y columna.⁴ Sin embargo todavía se duda de su existencia, se minimiza su importancia como problema de salud y sus complicaciones, no se establece su control oportuno, manejo adecuado y prevención, particularmente del estadio previo la osteopenia.²

El actual incremento en la esperanza de vida conlleva también aumento de la población de mujeres postmenopáusicas con riesgo de osteoporosis, lo que eleva sensiblemente su riesgo de fracturas. El tratamiento de la osteoporosis generalmente es costoso, sin embargo, existen todavía graves problemas por falta de atención a las afectadas ya que solamente una de cada tres fracturas recibe atención especializada.⁵ Se calcula que de 500.000 mujeres postmenopáusicas de los años 90, pasarán a 1'200.000 para el 2050,⁶ y de ese grupo, la mayoría desconoce sobre la osteoporosis y sus complicaciones. Se estima que 200 millones de personas padecen osteoporosis en el mundo^{7,8} y que el 30% de mujeres postmenopáusicas de Estados Unidos y Europa presentarán osteoporosis, calculándose que 40% de ellas presentarán una fractura en algún momento de su vida.

MENOPAUSIA Y HUESO

El hueso es un tejido complejo que cumple funciones importantes, como la de sostén de los grupos musculares, protección de estructuras blandas, permite la movilidad en acción sincronizada con los músculos,¹¹ es el centro de la hematopoyesis y desempeña un rol importante en el metabolismo fosfo - cálcico. Es un tejido que inclusive luego de completar su crecimiento, continúa cumpliendo funciones trascendentes como el recambio de hueso viejo por nuevo, actividad biológica conocida como Remodelamiento Óseo (RO).¹² Este proceso se inicia

en el útero y continúa a lo largo de la vida, en todas las estructuras óseas, tanto corticales como trabeculares y en forma permanente. En el RO intervienen de una manera compleja y sincronizada, diversos elementos humorales como interleukinas, prostaglandinas, factores de crecimiento, hormonas y elementos celulares como osteoblastos, osteoclastos, osteocitos.¹³

Los osteoclastos son células multinucleadas, altamente especializadas que se originan de precursores hematopoyéticos, mientras los osteoblastos que son estructuralmente células más sencillas y de menor tamaño, derivan de células madre mesenquimatosas. La actividad de estas células está minuciosamente coordinada y regulada, encontrándose que la presencia de los osteoblastos es necesaria para la maduración, activación y actividad de los osteoclastos. Esta relación celular es posible por la existencia de una compleja vía de señalización humoral que es crítica para el control de la actividad osteoclástica y la resorción ósea¹⁴. Los osteocitos, se forman a partir de la diferenciación de los osteoblastos; de hecho se podría decir que estas células se han quedado atrapadas en su propia sustancia de secreción, el osteoide. A pesar de la distancia que hay entre los osteocitos, y de la cantidad de matriz que los separa, éstos permanecen en contacto a través de pequeños canales que hay a lo largo del hueso. Dicha comunicación es importante para desempeñar un papel de mecano-sensores fundamental en el recambio óseo.¹⁵

La vía de señalización RANKL/RANK/OPG, esencial para el inicio de la osteoclastogénesis, es quizás el mecanismo molecular más importante para la diferenciación de los osteoclastos.¹⁶ El ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (RANKL) es un factor de membrana miembro de la superfamilia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) producido por varios tipos celulares; entre ellos, los osteoblastos. Esta proteína se une al Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (RANK), presente en la membrana de los osteoclastos, induciendo la diferenciación de los pre osteoclastos a través de la activación en último término del factor de transcripción NFATc-1, que se encarga de modular la expresión de los genes necesarios para formar un osteoclasto maduro y preparado para reabsorber hueso.¹⁶ **Figura 1.**

Los osteoblastos también son capaces de producir osteoprotegerina (OPG), una proteína miembro de la superfamilia de receptores del TNF que funciona como un factor soluble no anclado a la membrana, que se desempeña como receptor señuelo uniéndose al RANKL neutralizándolo e impidiendo su unión con el RANK.¹⁷ De esta manera se controla la formación, maduración, activación, función y supervivencia de los osteoclastos, por tanto la magnitud de la resorción en todo el esqueleto. De hecho, el cociente RANKL/OPG determina en buena medida la tasa de osteoclastogénesis.

En resumen, para su diferenciación, maduración y activación, las células precursoras de los osteoclastos deben tener contacto con los osteoblastos,

interrelación que se da mediante la unión de un receptor (RANK) a su ligando (RANKL) presentes en las respectivas membranas celulares. La OPG, si esta en cantidades suficientes, se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su unión con el RANK de los precursores osteoclásticos lo que limita su maduración, activación y finalmente su actividad resortiva.

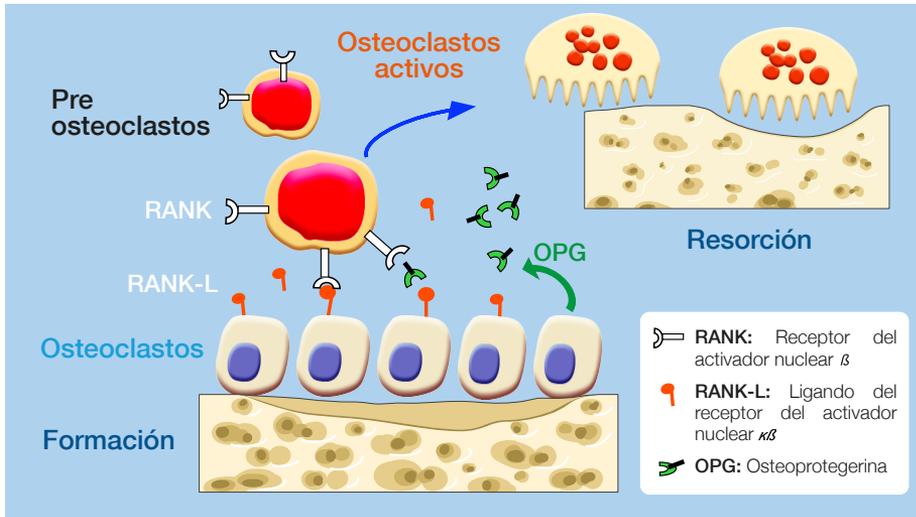


FIGURA 1: VÍA DE SEÑALIZACIÓN RANK/RANK-L/OPG

A partir de la menopausia y como consecuencia del hipoestrogenismo crónico que se establece, se desestabiliza el balance del sistema RANKL/RANK/OPG, de echo a partir de la menopausia disminuye la expresión de OPG en los osteoblastos y se incrementa la del RANKL en las células de linaje osteoclástico, cambios que favorecen su unión con el RANK, induciendo la maduración, activación y supervivencia de un mayor número de osteoclastos y mayor actividad de éstos, lo que finalmente lleva a mayor resorción ósea y la posibilidad de alteraciones óseas como la osteopenia y la osteoporosis post menopáusica.^{13,18}

Como resultado de la carencia de estrógenos en los 4 a 6 años posteriores a la menopausia, la mujer sufre la pérdida anual del 2 al 5% de masa ósea, llegando a cierta estabilización en los años siguientes, con una pérdida menor, que persiste por el resto de la postmenopausia.¹⁹ Esta alteración es más severa en mujeres con menopausia precoz, (antes de los 40 años), por la temprana caída hormonal, más aún cuando ésta es abrupta como ocurre con la ablación ovárica bilateral, en ambos casos la resorción ósea es mayor.¹¹

La disminución de masa ósea e inevitable alteración de la calidad del hueso conducen a la reducción de su fuerza tornándolo frágil, lo que es característico de la osteoporosis, aumentando el riesgo de fracturas que son la complicación final de esta enfermedad metabólica.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La evidencia señala que la osteoporosis es de las enfermedades más debilitantes y costosas. Se calcula que 1 de cada 3 mujeres afectadas y mayores de 50 años sufre una fractura y ésta se asocia con importante carga clínica, social y económica.²⁰

Las fracturas osteoporóticas están asociadas a un significativo aumento en la mortalidad, inclusive en mujeres menores de 65 años,^{20,21} reportándose que el 18% de afectadas con una fractura de cadera muere al año siguiente y que el riesgo de mortalidad por dicha complicación aumenta en 6 veces entre las edades de 55 a 81 años.²² Adicionalmente suele acarrear incapacidad permanente determinándose por ejemplo, que después de un año de una fractura de cadera, el 40% de las afectadas, no puede caminar sin asistencia y el 80% no están aptas para realizar actividades básicas de la vida cotidiana.²³

Las fracturas vertebrales en mujeres de 55 a 81 años también incrementan el riesgo de mortalidad en las afectadas pudiendo esta llegar a ser hasta 9 veces mayor.²² Adicionalmente estas fracturas aumentan el dolor de espalda, tienen un efecto negativo y limitante en la actividad física que puede llevar a estados depresivos, disminución de la autoestima, aislamiento social y familiar, modificando sustancialmente su calidad de vida.²³

CONCLUSIONES

La osteoporosis constituye un importante problema de salud particularmente en la mujer post menopáusica, tanto por su alta prevalencia como por la morbimortalidad que conllevan las fracturas de cadera y columna. Sin embargo poco se hace aún, sobre el control oportuno y prevención.

En las mujeres post menopáusicas y más aún aquellas con menopausia precoz o abrupta por ablación ovárica, convergen diferentes factores de riesgo, algunos inevitables y otros no, y sobre todo es decisiva la pérdida de la acción anabólica de los estrógenos, lo que conlleva una elevada resorción, la pérdida DMO, alteración de su microestructura y riesgo de osteoporosis que puede complicarse con fracturas.

El cuidado en el estilo de vida, la valoración permanente y el control oportuno, son medidas que de momento permiten el control eficaz de las alteraciones tempranas de la DMO y la mejor calidad del hueso en la mujer postmenopáusica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lukert B, Satram-Hoang S, Wade S, Anthony M, Gao G, Downs R. Physician differences in managing postmenopausal osteoporosis: results from the POSSIBLE US™ treatment registry study. *Drugs Aging* 2011; 28(9):713-27
2. Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. *FASEB J* 2001; 15:1677e3-el 1
3. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1848-9
4. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis, SIBOMM. 2009:3-33
5. Burge R, Dawson-Hughes B, Solón D, Wong J. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007 Mar;22(3):465-7
6. Lañe NE. Epidemiológico etiología, and diagnosis of osteoporosis *Am Obstet Gynecol* 2006; 194:S3-11
7. Cooper O *Epidemiology of osteoporosis int.* 1999; 9 (Suppl 2): S2-S8
8. Gehlbach SH, Burge RT, Puleo E, Klar J. Hospital care of osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2003;14(1):53-60
9. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(2 suppl 1):S4-S9
10. Melton L J 3rd, Chrischilles E A, Cooper C et al. Perspective. How many women Have Osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992;7:1005-10
11. Palacios S Díaz M, et al. Fisiopatología de la osteoporosis post menopáusica. *Climaterio y Menopausia* 1993; (11) 119-120
12. Aguirre W. Fisiopatología de la Osteoporosis Post menopáusica. Eds. Aguirre W. Jervis R. *Menopausia y Osteoporosis.* 1999; (7): 394-98
13. Pacifici R. Estrogens, cytokines, and pathogenesis of post menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1043-1051
14. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42
15. Kerschnitzki M, Kollmannsberger P, Burghammer M, Duda GN, Weinkamer R, Wagemnaier W, Fratzl P Architecture of the osteocyte network correlates with bone material quality. *J Bone Miner Res.* 2013 Mar 13. doi: 10.1002/jbmr. 1927. [Epub ahead of print]
16. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early post menopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111:1221-30
17. Aubin J, Bormelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis Int* 2000; 11:905-13
18. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulation T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone* 2008;43:92-100
19. Recker R, Lappe J, Davies K, et al. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-73
20. National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis. <http://nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm>. Accessed November 3,2009
21. Oden A, Dawson A, Dere W, et al. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporosis Int* 1998;8:599-603
22. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis Int* 2000; 11:556-61
23. Magaziner J, Freedman L, Hawkes W, et al. Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged. *Am J Epidemiol* 2003; 157:1023-31



CAPÍTULO 4

OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE Y ADULTO MAYOR

*Dr. Patricio Buendía Gómez de la Torre
Dra. Susana Tilo
Dr. Gabriel Merino*



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis no es una entidad exclusiva de la mujer, los datos epidemiológicos indican que la osteoporosis en el hombre es un problema médico creciente; aunque la sintomatología puede ser semejante en hombres y en mujeres, existen algunos factores como el propio desarrollo esquelético y la evolución de la masa ósea que varían con el sexo y condicionan el hecho de que la valoración y la estrategia terapéutica de la osteoporosis del varón sean distintas.^{1,7}

Debido a su elevada prevalencia mundial, la osteoporosis se considera como un problema de salud pública grave. Actualmente se estima que más de 200 millones de personas en todo el mundo sufren de esta enfermedad. Aproximadamente el 30% de todas las mujeres post menopáusicas tienen osteoporosis en los Estados Unidos y en Europa. Al menos el 40% de estas mujeres y 15-30% de los hombres tendrá una o más fracturas por fragilidad en su vida restante. El envejecimiento de la población en todo el mundo será responsable de un aumento importante de la incidencia de la osteoporosis y fracturas en mujeres post menopáusicas. **Figura 1.**

Se ha demostrado que una fractura inicial es un factor de riesgo importante para una nueva fractura, un riesgo incrementado de 86% para cualquier fractura en quien ya ha sufrido una fractura. Del mismo modo, los pacientes con antecedentes



FIGURA 1: PROYECCIÓN DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN EL MUNDO
(Melton L.J. Bone 1993;14 suppl1:51-8)

de fractura vertebral tienen un riesgo 2,3 veces mayor de fractura de cadera a futuro y un aumento de 1,4 veces en el riesgo de fractura de antebrazo distal.^{4,8,9}

Luego de una fractura de cadera, la tasa de mortalidad al año es en promedio 20%. Aproximadamente el 10% de los pacientes quedan dependientes, el 19% requiere cuidados domiciliarios y entre el 30% y el 50% pueden retomar sus actividades habituales. En la Argentina en algunos estudios sobre este tema: la mortalidad intrahospitalaria post fractura de cadera está en un rango de 5-10%; entre 7 y 33% de los pacientes fracturados murieron durante el año posterior a la fractura.⁵

También se ha comprobado mayor mortalidad en varones que en mujeres. Recientes trabajos demuestran que la mortalidad consecutiva a la fractura de cadera luego del año desciende ligeramente, pero permanece elevada aún pasando los 5 y 10 años.^{2,3}

“Tradicionalmente considerada una enfermedad de mujeres, en la última década ha emergido la noción de que la pérdida de hueso es también una inevitable consecuencia del envejecimiento del hombre”, señala el informe de la IOF. El riesgo de un varón de sufrir una fractura osteoporótica en algún momento de su vida es mayor que su riesgo de desarrollar cáncer de próstata.⁴

Ego Seeman afirma que: “la mayoría de los hombres, la mayoría de los médicos y la mayoría de los gobiernos no consideran que la osteoporosis sea un problema masculino”. “Cuando un paciente varón entra al consultorio, el médico piensa en enfermedad coronaria, problemas de colesterol, presión arterial o accidentes cerebrovasculares, a veces en cáncer de próstata, pulmón, vejiga, pero en osteoporosis, nunca o raramente”.⁴ Durante mucho tiempo, cuando llegaba un hombre con una fractura osteoporótica tendíamos a pensar que era por otra enfermedad, como el hipogonadismo o el alcoholismo, que causan osteoporosis, o porque tomaba medicamentos, como los corticoides, que llevan a la descalcificación de los huesos”, agregó, el doctor José Zanchetta, director del instituto de Investigaciones Metabólicas en Argentina y miembro del cuerpo directivo de la IOF.⁴

Se estima que en EE.UU. existen 15 millones de mujeres y 3 millones de hombres con osteopenia. La prevalencia estimada de osteoporosis es de 8 millones en las mujeres y de 2 millones en los hombres. La osteopenia y la osteoporosis constituyen importantes problemas de salud pública, que originan una morbilidad sustancial y un costo estimado superior a los 14.000 millones de dólares anuales.^{6,11,12}

DEFINICIÓN DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad metabólica del hueso en la que existe una disminución generalizada y progresiva de la densidad ósea y deterioro de la microarquitectura, que produce debilidad esquelética, aunque la proporción entre elementos orgánicos y minerales permanece inalterada.

Se trata de una disminución cuantitativa del hueso sin alteraciones cualitativas del mismo. El hueso se vuelve más poroso, aumentando el número y la amplitud de las cavidades o celdillas que existen en su interior; rompiéndose con facilidad. Son precisamente las fracturas las que originan los síntomas de esta enfermedad y condicionan su importancia y repercusión socio sanitaria.^{1,17}

FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Edad: El efecto de la edad sobre el esqueleto es complejo. Al parecer, la reabsorción ósea persiste, o incluso aumenta, con la edad, mientras que la formación tiende a disminuir. Sin embargo, la osteoporosis no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, ya que muchas personas conservan una buena masa ósea y una integridad estructural aceptable del hueso hasta los 90 años o más.¹³

Sexo: La mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas en las mujeres tiene muchas causas. Las mujeres alcanzan una masa ósea máxima y una masa muscular inferiores a las de los hombres. Experimentan pérdida ósea acelerada en la menopausia y también pierden masa ósea durante los años fértiles, sobre todo con la lactancia prolongada.¹³

Raza: Aunque la osteoporosis es más frecuente entre las personas de raza blanca y en los asiáticos que en los negros, no se conocen bien las razones de tal diferencia; la prevalencia también varía entre los distintos grupos étnicos.

Herencia: El 50-80% de la masa ósea máxima está determinada genéticamente. Los estudios genéticos comparativos entre pacientes con osteoporosis y personas sanas han demostrado algunas diferencias en los genes específicos para el colágeno, los receptores hormonales y los factores locales. Es probable que intervengan varios genes.¹³

Hábito corporal: El aumento del riesgo de fracturas relacionado con el hábito corporal tiene probablemente un origen multifactorial. Las mujeres delgadas producen menos estrógenos a partir de los andrógenos (una conversión que se produce en el tejido graso), sobre todo tras la menopausia. La obesidad puede asociarse con aumento de la masa muscular, mayor impacto del soporte de peso sobre el esqueleto y mayor protección del esqueleto, en particular de las caderas, debido a la grasa subcutánea.

Hormonas sistémicas: Los cambios en los niveles de estrógenos relacionados con la edad aumentan el riesgo de fracturas. Además, los mayores niveles de hormona paratiroidea y la disminución de la de crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina parecen reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de fracturas. Aunque el exceso de glucocorticoides y de hormona tiroidea puede contribuir a la osteoporosis secundaria, no se ha demostrado que estas hormonas desempeñan algún papel en la osteoporosis primaria.¹³

Factores locales: Los estudios en animales sugieren que la interacción entre las hormonas sistémicas y los reguladores locales de la remodelación ósea, entre ellos las citoquinas y las prostaglandinas, desempeñan un papel fundamental en el aumento de la reabsorción ósea y la disminución relativa de la formación de hueso que se producen tras la ooforectomía.

La pérdida de altura puede indicar fractura vertebral por compresión, lo que se observa en muchos pacientes sin traumatismos ni otros precipitantes agudos. La cifosis dorsal con lordosis lumbar exagerada («joroba de viuda») puede deberse a múltiples fracturas por compresión. En algunos pacientes con fracturas, el dolor puede ser agudo e intenso, y ceder después lentamente a lo largo de varias semanas. El dolor de espalda crónico en las personas mayores puede deberse a fractura vertebral por compresión debida a la osteoporosis, pero también es frecuente que esté causado por enfermedad articular o discal.

Las fracturas osteoporóticas afectan con frecuencia a la cadera, dado que los adultos mayores tienden a caerse hacia un lado o hacia atrás, con el consiguiente choque de la cadera contra el suelo. Las personas más jóvenes y ágiles tienden a caer hacia adelante, y en ellas es más frecuente la fractura del radio distal al apoyar la mano en el suelo con el brazo extendido. La osteoporosis se asocia también con otras fracturas de las extremidades, de la pelvis y de las vértebras, pero no con fracturas de la cabeza o la cara. **Tabla 1**

HUESO	MUJERES	VARONES
FÉMUR	17,5%	6,0%
VERTEBRAL	15,6%	5,0%
MUÑECA	16,0%	2,5%
CUALQUIERA	39,7%	13,1%

TABLA 1: RIESGO DE FRACTURA A PARTIR DE LOS 50 AÑOS.¹³

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

El hueso esta en continua formación y resorción, esta función fisiológica está perfectamente equilibrada en el hueso normal. En la osteoporosis la tasa neta de resorción ósea supera a la de formación de hueso, provocando una reducción de la masa ósea sin defectos en la mineralización del hueso. En las mujeres la actividad de los osteoclastos está aumentada por el descenso del nivel de estrógenos. Cuando los hombres y mujeres superan los 60 años de edad, la actividad osteoblástica (formadora de hueso) desciende de manera importante.

Los hombres con descenso prematuro de la producción de testosterona pueden presentar un aumento de la actividad osteoclástica (destructora de hueso). Estos cambios ocasionan una mayor pérdida neta de hueso. La cantidad de hueso disponible como soporte mecánico del esqueleto acaba descendiendo por debajo del umbral de fractura y el paciente puede sufrir una fractura sin traumatismo o como consecuencia de un traumatismo leve. La pérdida ósea afecta al hueso cortical y trabecular, histológicamente, existe una reducción del grosor cortical y del número y tamaño de las trabéculas de hueso esponjoso, con anchura normal de los conductos osteoides. En la osteoporosis post menopáusica típica predomina la pérdida de hueso trabecular. Pueden coexistir un defecto en la mineralización (osteomalacia) y la osteoporosis.^{9,11,15}

Es de suma importancia saber lo que significa el concepto de “capital óseo”, puesto que la masa ósea va aumentando desde el momento en que aparecen los primeros núcleos de osificación hasta llegar a su máximo valor, que se alcanzan sobre la tercera década de la vida. Después de estabilizarse la masa ósea durante diez o veinte años, desciende nuevamente, más deprisa en la mujer post menopáusica que en el hombre, de manera que a los 80 años se tiene aproximadamente un 41% menos de volumen trabecular óseo que a los 20 años.^{9,11,15}

Los osteoblastos (células que forman la matriz orgánica del hueso y después la mineralización del hueso) y osteoclastos (células que producen la resorción ósea) están regulados por hormonas sistémicas, citoquinas y otros factores locales (p. ej., hormona paratiroidea [PTH], calcitonina, estrógenos, 25-hidroxivitamina D). La deficiencia de estrógenos es una causa importante de pérdida ósea acelerada en la fase perimenopáusica y afecta a los niveles circulantes de citoquinas específicas (p. ej., interleucina-1, factor de necrosis tumoral α , factor estimulante de colonias macrófagos-granulocitos, interleucina-6). Los niveles de estas hormonas ascienden con la pérdida de estrógenos y aumentan la resorción ósea mediante la activación, reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos. Aunque los niveles de calcitonina son más bajos en mujeres que en hombres, la deficiencia de calcitonina no parece importante en la osteoporosis relacionada con la edad.^{9,11,15}

ETIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS EN EL VARÓN

Además del envejecimiento en el hombre con frecuencia inciden factores ambientales como el abuso de alcohol y el tabaquismo. Otros factores como la inactividad física y el peso corporal, contribuyen a la disminución de la masa ósea, así como periodos de inactividad prolongada.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de osteoporosis y fractura en ambos sexos son semejantes, sin embargo en el hombre es más frecuente que la osteoporosis se asocie con otras patologías o al uso de fármacos o tóxicos. En estudios previos se menciona una incidencia del 25 al 78% de los casos de osteoporosis en el hombre, que presentaban causas asociadas.

En la actualidad se ha demostrado que, la mayoría de los pacientes presentan osteoporosis idiopática y que solamente el 43% presenta osteoporosis secundaria, una de las razones puede ser que existe una preocupación mayor en la búsqueda de osteoporosis, y por tanto hay más diagnósticos.^{9,11,17}

GLUCOCORTICOIDES: El efecto de estos esferoides en el organismo va a depender de la edad, dosis, y enfermedad de base para que la que están siendo utilizados; la osteoporosis corticoidea es el resultado de una alteración en la homeostasis del metabolismo del calcio. Así mismo los esteroides sistémicos disminuyen los niveles séricos de testosterona por lo que es importante realizar una valoración hormonal y de las gónadas en estos pacientes.

ABUSO CRÓNICO DE ALCOHOL: El consumo crónico y exagerado de alcohol (>60 gr al día) en el hombre es considerado como una causa frecuente de osteoporosis. Se conocen los efectos nocivos de éste sobre los osteoblastos y su acción a nivel de las gónadas, en el metabolismo hepático, en la absorción de nutrientes, en el metabolismo y la acción de la Vitamina D. En los pacientes alcohólicos existe múltiple patología que puede a su vez interrelacionarse con la pérdida de masa ósea entre las que prevalecen, el hipogonadismo y las alteraciones de la función tubular renal.^{2,3,9,11,17}

HIPOGONADISMO: Es una de las causas más frecuentes de osteoporosis en el varón. El déficit gonadal en el hombre, al igual que en las mujeres, se asocia con incremento de la remodelación y recambio óseo, y esto resalta la importancia de las hormonas sexuales masculinas para el desarrollo y la integridad ósea, hoy en día se conoce que existen receptores a nivel celular en el osteoblasto para los andrógenos y estos participan activamente en las funciones de proliferación, producción de factores de crecimiento y citoquinas; producción de proteínas de matriz ósea como el colágeno, la osteocalcina y la osteopontina, estos factores se reconocen como cardinales para la homeostásis del hueso, llegándose a postular que la osteoporosis probablemente sea el resultado de un desbalance de las citoquinas.^{2,3,9,11,17}

Es importante recalcar que hasta un 40% de los hombres mayores de 70 años presentan valores bajos de testosterona, sin embargo en este grupo de población al contrario de lo que sucede en las mujeres postmenopáusicas, no se ha descrito una pérdida de masa ósea acelerada. El efecto de la disminución de la testosterona en la pérdida de masa ósea relacionada con la edad en el hombre no está completamente esclarecido, mientras la relación de osteoporosis, fracturas vertebrales e hipogonadismo es un hecho bien establecido.

OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA: Estudios recientes indican que la osteoporosis idiopática ha sufrido un incremento en los últimos años pudiendo llegar hasta un 57% en los hombres, alrededor del 40% de los hombres con osteoporosis tiene hipercalciuria asociada y algunos de ellos tienen antecedentes de litiasis renal. En pacientes con osteoporosis idiopática también se han encontrado alteraciones hormonales con niveles bajos de hidroxí vitamina D/1-25 hidroxivitamina D o una alteración en la secreción de la paratohormona (PTH); otros hallazgos incluyen la disminución de los niveles del factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I) y un aumento de la Interleucina 1.¹

Su forma de presentación clínica es usualmente con fracturas compresivas vertebrales entre la tercera a sexta décadas de la vida, ocasionando dolor dorsal o lumbar de carácter insidioso tipo quemazón que no cede a la medicación usual de analgésicos, antiinflamatorios, etc. Es necesaria una sospecha temprana con evaluación radiográfica y medición de la masa ósea para detectar mayor número de estos pacientes, antes de que ocurran tres o más fracturas vertebrales previas al diagnóstico. En los varones no es frecuente el realizar una DMO aún en presencia de factores de riesgo evidentes.^{6,14,18}

PÉRDIDA OSEA INVOLUTIVA EN HOMBRES: Estudios de masa ósea en hombres de edad avanzada han demostrado una disminución gradual del contenido óseo mineral cortical entre el 3 y el 4%. Sin embargo recientes estudios longitudinales sugieren una alta tasa de pérdida entre el 5 al 10% por década en hombres de 50 años en adelante.¹⁸

El factor más importante en la pérdida de masa ósea involutiva parece ser la reducción de la función del osteoblasto, posiblemente por menor longevidad del mismo y por desequilibrio en la formación - resorción debido a factores de crecimientos sistémicos o locales. La disminución de la carga mecánica, del ejercicio físico y de la masa ósea puede afectar también la remodelación ósea.

INCIDENCIA DE FRACTURAS EN HOMBRES

La incidencia de fracturas es mayor en hombres que en mujeres desde los 18 hasta los 40 a 50 años de edad, en que esta tendencia se cambia y especialmente las fracturas de la pelvis, húmero, codo y fémur se vuelven más frecuentes en mujeres.¹⁸ Por ejemplo, las fracturas de cadera tienen una incidencia de 2 a 1

a favor de las mujeres. A pesar de ello, la incidencia de fracturas por traumas menores, en especial de la columna vertebral y la pelvis también se incrementa rápidamente con la edad, reflejando un incremento de la fragilidad ósea. Por razones aún no muy claras la incidencia de fracturas de cadera en hombres tiene una tendencia a incrementarse más rápidamente que en las mujeres. Es posible que por las enfermedades asociadas, la mortalidad asociada con fracturas de cadera en los hombres mayores de 75 años de edad, sea considerablemente más alta que en las mujeres.

DIAGNÓSTICO

En todo hombre de 70 años o más con sospecha clínica de osteoporosis, se debe realizar: anamnesis, exploración clínica, y exámenes complementarios dirigidos a la identificación de patologías subyacentes que puedan orientar la presencia de osteoporosis secundaria.^{1,2,6,7}

La DEXA es el procedimiento óptimo para identificar el riesgo de fractura. En los hombres el riesgo de fractura osteoporótica es similar que en las mujeres post menopáusicas, por lo que se pueden utilizar los mismos criterios para estratificar a la población masculina usando como referencia el valor de la DMO en población joven masculina. La pérdida ósea se puede considerar normal en las personas mayores cuando la densidad disminuye menos de 1 DE en relación con la media de los adultos jóvenes; se produce osteopenia cuando la densidad ósea es de 1 - 2,5 DE por debajo de la media de los adultos jóvenes, y la osteoporosis se caracteriza por un densidad ósea >2,5 DE inferior a esa media.^{1,2,6,7}

Dentro de los estudios de rutina se incluye: biometría, fosfatasa alcalina, creatinina, calcio, fósforo sérico y pruebas de función hepática, excreción de calcio en orina de 24 hrs, electroforesis de proteína sérica, proteinuria, dependiendo de la clínica también deben ser identificadas las hormonas tiroideas, anticuerpos transglutaminasa, excreción de cortisol en orina de 24 hrs y serología para HIV cuando la sospecha clínica así lo indique. Es importante verificar los valores de testosterona, gonadotrofinas y SHBG, ya que el hipogonadismo en muchas ocasiones es asintomático, se debe también solicitar los valores séricos de vit D. y PTH. Es necesario identificar las fracturas vertebrales, fundamentalmente en los hombres con osteopenia, por lo que la radiografía de columna es el patrón de oro para su diagnóstico.^{1,2,6,7} En situaciones muy específicas la biopsia del hueso marcada con tetraciclina permite identificar trastornos en la mineralización y otros problemas como la mastocitosis sistémica.^{1,2,6,7} **Tabla 2.**

1. **HISTORIA CLÍNICA:** Modo de presentación, hábitos dietéticos, tabaco, alcohol, medicamentos, historia familiar, antecedentes de fracturas, talla y peso
2. DEXA columna y cadera
3. Radiografía de columna dorso lumbar
4. **Perfil Bioquímico:** Biometría hemática, velocidad de sedimentación, creatinina, proteínas plasmáticas totales, y fraccionadas, glucemia, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa ácida total.
5. **Marcadores de Remodelado ósea:** Fosfatasa alcalina total y sus ISO enzimas ósea, osteocalcinina, fosfatasa ácida tártao resistente, desoxipiridinolina, hidroxiprolina, telopéptidos aminoterminales, o carboxiterminales. Además Tiroxina, Cortisol, Androstenediona, 17-Beta-estradiol, Prolactina, Estrona, Testosterona, LH, Calcidol, Calcitrol, Paratohormona.
6. **Otras determinaciones en orina:** Creatinina, calcio, fósforo, reabsorción tubular de fosfato, depuración de creatinina, EMO
7. **Biopsia ósea e histomofometría de ser necesario.**

TABLA 2: PROTOCOLO DE ESTUDIO DE OSTEOPOROSIS MASCULINA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de osteopenia o reducción de masa ósea sin fracturas y Osteoporosis en hombres incluye:

Endocrinopatías: Hipogonadismo, Sind. Cushing, Hipertiroidismo primario, Hiperprolactinemia, Acromegalia e Hipercalciuria idiopática.

Osteomalacia: Deficiencia de Vitamina D, síndromes de pérdida de fosfatos, acidosis metabólica e inhibidores de la mineralización.

Neoplasias: Mieloma múltiple, Mastocitosis sistémicas, metástasis difusas, metástasis vertebrales, desordenes mielo y linfoproliferativos.

Inducidas por Drogas: Glucocorticoides, etanol, exceso de hormonas tiroideas, heparina, anticonvulsivantes, y tabaco.

Desórdenes Hereditarios: Osteogénesis imperfecta, Ehlers-Danlos, Sind. Marfán, Homocistinuria.

Otros Desórdenes: Inmovilización, enfermedades crónicas, artritis reumatoidea, falla renal, malnutrición, sarcoidosis esquelética, enfermedad de Gaucher, hipofosfatosis y hemoglobinopatías.

Idiopáticas en relación con la edad: juvenil y adulto.

CONCLUSIÓN

El correcto enfoque de la osteoporosis masculina es identificarla como una entidad que existe, con factores de riesgo específico y con importantes connotaciones a nivel de salud pública. No existen tratamientos específicos y se aplica al igual que para las mujeres la prevención que es mejor que el tratamiento. En los últimos avances y conocimientos de la biología ósea se destaca el papel preponderante de los estrógenos en el desarrollo y maduración del tejido esquelético en hombres.

Se debe insistir en identificar factores de riesgo característicos en el hombre como la ingesta de alcohol y el tabaquismo para tomar medidas correctivas. Es posible que con la profundización en los estudios de Inmunogenética y Biología molecular se despeje el panorama de ese importante enemigo oculto conocido como Osteoporosis, que definitivamente no es una enfermedad exclusiva de las mujeres, pues su incidencia esta incrementándose en los hombres.^{10,16,19}

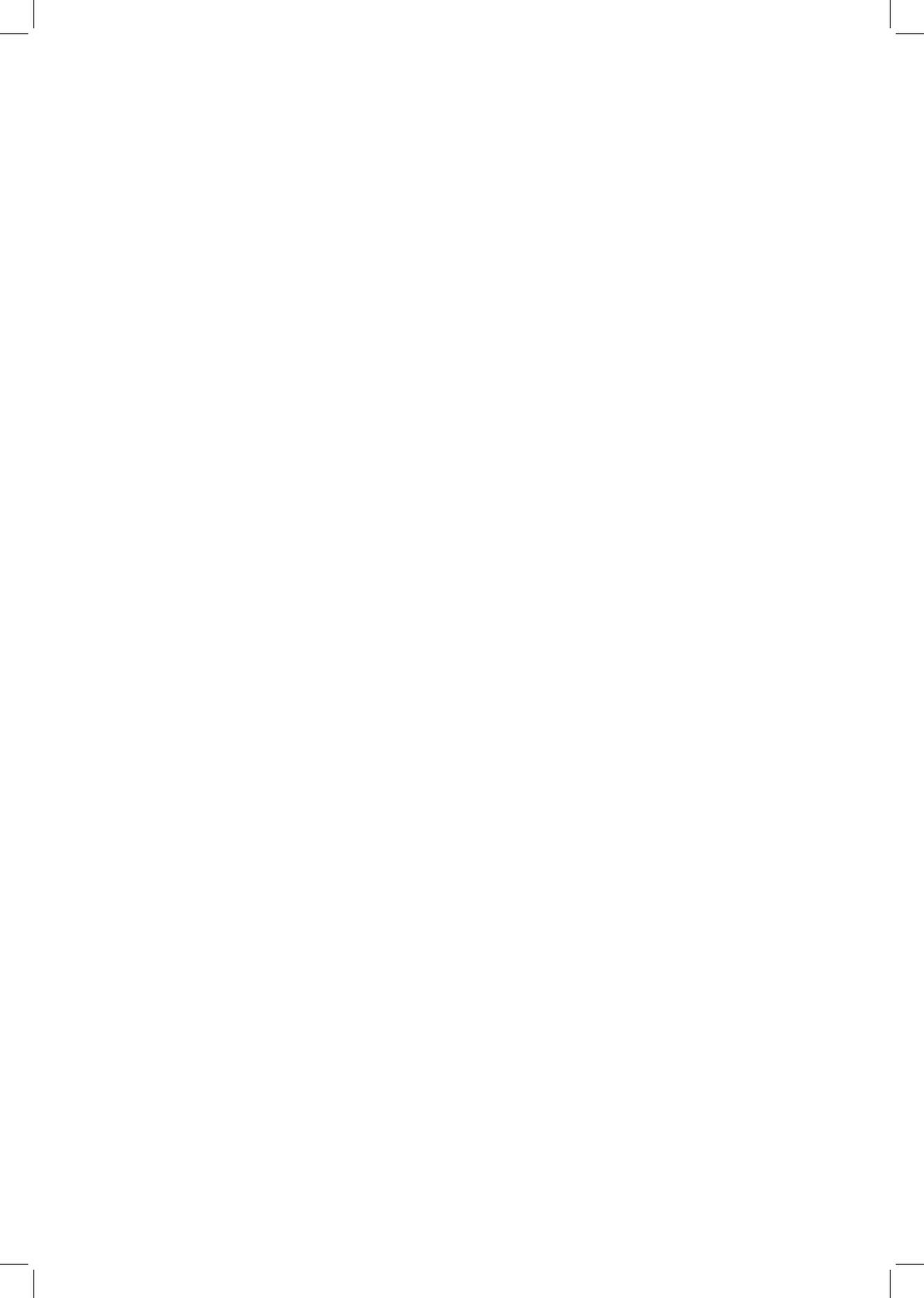
BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad Metabólica Osea. Manual Merck de Geriatria 2011
2. OSTEOPOROSIS 2004 Obra: Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia.
3. Lash RW. Osteoporosis Guideline, University of Michigan. Guidelines for Health System Clinical Care 2011
4. Epidemiología de la Osteoporosis Curso de formación avanzada en Osteoporosis IOF 2010
5. Ercolano M, Druousek M, Senna D. Fractura de cadera en los hospitales públicos de la Argentina. Rev Arg. Endoc Metab 2012; 49:1-4
6. Lombardi A, Ross PD. The assessment of bone mass in men. Calcif Tissue Int 2001 Oct;69(4):222-4
7. Chazarra C. Osteoporosis en el Hombre. Manual de Enfermedades Oseas, Ed Panamericana 2004
8. Nair KS, Rizza RA, O'Brien R Dhatariya K. DHEA in Elderly Women and DHEA or Testosterone in Elderly Men. NEJM 2006; 355(16):1647-59
9. Shurrman L, Bagur A, Claus-Hermer H. Guías 2012 sobre osteoporosis. MeDiCiNa- 2013;73 (I):27-36
10. Osteoporosis: Generalidades y Epidemiología WWW.Plenus.com.Uy
11. Vondracek & Linnebur. Osteoporosis in the older sénior. Clinical Interventions in Aging 2009;4; 88-96
12. Haaland DA, Cohén DR, Kennedy CC, Khalidi NA, et al. Closing the osteoporosis care gap - Increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. BMC Geriatrics Published: 14 July 2009
13. Osteoporosis en el Anciano. Medicina Geriátrica para Residentes SEGG
14. Fransiska Y, Tiksnadi B, Chaidir R, Dias Ismiarto Y. The male osteoporosis risk estimation score and the osteoporosis self-assessment screening tool for Indonesian men. J Orthopaedic Surg 2012;20(2):205-8
15. Ebeling PR. Osteoporosis in Men. N Engl J Med 2008;358:1474-82
16. Rao SS, Nitin B, Ambreen A. Osteoporosis en Hombres. American Family Physician 1 de septiembre 2010
17. Cheng N, Green ME. Osteoporosis screening for men: are family physicians following the guidelines? Can Fam Physician 2008 Aug;54(8): 1140-41
18. Carlos Bracho Osteoporosis en Hombres. Rev Cielo 2004
19. Scheidt-Nave C, Felsenberg D, Kragi G, Bruckner T, Leidig-Bruckner G, Wüster C, Ziegler R. Vertebral deformity as an index of osteoporosis-induced spinal fracture-an external validity construct based on bone density data. Med Klin (Munich) 1998 Mar 15;93 Suppl 2:46-55

CAPÍTULO 5

OSTEOPOROSIS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

*Dr. Carlos Ríos
Dr. Mario Moreno*



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea con alteraciones de la microarquitectura del hueso y aumento del riesgo de fractura. Es de origen multifactorial participando en su etiología factores genéticos y ambientales. Se la clasifica en primaria cuando depende de procesos fisiológicos como la menopausia y el envejecimiento normal, o secundaria cuando está condicionada por otras patologías o en relación a medicamentos como es el caso de las osteoporosis secundarias a enfermedades reumáticas y la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC).

El amplio uso de corticoides ha provocado que la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIC) sea la causa más frecuente de osteoporosis asociada a fármacos, constituyendo, un problema de gran magnitud. Se estima que el 0,5% de la población general y el 1,7% de las mujeres de más de 55 años reciben glucocorticoides (GCT) orales. A pesar que actualmente existen los métodos necesarios para diagnosticar y prevenir la OIC, menos del 14% de pacientes recibe algún tipo de tratamiento para evitar la pérdida de masa ósea cuando reciben corticoides orales.¹⁻³

La osteoporosis y las fracturas por fragilidad relacionadas son una complicación común en los pacientes que tienen enfermedades reumáticas y esto puede contribuir a una disminución de la calidad de vida. El hueso se ve afectado negativamente por el proceso inflamatorio de la enfermedad y a menudo por la terapia en las diferentes enfermedades reumáticas que utilizan habitualmente glucocorticoides como parte de su tratamiento, en particular: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA), polimialgia reumática (PM), vasculitis, entre otras.^{3,4}

La relevancia clínica de la osteoporosis en las enfermedades reumáticas es subestimada, los estudios han demostrado que los pacientes con AR que reciben glucocorticoides orales y se sometieron a una densitometría ósea rutinariamente, esta fue positiva para osteoporosis en el 23% de los casos y un 42% de ellos recibió un medicamento para reducir la pérdida de hueso.³ Esto demuestra una apreciación insuficiente del problema clínico y una falta de consenso sobre la detección y el tratamiento de osteoporosis en las enfermedades reumáticas.

EFFECTOS DE LA INFLAMACIÓN EN EL RECAMBIO ÓSEO

Las citoquinas proinflamatorias determinan en gran medida los efectos de la inflamación sobre el hueso, así, el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF), la interleukina 1 y la interleukina 6 favorecen la resorción ósea, al promover directa

o indirectamente la osteoclastogénesis. La interleukina 17 aumenta la expresión de RANKL que a su vez es un factor muy importante en la osteoclastogénesis. El TNF actúa en las vías de señalización proinflamatorias dentro de la articulación que influye en el recambio óseo, al mismo tiempo que parece estar centrada en el desarrollo de erosiones óseas y osteoporosis. Esta citoquina expande la población de células preosteoclásticas que expresan RANK, promueve la sobreexpresión de RANKL respecto de la Osteoprotegerina e inhiben la maduración y función de los osteoblastos, en parte porque aumenta la expresión en los fibroblastos sinoviales.⁵

En contraste con lo establecido sobre la relación de citoquinas proinflamatorias y resorción ósea, la relación entre el medioambiente de citoquinas y la formación de hueso, ha sido menos estudiada. Se sabe que la IL - 4, IL - 12, IL - 18 y el interferón promueven la formación ósea por aumentar la relación OPG/RANKL inhibiendo así la osteoclastogénesis. Por otro lado, el osteoblasto es una célula que produce citoquinas, en su estado inmaduro son productores de RANKL por sobre OPG, en tanto que maduros, es a la inversa. El estado de maduración de los osteoblastos termina siendo central en la relación del proceso inflamatorio y la masa ósea.⁶

OSTEOPOROSIS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS ESPECÍFICAS

Los enfermos con padecimientos autoinmunes crónicos tienen un riesgo aumentado de desarrollar osteoporosis tanto por alteraciones específicas que inciden en el metabolismo óseo, con inducción de pérdida ósea, en ocasiones por inhibición de formación, o por tener factores de riesgo clásicos que predomina en mujeres con poca actividad física por su enfermedad de base, tabaquismo, bajo índice de masa corporal, déficit de vitamina D, entre otros. El Foro Multidisciplinario en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica,⁷ ha sugerido clasificar los factores de riesgo en:

Claves (edad superior a los 70 años; antecedentes de fractura previa por fragilidad, vertebral o de cadera, ingesta de glucocorticoides 7,5 mg/día durante tres meses o más y DMO baja (Tscore) < -3).

Importantes (antecedentes maternos de fractura de cadera, índice de masa corporal bajo (IMC < 20 kg/m²), caídas frecuentes en personas de edad avanzada, mediciones bajas de actividad y función física).

Moderados niveles de 25 (OH) vitamina D < 30 ng/ml, algunos factores nocivos relacionados con el estilo de vida (tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol, sedentarismo o consumo excesivo de café). **Tabla 1**

FACTORES ASOCIADOS A ARF
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 70 años • Fractura por fragilidad previa (sintomática o asintomática) • DMO baja < (Tscore) • Antecedente materno de fractura de cadera • Toma de corticoides => 7,5 mg/día durante más de 3 meses) • Bajo peso (IMC < 19 kg/m²)
SITUACIONES ESPECIALES Y COMUNES EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria crónica con actividad persistente • Polimialgia reumática y/o arteritis de células gigantes • Trasplante (distinguiendo entre el pretrasplante y el postrasplante) • Utilización frecuente de tratamientos que inducen osteoporosis

TABLA 1: PERFIL DE ALTO RIESGO DE FRACTURA (ARF). GRUPO DE REUMATOLOGÍA.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria autoinmune de origen desconocido que es más frecuente en mujeres, entre la tercera y la quinta década de vida.⁴ Es una enfermedad deformante e invalidante que afecta directamente la articulación provocando, erosiones óseas, que terminan por lesionar la articulación, con la subsecuente deformidad articular. La osteoporosis es una conocida complicación de la AR y es de 2 tipos: yuxtaarticular⁸ (temprana y secundaria a factores locales) y generalizada (más tardía y de origen multicausal: reposo, drogas, actividad reumatoidea, grado de alteración funcional y deterioro de la masa muscular).

La frecuencia de osteoporosis en AR es variable, un estudio transversal que se realizó en 925 mujeres con diagnóstico de AR, reclutadas en 21 centros de reumatología de Italia demostraron una frecuencia de 28,8% en columna lumbar y 36,2% en el cuello de fémur.⁹ Un estudio en Noruega demostró que la prevalencia de la osteoporosis en pacientes con AR fue del 16,8% en columna lumbar y el 14,7% en el cuello de fémur, pero alcanzaron valores tan altos como 31,5% y 28,6% para la columna lumbar y cuello de fémur en las mujeres de más edad (60-70 años).¹⁰ En otro estudio realizado en varones con AR se reportó una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar del 19% y cuello de fémur del 29%.¹¹

El uso de córticoesteroides es un predictor independiente de la disminución de masa ósea a nivel lumbar y femoral, un régimen a dosis bajas (5mg de prednisona) se asocia con un aumento del 50% en el riesgo de osteoporosis.⁹ Esto lleva a la conclusión de que el tratamiento con corticosteroides orales con más de 5 mg de prednisona al día es capaz de reducir la DMO con un rápido aumento en el riesgo de fractura durante el periodo de tratamiento.^{12,13}

Además de las dosis bajas de corticosteroides, también se ha descrito que el metotrexate podría tener un efecto perjudicial sobre el esqueleto. En un estudio transversal realizado en 533 mujeres postmenopáusicas que tenían AR, la regresión logística del modelo no mostró ninguna asociación significativa entre el uso de metotrexato y el riesgo de osteoporosis.¹⁴ Adicionalmente el tratamiento con terapia biológica anti TNF ha demostrado que puede ejercer un efecto protector contra la pérdida de masa ósea.¹⁵

Existe controversia si las bajas dosis de esteroides causan mayor osteoporosis en pacientes con AR o si, por el contrario, disminuyen el riesgo de esta al mejorar la inflamación y el estado funcional. Lems y Jahangeir¹⁶ publican un estudio que incluye hombres y mujeres postmenopáusicas con AR comparando usuarios y no de prednisona e individuos sanos. El 13% de los usuarios de esteroides tuvieron fracturas vertebrales sintomáticas contra 2% de los no usuarios.

Las fracturas también son más frecuentes en los pacientes de este grupo. En un estudio prospectivo de 1.110 pacientes de ambos sexos seguidos durante 8.4 años, las variables que se asociaron con fracturas incluyeron; tomar prednisona, diagnóstico previo de osteoporosis, alto índice de discapacidad, edad avanzada y poca actividad física. Un aumento de 1 punto en la puntuación de un cuestionario desarrollado para valorar la discapacidad y la actividad de la enfermedad en pacientes con AR (Índice HAQ) se asoció con un aumento del 70% en el riesgo de fractura vertebral en casos de AR⁹. Las caídas y las tendencias a caer también son un factor de riesgo importante en AR. Los estudios han demostrado que estos pacientes tienen una tendencia a caer tres veces más frecuentes que los controles, siendo la discapacidad el factor de riesgo más importante.^{17,18} La **Tabla 2** resume los principales factores de riesgo para fracturas en pacientes con AR.

MUY RELEVANTES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad >70 años • DMO (T-score) en cuello femoral > -3 • La existencia previa de al menos 2 fracturas vertebrales ó 1 fractura de cadera
RELEVANTES
<ul style="list-style-type: none"> • Más de 2 - 3 caídas al año • Uso de corticoidea orales a dosis de 7,5 mg/día durante al menos 3 meses • IMC < 19 kg/m² • Antecedentes familiares de fractura de cadera • Consumo de tabaco > 10 cigarrillos/d

TABLA 2: PERFIL DE ALTO RIESGO DE FRACTURA (AR).

A pesar que los corticoides son un importante factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, son medicamentos necesarios en tratamiento de la AR, el estudio CAMERA II,¹⁹ un estudio controlado de metotrexate y 10 mg de prednisona en AR temprana a los que se asocio terapia profilactica de calcio 500 mg, 400 U de vitamina D y bifosfonatos (Alendronato y Risedronato) seguidos por dos años mediante DMO demostro un aumento de la masa osea en columna lumbar del 2,6 durante el primer año de tratamiento sin importar el uso de glucocorticoides. Lo que sugiere que los pacientes con AR que van a recibir glucocorticoides deben recibir tratamiento profiláctico.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune de origen desconocido que se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes.⁴

La osteoporosis también se manifiesta en esta enfermedad, probablemente asociada con los tratamientos que afectan directamente al hueso o con la falla ovárica inducida por algunos inmunosupresores²⁰. La pérdida de masa ósea en LES podría ser el resultado de varios mecanismos que, en parte, depende de la propia enfermedad, y en parte, están relacionadas con el tratamiento. **Tabla 3.**

Dependen de la enfermedad	Dependen del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Movilidad reducida • Insuficiencia renal • Factores endócrinos • Amenorrea • Menopausia prematura • Bajos niveles de andrógenos plasmáticos • Hiperprolactinemia • Inducción de citoquinas crónica de resorción ósea 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides a largo plazo • Medicamentos inmunosupresores • Azatioprina • Ciclofosfamida • Ciclosporina • Anticoagulación crónica • Evitar el sol

TABLA 3: PERFIL DE ALTO RIESGO DE FRACTURA (LES).

Los mecanismos de la enfermedad incluyen la reducción de la actividad física secundaria a la activación de la artritis o miopatía inflamatoria, insuficiencia renal, disfunciones endocrina y el efecto sistémico de citoquinas proinflamatorias de resorción ósea. Además de los glucocorticoides, que son la base del tratamiento de LES, otros medicamentos, como la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, y el uso a largo plazo de los anticoagulantes, puede contribuir a la pérdida ósea en estos pacientes. Por último, el asesoramiento para evitar la exposición al sol puede provocar deficiencia de vitamina D, y por tanto, contribuir a la reducción de la masa ósea.²¹

En un estudio realizado en mujeres pre menopáusicas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, el hallazgo más importante fue que los pacientes que nunca habían recibido glucocorticoides tenían una DMO de cadera más baja en comparación con los controles, lo que indica que la enfermedad en sí misma, puede inducir la pérdida de hueso.²² Mediante análisis de regresión lineal múltiple, se ha encontrado una reducción significativa de la DMO en la cadera y columna lumbar en pacientes con daño asociado a la enfermedad evaluada por la escala de SLICC y que nunca habían recibido glucocorticoides en comparación con las mujeres que no tenían daño.²³

Por el contrario, los estudios transversales que se centraron en el tratamiento con esteroides en el LES, encontraron que los glucocorticoides son los principales determinantes de la masa ósea. Pons y colaboradores,²⁴ encontraron que la DMO de columna lumbar y cuello de fémur fue significativamente menor en los pacientes que fueron tratados con dosis de prednisona de al menos 7,5 mg/d, con una prevalencia global de la osteoporosis tan alta como del 18%.

La dosis acumulada de glucocorticoides y la duración del tratamiento se asocian significativamente con disminución la DMO en columna lumbar y de cuello de fémur, incluso después de evaluar las variables relacionadas con la enfermedad. Un estudio italiano realizado en mujeres pre menopáusicas que tenían LES encontró una prevalencia global de osteoporosis de 22,6%, y ha demostrado que los pacientes con LES y osteoporosis tenían una duración de enfermedad más larga, y mayor gravedad de la enfermedad según la evaluación de la puntuación del índice SLICC (evalúo el daño irreversible producido en 9 órganos distintos desde el diagnóstico de LES).^{25,26}

El análisis de regresión logística de varios estudios ha demostrado que, 1 año de tratamiento con prednisona aumenta el riesgo de osteoporosis en un 16%. En otro estudio de corte transversal que se realizó en 242 mujeres pre menopáusicas que tenían lupus eritematoso sistémico, el 10,3% de los pacientes estaban en el rango de osteoporosis y la exposición a la prednisolona de más de 10 mg al día se asoció significativamente con la reducción de la DMO.^{27,28}

Los predictores de fracturas incluyen: la edad al momento del estudio, dosis acumulativa de prednisona, dosis altas de prednisona, necrosis ósea avascular del hueso, estado post menopáusico, y la identificación anterior de la osteopenia en cualquier radiografía. Se han detectado alteraciones vertebrales en el 20% de 107 mujeres pre y post menopáusicas que tenían LES.²⁹ Un estudio retrospectivo, basado en la población sobre las fracturas de auto-reporte de 702 mujeres que tenían lupus demostró que el riesgo de fractura fue mayor en la cohorte que tenía lupus, en comparación con el control de las mujeres de la misma edad, con una relación de morbilidad estandarizada de 4,7.³⁰

ESPONDILOARTRITIS ANQUILOSANTE (EA)

La Espondilitis Anquilosante forma parte del grupo de las espondiloartropatías seronegativas (SpA), un grupo de trastornos articulares inflamatorios, que incluyen; artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva. La EA es la forma típica de las SpA con síntomas relacionados con artritis, entesitis, sacroilitis, entre otros. La localización de la enfermedad primaria se cree que es la entesis, es decir, la zona en la que los tendones y los ligamentos se insertan en el hueso.⁴ En la EA la osteoporosis no se puede relacionar con las características de los pacientes con AR, ya que es una enfermedad de jóvenes, y los glucocorticoides no son el tratamiento de base de la misma. La osteoporosis ha sido reportada como un evento temprano³¹ y por lo tanto no puede estar relacionada sólo a la anquilosis de la columna vertebral y a la inmovilización. La EA es una enfermedad inflamatoria, donde el exceso en la resorción ósea y el exceso en la formación de hueso coexisten.

La osteoporosis puede ocurrir debido a la actividad física reducida, disminución de la movilidad de la columna relacionada con el dolor, la rigidez, la anquilosis, y la participación sub clínica de la enfermedad intestinal.³² La prevalencia de la osteoporosis en la EA es 14-27% en columna vertebral y 4-14% en la cadera,^{33,34} que es inesperado en estos pacientes de 30-40 años. Los pacientes con EA tienen un mayor riesgo de fractura vertebral, pero no de fracturas no vertebrales.

Utilizando las definiciones visuales o morfométricos del tamaño de las vertebrae, la prevalencia de fracturas es del 10-30%.^{35,36} En un estudio retrospectivo basado en la población sobre las fracturas clínicas, se informó que el odds ratio (OR) para las fracturas vertebrales clínicas fué 7.7 (4.3 a 12.6) y aún mayor en los hombres.³⁷ En este estudio, la pérdida de hueso de la cadera se detectó con mayor frecuencia en pacientes con sindesmofitos, lo que sugiere un paralelo entre el crecimiento local del hueso y la pérdida ósea sistémica.

ARTRITIS PSORIÁSICA (APS)

La Artritis Psoriásica (APS) también forma parte de las espondiloartropatías seronegativas, los estudios sobre la afectación ósea en estos pacientes son escasos, probablemente porque la frecuencia de la enfermedad es menor que la de la AR y el LES. Sin embargo, mientras que en la AR, se observa una OP sistémica y la erosión ósea a nivel local como expresión de la pérdida de hueso, la situación no es tan clara en la APS, en esta enfermedad, la participación de hueso es más compleja, ya que no sólo afecta a los mecanismos de pérdida de masa ósea, sino también de la formación de hueso (anquilosis, periostitis, sindesmofitos).

En un estudio preliminar, Dreier, analizó la prevalencia de OP en una gran base de datos de los pacientes con psoriasis (8.000 sujetos), en comparación con el

doble de controles. No se observaron diferencias entre las mujeres, mientras que entre los hombres, los pacientes con psoriasis mostraron una mayor prevalencia que los controles (3,1% frente a 1,7%).³⁸

Nolla y cols.³⁹ no encontraron diferencias en la masa ósea de la columna lumbar y cuello femoral en 52 pacientes con artritis psoriásica periférica versus los controles. Resultados opuestos fueron alcanzados por Frediani y cols. en un estudio de 186 pacientes que tenían APS periférica.⁴⁰ En este estudio, la prevalencia de la osteoporosis fue del 11% en las mujeres jóvenes, 47% en mujeres postmenopáusicas, y 29% en los hombres. Además de los reconocidos factores de riesgo para osteoporosis, como la edad, años desde la menopausia, y el índice de masa corporal, la única variable que se relaciono específicamente a la enfermedad fue el índice de discapacidad que está relacionada con la función articular.

OSTEOARTROSIS

La Osteartrosis es una enfermedad degenerativa, que se presenta habitualmente por encima de los 45 años, su origen es multifactorial, es la enfermedad articular más frecuente⁴. La osteoporosis y la osteoartritis son dos enfermedades relacionadas con la edad y pueden coexistir en la misma población, sin embargo, la posible relación entre estas dos enfermedades es controvertida. Una asociación inversa entre la osteoporosis y la artrosis se ha descrito ampliamente en el pasado.

Los grandes estudios epidemiológicos⁴¹ no concluyen, como se afirma, que los pacientes con osteoartritis nodular tengan mayor DMO apendicular que los controles sanos. Con la osteoartritis de cadera si se demuestra que los pacientes tienen mayor DMO axial y apendicular que los controles. Hay 3 hipótesis para explicar esto:

1. Asociación causal (que la mayor DMO ocasione la coxartrosis) es la hipótesis con mayor respaldo experimental. La mayor rigidez del hueso subcondral que se presenta en personas con mayor DMO puede llevar a daño del cartilago con cargas de compresión axial normales.
2. Asociación indirecta (factores adicionales, como la obesidad, que ocasiona tanto la coxartrosis como el aumento de DMO).
3. Que la remodelación del hueso subcondral por la osteoartritis ocasione una mayor DMO.

En un estudio Longitudinal Mundial de Osteoporosis con 51.386 participantes realizado en mujeres mayores de 55 años atendidas por medicos de atencion primaria con una media de seguimiento de 2,9 años. 20.409 presentaban ósteoartritis (40%). La asociacion entre osteoartritis y fractura no fue significativa,

sin embargo las mujeres postmenopáusicas con artrosis tenían un 25% más de caídas que las no artrósicas. Estos datos sugieren que el aumento de las caídas son la vía causal de la asociación entre osteoartritis y fracturas.⁴²

CONCLUSIÓN

Los pacientes con trastornos articulares inflamatorios deben tener medición de la DMO y la evaluación adecuada del riesgo de fracturas, incluyendo la evaluación de fractura vertebral, enfermedades subyacentes, y la inflamación persistente.

En cada paciente hay que identificar e intentar corregir, si es posible, factores de riesgo y comorbilidades implicadas en la osteoporosis, emplear consejos generales de promoción de la salud, recomendar suplementos de calcio (1.500 mg) y vitamina D (800 UI) además un tratamiento específico: En pacientes sin fracturas se puede considerar bisfosfonatos o anabólicos (teriparatida (TRPT); en pacientes con fracturas anabólicos: PTH/ TRPT preferentemente seguidos de bisfosfonatos.

Es importante señalar la importancia de la historia clínica y un examen físico completo, un estudio básico para descartar causas secundarias de osteoporosis (hematoquímica con creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, TSH, T4 libre, 25(OH) vitamina D y calcio en orina) además de la medida de DMO y una radiología lateral de columna.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

La Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides (OIG) es la causa más frecuente de Osteoporosis (OP) secundaria.⁴³ Esta afecta con mayor frecuencia las áreas de hueso trabecular como columna lumbar y el fémur proximal. Las fracturas pueden ocurrir hasta en el 30-50% de pacientes que reciben glucocorticoides (GC) en forma prolongada y el riesgo de fractura depende de la dosis de GC. El uso de prednisona hasta 2,5 mg tiene un riesgo relativo (RR) de 1,55; a la dosis de 2,5-7,5 mg el RR es 2,59 y a dosis mayor a 7,5 mg el RR alcanza 5,18.⁴⁴

En la OIG, la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) es bifásica, pues ocurre rápidamente el primer año (6-12%) y luego más lentamente (aproximadamente 3% por año). Es importante anotar que el riesgo de fractura llega al 75% en los primeros 3 meses de la terapia con GC, incluso antes de que haya una pérdida importante de la DMO, lo que sugiere que habría cambios cualitativos de los GC sobre el hueso que llevaría a una disminución de la calidad ósea, no detectados por densitometría y aumento del riesgo de fracturas. De ahí que el umbral de T-score recomendado en las guías clínicas para prevención y tratamiento sea superior al de la OP postmenopáusica.^{43,44}

A pesar de estos conocidos efectos deletéreos sobre el hueso, apenas un 7-14% de pacientes reciben terapia preventiva cuando se les prescribe GC orales.

También se ha descrito un aumento en el riesgo de fracturas en pacientes que usan GC inhalados y regímenes orales intermitentes o a días alternos.⁴³

En la **Tabla 4** se describen algunos factores de riesgo para la OIG.

- Historia personal de fractura
- Historia de fractura en pariente de 1er grado
- Fumador actual
- Bajo peso (<57 kg)
- Edad avanzada
- Menopausia temprana
- Baja ingesta de calcio
- Actividad física inadecuada
- Alcoholismo
- Caídas recientes
- Demencia
- Deficiencia visual
- Pobre estado de salud: enfermedad crónica
- Densidad mineral ósea baja

TABLA 4: FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLOCOCORTICOIDES.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo por el cual se produce la OIG es desconocido, pero parece ser diferente al de la OP postmenopáusica.⁴⁵

Los cambios más importantes son disminución en el número y actividad de los osteoblastos y apoptosis de osteocitos. **Tabla 5.**

Osteoblastos	Osteoblastogénesis disminuída Aumento de apoptosis Disminución continua y temprana de: <ul style="list-style-type: none"> • Osteoblastos trabeculares • Capacidad sintética • Formación ósea
Osteocitos	Aumento de apoptosis Circulación canalicular disminuída Disminución de calidad ósea Osteonecrosis
Osteoclastos	Osteoclastogénesis disminuída Aumento transitorio y temprano de: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida de los osteoclastos • Osteoclastos trabeculares • Resorción ósea

TABLA 5: OSTEOPOROSIS POR GLOCOCORTICOIDES: EFECTOS SOBRE EL HUESO

La disminución de los osteocitos parecería asociarse a una disminución de la fortaleza ósea, esto ocurriría antes que se establezca una disminución significativa de la DMO, de ahí el desbalance entre DMO y riesgo de fractura en la OIG.^{44,45} Los GC también disminuyen la actividad de los osteoclastos, aunque en forma temporal, pero el número de estos a largo plazo es normal; por el contrario el número de osteoblastos disminuye drásticamente y por tanto la formación ósea. Los trastornos hormonales inducidos por los GC como el hiperparatiroidismo secundario y el hipogonadismo no parecen tener un papel central en la patogénesis de la OIG.⁴³

EVALUACIÓN

Para todos los pacientes que vayan a iniciar o que ya estén en terapia con GC el primer paso es educarlos en cuanto a los eventos adversos, y en este caso en particular sobre el hueso. Medir la altura del paciente al inicio y luego anualmente es importante ya que nos puede sugerir la presencia de una fractura vertebral muchas veces asintomática. El laboratorio de metabolismo fosfocálcico debe incluir niveles de vitamina D, creatinina, calcio sérico, calcio en orina de 24 horas, etc., debe ser realizado antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes que vayan a usar GC por más de 3 meses a una dosis mayor a 5 mg/día (prevención) y los pacientes que ya están en tratamiento deben realizarse una densitometría ósea para valorar reducción de masa ósea y riesgo de fractura.^{45,46} Algunos autores también recomiendan realizar una Rx de columna lumbar al inicio del tratamiento y luego cada 1-2 años mientras se mantenga en la terapia con GC.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes deben recibir una dosis adecuada de Calcio y vitamina D. Los bisfosfonatos son considerados la primera opción terapéutica en OIG, alendronato, risedronato y ácido zoledrónico han sido aprobados para esta indicación, ya que no solo aumentan la DMO sino que también disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales. Una alternativa a los bisfosfonatos es el teriparatide, hormona paratiroide humana recombinante, que ya ha sido aprobada para OIG que parece ser superior al alendronato y puede llegar a reducir las fracturas vertebrales hasta en un 90%. Las desventajas de teriparatide son sus costos y quizá su falta de eficacia cuando las dosis de prednisona son > 15 mg/día. Otra opción terapéutica podría ser el denosumab, anticuerpo monoclonal humano que se une al RANKL inhibiendo la osteoclastogénesis y aprobado ya para la prevención y tratamiento de OP postmenopáusica. Denosumab podría ser de utilidad en pacientes que no son candidatos a recibir bisfosfonatos o teriparatide debido a efectos adversos o historia de insuficiencia renal.^{43,44,47}

El uso del algoritmo para prevención de fracturas de la OMS (FRAX) no es del todo recomendada para los pacientes con OIG ya que no toma en cuenta la dosis actual, la dosis acumulativa ni la duración de la terapia con GC y subestima el riesgo de fracturas en estos pacientes. Además es la DMO del cuello femoral (CF) la que se usa en este algoritmo, pero son las fracturas vertebrales más prevalentes que las fracturas de CF en OIG.^{43,46} Esta subestimación del riesgo de fracturas llevó al American College of Rheumatology (ACR) Advisory Panel a estratificar el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en los pacientes con OIG, así, riesgo bajo (< 10% de riesgo a 10 años), riesgo medio (10%-20%) y riesgo alto(> 20%) y usa estos puntos de corte para hacer recomendaciones del tratamiento.⁴⁷ **Tabla 6.**

BAJO RIESGO	RIESGO MEDIO	RIESGO ALTO
Riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor <10%	Riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor <10%	Riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor <10%
1. Si la dosis de prednisona es < 7,5 mg/día > 3 meses no se recomienda tratamiento farmacológico.	1. Si la dosis de prednisona es < 7,5 mg/día > 3 meses, no se recomienda alendronato o risedronato.	1. Si la dosis de prednisona es < 5 mg/día por < 1 mes, se recomienda alendronato, risedronato o ácido zoledrónico.
2. Si la dosis de prednisona es > 7,5 mg/día > 3 meses, se recomienda alendronato, risedronato o ácido zoledrónico.	2. Si la dosis de prednisona es > 7,5 mg/día > 3 meses, se recomienda alendronato, risedronato o ácido zoledrónico.	2. Si la dosis de prednisona es > 5 mg/día po < 1 mes o cualquier dosis de prednisona > 1 mes, se recomienda alendronato, risedronato, ácido zoledrónico o teriparatide.

TABLA 6: RECOMENDACIONES PARA MUJERES POSTMENOPÁUSICAS Y HOMBRES > 50 AÑOS INICIANDO O RECIBIENDO TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDES

Alto riesgo de fractura en pacientes con enfermedades reumatológicas

Osteoporosis esteroidea:

- Dosis diaria de corticoides superior a 15 mg
- Tiempo de tratamiento superior al año

Artritis reumatoide

- Mujeres postmenopáusicas (especialmente con más de 65 años)
- DMO similar al riesgo de osteoporosis postmenopáusica
- Tratada con corticoides a dosis superiores a 15 mg/día
- Índice de discapacidad alto
- Enfermedad extendida
- Poca actividad física

Espondilitis Anquilosante

- Pacientes con una enfermedad de más de 10 años de evolución
- Varón > 30 años, tratado con corticoides
- Acusada pérdida de DMO en los primeros 5 años, con una enfermedad extendida
- Episodios de lumbalgia en los últimos 6 meses
- Enfermedad inflamatoria intestinal asociada

Lupus eritematoso sistémico

- Mujer postmenopáusica, con una enfermedad de larga evolución
- Inicio después de los 30 años
- Poco expuesta al sol
- Utiliza filtros solares
- DMO baja en cadera

Esclerosis sistémica

- Edad > 50 años
- Mujer
- Menopausia precoz
- índice de masa corporal < 25
- Uso de corticoides sistémicos

Polimialgia reumática/artritis de células gigantes

- Edad > 60 años
- Limitación funcional (poca actividad física)
- Uso de corticoides sistémicos (dosis acumulada elevada)
- Disminución de la fuerza
- DMO reducida

BIBLIOGRAFÍA

1. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
2. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
3. Luigi Sinigaglia, MDa, Epidemiology of Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 32 (2006) 631–58
4. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed, 2012
5. Baker-LePain JC, Nakamura MC, Lane NE. Effects of Inflammation on bone: an update. *Curr Op Rheumatol* 2011, 23:389- 395.
6. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR. The effect of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005, 208: 228-51
7. Jódar Gimeno E Conclusiones consensuadas del I Foro Multidisciplinar en el Manejo del Paciente con Alto Riesgo de Fractura (ARF) Osteoporótica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010 2;2:79-86
8. Su-Jin Moon, Inhye E. Ahn, Seung-Ki Kwok. Periarticular Osteoporosis Is a Prominent Feature in Early Rheumatoid Arthritis: Estimation Using Shaft to Periarticular Bone Mineral Density Ratio. *Korean Med Sci* 2013; 28: 287-94
9. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross-sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582–9
10. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:522–30
11. Stafford L, Bleasel J, Giles A, et al. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2786–90
12. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87
13. Ton FN, Gunawardene C, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Min Res* 2005;20:464–70
14. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, et al. Effect of low-dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004;31:1305–9
15. Quinn M. The effect of TNF blockade on bone loss in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(Suppl):S519.
16. Lems WF, Jahangier ZN, Jacobs FW, et al. Vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Exp Rheum* 1995; 13: 293- 97
17. Jamison M, Neuberger GB, Miller PA. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:673–80
18. Vansta ATP, Geusensp, Bijlsma jw, Leufkenshg, Cooperc: Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-1
19. Van der Goes MC, Jacobs MS, Jurgens MS. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int* 2013 24:1429–36
20. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in post menopausal Chinese patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2005, 14: 106-12
21. Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, et al. Bone mass in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl 2)19:S27–34
22. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:244–7
23. Lee C, Alamagor A, Dunlop DD, et al. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatol* 2006;45:53–60
24. Pons F, Peris P, Guanabens N, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and longterm steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742–6
25. Kipen Y, Buchbinder R, Strauss BJG, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1997;24: 1922–9
26. Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280–4
27. Yee C-S, Crabtree N, Skan J, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:111–3
28. Formiga F, Nolla JM, Moga I, et al. Sequential study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus [letter]. *Ann Rheum Dis* 1996;55:857-59
29. Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *ArthritisRheum* 2005;54:2044–50

30. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:882–90
31. Lee LYS, Schlotzhauer T, Ott SM, et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997;103:233–41
32. Ralston SH, Urquhart GDK, Brzeski M, et al. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990;300:563–5
33. Lange U, Kluge A, Strunk J, et al. Ankylosing spondylitis and bone mineral density. What is the ideal tool for measurement? *Rheumatol Int* 2005;26(2):115–20
34. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877–82
35. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76: 660–5
36. Toussiroit E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2001;40:882–8
37. Devogelaer J-P, Maldague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1992;35:1062–7
38. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. La psoriasis y la osteoporosis: un asociación específica del sexo? *J Invest Dermatol* 2009; 129:1643-9
39. Nolla JM, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:457–61
40. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:138–43.
41. Hordon L, Curigth V, Smith M. Bone mass in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 823-27.
42. Daniel Prieto-Alhambra, Xavier Nogues, M Kassim Javaid, An increased rate of falling leads to a rise in fracture risk in postmenopausal women with self-reported osteoarthritis: a prospective multinational cohort study (GLOW) *Ann Rheum Dis* 2013 72: 911-17
43. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. *New Eng J Med* 2010;365:62-70
44. Rodrigues Pereira RM, Freire de Carvalho J, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52 (4): 569-93
45. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Rosen C, ed. *The ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: ASBMR, 2008:267-72
46. Deal CL. Recent recommendations on steroid-induced osteoporosis: more targeted but more complicated. *Cleveland Clin J Med* 2013; 80 (2): 117-25
47. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1515-26



CAPÍTULO 6

ENDOCRINOPATÍAS Y MASA ÓSEA

Dra. María Soledad Verdesoto



HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas juegan un importante rol en el mantenimiento y resistencia ósea. El género femenino tiene 10 veces más probabilidades de presentar enfermedad tiroidea y su prevalencia aumenta con la edad. Entre los 40 y 60 años la prevalencia de tirotoxicosis es de 0.45% incrementándose después de los 60 años a 1.4%. Se calcula que después de los 50 años, el 3% de las mujeres reciben levotiroxina y menos de un quinto la reciben en dosis excesivas. En Brasil cerca del 15% de la población general mayor de 65 años sufre algún disturbio de la tiroides.¹ El uso creciente e indiscriminado de formulaciones para bajar de peso que cuentan entre sus componentes con hormonas tiroideas incrementan la incidencia de hipertiroidismo. El hipertiroidismo produce disminución de masa ósea, independiente de la etiología, siendo ésta disminución mayor a más edad.

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LA FISIOLÓGÍA ÓSEA

Es necesario tener concentraciones fisiológicas de hormonas tiroideas para un crecimiento normal del esqueleto. El hipertiroidismo subclínico, en el adulto, causa disminución de la DMO, riesgo incrementado de fracturas, más aún si esto ocurre en mujeres postmenopáusicas.

Se ha demostrado positivamente la existencia de receptores a las hormonas tiroideas en el hueso, lo cual indica que las hormonas tiroideas tienen influencia en este tejido². Se han identificado positivamente en osteoblastos, condrositos y en líneas celulares de osteoblastomas y osteoendromas.²

Los receptores de hormonas tiroideas (RT) son decodificados por dos genes THRA y THRB localizados en los cromosomas 17 y 3 respectivamente. De éstas varias isoformas RT alfa y beta son transcritas, el RT alfa 1 se expresa 10 veces más que el beta, en el hueso.³

CONSECUENCIAS DE ENFERMEDAD TIROIDEA SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

El hipertiroidismo descompensado altera la remodelación ósea causando osteoporosis y reducción de DMO, se produce una interacción anómala entre precursores de osteoblastos y osteoclastos causando migración, diferenciación y fusión de osteoclastos multinucleados. Cuando la actividad osteoclástica está aumentada y la osteoblástica disminuida, cada cavidad de reabsorción se llena con menos hueso, esto causa pérdida de hueso. En el hipertiroidismo hay un balance negativo entre reabsorción y formación, la duración del ciclo de remodelado está disminuida, dura menos de 200 días, causando una pérdida que puede variar entre el 10 y 20%.^{2,3} En el hipotiroidismo, en cambio, el ciclo

dura casi 700 días y se asocia con un aumento del hueso mineralizado del 17%. Los estudios realizados en pacientes hipertiroideos muestran una absorción disminuida de calcio y fósforo, hipercalciuria y niveles séricos disminuidos de PTH y 1.25OH vitamina D con una reabsorción ósea acelerada.

Los niveles de marcadores bioquímicos de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, propéptido carboxiterminal de colágeno), y los de reabsorción (piridinolina y deoxipiridinolina, hidroxiprolina, telopéptido carboxiterminal de colágeno 1) están elevados en tirotoxicosis y se correlacionan con niveles de hormonas tiroideas.²⁻⁵ Con el tratamiento estos se normalizan, pero el riesgo de fractura persiste elevado hasta 5 años después, por lo que se sugiere, en mujeres postmenopáusicas y ancianos iniciar conjuntamente con los antitiroideos los antireabsortivos.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El 75% de los pacientes con hiperparatiroidismo, a los 10 años de evolución de su enfermedad, cursan con DMO disminuida especialmente en hueso cortical, porque produce aumento del remodelado óseo, mineralización y formación ósea⁵, situación que se revierte con la cirugía.

Estudios morfométricos, de microarquitectura ósea y por DEXA han demostrado la afectación de estructuras óseas predominantemente corticales que trabeculares, sin embargo clínicamente el riesgo de fractura esta incrementado en los pacientes con hiperparatiroidismo tanto para estructuras vertebrales como no-vertebrales (femur,tibia,radio,iliaco).⁶

Un T-score igual o inferior a -2.5 DE es indicación de cirugía de paratiroides sin distinción de género ni edad, particularmente con calcio serico >1mg/dl (0,25 mmol/L) del valor superior normal y/o aclaramiento de creatinina <60ml/min (Consensus 2008). En hiperparatiroides sin indicación quirúrgica y DMO disminuida se benefician de un tratamiento anti-resortivo, este no modifica niveles de calcio ni de PTH, mientras que el Cinacalcet (modulador alosterico del receptor de calcio)⁷ si disminuye estos niveles; aunque esta por confirmar la real eficacia de la farmacoterapia antiresortiva para disminuir el riesgo de fractura en pacientes con hiperparatiroidismo asintomático.⁶

HIPOGONADISMO MASCULINO

Hombres jóvenes con testosterona baja cursan con DMO disminuida y mayor riesgo de fractura⁹ y en pacientes con Klinefelter se observa reducción de masa ósea entre un 25 y 48%, de éstos menos del 15% presenta osteoporosis.⁸

Su tratamiento es restaurar niveles de testosterona, adecuada ingesta de calcio, vitamina D y mantener una actividad física regular. Sí esto no es suficiente el tratamiento con bifosfonatos es una indicación.

En pacientes con cáncer de próstata y tratamiento con agonistas GnRH, tienen un porcentaje anual de pérdida de masa ósea mayor del 10%, se recomienda tratamiento con ácido zolendrónico, bifosfonatos, calcio, vitamina D y ejercicio.

Ninguno de ellos ha demostrado reducir la incidencia de nuevas fracturas, que si han demostrado con Denosumab, luego de 36 meses de tratamiento, hay un 62% de reducción de nuevas fracturas.⁸ No se recomienda Teriparatide ni Ranelato de estroncio en pacientes con metástasis óseas.

SÍNDROME DE CUSHING

Cursa con función osteoblástica disminuida, masa ósea baja, especialmente de hueso trabecular y aumento del riesgo de fractura. El tratamiento etiológico incrementa la masa ósea, este incremento es mayor si se añade tratamiento antiresortivo, no se ha evaluado el efecto sobre fracturas. Hace falta mayor evidencia clínica para evaluar efectos de tratamiento farmacológico. El tratamiento con anticatabólicos puede aumentar la masa ósea en mujeres premenopáusicas con hipercortisolismo subclínico.⁸

ENFERMEDAD DE ADDISON

El hipocortisolismo primario, puede asociarse a DMO disminuida y mayor prevalencia de osteoporosis en relación al tratamiento sustitutivo y déficit de andrógenos suprarrenales. Hay trabajos que no muestran diferencia con los controles. Se sugiere usar la menor dosis posible de corticoides, preferir los de corta acción, hidrocortisona mejor que prednisona. Añadir DHEA a demostrado aumento de DMO en cadera.⁹ Faltan estudios que evalúen el efecto de los fármacos antiosteoporóticos en el hueso de estos pacientes.

ANOREXIA Y HUESO

Es un trastorno de la alimentación que afecta muchas funciones corporales, entre ellas la formación y salud de los huesos, especialmente hueso trabecular con alteración de la microarquitectura y menor pico de masa ósea. Un IMC inferior a 20 es un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis.¹⁰ En estas pacientes el problema es más complejo, pues no tienen los nutrientes de reserva que permitan una rápida consolidación de las fracturas, cursan con amenorrea e hipoestrogenismo, déficit de absorción de calcio, ejercicio extremo, déficit de 1,25(OH) vitD, bajo aclaramiento de creatinina, cortisol elevado, niveles de GH aumentados e IGF1 bajos. La DMO puede disminuir hasta un 25% con Z score inferior a -2.0.^{6,8}

Se recomienda, normalizar el peso, restaurar ciclos menstruales, suplementos de calcio y vitamina D. Evitar TRH en mujeres con amenorrea persistente. El tratamiento con denosumab puede ofrecer ventajas en pacientes jóvenes.

HIPERPROLACTINEMIA

La prolactina es una hormona proteica similar a la hormona de crecimiento y al lactógeno placentario. Entre los estimuladores figuran la TRH, VIP (péptido intestinal vasoactivo), GnRH, serotonina, histamina y angiotensina.¹¹ Los niveles altos de PRL conducen a un freno mayor a nivel ovárico produciendo un hipoestrogenismo marcado que lleva a perder masa ósea, esta pérdida es 2 a 3 veces superior a la observada en controles sanos, se revierte cuando se recuperan los niveles estrogénicos. La hiperprolactinemia crónica puede inducir osteoporosis por aumento de la excreción urinaria de calcio y niveles bajos de estrógenos.

DIABETES Y SALUD ÓSEA

La asociación de diabetes y salud ósea tiene un largo tiempo de debate. Tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 tienen un riesgo incrementado de fracturas, con DMO disminuida en la tipo 1 y normal en la tipo 2. Como sabemos la insulina tiene un efecto anabólico sobre el hueso, en un caso hay hipoinsulinemia y en el otro hiperinsulinemia.¹²

En análisis sistemáticos en mujeres diabéticas se encontró incremento en fractura de cadera , probablemente por compartir factores de riesgo, el remodelado óseo se suprime en pacientes con mal control de su glucemia, el metabolismo óseo vuelve a la normalidad en pacientes insulinotratados.

Parece existir una correlación negativa entre los niveles de osteocalcina y el control glucémico por lo tanto hay menor formación ósea.

Las células óseas tienen receptores tanto para insulina como para IGF1. la insulina in vitro, ha demostrado aumentar la función y proliferación de los osteoblastos, IGF1 tiende a disminuir en diabéticos descompensados. Aún no está claro si las células óseas son resistentes a la insulina, de similar manera que los otros tejidos, los altos niveles de insulina podrían incrementar la función de los osteoblastos y ejercer un efecto benéfico sobre la masa ósea.

Observaciones recientes sugieren que el metabolismo glucídico y mineral son regulados por las mismas hormonas, como leptina, adipoleptina, neuropéptido y sustancia P, están reguladas por retroalimentación y sugieren que las células óseas ejercen una función endocrina en la homeostasis de la glucosa a través de la secreción de osteocalcina y de otras proteínas osteoblasto específicas, las cuales actúan en la homeostasis de la glucosa favoreciendo la proliferación de células beta y secreción de insulina.¹³

Los mecanismos que contribuyen a que diabéticos tipo1 pierdan masa ósea son todavía desconocidos, hay varias teorías, los marcadores de remodelamiento

sugieren que el recambio óseo está disminuído al igual que la formación por los niveles bajos de osteocalcina y estudios de histomorfometría.¹⁰ Se consideran potenciales contribuidores de osteoporosis en diabéticos tipo 1 a: hipoinsulinemia, hiperglucemia, adipokinas, citoquinas e hiperlipidemia.

Los diabéticos tipo 2 tienen mayor resistencia a insulina, obesidad, niveles incrementados de andrógenos son potenciales contribuidores de mayor DMO. La obesidad reduce el riesgo de fracturas pero al ser pacientes de mayor edad y ya con complicaciones de su diabetes tienen más riesgo de fracturarse. Para evaluar el riesgo de fractura en diabéticos 1 y 2, puede aplicarse el índice FRAX

EFFECTOS DE LOS ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL HUESO

Estudios epidemiológicos que investigaron el efecto del tratamiento de la hiperglucemia sobre el riesgo de fractura en pacientes diabéticos, han mostrado resultados discordantes, así unos concluyen que metformina y sulfonilureas presentan menor riesgo de fracturas, la insulina no presentó incremento significativo, reduciendo el riesgo de fracturas en cadera, antebrazo y columna.¹⁴ Tiazolidinedionas pueden incrementar el riesgo de fracturas por lo que no se recomienda usar en mujeres postmenopáusicas con antecedentes de fracturas y factores de riesgo. Son necesarios más estudios para precisar el mecanismo de acción de estos agentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LM, Ramos HE, Tincani AJ, Andrada NC, Ward LS. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013 Apr;57(3):205-32
2. Jagoda Gorka, Regina M. Taylor-Gjevre, and Terra Arnason. Metabolic and Clinical Consequences of Hyperthyroidism on Bone Density. *International Journal of Endocrinology* 2013, 2013:1-13
3. Murphy E. Williams GR. The thyroid and skeleton. *Clinical Endocrinology* 2004;61:285-8
4. Eriksen EF. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985;6:421-8
5. Daniel T. editorial: Thyroid Hormones and Bone Mass *JCEM* 1991;72:1182
6. The International Society for Clinical Densitometry Official Position 2013
7. Portoles J, Tato A, López - Sánchez D, et al. Cinacalcet en pacientes en diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo modificado - severo resistentes a tratamiento convencional. Estudio prospectivo a un año. *Nefrología* 2008;28(4):419-24
8. Schurman L y col. Guías Argentinas para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007 y *Rev Arg Osteol* 2007; 6(3): 27-42
9. Reyes Garcia y col. *Endocrinol Nutr* 2012;59 (3):174-96
10. Tomlinson D, Morgan SL. Eating disorders and bone. *J Clin Densitom.* 2013 Oct-Dec;16(4):432-8
11. Cavaghan M, Ehrman D: Hyperprolactinemia. *Curen Therapy* 1999;647-51
12. Kido Y. Progress in diabetes. *Rinsho Byori* 2013; 61(10): 941-7
13. Allison SJ y col. Critical interplay between neuropeptide y and sex steroid pathways in bone and adipose tissue homeostasis. *J Bone Miner Res* 2009;24:294-304
14. Hotbauer LC, Brueck CC, Singhs, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;1317-28



CAPÍTULO 7

OSTEOPOROSIS Y DIABETES

*Dra. Patricia Calero
Dr. Alfredo Varea*



ANTECEDENTES

La asociación entre diabetes y osteoporosis ha sido ampliamente investigada, dado que ambas patologías afectan a una gran población y especialmente a las mujeres postmenopáusicas. Los datos publicados parecen coincidir en que la densidad mineral ósea es menor en pacientes con diabetes tipo 1, y es normal o está aumentada en pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, el riesgo de fractura parece estar incrementado en ambos grupos.

En los pacientes con diabetes tipo 1, falta el efecto anabólico de la insulina y, posiblemente, de la amilina, a lo que se unen las complicaciones vasculares, que predicen una menor densidad mineral ósea y un aumento del riesgo de fracturas. En pacientes con diabetes tipo 2, el mayor riesgo de fracturas se atribuye principalmente a una frecuencia incrementada en el número de caídas. Se recomienda un diagnóstico y un tratamiento precoces, si bien carecemos de guías clínicas para el manejo de la osteoporosis en la mujer con diabetes.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre diabetes mellitus (DM) y osteoporosis presenta múltiples aspectos controversiales. Aunque las alteraciones metabólicas propias de la diabetes pueden afectar a las estructuras y al metabolismo óseos, no está suficientemente esclarecido si estos cambios, per se, son responsables del aumento en el riesgo de fracturas que presentan los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2).

Hay que tener en cuenta que, además de los aspectos referentes al metabolismo óseo en sí, deben considerarse otros factores: la densidad mineral ósea (DMO), que difiere según se trate de DM1 o DM2; el metabolismo del hueso, que puede verse afectado por complicaciones tardías de la diabetes (por ejemplo, insuficiencia renal); el riesgo de fracturas, que puede incrementarse por caídas secundarias a alteraciones visuales, enfermedad cerebrovascular o neuropatía periférica; la pérdida de hueso localizada asociada a la neuropatía diabética, que puede aumentar el riesgo de fractura de tobillo y pie; y, por último, ciertos tratamientos para la diabetes o el uso de fármacos psicotrópicos, que pueden influir en la aparición de fracturas y caídas.¹

Respecto a la población infantil con DM1, un estudio realizado en 39 niñas con diabetes (rango de edad: 13-19 años) no mostró menor DMO en ellas que en el grupo control, en una población que todavía no había alcanzado el pico de masa ósea. No se observó correlación entre la DMO y la duración de la enfermedad o el control glucémico. Sin embargo, en el grupo de mujeres (n= 33) post adolescentes con DM1 (rango de edad: 20-37 años), la DMO era un 5,6% menor en la columna

lumbar y un 8,7% menor en el cuello femoral en mujeres mayores de 20 años de edad en comparación con controles sanos de edad similar, lo que indica que la DM1 puede afectar negativamente a la adquisición del pico de masa ósea.²

Para adultos jóvenes con DM1 que han alcanzado el pico de masa ósea, los datos son heterogéneos, pero la mayoría de estudios sugieren un efecto negativo de la DM1 sobre la DMO. Varios trabajos revelan valores disminuidos de DMO en la columna lumbar^{3,4} y el cuello femoral.^{3,5} Un estudio español encontró una DMO disminuida (Z score de -0,61 en la columna lumbar y de -0,38 en el cuello femoral) en 32 adultos jóvenes (10 mujeres y 22 hombres), con un rango de edad de 20-39 años con diagnóstico reciente de DM1, resultando que el 44% de ellos presentaba osteopenia.³

En una cohorte de 31 mujeres con DM1 (edad media: 42 años; duración media de la diabetes: 20,2 años), se encontró una prevalencia de osteoporosis del 13%, una disminución (-10,2%) no significativa de la DMO en cuello femoral y menores niveles de 25-OH vitamina D en comparación con controles.⁸ En otro estudio de 99 mujeres con DM1, la DMO en columna lumbar se asoció positivamente con el uso de anticonceptivos orales, mientras que la DMO femoral se asoció de forma negativa con la enfermedad vascular periférica.⁶

Cabe señalar que la mayoría de estudios en pacientes con DM1, en ambos sexos, no encuentra asociación entre la DMO y el control glucémico, determinado por los niveles séricos de hemoglobina glucosilada (HbA1c).^{2,3,7}

PRINCIPALES FACTORES IMPLICADOS

Varios estudios muestran que las complicaciones diabéticas micro y macro vasculares predicen una baja DMO en pacientes con DM1. Así, se han publicado datos con enfermedad vascular periférica,⁶ retinopatía,⁸ neuropatía periférica⁹ y nefropatía⁸. Tanto la retinopatía como la neuropatía periférica pueden disminuir la DMO al disminuir la actividad física, por interacciones neuromusculares y al potenciar la tendencia a las caídas. En un estudio realizado sobre 57 individuos con DM1 (edad media: 35 años; duración media de la diabetes: 17 años), se encontró osteopenia/osteoporosis en el 72% de los pacientes con retinopatía, pero sólo en el 53% de los pacientes sin retinopatía.¹⁰

El hecho de que aparezca osteopenia y osteoporosis en población joven con DM1 ha llevado a la hipótesis de que la insulina podría actuar como factor anabolizante del hueso.¹¹ Dado que la DM1 ocurre sobre todo en niños y adolescentes, el déficit de insulina coincide con una inmadurez ósea y potencialmente dificulta la adquisición del pico de masa ósea. Además de los modelos animales,¹² los datos en humanos apoyan la hipótesis de que la insulinopenia en DM1 puede perjudicar la función de los osteoblastos. Un estudio efectuado con más de cien niños y adultos jóvenes con DM1 reveló que los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y marcadores bioquímicos de formación ósea como la osteocalcina eran menores en pacientes con DM1 que en sujetos sanos.¹³ Además, los niveles séricos de IGF-1 se correlacionaron

positivamente con los índices de formación ósea (propéptidos del procolágeno tipo I, fosfatasa alcalina, osteocalcina) en sujetos con DM1, pero no en controles sanos.¹³ En otro estudio se observó que unos niveles bajos de IGF-1 sérico se asociaban con osteopenia en pacientes con DM1.⁴

La amilina es otro factor osteotrópico que se co-secreta por las células betapancreáticas y que falta en la DM1. En un modelo de DM1 en el que la estreptozotocina destruye selectivamente las células betapancreáticas, la administración de amilina mantuvo la masa ósea, inhibió los marcadores bioquímicos de resorción ósea y elevó los marcadores de formación.¹⁴ Por tanto, la amilina podría ser otro factor que tener en cuenta en el desarrollo de osteopenia/osteoporosis asociada a la DM1.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

Los pacientes con DM1 deberían ser considerados como individuos con un alto riesgo de presentar fracturas osteoporóticas. Así pues, convendría evaluar meticulosamente los antecedentes familiares y personales de fracturas, el bajo índice de masa corporal, la intolerancia a la lactosa, el grado de retinopatía, neuropatía, nefropatía y la enfermedad vascular, porque pueden ser factores de riesgo adicionales para presentar menor DMO. Se recomienda una determinación precoz de la DMO y descartar otras condiciones autoinmunes que pudieran afectar a la masa ósea (enfermedad celiaca, enfermedad tiroidea autoinmune, etc.). Asimismo, debería potenciarse un estilo de vida saludable, que incluye el abandono del hábito tabáquico.¹⁵ El uso de anticonceptivos orales en mujeres con DM1 parece tener un efecto protector.⁶

Referencia	n	Sexo	Edad media o rango	Duración media	Resultados
Liu (2003) ²	39 39	F F	13 - 19 20 - 37	7 15	No menor DMO que en grupo control DMO 5,6% menor en CL y 8,7% menor en CF frente a controles sanos No correlación de DMO con duración de enfermedad o control glucémico
López-Ibarra (2001) ³	32	10F 22M	20 - 39	0	Menor DMO en CL (Zscore de -0,61) y CF (Zscore de -0,38) Osteopenia: 44% No correlación con el control glucocémico
Hampson (1998) ⁵	31	F	42	20	Disminución de DMO en CF no significativa Osteoporosis: 13% Niveles disminuidos de 25-OH vitamina D respecto a controles
Lunt (1998) ⁶	99	F	42	27	DMO en CL 13,1% menor en mujeres postmenopáusicas La DMO en CL se asoció positivamente con anticonceptivos orales La DMO femoral se asoció de forma negativa con enfermedad vascular periférica

CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; DMO: densidad mineral ósea; F: femenino; M: masculino

TABLA 1: DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA DIABETES TIPO 1

En el Women's Health Initiative Observational Study, un estudio prospectivo de 93.676 mujeres post menopáusicas, las mujeres con DM2 (n= 5.285) presentaron, después de siete años de seguimiento, un incremento en el riesgo de sufrir fractura frente a las mujeres sin diabetes (riesgo relativo ajustado: 1,20; índice de confianza [IC] del 95%: 1,11-1,30).¹⁶

El mayor estudio de DMO en diabetes mellitus tipo 2 realizado hasta la fecha, el estudio Rotterdam,¹⁷ incluía datos de DMO y de fracturas de 792 ancianos con DM2 (483 mujeres y 309 hombres, edad media de 74 años) y de 5.863 controles no diabéticos. Este estudio confirmó que la DM2 suponía un aumento en el riesgo de fractura no vertebral (hazard ratio: 1,33; IC del 95%: 1,00-1,77), pese a la mayor DMO femoral y de columna lumbar.¹⁷ Un análisis de subgrupos mostró un aumento del riesgo de fractura sólo en pacientes con DM2 tratados (con antidiabéticos orales y/o insulina) (hazard ratio: 1,69; IC del 95%: 1,16-2,46). Los pacientes con intolerancia a la glucosa también presentaron una mayor DMO, pero a diferencia de los pacientes con DM2 establecida y tratada, tenían un menor riesgo de fractura no vertebral (hazard ratio: 0,80; IC del 95%: 0,63-1,00). Otro trabajo publicado sobre 67 mujeres con DM2 y una edad media de 75 años mostró que en las mujeres con DM2 los valores de DMO eran un 11% mayores en el cuello femoral y un 8% superiores en la columna lumbar en comparación con controles sanos.¹⁸

Finalmente, una revisión sistemática y un meta-análisis de diabetes y fracturas hallaron un aumento similar en el riesgo de fractura en pacientes con DM1 (RR de 6,3 y 6,9, respectivamente) o DM2 (RR de 1,7 y 1,4 respectivamente).^{19,20} Los resultados del meta-análisis también mostraron que la DMO aumentaba en la columna y la cadera en la DM2, pero disminuía en ambos sitios en la DM1.²⁰ El riesgo de fractura era mayor y la DMO menor en los pacientes que presentaban complicaciones de la diabetes.

El tiempo de curación de una fractura parece prolongarse tanto en la DM1 como en la DM2. Esto ocurre en pacientes con fracturas desplazadas y en los tratados por reducción abierta de la fractura; en cambio, el tiempo de curación es el normal en pacientes con fracturas no desplazadas. La reducción en el remodelado óseo podría justificar el retraso.^{21,22}

Referencia	n	Sexo	Edad media o rango	Resultados
Bonds (2006) ¹⁶	5285	F	65	Mujeres postmenopáusicas con DM2 (n=5.285): aumento del riesgo de fractura. Seguimiento (RR: 1,20) frente a mujeres sin DM (n=88.120)
De Liefde (2005) ¹⁷	792	483F 309M	74	DM2 aumento del riesgo de fractura no vertebral (HR: 1,33) pese a la mayor DMO femoral y CL frente a controles (n= 5.863) Análisis de subgrupos: riesgo de fractura en DM2 tratados (HR: 1,69), en intolerancia a la glucosa (HR: 0.80)
Gerdhem (2005) ¹⁸	67	F	75	DMO 11% mayor en CF y 8% mayor en CL en mujeres con DM2 frente a control (n=961) No diferencias en fracturas osteoporóticas
Nicodemus (2001) ¹⁹	1682	F	62	Mujeres con DM2. RR de 1,7 para fractura de cadera frente a mujeres sin DM2 (n=30.377)
Schwartz (2002) ²⁰	629	F	73	Mujeres con DM2 mayor incidencia de caídas que los controles (n=8.620). DM2 sin insulino terapia, OR 1,68; en insulino terapia, OR 2,78

CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; F: femenino; M: masculino; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

TABLA 2: DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y RIESGO DE FRACTURA EN LA DIABETES TIPO 2

PRINCIPALES FACTORES IMPLICADOS

Es bien conocido que la DMO y el índice de masa corporal (IMC) se correlacionan positivamente. Este dato se confirma en la población con DM2; varios estudios revelan la correlación negativa entre el IMC y la osteoporosis en pacientes con DM2²³. Además de la carga mecánica, el tejido adiposo libera adipocinas (leptina, resistina, adiponectina) que pueden mediar el aumento de DMO.¹⁵ La leptina estimula la diferenciación osteoblástica²⁴ e inhibe la osteoclastogénesis.²⁵ Diversos ensayos clínicos muestran una correlación positiva entre los niveles de leptina y la DMO, y una correlación negativa entre los niveles de adiponectina y la DMO.²⁶

Teniendo en cuenta todos los datos, parece que las adipocinas tienen efectos sobre el metabolismo óseo, que no ofrecen una explicación completa del incremento de la DMO observado en pacientes obesos. Sin embargo, las adipocinas presentan varios efectos adversos sobre el sistema cardiovascular.²⁷

De modo especial, la leptina contribuye a una inflamación sistémica y se asocia con aterosclerosis e hipertensión arterial. La adiponectina, que está disminuida en pacientes obesos y en pacientes con diabetes, tiene propiedades antiinflamatorias, y protege el endotelio, las células del músculo liso vascular y el remodelado miocárdico. Por tanto, aunque las adipocinas parecen tener

un efecto positivo neto sobre el hueso en pacientes con DM2, sus efectos cardiovasculares adversos pueden predisponer a las caídas, lo que contribuye a un elevado riesgo de fracturas osteoporóticas a pesar de una mayor DMO.¹⁵

En el Iowa Women's Health Study,²⁸ 1.682 mujeres postmenopáusicas con DM2 y una edad media de 62 años presentaron un mayor riesgo de fracturas de cadera (RR 1,7; IC del 95%: 1,21-2,38), pese al mayor IMC (y, presumiblemente, la mayor DMO), que mujeres sin DM2 (n= 30.377). Los datos antes mencionados del estudio de Rotterdam confirman que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de fractura a pesar de la mayor DMO.¹⁷

La explicación más verosímil para estos hallazgos es que la DM2 puede predisponer a una mayor incidencia de caídas. En el estudio de Rotterdam, un 25% de los pacientes con DM2 tratados, frente a sólo un 15% de los sujetos no diabéticos, sufrieron caídas. En un estudio prospectivo de una cohorte de 9.249 mujeres, como parte del Study of Osteoporotic Fractures,²⁹ 629 mujeres (6,8%) tenían DM. De ellas, 530 se trataban sin insulina y 99 recibían insulina. La mayoría de estas mujeres padecían DM2. Las mujeres tratadas con insulina representaban el grupo con mayor incidencia de caídas (OR ajustada por edad: 2,78; IC del 95%: 1,82-4,24), seguidas del grupo de mujeres con DM sin tratamiento insulínico. Una explicación posible de estos resultados es que las pacientes con DM2 en fases más avanzadas precisaban tratamiento insulínico. Las mujeres que referían caídas tenían múltiples factores de riesgo establecidos (edad avanzada, equilibrio alterado, historia de enfermedad coronaria, artritis o neuropatía periférica).²⁹

Más allá de que el aumento en la frecuencia de caídas pueda justificar parcialmente el incremento de fracturas observado en pacientes con DM2 y pese a la mayor DMO que los individuos sanos, se encuentran otros factores implicados. Un estudio reciente revela que la DMO no se asocia significativamente con la presencia de fracturas vertebrales en mujeres con diabetes y no tiene sensibilidad suficiente para valorar el riesgo de fractura vertebral en este grupo de pacientes³⁰. Puesto que la fuerza del hueso refleja la interacción entre la densidad y la calidad óseas, los pacientes con DM2 podrían tener una peor calidad ósea, no definida por la DMO.

Los productos de glucosilación avanzados (AGE) se acumulan también en el hueso y se han asociado con alteración de sus propiedades mecánicas.^{31,32} La pentosidina es uno de los AGE mejor conocidos. Las concentraciones de pentosidina en hueso cortical y trabecular se asocian de forma negativa con la resistencia del hueso.^{31,33}

Clínicamente, pacientes con fracturas en el cuello femoral tenían mayores concentraciones de pentosidina en el hueso cortical³⁴ y trabecular que los pacientes control sin fracturas.³⁵ En un estudio, la concentración de pentosidina fue significativamente mayor en pacientes con DM2 que en el grupo control.³⁶ Otro

estudio reciente revela que los niveles de pentosidina en plasma presentan una correlación lineal significativa con la pentosidina en el hueso cortical, sugiriendo que la pentosidina sérica podría emplearse como marcador subrogado de su contenido en hueso y estimar así la resistencia ósea.³⁷

En un trabajo reciente, Yamamoto et al. mostraron por primera vez que la pentosidina sérica se correlacionaba de forma positiva y significativa con la presencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con DM2. Esta asociación fue independiente de la DMO, lo que sugiere que podría reflejar la calidad del hueso, más que su densidad. Igualmente, el análisis multivariante por regresión logística reveló que los niveles de pentosidina se asociaban a fracturas vertebrales independientemente de las complicaciones diabéticas, la duración de la diabetes, el tratamiento con insulina o glitazonas, u otros factores de riesgo conocidos para osteoporosis como el alcohol, el tabaco, el estado postmenopáusico o la historia de fracturas no vertebrales.³⁸ Se requieren más estudios para valorar si los niveles de pentosidina sérica son más sensibles que la DMO para ponderar el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con diabetes.

Otros efectos indirectos de la hiperglucemia a nivel óseo son la hipercalcemia causada por la glucosuria y varias interacciones entre la hiperglucemia y el sistema PTH/vitamina D. Un estudio transversal realizado con 5.677 neozelandeses (polinesios y de raza blanca) observó niveles séricos menores de 25-OH vitamina D en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y con intolerancia a la que en controles emparejados por edad, sexo y raza.³⁹ En un estudio prospectivo poblacional de factores ambientales implicados en la etiología de la DM2, se determinó el estado de vitamina D en 142 ancianos holandeses, el 39% de los cuales presentaban niveles insuficientes de vitamina D.⁴⁰ Un dato de interés es que el área bajo la curva de glucosa en el test de sobrecarga oral de 75 g y las concentraciones de insulina se asociaban de forma inversa a la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D.⁴⁰ Sin embargo, datos del estudio Women's Health Initiative en mujeres postmenopáusicas (n= 33.951) muestran que la suplementación con calcio (1.000 mg) y vitamina D (400 UI) durante 7 años no redujo el riesgo de desarrollar diabetes frente a placebo.⁴¹

TRATAMIENTO DE LA DM Y METABOLISMO ÓSEO

Respecto a los antidiabéticos orales, los fabricantes de las dos glitazonas disponibles en el mercado alertaron a los facultativos del aumento en el riesgo de fracturas entre las mujeres que recibían esta medicación.^{42,43} En 2006, el estudio ADOPT⁴⁴ mostró un riesgo incrementado de fracturas (RR 2,18; IC del 95%: 1,52-3,13) en mujeres con diagnóstico reciente de diabetes que habían sido asignadas aleatoriamente a recibir tratamiento durante 4 años con rosiglitazona frente a las que habían recibido metformina o gliburida. En 2007, la compañía farmacéutica Takeda⁴² indicó un aumento del riesgo de fracturas en mujeres (1,9% de personas/año para pioglitazona y 1,1% personas/año para

placebo u otro fármaco activo), pero no en hombres, que recibían tratamiento con pioglitazona. En un estudio reciente, el tratamiento con metformina no se asoció con una mayor incidencia de fracturas, lo que parece indicar que el efecto negativo de las glitazonas podría deberse a una acción específica sobre el metabolismo óseo, más que a una reducción de la insulinemia.⁴⁵ Los estudios en diferentes modelos sugieren que el mecanismo por el que las glitazonas afectan al hueso es una disminución de la actividad osteoblástica. Por medio de su acción sobre el PPAR-g, inducen una mayor diferenciación de las células hacia adipocitos, en detrimento de la diferenciación osteoblástica.^{46,47}

En cuanto al tratamiento insulínico, varios estudios han observado un mayor riesgo de fracturas entre los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina. Probablemente estos hallazgos se deban a que los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina presentan estadios más avanzados de la enfermedad que los pacientes que aún no precisan insulinoterapia. Las complicaciones tardías de la DM, junto con los posibles episodios de hipoglucemia, y no la insulinoterapia en sí misma, redundarían en un aumento del riesgo de caídas y de fracturas.^{20,29}

RECOMENDACIONES DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

La DM no se considera factor de riesgo mayor en el modelo de cálculo de riesgo absoluto de fracturas de la OMS (FRAX).⁴⁸ Sin embargo, en el FRAX, la DM1 (pero no la DM2) se considera un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis secundaria. Por tanto, si queremos calcular el riesgo de fractura de una paciente según el modelo FRAX, marcaremos la opción «osteoporosis secundaria» si padece DM1, a la que añadiremos el resto de factores de riesgo que presente. Los pacientes con DM2 plantean una dificultad en cuanto al diagnóstico y pronóstico, ya que el valor de la DMO para predecir fracturas osteoporóticas se ve limitado por la disminución de la calidad del hueso y por un riesgo aumentado de caídas.

Se recomienda un control glucémico estricto para evitar la glucosilación proteica (en el hueso) y para retrasar la aparición de complicaciones vasculares. Debería evaluarse la frecuencia de caídas y los factores de riesgo para su aparición (edad avanzada, alteración del equilibrio, enfermedad coronaria, neuropatía periférica). Se recomienda realizar ejercicio de forma regular para mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y la propiocepción, la retirada de psicotrofos, el control de la visión y el uso de protectores de cadera para reducir el riesgo de caídas y de fracturas de cadera.⁴⁹ La suplementación con calcio y vitamina D durante 3 meses ha demostrado reducir el riesgo de caídas un 49% en una cohorte de 122 mujeres ancianas no diabéticas.⁵⁰ Debería demostrarse si este efecto beneficioso también alcanza a los pacientes con DM2.

En el Fracture Intervention Trial,⁵¹ el tratamiento con alendronato durante 3 años (5

mg/día por vía oral durante 2 años, seguido de 10 mg/día durante 1 año) resultó en mejorías similares de la DMO en mujeres postmenopáusicas con DM2 (n= 136) y sin diabetes (n= 2.825). El estudio no tenía potencia suficiente para detectar el efecto sobre la tasa de fracturas. En otro estudio, Dagdelen et al.⁵² encontraron que 26 mujeres ancianas, postmenopáusicas, obesas, con osteoporosis y DM2 eran resistentes al tratamiento con alendronato (4,8 años de seguimiento), especialmente en el cuello femoral y el antebrazo, en comparación con el grupo control.

La mayor parte de los datos disponibles en cuanto al tratamiento de mujeres con osteopenia u osteoporosis y diabetes mellitus corresponden a análisis post hoc de los grandes ensayos clínicos, con resultados poco concluyentes, por lo que se aplican las mismas recomendaciones que en la población general: tratamiento anti-resortivo con bisfosfonatos como primera opción, y tratamiento anabólico en caso de pacientes con riesgo muy elevado.⁵³

CONCLUSIONES

Dado que carecemos de estudios específicos y que la mayoría de los ensayos clínicos de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis incluyen población diabética, parece indicado, en mujeres con diabetes, seguir las recomendaciones generales con respecto al estilo de vida saludable, la realización de ejercicio, la suplementación con calcio y vitamina D y los tratamientos específicos para la osteoporosis según las guías clínicas aplicables al resto de la población. Se aconseja precaución en la elección del tipo de antidiabético oral en función de los hallazgos recientes antes citados. Se aconseja igualmente realizar un seguimiento cuidadoso del tratamiento elegido para la osteoporosis a fin de valorar la respuesta al mismo.

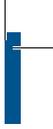
CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

- Los pacientes con diabetes tipo 1 deberían ser considerados como individuos con alto riesgo de presentar fracturas osteoporóticas. Se recomienda una determinación precoz de la densidad mineral ósea y descartar otras condiciones autoinmunes que pudieran afectar la masa ósea.
- La densidad mineral ósea en la diabetes tipo 2 es normal o se encuentra aumentada. Sin embargo en estos pacientes el riesgo aumentado de caídas parece ser el responsable del incremento de fracturas observado.
- Hasta el momento no se dispone de recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento específico de la osteoporosis en las mujeres con diabetes tipo 1 y 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hordon LD. Bone disease in diabetes mellitus. In: Up To Date. Rose BD, ed. UpToDate. Wellesley, MA, 2007.
2. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003;26:2365-69
3. López-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jiménez F, Pardo MD, González AG, Luna JD, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2001;7:346-51
4. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest* 2000;23:295-303
5. Hampson G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al. Bone mineral density, collagen type 1 a-1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:1314-20
6. Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, Kendall D, Brown LJ, Elliot JR, et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:31-8
7. Pascual J, Argente J, López MB, Muñoz M, Martínez G, Vázquez MA, et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int* 1998;62:31-5
8. Muñoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58:316-19
9. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:827-31
10. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García-Cervignon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus. A prospective study. *Osteopors Int* 2000;11:455-59
11. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E735-45
12. Bouxsein ML, Rosen CJ, Turner CH, Ackert CL, Shultz KL, Donahue LR, et al. Generation of a new congenic mouse strain to test the relationships among serum insulin-like growth factor I, bone mineral density, and skeletal morphology in vivo. *J Bone Miner Res* 2002;17:570-79
13. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, Laureys J, Dooms L, Lesaffre E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 1194-202
14. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:958-65
15. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh S, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28
16. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404-10
17. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteopors Int* 2005;16:1713-20
18. Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteopors Int* 2005;16:1506-12
19. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505
20. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteopors Int* 2007;18:427-44
21. Cozen L. Does diabetes delay fracture healing? *Clin Orthop* 1972;82:134-40
22. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop* 1988;232:210-16
23. Pérez-Castrillon JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, Del Amo R, Izaola O. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2004;18:317-21
24. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Rigs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-38
25. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-09
26. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogens levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001;29:114-20
27. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49
28. Nicodemus KK, Folsom AR, Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001;24:1192-97

29. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749-54
30. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 2007;80:353-58
31. Hernández CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakkee AN, Van der Ham F, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and nonenzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 2005;37:825-32
32. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002;31:1-7
33. Viguier-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I, et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006;39:1073-1079
34. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986-95
35. Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int* 2006;79:160-68
36. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:345-50
37. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, Poggi A, Cirnigliaro M, Federici M, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:710-17
38. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrin Metab* 2008;93:1013-19
39. Scragg R, Holdaway I, Sing V, Metcalk P, Baker J, Dryson E. Serum 25- hydroxyvitamin D levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181-88
40. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-47
41. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes mellitus in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701-7
42. Takeda. Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with ACTOS (pioglitazone HCl) tablets for type 2 diabetes mellitus (Letter to Health Care Providers) Marzo de 2007 (disponible en: www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf).
43. GlaxoSmithKline (GSK): Clinical trial observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with Avandia (rosiglitazone maleate) tablets for type 2 diabetes mellitus. (Letter to Health Care Providers). Febrero de 2007 (disponible en: www.fda.gov/MedWatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf).
44. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
45. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2008;31:199-203
46. Syversen U, Stunes A, Gustafsson B, Waarsing J, Van Leeuwen H, Weinans H, et al. The PPAR gamma agonist fenofibrate prevents bone loss, while the PPAR alpha agonist pioglitazone exaggerates bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 1):S216
47. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, et al. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem* 1999;74:357-71
48. Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en el área de las Enfermedades Metabólicas Óseas, Universidad de Sheffield. Reino Unido. Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollado por la OMS (disponible en: www.shef.ac.uk/FRAX/tool; fecha de acceso: 17.04.08).
49. Kannus P, Sievannen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885-93
50. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51
51. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27:1547-53
52. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther* 2007;24:1314-20
53. González J, Guañabens G, Gómez C, Del Río L, Muñoz M, Delgado M, et al. Guías de Práctica Clínica en Osteoporosis Postmenopáusica, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Española* 2008



CAPÍTULO 8

FACTORES DE RIESGO Y CATEGORIZACION FRAX

Dra. Gabriela Ayala



INTRODUCCIÓN

Los grandes costos mundiales en el manejo de pacientes con fracturas osteoporóticas, el incremento de la esperanza de vida con el consecuente incremento del riesgo de adquirir la enfermedad y el riesgo de caídas, ha llevado a que se desarrollen amplios estudios epidemiológicos para identificar factores de riesgo predisponentes. Esos estudios permiten clasificar a los factores de riesgo en: Factores de riesgo de Osteoporosis, de caídas y de fractura osea. Todos ellos a su vez en modificables y no modificables. Estos últimos son aquellos sobre los cuales la medicina poco puede hacer para cambiarlos, como es el caso de factores genéticos, condición racial, sexo, edad; mientras los primeros incluyen todos los que son susceptibles de cambio como el sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo, manejo de enfermedades concomitantes, baja ingesta de calcio en la alimentación, etc.

Siendo la etiología de la osteoporosis multifactorial, la prevención de factores de riesgo debe hacerse desde edades tempranas de la vida, con educación en nutrición y ejercicio para el desarrollo de huesos fuertes y sanos para que se alcance una masa ósea pico, que disminuya la probabilidad de llegar a osteopenia y osteoporosis.

FACTORES GENÉTICOS: Se estima que entre el 60 y el 90 % de las variaciones encontradas en la densidad mineral ósea dependen del componente genético.¹ Varios estudios han demostrado incremento de riesgo de osteoporosis en grupos familiares, así como asociados a mutaciones¹ o polimorfismos^{2,3} en el gen del receptor de estrógeno alfa y en el gen de aromatasasa.^{4,5} Es controversial la presencia de polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D, y se han encontrado mutaciones en los genes COLIA 1 Y COLIA 2 que codifican el colágeno tipo 1 y se asocian a alteraciones en la estructura y fortaleza del hueso. Sin embargo esas modificaciones genéticas se encuentran en casos de osteoporosis severas o con mala respuesta a los tratamientos convencionales. En la mayoría de casos de la práctica clínica es más frecuente la presencia de osteoporosis en hijas de madres osteoporóticas. También se ha encontrado incremento del riesgo de osteoporosis cuando la madre ha presentado fracturas osteoporóticas mayores, independientemente de la densidad mineral ósea.⁶

GÉNERO: Acorde con la IOF una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres sufrirán fracturas osteoporóticas después de los 50 años. En general la mujer se encuentra más predispuesta debido a factores hormonales como uso de anticonceptivos hormonales de microdosis de estrógenos o de progestágeno puro, la lactancia, el hipoestrogenismo de la postmenopausia. Así como menor desarrollo de masa muscular⁷ y masa ósea, que se evidencia desde la pubertad,

cuando los marcadores de remodelado óseo están más elevados en el género masculino que en el femenino, siendo más pronunciadas las diferencias en los estadios de TANNER IV y V que se mantienen a largo plazo.⁷

EDAD: Después de alcanzado el pico de masa ósea a los 35 años se inicia una pérdida gradual del 0,3 a 0,5% por año de vida tanto en hombres como en mujeres. Esa pérdida se acelera en las mujeres alrededor de los 50 años, período de la menopausia, en el que el porcentaje de pérdida de masa ósea puede ser del 3 al 5% por año durante los primeros 5 años de postmenopausia. La prevalencia de osteopenia vertebral en mujeres de 50 y más años se ha reportado entre 45,5 y 49,7% y la de osteoporosis vertebral entre 12,1 y 17,6%, mientras que a nivel de cuello de fémur van de 46 a 57,2% y de 7,9 a 22% respectivamente.⁶ Existe un riesgo mayor de fractura de muñeca en la década de los 60 años; de columna en la década del los 70 y de cadera luego de los 80 años.⁷ Aproximadamente el 75% de fracturas mayores osteoporóticas ocurren en sujetos mayores a 65 años.⁶

RAZA: Los individuos de razas caucásica y asiáticas presentan un riesgo mayor de desarrollar fracturas osteoporóticas que los de raza negra. Emparejados los grupos por edad y sexo se ha encontrado densidades minerales óseas más bajas en la raza blanca y asiática que en la raza negra.

HIPOESTROGENISMO: El hipoestrogenismo que acompaña a la postmenopausia natural o yatrogénica, la insuficiencia ovárica temprana, el hipogonadismo hipogonadotrófico, los trastornos de la alimentación o los deportistas con entrenamiento físico excesivo producen disminución de la masa ósea con incremento en el riesgo de fractura. Con la menopausia se produce un aumento de la pérdida de masa ósea por incremento de la actividad osteoclástica, disminución de osteoprotegerina y de la actividad osteoblástica, misma que puede ser del 3 al 5% en los tres primeros años de la postmenopausia. No existe evidencia de que el uso de anticonceptivos de solo progestágeno o microdosis de estrógeno incrementen el riesgo de fractura.⁸

ANTECEDENTE DE FRACTURAS CON TRAUMA MÍNIMO: El antecedente de fracturas con trauma mínimo incrementa el riesgo de sufrir una nueva fractura mayor osteoporótica. El antecedente de fractura incrementa el riesgo de una nueva fractura en el 86% frente a sujetos sin el antecedente.

CONDICIONES MÉDICAS ASOCIADAS: Existen varias condiciones médicas que por su fisiopatología se asocian a disminución de la masa ósea e incremento del riesgo de fractura independientemente de los riesgos inherentes a los tratamientos, estas son:

CONDICIONES MÉDICAS:

- Artropatías inflamatorias crónicas
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Cáncer en general y hematológicos en particular
- Síndrome de Cushing
- Síndromes de Malabsorción
- Osteomalacia
- Gastrectomía y cirugía bariátrica
- Diabetes⁹
- Litiasis renal
- Hiperprolactinemia

FÁRMACOS:

- Medicación psicotrópica¹⁰
- Levotiroxina a dosis supresoras,
- Corticoides,
- Inhibidores de la aromatasa,
- Análogos y antagonistas de la GnRH,
- Inhibidores de la bomba de protones
- Antiandrogénicos.

TABAQUISMO: El antecedente de tabaquismo como el tabaquismo actual, incrementan el riesgo de osteoporosis y de sufrir fractura osteoporótica. El efecto del tabaco es dosis dependiente y de efecto acumulativo, especialmente después de la década de los 60 con incremento del riesgo del 71% a los 80 años. Un metanálisis demostró que el 12% de las fracturas de cadera en mujeres era atribuible únicamente al tabaquismo sin poder ser explicada por otros factores. En mujeres de 40 a 48 años que fuman 20 cigarrillos diarios existe mayor riesgo de presentar osteoporosis que en las no fumadoras, fumadoras moderadas de 10 cigarrillos diarios o quienes han dejado de fumar hasta los 48 años [Odds Ratio=2.23 (1.23–4.03)].¹² Estudios realizados en mujeres fumadoras entre 20 y 39 años demostraron menor DMO vertebral que en no fumadoras. En mujeres postmenopáusicas tempranas fumadoras que recibieron terapia de restitución hormonal se encontró que el incremento en estradiol sérico fue la mitad que el visto en no fumadoras.¹¹ Varios mecanismos de acción se han sugerido como causantes de la asociación. Sin embargo un metanálisis de Kanis sugiere que solo el 23% de incremento en el riesgo de fractura en fumadoras es atribuible al déficit en la DMO.

SEDENTARISMO: El ejercicio físico favorece el incremento de la densidad mineral ósea por el efecto piezo eléctrico que determina entrada de calcio al hueso, además ayuda en la prevención de la sarcopenia que es responsable del incremento de riesgo de caídas. Las personas que permanecen sentadas durante sus actividades diarias tienen un mayor riesgo de osteoporosis con fractura de cadera que las que hacen actividad física rutinaria. Los deportistas regulares tienen mayor densidad mineral ósea que los simplemente no sedentarios. El ejercicio incrementa significativamente la DMO en mujeres postmenopáusicas.¹³

CONSUMO DE ALCOHOL: El consumo de más de 2 unidades diarias de bebidas alcohólicas generan un incremento del riesgo del 40% frente a los no consumidores o consumidores moderados, lo que se debe a daño directo

del alcohol sobre los osteoblastos, mal estado nutricional y actividad sobre las hormonas que trabajan en hueso.⁶

FACTORES DE RIESGO DE CAÍDAS: A medida que avanza el envejecimiento se incrementa el riesgo de caídas, que involucran algo más del 30% de individuos sobre los 65 años cada año. Ese incremento del riesgo es multifactorial, asociado a sarcopenia, uso de psicofármacos, sedantes e hipnóticos; demencia y trastornos de la visión.

FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA: INSTRUMENTO FRAX.- La presencia de fractura osteoporótica se acompaña de alta tasa de mortalidad, morbilidad e incapacidad. No existe un examen con alta sensibilidad y especificidad que por sí solo sea óptimo para la identificación de pacientes en riesgo de fractura.

La densidad mineral ósea (DMO) medida por DEXA se considera el principal marcador de riesgo para fractura cuando su valor T es -2.5 DS. En las últimas décadas se realizó amplia investigación para identificar otros factores de riesgo más allá de la DMO para fractura. Factores propios del envejecimiento como son la edad, la sarcopenia¹⁵, enfermedades crónicas y uso de fármacos especialmente psicotrópicos, son compartidos como factores de riesgo de osteoporosis y de riesgo de fractura. En ese sentido varios grupos a nivel mundial han trabajado en el área epidemiológica para identificar aquellos factores que por tratarse de variables pesadas puedan considerarse factores pronósticos que faciliten la identificación de las pacientes que requieren tratamiento a fin de disminuir la probabilidad de fractura y al mismo tiempo optimizar los recursos económicos que demanda el tratamiento de la osteoporosis.

La herramienta FRAX (Evaluación del riesgo absoluto de fractura) es un instrumento desarrollado por la OMS que en base a la información acumulada sobre factores de riesgo de un paciente, la incidencia de fracturas y mortalidad en su país con o sin los valores obtenidos por DMO; es capaz de predecir el riesgo de fractura de cadera o fracturas osteoporóticas mayores (incluyen fracturas clínicas de columna, muñeca y húmero) a 10 años en mujeres postmenopáusicas y en hombres.¹⁴

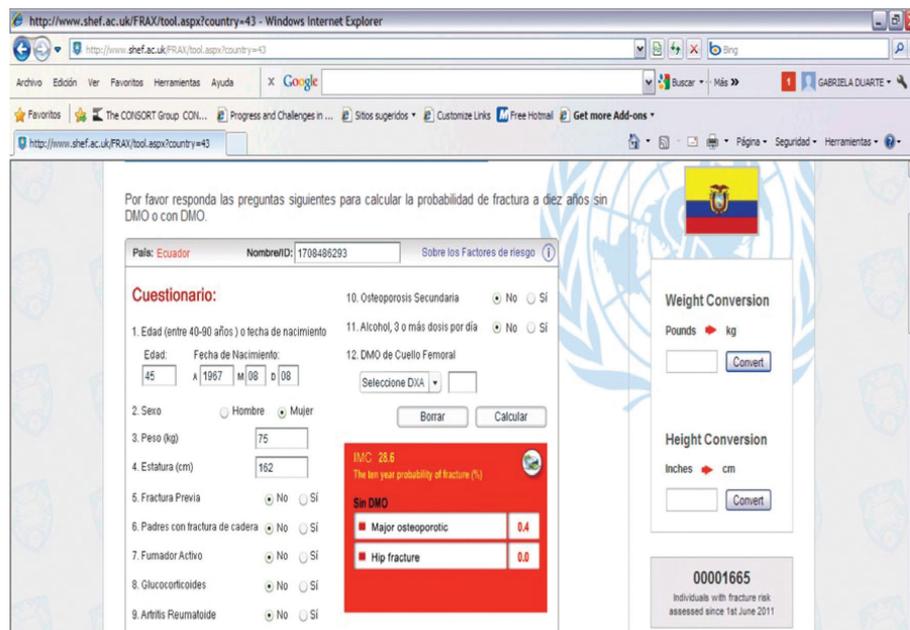
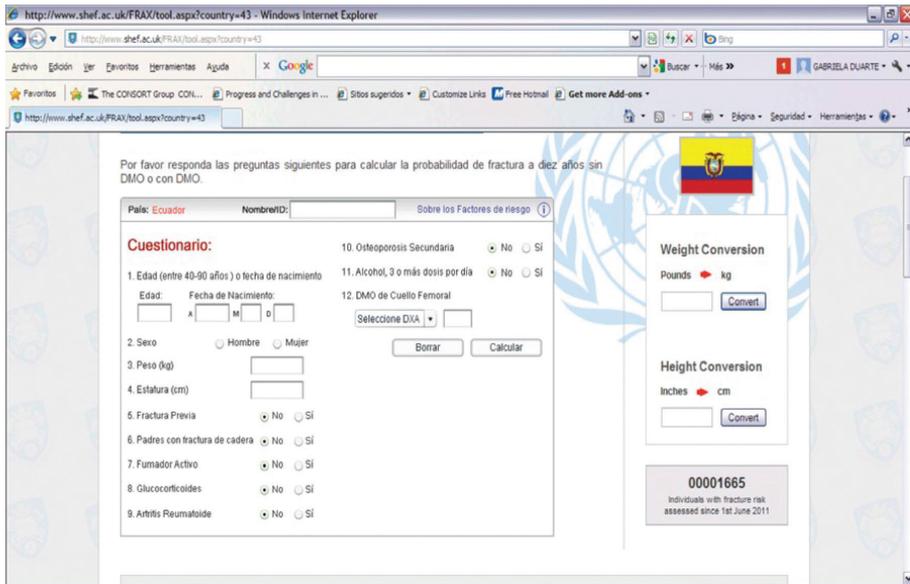
Es un algoritmo de computación que se validó en 11 cohortes independientes con más de un millón de años paciente, que provee un instrumento que permite iniciar un tratamiento en pacientes con riesgo mayor desde una perspectiva de costo-efectividad. Dado que los riesgos de fractura varían de un lugar a otro en el mundo, el FRAX debe ser calibrado para cada país en función de la epidemiología de fracturas y muerte. Al momento actual existen modelos para 31 países. Los factores de riesgo considerados incluyen: antecedente de fracturas previas, antecedente familiar en los padres de fractura de cadera, edad, genero, índice de masa corporal, raza, tabaquismo 3 o más unidades diarias, consumo de alcohol, tratamientos con glucocorticoides, historia personal de artritis

reumatoide, osteoporosis secundaria con o sin densidad mineral ósea en cuello de fémur. Si se usa la DMO se mejora la predicción.

Si bien la OMS recomienda su uso en hombres y mujeres de 40 a 90 años de edad, las guías de la IOF recomiendan su uso solo en personas de 50 a 90 años. Su uso ha sido validado solo para pacientes que aún no han tenido ningún tipo de tratamiento. La IOF recomienda tratar a pacientes con índice FRAX para fractura de cadera superior al 3% y para todas las fracturas mayores osteoporóticas mayor al 20%. En 2008 WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School del Reino Unido evaluó el costo beneficio de realizar DMO de cuello de fémur, o solo tratar con 3 o más factores de riesgo con la herramienta FRAX así como el costo beneficio de tratar con alendronato genérico a pacientes según los valores de la herramienta FRAX y encontró que para todas las edades la intervención era costo efectiva si se tomaba como punto de corte para fracturas mayores del valor de 7%, mismo que se incrementaba con la edad tanto en hombres como en mujeres postmenopáusicas. También identificaron que con el mismo punto de corte para mujeres de 50 años, se podía identificar entre el 6 al 20% de pacientes que necesitaban determinar su DMO, y esos valores se iban incrementando con la edad.^{15,16}

Al momento actual el Ecuador ya dispone del algoritmo para la evaluación del riesgo de fractura a diez años con el instrumento FRAX, que puede utilizarse en forma gratuita a través de la página web de la IOF que es <http://www.iofbonehealth.org/frax-information-and-resources> entrando al calculador gratuito en línea se direcciona a herramienta de cálculo, se selecciona América Latina y luego Ecuador, la foto se añade a continuación:





Del análisis de esta valiosa herramienta para el cálculo del riesgo de fracturas nacen algunas preguntas que por su importancia merecen considerarse:

P: ¿Tienen los factores de riesgo la misma importancia en hombres, mujeres y diferentes zonas geográficas?

R: Los factores de riesgo son de similar importancia tanto en hombres como en mujeres de diferentes países, en términos de riesgo relativo. Sin embargo, el riesgo absoluto variará ya que, a cierta edad, el riesgo absoluto de fractura y el riesgo absoluto de muerte varían. Además, los factores de riesgo tienen una importancia variable, dependiendo de la edad (Ej. historial familiar), o en presencia o ausencia de otros factores de riesgo. Otro ejemplo, un IMC bajo es un factor de riesgo de menor importancia cuando se considera la DMO.

P: ¿Se han considerado las minorías étnicas?

R: No, con excepción de Estados Unidos y Singapur donde existe suficiente información epidemiológica para hacer los ajustes adecuados.

P: En la práctica clínica preferiría utilizar probabilidades a un año ¿Por qué hay que utilizar la probabilidad de fractura a 10 años?

R: En jóvenes sanos (con baja mortalidad), la probabilidad a un año es baja, aproximadamente el 10% de la probabilidad a 10 años. Esto significa que un individuo con una probabilidad de fractura a 10 años del 40%, tendría aproximadamente una probabilidad a un año del 4%. Sin embargo, los valores con porcentajes altos son más fáciles de comprender tanto para los pacientes como para los médicos.

P: Los factores clínicos de riesgo requieren una respuesta afirmativa o negativa (sí o no). Sin embargo, dos fracturas clínicas previas conllevan un riesgo mayor que una fractura previa. ¿Por qué no se tiene en cuenta esta diferencia?

R: Se conoce que hay una relación dosis-efecto para la mayoría de factores clínicos de riesgo. Además del número de fracturas previas, incluye el tabaquismo, toma de glucocorticoides y consumo de alcohol. El modelo, no obstante, se basa en la información común para todas las cohortes que se incluyeron en su creación y ese detalle no está disponible. Esto significa que se necesita utilizar el juicio clínico cuando se interpreten las probabilidades. Un número de fracturas superior a la media implicará una probabilidad mayor a la calculada.

P: Los factores de riesgo clínico ofrecen una respuesta si o no. Sin embargo, dosis elevadas de glucocorticoides implican un riesgo mayor que dosis intermedias. ¿Por qué no se ha ajustado este factor?

R: No se ha hecho por las razones expuestas en la pregunta previa. Una dosis de glucocorticoides mayor de la promedio acarrea una probabilidad mayor a la calculada. A la inversa, una dosis menor a la promedio puede significar una probabilidad menor.

P: La fractura vertebral previa implica más riesgo que una previa de muñeca. ¿Cómo se tiene esto en cuenta en los algoritmos?

R: No se considera, por las razones expuestas en las preguntas previas. Debe considerarse, no obstante, que una previa fractura vertebral morfológica asintomática acarrea aproximadamente el mismo riesgo que cualquier otra fractura previa. Una fractura vertebral clínica, sin embargo, comporta mucho más riesgo.¹⁶

P: Se ha demostrado que los marcadores de recambio óseo están relacionados con el riesgo de fractura independientemente de la DMO. ¿Pueden utilizarse conjuntamente con el modelo?

R: Es una realidad afirmar que valores elevados de los marcadores de recambio óseo se asocian con el riesgo de fractura independientemente de la DMO. Sin embargo, no hay consenso sobre los valores de referencia de estos marcadores ni suficiente experiencia a nivel mundial para saber cómo podrían incorporarse. La interpretación queda a juicio clínico.

P: ¿Por qué no puedo emplear la herramienta para predecir el riesgo de fractura en un paciente de 30 años?

R: El modelo está construido a partir de datos reales de grupos poblacionales de todo el mundo con un rango de edad limitado. Si usted introduce una edad menor a 40 años, la herramienta le calculará la probabilidad de fractura a la edad de 40 años. Debe ser usted quien interprete el resultado según su juicio clínico.

P: Para los factores clínicos de riesgo, no está previsto en el programa el caso de valores no disponibles (por ejemplo, categoría desconocida). ¿Qué hacer?

R: Los valores no disponibles, no están previstos en este programa. Al calcular la probabilidad a 10 años se asume que cada pregunta (excepto DMO) puede contestarse. Si no tiene la información, por ejemplo, de la historia familiar, debe responder no.

P: ¿Por qué no calcular las probabilidades de todas las fracturas osteoporóticas? Con ello se tendrían valores más grandes.

R: Incorporar todas las fracturas osteoporóticas es problemático por la poca

información sobre su epidemiología. A partir de los datos de Suecia, la inclusión de otras fracturas osteoporóticas mayores (por ejemplo pelvis, otras fracturas femorales o de tibia) podrían aumentar los valores en un 10% aproximadamente (por ejemplo, en un paciente con una probabilidad calculada de fractura osteoporótica mayor de 5%, se podría elevar hasta un 5,5%). Incluir las fracturas costales podría tener un efecto mucho mayor. Son, sin embargo, difíciles de diagnosticar.

P: ¿Por qué no se incluyen las caídas, un factor de riesgo de fractura bien demostrado?

R: Hay dos razones. La primera es que de los datos de las cohortes usadas para crear el modelo las caídas se recogen de forma muy diversa, de tal manera que no es posible obtener una medición estandarizada. La segunda es que, aunque plausible, las intervenciones farmacológicas no han demostrado reducir el riesgo de fractura en pacientes seleccionados en base a su historia de caídas. Es importante recordar que los modelos de medición de riesgo identifican los que pueden ser reducidos con el tratamiento. Hay que destacar que FRAX se basa en la inclusión de individuos en todos los niveles de riesgo de caída de tal forma que, aunque no sea una variable registrada, las fracturas son tenidas en cuenta en los cálculos del FRAX.

P: ¿Por qué se han ignorado las fracturas diagnosticadas radiológicamente y se centra en las fracturas vertebrales clínicas?

R: Una fractura morfométrica previa tiene el mismo significado que cualquier otra fractura de fragilidad previa y puede ser introducida en FRAX. El resultado, sin embargo, no incluye la probabilidad de una fractura morfométrica. Esta es una postura conservadora, dado que su significación clínica está controvertida (excepto para predicción de riesgo). Sin embargo, esto no afecta a quién puede ser elegible para tratamiento.

P: ¿Qué score T debo introducir en el modelo FRAX?

R: Debe introducir el score T del cuello femoral derivado de los estándar de referencia [la base de datos NHANES III para mujeres blancas de 20-29 años es la más ampliamente recomendada – Score T (OMS)-]. Los Scores T de bases de datos locales o de intervalos de referencia específicos de raza pueden dar resultados erróneos. Nótese que el mismo intervalo de referencia se usa para varones (es decir, base de datos NHANES III para mujeres blancas de 20-29 años). Si no está seguro sobre el Score T, introduzca el del fabricante del instrumento DXA y el valor de DMO. El Score T (OMS) se calculará automáticamente.

P: ¿Puedo utilizar las mediciones de DMO en cadera total o columna lumbar el lugar de las de DMO de cuello femoral?

CAPITULO 8

R: No. El modelo está construido sobre datos reales en cohortes poblacionales en las que se disponía de Score T de la DMO del cuello femoral. El Score T y el Score Z varían según la tecnología usada y la zona medida.

P: Existen pacientes cuyo Score T en la columna lumbar es mucho más bajo que el del cuello femoral. ¿Puede el FRAX sub estimar la probabilidad de fractura en estos pacientes?

R: Si. Tenga en cuenta, sin embargo, que el FRAX sobreestima la probabilidad de fractura en pacientes cuyo Score T en columna lumbar es mucho mayor que el Score T en cuello femoral. Una ayuda para el ajuste de disparidades en el Score T está disponible en la publicación de Leslie et al.¹⁷

P: Las incidencias de fractura y esperanza de vida varían. ¿Cómo puede esto afectar el FRAX?

R: Cambios significativos podrían afectar la precisión del modelo por lo que los modelos FRAX necesitan ajustes periódicos.

P: ¿Cómo y con qué tratar?

R: El cálculo del FRAX no aconseja cómo tratar, lo que es un problema de juicio clínico. Para este propósito existen guías clínicas basadas en opiniones de expertos y/o cálculos de economía de la salud.¹⁸

COMENTARIO

El FRAX por la calidad de la información acumulada sobre factores de riesgo de fractura y la metodología utilizada, a partir de los cuales realiza sus cálculos, es en estos momentos probablemente el método más recomendado para la determinación del riesgo de fractura. Sin embargo todavía tiene limitaciones y el juicio clínico sigue siendo fundamental, sobre todo para la valoración de factores de riesgo no incluidos en el algoritmo, como la DMO lumbar o la frecuencia de caídas.

La aceptación y la utilización del FRAX de forma generalizada seguramente permitirá identificar a las personas con un elevado riesgo de fractura osteoporótica, tributaria de intervención precoz y que hasta ahora, pasan desapercibidas y también puede contribuir para disminuir el número de tratamientos innecesarios que se administran a pacientes con un bajo riesgo de fractura. Otra utilidad potencial del FRAX sería para decidir a cuales pacientes solicitar una densitometría ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith EP, Boyd J, Graeme R, et al. Estrogen Resistance Caused by a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene in a Man. *N Engl J Med* 1994; 331(20):331:1056-61
2. Kobayash S, Inoue S, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *JBMR* 1996;11(3):306-11
3. Wang CL, Tang XY, Chen WQ, et al. Osteoporosis International Association of estrogen receptor a gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis *Osteoporosis Int* 2007;18(3): 295-305
4. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3689-98
5. Osteoporosis, Who's at risk. International Osteoporosis Foundation <http://www.iofbonehealth.org>
6. Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral(SIBOMM). Consenso Iberoamericano de Osteoporosis 2009. Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. <http://www.iofbonehealth.org>
7. Pérez-López F, Pérez-Roncero G, López-Baena M. Ganancia de Masa Ósea en la Adolescencia y riesgo de osteoporosis climática. *Rev Ecuat Gin Obstet* 2009;16(3): 23-8
8. López LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006033. DOI: 10.1002/14651858.CD006033.pub4.
9. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone Metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *Endoc Jour* 2011; 58 (8): 613-24
10. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill S S, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Safety* 2007;30(2):171-84.
11. Brook JS, Balka EB, Zhang C. The Smoking Patterns of Women in their Forties: their relationship to later osteoporosis. *Psychol Rep* 2012 ; 110(2): 351–62.
12. Wong P, Christie J, Wark J. The effects of smoking on bone health. *Clinical Science* (2007) 113, 233-41
13. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006033.pub4>
14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(10):1395-408
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):389-97
16. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006 ;17(12):1726-33
17. Leslie WD, Lix LM. Imputation of 10-year osteoporotic fracture rates from hip fractures: a clinical validation study. *Manitoba Bone Density Program. J Bone Miner Res* 2010;25(2):388-92
18. Leslie WD, Morin S, Lix LM. A before and after study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. *Ann Intern Med* 2010;153(9):580-6



CAPÍTULO 9

DENSITOMETRÍA EN LA DETECCIÓN DE LA OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

Dr. Edwin Naranjo Ferro



INTRODUCCION: RELACIÓN DE LA DMO Y RIESGO DE FRACTURA

Numerosos estudios han establecido la asociación entre DMO y riesgo de fractura, estos fueron analizados y resumidos con los datos disponibles hasta 1996 en el ya clásico meta-análisis de Marshall.¹ **Tabla 2.**

Las mediciones de la Densidad Mineral Ósea (DMO) como eje central para el diagnóstico surgió desde su misma definición “Una enfermedad sistémica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la micro arquitectura ósea, con el consecuente aumento de la fragilidad y susceptibilidad a las fracturas”.

Esta definición implicó que la densidad mineral es un importante componente del riesgo de fractura pero también ya en esos años se reconocía que hay otros factores óseos involucrados, como la calidad, micro y macro arquitectura, geometría. Más aún aunque la definición no lo indica de manera explícita no hay que olvidar la importancia de factores no esqueléticos que contribuyen al riesgo de fractura.²

Debido a que en la práctica clínica actual, no es factible medir las otras características de la fortaleza ósea, operativamente la DMO es el indicador más idóneo para este fin.

A QUIENES MEDIR LA DMO

Aunque en la actualidad el screening de la osteoporosis todavía es controvertido, por razones que van desde deficiencia de los recursos, como por ejemplo que exista suficiente disponibilidad y accesibilidad de la población a los densitómetros, el real dilema del screening está relacionado con el tratamiento y particularmente con la edad a la que se lo debe iniciar y por cuánto tiempo mantenerlo.³ Es así que si en un paciente que a los 50 años de edad se detecta baja masa ósea, el tratamiento por 5 años podría ser irrelevante cuando ella o él alcancen los 75 u 80 años, edad en la que el riesgo de sufrir una fractura es alto, o en su defecto, es muy cuestionable que este individuo deba ser comprometido a tomar un tratamiento que podría continuar por 30 años o más.

Ante estas disyuntivas, básicamente se han propuesto dos estrategias:

La estrategia de búsqueda de casos, es un screening selectivo, que pretende identificar a los individuos con alto riesgo de fractura buscando factores de riesgo clínicos, como antecedentes de fracturas por fragilidad, uso de corticoides, historia familiar o personal de patologías causantes de pérdida ósea. Los individuos así seleccionados evidentemente tendrían alto riesgo de fractura.⁴

Otro tipo de estrategia más agresiva es el **screening poblacional**, consiste en medir la DMO a los grupos de alto riesgo, por ejemplo a todas las mujeres mayores de 65 años, pues a esta edad varios análisis de los sistemas de salud encontraron que un número significativo de mujeres tienen un riesgo de fractura en el que la intervención sería costo efectiva.⁵⁻⁷

Cada estrategia responde a situaciones epidemiológicas, socioeconómicas y de sistemas sanitarios diferentes.⁸

Sin embargo, las posiciones extremas de cada una de las estrategias tienen un riesgo, en la selectiva se podría dejar de identificar y por lo tanto no tratar pacientes que en realidad lo necesitaban, mientras que en la poblacional, es probable que muchos pacientes reciban tratamiento farmacológico innecesariamente.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) trata de conciliar estas posiciones al incorporar estrategias tanto de búsqueda de casos de alto riesgo así como de screening poblacional.⁹

ISCD Indicaciones para medir DMO

1. Mujer de edad igual o mayor a 65 años.
2. Mujer postmenopáusica menor a 65 años con factores de riesgo para fractura.
3. Mujeres en la transición menopáusica con factores clínicos de riesgo para fractura como bajo peso, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
4. Hombres de edad mayor o igual a 70 años.
5. Hombres menores de 70 años con factores de riesgo para fractura.
6. Adultos con antecedente de fractura por fragilidad.
7. Adultos con enfermedades y condiciones asociadas a baja masa ósea o a pérdida ósea.
8. Cualquiera que esté considerando tomar terapia farmacológica para osteoporosis.
9. Cualquiera que esté siendo tratado, para monitorear el efecto del tratamiento
10. En cualquier persona no tratada si la evidencia de pérdida ósea va a determinar un tratamiento.
11. Las mujeres que descontinúen la terapia estrogénica deberían ser consideradas para mediciones de DMO, de acuerdo a las indicaciones enlistadas previamente.

Como se puede ver los numerales “1 y 4” incluyen la estrategia poblacional y los numerales “2, 3, 5, 6,7” incluyen los fundamentos del screening selectivo de búsqueda de casos, además de otras aplicaciones de la densitometría ósea, como es el monitoreo de la terapia.

Hay que recalcar que no se recomienda medir la DMO en forma rutinaria a grupos poblacionales que no están en riesgo, como es el caso de niños y

adultos jóvenes saludables, en ellos solo se justifica medir la DMO cuando hay una indicación clínica como fracturas con traumas de baja energía o la presencia de enfermedades, condiciones o medicación con conocida asociación con baja masa ósea o pérdida ósea.

Una indicación de densitometría, en realidad asociada con todo lo expuesto anteriormente, sería en aquellos pacientes en los que se obtenga un alto riesgo de fractura al utilizar la herramienta FRAX, de acuerdo a los factores de riesgo clínicos para fractura del paciente y su IMC (Índice de Masa Corporal).

REGIONES A MEDIR CON DXA

Por DXA (Densitometría Axial ó Central por Rx), se entiende a las mediciones del esqueleto axial como la columna lumbar; el fémur aunque anatómicamente pertenece al esqueleto apendicular, metabólicamente se comporta como parte del axial.

Se recomienda medir por lo menos dos regiones anatómicas del esqueleto, columna lumbar AP y el fémur, debido a que, si bien la osteoporosis es una condición generalizada del esqueleto, la tasa de remodelamiento y pérdida ósea no son uniformes.^{10,11}

La obesidad extrema, la imposibilidad de evaluar columna AP o el fémur y el hiperparatiroidismo (patología en la que predomina la pérdida de hueso cortical) son las tres condiciones en las que se recomienda medir el radio, que corresponde a la densitometría periférica.

En la columna AP el diagnóstico debe basarse en el valor promedio de L1 a L4; se excluirán las vértebras afectadas por cambios estructurales o artefactos que ocasionan falsos incrementos de la densidad.

En cuanto al fémur aunque por regla general se prefiere el izquierdo, puede medirse cualquier lado pues no se observan diferencias significativas entre ellos, a menos que existan artefactos o cambios morfológicos en uno de ellos. Debe usarse únicamente el valor obtenido en el fémur total o en el cuello femoral. La proyección lateral de la columna lumbar por su menor exactitud y precisión especialmente en ancianos, en los que se ha reportado un potencial sobrediagnóstico de osteoporosis, los puntos de corte de la OMS no son aplicables, por lo que no debe ser usada para el diagnóstico,¹² aunque hay una posibilidad para usarse en el monitoreo del tratamiento, también tomando en cuenta un error de precisión mucho mayor que la proyección antero-posterior.

El estudio de cuerpo total no tiene un papel práctico en la evaluación de la osteoporosis postmenopáusica, pero para los niños y jóvenes hasta los 20 años de edad, el cuerpo total junto con la columna AP son los recomendados para la evaluación ósea por DXA.

T-score y Z-score

La comparación entre la DMO del paciente con la masa ósea pico de referencia expresada en desvíos estándar es el T-score, es el utilizado para el diagnóstico en mujeres postmenopáusicas y varones sobre los 50 años de edad. La base de referencia recomendada es la del NHANES III. (National Health and Nutrition Examination Survey III).

La comparación entre la DMO del paciente con referencias de la misma edad y sexo, expresada en desvíos estándar es el Z-score; es utilizado para evaluar a pacientes pediátricos, premenopáusicas, hombres menores de 50 años. Para las mujeres postmenopáusicas y varones sobre los 50 años identifican los pacientes cuya pérdida de masa ósea probablemente es mayor que la esperada con el avance de la edad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1994 un panel de expertos de la OMS recomendó los puntos de corte para definir osteoporosis en mujeres caucásicas postmenopáusicas de acuerdo al T-score.

Tabla 1. La ISCD recomienda utilizar estos criterios diagnósticos únicamente en la columna lumbar AP, fémur total, cuello femoral y radio 33% distal.

T-score ≥ -1.00 normal
T-score menor a -1.00 hasta -2.49 osteopenia
T-score igual o menor a -2.50 osteoporosis
T-score igual o menor a -2.50 más el antecedente de fracturas por fragilidad osteoporosis severa o establecida.

TABLA 1: T-SCORE

APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN: MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, HOMBRES MAYORES DE 50 AÑOS DE EDAD^{9,13}

De acuerdo a la ISCD, los criterios de la OMS pueden ser aplicados en su totalidad a las mujeres postmenopáusicas así como en los varones mayores de 50 años de edad, con los resultados obtenidos en columna lumbar AP, fémur total, cuello femoral y en las condiciones antes descritas en el radio 33% distal.

MUJERES PREMENOPÁUSICAS (20 AÑOS hasta la MENOPAUSIA) Y HOMBRES MENORES DE 50 AÑOS

Si bien DMO baja es un factor de riesgo definido en mujeres postmenopáusicas, su significado en mujeres antes de la menopausia necesita ser dilucidado. Una

baja DMO en este grupo puede deberse a un bajo acumulo de la masa ósea pico, a una pérdida progresiva de la masa ósea o a ambos factores. Varios estudios muestran que puede ocurrir alguna pérdida ósea en las mujeres premenopáusicas y parece ser sitio-dependiente;¹⁴ sin embargo, esta pérdida no parece ser tan importante como lo es en la postmenopáusica inmediata.

Es evidente que las mujeres saludables antes de la menopausia aún con baja DMO tienen un bajo riesgo de fractura, por lo tanto la DMO por sí sola no puede ser utilizada en estos grupos para hacer un diagnóstico de osteoporosis en ausencia de fracturas de fragilidad.

En estos casos lo importante es descartar factores de riesgo asociados a baja masa ósea o pérdida ósea, luego de lo cual, si con un razonable grado de certeza se logra descartar cualquiera de esos posibles factores, la paciente sería catalogada como una variación de la normalidad. Por lo tanto, el diagnóstico de normalidad en estos casos es de exclusión, situaciones como la descrita se presentan con mayor frecuencia al aplicarse inadecuadamente estrategias de screening poblacional en estos grupos etáricos de bajo riesgo.

Recomendaciones y Criterios diagnósticos:

- En estos grupos, no debe medirse la DMO de manera rutinaria.
- La evaluación de DMO debería considerarse en presencia de condiciones asociadas con baja masa ósea, en conjunción con otros factores de riesgo de fractura.
- Debe usarse el Z-score y no el T-score.
- Un Z-score de -2.00 o menos es definido como “DMO bajo los rangos esperados para la edad” y un Z-score hasta de -2.00 es referido como “dentro de los rangos esperados para la edad”.
- Es necesario asegurarse que los pacientes con baja masa ósea no están experimentando deficiencia de esteroides sexuales, ya sea clínica o subclínica. Es también necesario asegurarse que otras causas de pérdida ósea no estén presentes.
- La DMO no debe ser usada aisladamente para hacer diagnóstico de osteoporosis en sujetos jóvenes saludables.
- El diagnóstico densitométrico de osteoporosis podría realizarse en presencia de causas secundarias de osteoporosis (Ej., terapia con corticoides, hipogonadismo, hiperparatiroidismo) pues estos factores incrementan riesgo de fractura independientemente de la DMO.
- El diagnóstico de osteoporosis idiopática puede realizarse en presencia de fracturas de fragilidad o ante la evidencia de una progresiva y consistente pérdida ósea en estudios seriados, aún en ausencia de evidencias de causas secundarias de pérdida ósea.

NIÑOS (5 a 19 años)

Según la Sociedad Canadiense de Densitometría Clínica, las fracturas son comunes en niños normales, con una incidencia máxima entre los 9 y 14 años de edad, siendo el antebrazo es el sitio más común para la fractura. Algunos estudios, pero no todos, han encontrado una DMO más baja en niños con fracturas de antebrazo en comparación a los que no tienen fracturas. Al igual que en los adultos las enfermedades crónicas, el uso de glucocorticoides, la inmovilización, aumentan el riesgo de densidad ósea baja y fracturas de fragilidad en niños y los estudios en estas poblaciones de pacientes sugieren una correlación entre DMO baja y las fracturas.

En los niños con enfermedades crónicas los resultados de DXA se deben interpretar con cuidado, ya que frecuentemente ocurren alteraciones del crecimiento, pubertad, o composición corporal, por lo que se recomienda no establecer diagnósticos de osteoporosis en la niñez basados solamente en la DMO.

Recomendaciones y criterios diagnósticos en Niños.

- La DXA no debe hacerse como estudio rutinario en niños

Tomando como base las recomendaciones de la ISCD en su revisión del 2007, en niños y adolescentes, el estudio de DXA debe realizarse cuando:

1. Existe una historia de fracturas clínicamente significativas, que se las define como:

- Una fractura de hueso largo de las extremidades inferiores.
- Una fractura de compresión vertebral.
- Dos o más fracturas de huesos largos de las extremidades superiores.

2. Existe una historia de alteraciones con conocida afectación ósea.

1. En los pacientes con enfermedades óseas primarias
2. En los pacientes con enfermedades que secundariamente afecten el hueso (por ejemplo, enfermedades inflamatorias crónicas, alteraciones endocrinas, historia de Ca.)
3. Antes de trasplantes (no renal)
4. En los pacientes con talasemia mayor si ocurre una fractura o a la edad de 10 años, lo que suceda primero.
5. En los niños con inmovilización crónica (Por ejemplo, parálisis cerebral) debe medirse si ocurre una fractura (la DXA no debe realizarse si las contracturas impiden un posicionamiento seguro y apropiado para el niño).

3. Antes de la iniciación de un tratamiento para la afectación ósea

4. Para supervisar el tratamiento en conjunto con otros datos clínicos

A todos los pacientes (niños, adolescentes) debe medirse la columna vertebral

y corporal total (de preferencia excluyendo la cabeza). El fémur no es un sitio fiable para la evaluación de un esqueleto en crecimiento.

Es fundamental anotar que los pacientes sin antecedentes de enfermedades con conocida afectación ósea, el diagnóstico de la osteoporosis en niños y adolescentes no debe hacerse basándose solamente en criterios densitométricos, sino que requiere la presencia del antecedente de fracturas clínicamente significativas junto con un bajo contenido mineral óseo o densidad mineral ósea (CMO O DMO con Z-score menor o igual a -2,0 ajustado por edad, sexo y tamaño corporal).

EVALUACION DEL RIESGO DE FRACTURA

(RR) Riesgo Sitio Específico de Fractura, Riesgo Relativo de Fractura, Riesgo Global de Fractura

El riesgo de fractura basado en la DMO se lo puede expresar de diferentes maneras, el más conocido es el riesgo relativo (RR). Esta valoración de riesgo puede ser expresado como riesgo sitio específico, o como riesgo global de fractura (cualquier tipo de fractura osteoporótica que pueda ocurrir).

El riesgo relativo de fractura sitio específico puede ser calculado midiendo la densidad mineral ósea en ese mismo sitio (columna, fémur, radio). **Tabla 2**

Sitio De la medición	RR. Fx. Sitio Específico	Cualquier Fractura (Global)
Radio 33% distal	Fx. Radio 1.7 (1.4–2.0)	1.4 (1.3-1.6)
Cuello Femoral	Fx. Fémur 2.6 (2.0-3.5)	1.6 (1.4-1.8)
Columna Lumbar	Fx. Vertebral 2.3 (1.9-2.8)	1.5 (1.4-1.7)

TABLA 2: RIESGO RELATIVO DE FRACTURA EN MUJERES POR CADA DISMINUCIÓN DE 1 DS DE LA DMO.¹

En la misma tabla también se observa que el riesgo relativo global de fractura es similar (aproximadamente 1.5) ya se mida la DMO en columna, fémur o radio 33% distal; sin embargo el fémur es el que mejor gradiente de riesgo muestra.

RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA

Kanis y cols.,¹⁵ promueven la utilización del “riesgo absoluto o en otras palabras riesgo a largo plazo”, en lugar del riesgo relativo, como una mejor forma de expresión del riesgo de fractura; sus cálculos se basan en mediciones de la DMO del fémur como patrón de referencia tomando en cuenta edad y sexo. Sostienen que por razones prácticas el riesgo debe ser expresado en períodos de 10 años, pues este rango temporal cubriría los 3 a 5 años de un tratamiento promedio y otros 5 años que la mayoría de estudios muestran que dicho tratamiento mantiene su efecto sobre el remodelamiento óseo. Con esta forma de expresar el riesgo como podemos ver en la **Tabla 3**, un RR de fractura femoral de 1.0 (riesgo promedio poblacional) cuando lo expresamos como riesgo absoluto a 10 años en una mujer de 45 años de edad es de 0.4%, pero en una mujer de 85 años es de 16%; según el autor, esta forma de evaluación de riesgo puede ayudar al clínico a tener una mejor herramienta de decisión para intervenir, que basándose únicamente en el T-score.

Edad (años)	HOMBRES				MUJERES			
	Población	T-score			Población	T-score		
		-1.0	-2.5	<-2.5		-1.0	-2.5	<-2.5
45	0.5	0.7	2.2	3.4	0.4	0.4	1.4	2.2
50	0.8	1.1	3.4	5.1	0.6	0.5	1.7	2.9
55	0.8	0.9	3.1	4.9	1.2	0.7	2.9	4.9
60	1.2	1.2	3.7	6.0	2.3	1.1	4.4	7.8
65	2.1	1.9	5.3	8.8	3.9	1.5	5.9	11.3
70	3.4	2.7	8.5	14.3	7.3	2.0	8.8	18.3
75	5.9	4.1	14.2	24.2	11.7	2.3	11.1	24.6
80	7.6	4.6	13.7	24.3	15.5	2.5	11.5	27.9
85	7.1	7.6	10.5	19.9	16.1	2.1	10.0	25.8

TABLA 3: PROBABILIDAD DE FRACTURA FEMORAL A 10 AÑOS EN HOMBRES Y MUJERES SUECAS DE ACUERDO A LA EDAD Y DMO DEL CUELLO FEMORAL.¹⁵

Con este criterio se diseñó la herramienta FRAX, que es descrita en detalle en otro apartado de este libro.

DXA ANALISIS DE FRACTURAS VERTEBRALES (VFA)

La evidencia de que el antecedente de fracturas preexistentes incrementa el riesgo de nuevas fracturas independientemente de la DMO y de que a diferencia de las fracturas en otros sitios del esqueleto, solo un 25% de las fracturas vertebrales se manifiesta clínicamente, hace necesaria su identificación y seguimiento. El análisis de fracturas vertebrales (VFA) por sus siglas en inglés,

también conocida como Análisis vertebral lateral (LVA) o morfometría lateral de columna, es una aplicación relativamente nueva de la densitometría axial; aunque las imágenes no tienen la misma definición que los Rx Convencionales, tienen la ventaja de un menor costo, menor radiación, la columna torácica y lumbar se reportan en una sola imagen y disponen de un software automatizado para evaluar las deformidades vertebrales.

Indicaciones para VFA⁹

- Considerar VFA si sus resultados podrían influenciar el manejo clínico.
- Considerar VFA en mujeres postmenopáusicas con T-score por DXA equivalente a osteopenia más uno de los siguientes factores:
 - Edad mayor o igual a 70 años.
 - Disminución de la estatura mayor a 4 cm de forma histórica (referida por el paciente), tomando como referencia la talla a la edad adulta.
 - Disminución de la estatura mayor a 2 cm documentada prospectivamente en forma clínica (registros de la historia clínica).
 - Fractura vertebral referida por el paciente (no documentada previamente)
- O dos o más de los siguientes factores:
 - Edad entre 60 a 69 años
 - Fractura no vertebral referida por el paciente (no documentada previamente)
 - Disminución de la estatura entre 2 a 4 cm documentada de forma histórica (referida por el paciente), tomando como referencia la talla a la edad adulta
 - Enfermedades sistémicas crónicas asociadas con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales como artritis reumatoide seropositiva, enfermedad de Crohn.
- Hombres con Osteopenia más uno de los siguientes factores:
 - Edad mayor o igual a 80 años.
 - Disminución de la estatura mayor a 6cm de forma histórica (referida por el paciente), tomando como referencia la talla a la edad adulta.
 - Disminución de la estatura mayor a 3 cm documentada prospectivamente en forma clínica (registros de la historia clínica).
 - Fractura vertebral referida por el paciente (no documentada previamente).
- O dos o más de los siguientes factores:
 - Edad entre 70 a 79 años.
 - Fractura no vertebral referida por el paciente (no documentada previamente)
 - Disminución de la estatura entre 3 a 6 cm documentada de forma histórica (referida por el paciente), tomando como referencia la talla a la edad adulta.
 - Tratamiento de la deprivación androgénica secundaria a orquiectomía.
 - Enfermedades sistémicas crónicas asociadas con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales como artritis reumatoide seropositiva, enfermedad de Crohn.
- Mujeres u hombres con terapia con glucocorticoides (equivalente a 5mg o más de prednisona diaria por tres o más meses).

- Mujeres postmenopáusicas u hombres con osteoporosis (T-score menor o igual a -2.5), si la documentación de una más fracturas vertebrales, podría alterar el manejo clínico de dicho paciente

Cabe indicar que la VFA está diseñada para identificar solamente fracturas vertebrales y no otras anormalidades. Si en el estudio de VFA no es posible individualizar las vértebras entre T7 y L4, se observan cambios escleróticos o líticos, u otros cambios sugestivos de condiciones no relacionadas con osteoporosis; cambios no relacionados con causas benignas, o en pacientes con historia de enfermedades malignas, se sugiere realizar otros estudios de imagen de la columna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-Analysis of the well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996;312: 1254-1259
2. Consensus development conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*; 1993;94:646-50
3. Kanis J, Johnell O. Requirements for DXA for the Management of Osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 2005;16:229-238
4. Royal College of Physicians. Osteoporosis: Clinical Guidelines For Prevention And Treatment. London. 1999
5. National Osteoporosis Foundation Physician's Guide To Prevention And Treatment Of Osteoporosis, Washington D.C. 1998;38
6. US Preventive Services Task Force Screening For Osteoporosis In Postmenopausal Women. Office Of Disease Prevention And Health Promotion, Washington D.C. 2003
7. Kanis J. Diagnosis Of Osteoporosis And Assessment Of Fracture Risk. *Lancet* 2002;359:1929-36
8. Kanis J, Seeman E, Johnell O, Rizzoli R, Delmas P. POSITION PAPER: The Perspective Of The International Osteoporosis Foundation On The Official Positions Of The International Society For Clinical Densitometry. *Osteoporosis Int* 2005;16:456-59
9. Official Positions Of The International Society For Clinical Densitometry ISCD, Updated October 2007
10. Pouilles JM, Tremollieres F, Robot C. Effect Of Menopause On Femoral An Vertebral Bone Loss. *J Bone Miner Res* 1995;10:1531-36
11. Ryan PJ, Blake G, Herd R, Parker J, Fogelman I. Spine And Femur BMD By DXA In Patients With Varying Severity Spinal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1998;52: 263-68
12. Faulkner KG, Von Stetten E, Miller P. Discordance In Patient Classification Using T scores. *J Clin Densitom* 1999;2:343-50
13. Khan A, et al. Standards and Guidelines For Performing Central Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Premenopausal Women, Men, And Children. *J Clin Densitom*, 2004;7(1):51-63
14. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, and Johnston CC. (1996) Sex Steroids, Bone Mass, And Bone Loss. A Prospective Study of Pre-, Peri-, and Postmenopausal Women. *J Clin Invest* 1996;11:21
15. Kanis J, Gluer C. (2000) An Update On The Diagnosis And Assessment Of Osteoporosis With Densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192-202

CAPÍTULO 10

OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS: Cuando y a quien tratar

Dr. Raúl Jervis



PÉRDIDA ÓSEA^{1,2}

- Mínima en mujeres sanas hasta que comienza la menopausia
- Se acelera en la menopausia debido a la deficiencia de estrógenos. **Figura 1.**
- Continúa toda la vida
- Aumenta en la vejez
- Influida por otros factores – nutricionales, enfermedades, medicación, actividad, etc.

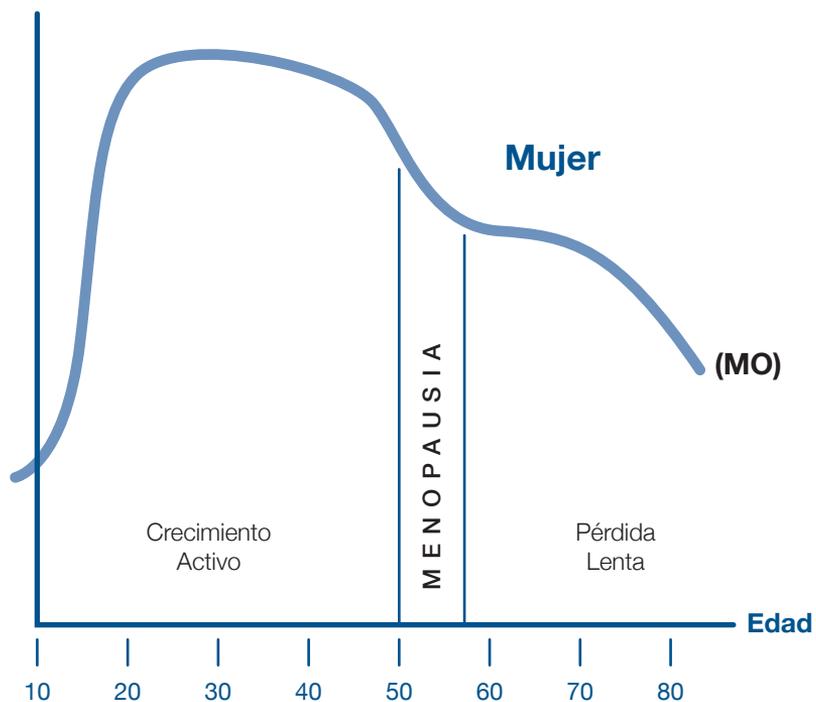


FIGURA 1: PATRÓN DE GANANCIA Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA DE ACUERDO A LA EDAD EN LA MUJER³

Sobre los 50 años la osteoporosis es una enfermedad muy común y supera a otras como cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria.⁴ **Figura 2.**

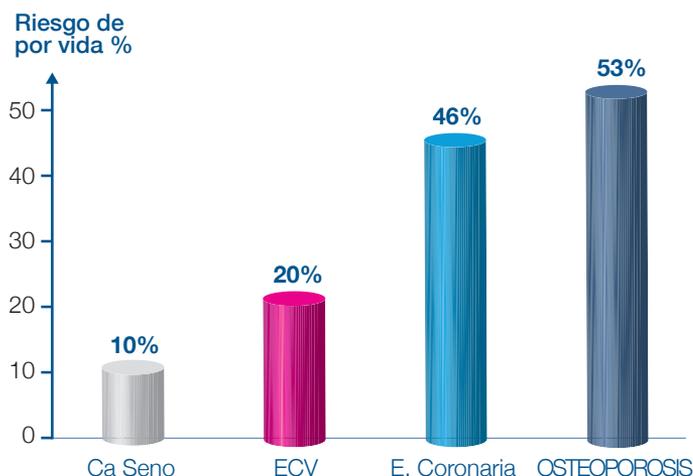


FIGURA 2: RIESGO EN MUJERES POSTMENOPÁUSICA PARA DESARROLLAR OSTEOPOROSIS.⁴

Manejo de las estrategias^{5,6}

- Identificar la mujer de riesgo de fractura.
- Instaurar medidas de factores de riesgo modificables de estilo de vida.
- Si está indicado, instaurar tratamiento autorizado y recomendado por las guías

Tratamiento^{5,7}

- Asegurar el remodelado adecuado.
- Mantener la microarquitectura. Preservar la masa ósea y calidad.
- Aumentar la resistencia ósea.
- Idealmente – efecto sostenido en el tiempo. Efecto a largo plazo.



EVITAR FRACTURAS Vertebrales y No Vertebrales
Tratar o Prevenir una enfermedad

QUIENES NECESITAN INTERVENCION FARMACOLOGICA⁸

- Pacientes con historia de fractura de columna o cadera (**OSTEOPOROSIS**).
- Pacientes sin historia de fracturas, pero con un T score ≥ 2.5 DS en columna AP y fémur (**OSTEOPOROSIS**).
- Pacientes con un T scores de -1.0 a -2.5 DS (**OSTEOPENIA**) pero con **alto riesgo** de fractura osteoporótica.

La IOF recomienda tratar a pacientes con Índice FRAX para fracturas de cadera superior a 3%, y 20% para todas las fracturas mayores.

CAÍDAS Y FRACTURAS⁹

- 90% de las Fx de cadera ocurren por caídas.
- 39% de los mayores de 65 y 40% de los mayores de 80, se caen fácilmente.
- 5 – 10% de las caídas resultan en Fx de cadera.

- 40 a 55% de caídas se asocian con Fx. vertebral.
- Por lo tanto las caídas en general son la causa importante de morbilidad y mortalidad.

FACTORES DE RIESGO¹⁰

- Los factores de riesgo generalmente no actúan solos sino que al asociarse entre sí aumentan sinérgica y exponencialmente el riesgo de padecer la enfermedad. Su identificación en forma aislada o asociada es útil para seleccionar individuos a quienes iniciar estudios para medir su densidad mineral ósea (DMO), y así predecir su riesgo de fractura e inclusive, si amerita, establecer un tratamiento
- El envejecimiento es el principal factor de riesgo de fracturas
- La raza blanca, caucásica, asiática y al parecer mestiza tienen claramente más riesgo que la raza negra y polinésica, para desarrollar osteoporosis, que además tienen un pico de masa ósea menor
- Se ha demostrado que la actividad física regular, no de competición, es un factor importante no solamente para alcanzar un alto pico de masa ósea, sino también para prevenir su pérdida.¹¹
- Factores nutricionales, como el aporte inadecuado de minerales, fundamentalmente calcio (Ca) y vitamina D (Vit. D)
- Enfermedades que llevan a una insuficiencia gonadal, además de hiperprolactinemia, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, síndromes de mala absorción
- El uso crónico de fármacos como anticonvulsivantes, corticoides, furosemida, litio, anticoagulantes, análogos y agonistas de GnRH y hormonas tiroideas en dosis excesivas, son también factores de riesgo para pérdida de DMO y establecimiento de Osteoporosis
- Peso bajo solo, o más talla baja, se asocia con un mayor riesgo para osteoporosis
- Tabaquismo, ingesta excesiva de café, proteínas y alcoholismo

¿A quienes medir la DMO?^{12,13}

- No hay un acuerdo sobre la validez de pruebas de tamizaje o screening, la controversia está en las propuestas de cuando iniciar y por cuanto tiempo mantener un tratamiento¹⁴
- IOF sugiere una búsqueda de casos, es decir un screening selectivo, que pretende identificar a los individuos con alto riesgo de fractura buscando factores de riesgo
- El screening poblacional, que consiste en medir la DMO a los grupos de alto riesgo como por ejemplo a todas las mujeres mayores de 65 años
- Todas las mujeres de 65 o más años de edad
- Las mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo
- Los hombres mayores de 70 años de edad
- Los adultos con fracturas de fragilidad
- Los adultos con una enfermedad o condición asociada con baja masa ósea o pérdida ósea
- Los adultos que toman medicamentos asociados con baja masa ósea o pérdida ósea
- Cualquiera que esté considerando tomar terapia farmacológica
- Cualquiera que esté siendo tratado, para monitorear el efecto del tratamiento¹⁵
- Cualquiera que no esté recibiendo tratamiento y que, de la evidencia de

- pérdida ósea, conduzca a la decisión de tomarlo
- Las mujeres que discontinúen la terapia estrogénica deberían ser consideradas para mediciones de DMO, de acuerdo a las indicaciones enlistadas arriba

Recomendaciones y Criterios diagnósticos

- En los grupos antes mencionados, no debe medirse la DMO de manera rutinaria
- La evaluación de DMO debería considerarse en presencia de condiciones asociadas con baja masa ósea, junto a otros factores de riesgo de fractura
- Un Z-score de 2.00 o menos es definido como “DMO bajo los rangos esperados para la edad” y un Z-score hasta de 2.00 es referido como “dentro de los rangos esperados para la edad”¹⁴
- Es necesario asegurarse que los pacientes con baja masa ósea no están experimentando deficiencia de esteroides sexuales, ya sea clínica o subclínica. Es también necesario asegurarse que otras causas de pérdida ósea no estén presentes¹⁶
- La DMO no debe ser usada aisladamente para hacer diagnóstico de Osteoporosis en sujetos saludables y la osteopenia tendrá importancia en tanto existan riesgos significativos de fracturas
- El diagnóstico densitométrico de Osteoporosis podría realizarse en presencia de causas secundarias de osteoporosis (Ej., terapia con corticoides, hipogonadismo, hiperparatiroidismo) pues estos factores incrementan riesgo de fractura independientemente de la DMO

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre W, Jervis R. Guías y Recomendaciones de Manejo Diagnóstico y Terapéutico en el Ecuador. Quito, 2007:9-12
2. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concepto e Importancia. Cuadro Clínico. Rev Osteoporos Metab 2010;2 (suppl 4):s15-s20
3. Wasnich RD, et al. Osteoporosis: Critique and Practicum. Honolulu, Banyan Press, 1988:179-213
4. Leslie WD, Morin SN. Osteoporosis epidemiology 2013: implications for diagnosis, risk assessment, and treatment. Curr Opin Rheumatol 2014 Jul;26(4):440-6
5. Management of Osteoporosis in postmenopausal women: 2010 Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2010;17:25-54
6. Body JJ, Bergmna P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2010;21:1657-80
7. National Osteoporosis Foundation. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>
8. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endoc Pract 2010;16 Suppl 3:1-37
9. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
10. Abrahamsen B, Brask-Lindemann D, Rubin KH, Schwarz P.A review of lifestyle, smoking and other modifiable risk factors for osteoporotic fractures. Bonekey Rep 2014 Sep 3;3:574-8
11. Tsuzuku S, Shimokata H, Ikegami Y, Yabe K, Wasnich RD. Effects of high versus low-intensity resistance training on bone mineral density in young males. Calcif Tissue Int 2001 Jun;68(6):342-7
12. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Osteoporos Int 2014 May;25(5):1439-43
13. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, Miller PD. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases. J Clin Densitom 2013 Oct-Dec;16(4):472-81
14. Combs BP, Rappaport M, Caverly TJ, Matlock DD. “Due” for a scan: examining the utility of monitoring densitometry. JAMA Intern Med 2013 Nov 25;173(21):2007-9
15. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL, Laster AJ, Binkley N, Blank RD, Geusens PP, Miller PD, Petak SM, Recker RR, Saag KG, Schousboe J, Siris ES, Bilezikian JP. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. J Bone Miner Res 2009 Oct;24(10):1643-6
16. Rosen NH, Dresner MK. Overview of management of osteoporosis in Postmenopausal women Official Topic. Up To Date 2013-2014

CAPÍTULO 11

EL CALCIO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Dr. Walter de la Torre



INTRODUCCIÓN

El calcio es un catión divalente (Ca^{++}) constituyente fundamental en la salud ósea del ser humano, particularmente participa durante la mineralización y crecimiento longitudinal del esqueleto desde el periodo intrauterino, infancia y adolescencia hasta la consecución de la masa ósea óptima (pico máximo) en el adulto joven y, posteriormente limita la pérdida de la masa ósea en la edad mediana y de adulto mayor.

Participación del calcio en la ganancia y pico de masa ósea

En términos generales, la masa ósea (MO) de un individuo depende del contenido óseo de calcio (Ca), lo que corresponde a 25 g en el recién nacido, unos 1.000 g en el adulto joven hasta la edad mediana, con una diferencia del -10% en el sexo femenino; mientras que en el adulto mayor el contenido de calcio óseo tiene una variabilidad del 50% en función del pico de MO del adulto joven; en tanto que su mantenimiento depende de factores genéticos en un 60-80% y por patrones del estilo de vida en un 20-40%.¹⁻³

En consideración que el pico de MO se lo obtiene de la adolescencia al adulto joven, en el varón el 50% de la ganancia del contenido de calcio se lo realiza aproximadamente a los 13.6 años de edad y en la mujer el 95% hacia los 11.6 años de edad; correspondiendo a la de máxima velocidad de crecimiento en los dos sexos y a un 90% de la estatura final del adulto.^{1,2} En este mismo período se obtiene un aumento considerable de la densidad mineral ósea (DMO), que al final de la adolescencia corresponde a un 60% en columna lumbar y a 70% en cuello de fémur de la DMO del adulto,¹ con la particularidad de que esta mineralización ósea y expansión ósea volumétrica de las trabéculas de las vertebrales y cadera es superior al incremento de la corteza, diámetro de los huesos largos, particularmente de las diáfisis de antebrazo y fémur; de tal forma que el incremento de la DMO y MO pico de estructuras óseas axiales es hacia los 18 años y las apendiculares hacia los 25 años.^{1,2}

Otro de los factores determinantes del pico de MO en este período tiene relación con el efecto positivo de la actividad física, que también es dependiente de la concomitante ingesta adecuada de calcio.^{1,3} Así, con una actividad física moderada diaria en niños y adultos jóvenes y con un consumo de 800 mg más de calcio al día, la DMO incrementa entre un 3 al 8% y 5 a 10% respectivamente; mientras que en mujeres jóvenes con actividad física cotidiana y una ingesta diaria de 1.000 mg día, el incremento de la DMO puede ser del 1 al 16 % en una década. En general la actividad física parece ser importante en la ganancia y mantenimiento de la DMO en el sexo femenino, así como en las estructuras axiales y apendiculares en la población infantil prepuberal (POP Study),⁴ mientras

que más específicamente en las mujeres jóvenes se obtiene un alto impacto en la DMO para las jugadoras de básquet o vóley, de medio impacto en las que practican fútbol o son corredoras, y de bajo impacto en las nadadoras.⁵

Importancia de la ingesta de calcio en el balance metabólico óseo

Es un hecho establecido que la adecuada ingesta de calcio favorece la salud ósea, sin embargo en la actualidad la ingesta alimentaria de calcio, particularmente de lácteos, en la población general es deficiente, por ejemplo un 65 a 85% de adolescentes en los Estados Unidos no alcanza las cantidades recomendadas por las autoridades sanitarias; situación que incide en un inadecuado balance metabólico del mineral, una deficiente MO y probable influencia en las fracturas óseas en la edad adulta. Sin embargo, se ha descrito en estudios epidemiológicos longitudinales y randomizados en población infantojuvenil (Read Lanou et al.) y en adultos (Kanis et al.) en meta-análisis de más de 150.000 personas de ambos sexos, que no necesariamente la baja ingesta de calcio, particularmente de lácteos (ej. < 1 vaso de leche diario) se asocia a incremento de riesgo de fracturas.⁶

En este contexto, se debe añadir la establecida limitada absorción fisiológica del calcio ingerido, que es de un 30 a 40% en la población infanto-juvenil y adulto joven, hasta un 20% en los sujetos de tercera edad; de tal manera que es significativo el reporte de Chapuy et al., que demostró como una disminución neta del -10% de la absorción intestinal de calcio se asocia a un incremento del 24% de riesgo de fractura de cadera en individuos sobre los 65 años de edad.

Al respecto, también se debe considerar que la ingesta concomitante con otros alimentos puede interferir o favorecer la absorción y disponibilidad de calcio e incidir en su balance positivo o negativo y en la acreción ósea del mineral^{1,3}; por lo que se resume en la Tabla 1 algunas de las más frecuentes interrelaciones y sus efectos.

VARIABLE	EFECTO FUNCIONAL
Lactosa	incrementa la absorción intestinal de calcio
Fructosa, oligosacaridos	idem
Grasas (cadena corta y media)	idem
Frutas, legumbres, vegetales	idem
Fibra digerible y fermentación en colon	idem
Fosforo de lácteos	idem
PH acido gástrico	idem
Ingesta proteica hasta 2g/día	+40% de absorción intestinal de calcio
Oxalatos, fitatos (cereales, frijoles)	disminuyen absorción intestinal de calcio
Exceso de ingesta proteica 60 gr	+50% eliminación urinaria de Calcio
Cada 2 a 3gr de sodio urinario excretado	+20-80mg eliminación urinaria de calcio
Sal de fosfato	< excreción renal de calcio y biodisponibilidad

TABLA 1: EFECTO DE LA INGESTA CONCOMITANTE DE CALCIO ALIMENTARIO CON OTROS NUTRIENTES Y/O FACTORES GASTROINTESTINALES.⁷⁻⁹

De igual forma la ingesta concomitante de ciertos fármacos disminuye la disponibilidad del calcio ingerido, particularmente los diuréticos (ej. los no tiazídicos o de asa) porque incrementan la excreción urinaria de calcio, o los inhibidores de la bomba de protones (PPI) gástricos que limitan la absorción intestinal de calcio; que a largo plazo pueden disminuir la DMO e incidir en el riesgo de fractura (Hazard ratio 1.5 para fractura no vertebral).¹ Por otra parte se debe destacar que una alimentación rica en frutas, legumbres, vegetales en combinación con lácteos, primera fuente alimentaria de calcio, aportan suficientes cantidades de magnesio y potasio que hacen un rol de buffer en el medio interno ante la sobrecarga ácida de los alimentos hiperprotéicos, lo que favorece un balance positivo de calcio con la formación de la denominada "ceniza alcalina", que mantiene la MO en todos los períodos de la vida.

Independientemente de lo mencionado, para obtener una absorción neta de 400 mg diarios de calcio se requiere ingerir por lo menos 800 mg considerando un transporte activo del 26% (adultos jóvenes) o de 1.200 mg considerando un transporte activo del 18% (adultos mayores).¹¹ Figura 1.

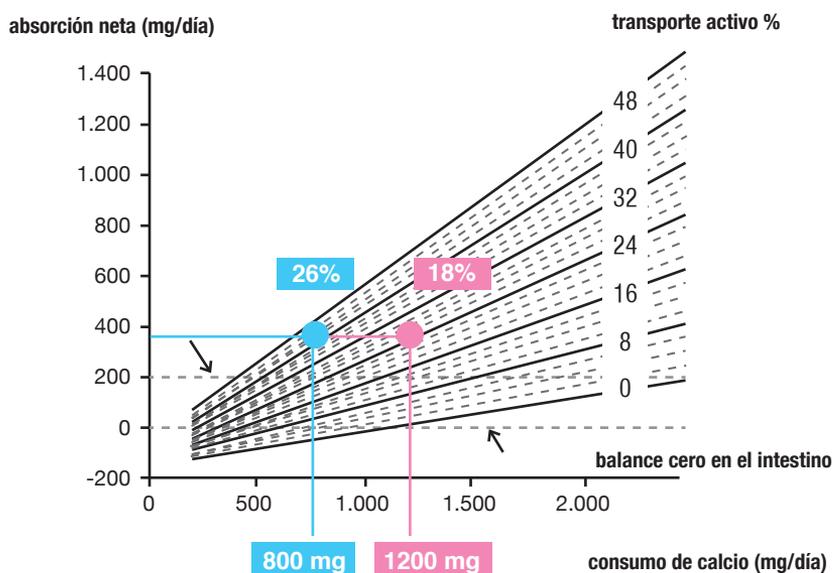


FIGURA 1: BALANCE METABÓLICO DE CALCIO Y MASA ÓSEA EN LA PERIMENOPAUSIA Y EN EL ADULTO MAYOR.⁷

Es un hecho conocido que desde la quinta década de la vida el balance extracelular de calcio del individuo tiende a ser negativo, lo que limita la acreción ósea de calcio y favorece la pérdida de MO.

Al respecto inciden la progresiva disminución de la bio-disponibilidad de calcio alimentario y endógeno conforme avanza la edad, tanto por disminución de la

absorción intestinal como por la baja exposición solar a la luz ultravioleta con limitados niveles de vitamina D, así como por un incremento de la eliminación urinaria del mineral, particularmente con la concomitante ingesta alimentaria con este efecto (ej. elevada ingesta de sodio, ácidos proteicos); todo lo mencionado favorece un estado de hiper-paratiroidismo secundario, que pueden llegar a presentar hasta un 30% de los individuos sobre los 65 años de edad,¹⁻³ con la consecuente mayor resorción ósea y pérdida de MO característica. (-42% a nivel vertebral y -58% en fémur entre la 8va y 9na década de vida).

A esta situación, en el sexo femenino se debe añadir que en la postmenopausia se asocia el déficit estrogénico, que también influye en la disminución de la absorción intestinal de calcio y la mayor eliminación urinaria, por lo que para este grupo poblacional una adecuada ingesta de calcio de aproximadamente 1.200 mg al día puede mantener un umbral de balance metabólico positivo y limitar la disminución de la MO y la DMO. Al respecto es significativo mencionar que en mujeres adultas la DMO de cadera es un -2 a -3% inferior, con el consumo de menos de una porción de lácteos por semana en su niñez y adolescencia.

Recomendaciones de la Ingesta alimentaria de calcio para la salud ósea

En cuanto a las fuentes alimentarias de calcio, básicamente corresponde a los lácteos, leche y sus derivados, recomendándose en porciones (1 porción o un vaso de leche= 250-300 mg) por día: 2-3 en la infancia, 3-4 en adolescentes, 2-4 en adultos, 3-4 durante el embarazo y lactancia para asegurar una adecuada masa ósea. Se debe considerar que la leche mismo, por su contenido de lactosa, permite una elevada biodisponibilidad del mineral, y que además del calcio orgánico, contiene proteínas y vitaminas que favorecen la absorción intestinal del calcio, y contiene otros minerales como el fósforo, magnesio y zinc que favorecen a la acreción ósea; lo que le diferencia de la sal de calcio inorgánico ingerido como suplemento.

También y debido a que la leche contiene un aporte importante de fósforo, favorece la asimilación de calcio con un efecto positivo en la MO,¹¹ de igual forma se debe resaltar el estudio revelador de Bonjour JP, et al. en 1997, en que la suplementación con leche en niñas aumentan los niveles sérico de IGF1, uno de los principales factores del crecimiento longitudinal óseo.²

Sin embargo y particularmente para la primera infancia se debe tomar en cuenta algunos inconvenientes relacionados al consumo excesivo de lácteos, principalmente leche de vaca, en los infantes en el primer año de vida, tanto por el déficit de ciertos nutrientes (ej. bajo contenido de hierro, ácidos grasos esenciales como ácido linoléico y de vitamina D); como su contenido de partículas inmunogénicas, principalmente proteicas asociadas a la alergia alimentaria, o que por predisposición genética pueden desarrollar la aparición de diabetes tipo I.¹² Independiente de lo mencionado y debido a que la ingesta de lácteos

a disminuido en la población general (ej. 50 a 75% como fuente alimentaria de calcio en Estados Unidos) o que la ingesta misma es crónicamente deficitaria (ej. 40% inferior a la recomendada en Brasil),¹³ se practica la fortificación con calcio de ciertos alimentos (ej. jugo de naranja, cereales, sardinas, leche de soya o leche en polvo) para asegurar un mayor consumo de calcio a nivel poblacional.

En general, el contenido de calcio es similar en un vaso de leche entera de vaca o de soya, o en $\frac{3}{4}$ de vaso de yogurt natural, o de jugo de naranja fortificado; incluso los productos lácteos denominados "light" de bajo contenido graso conservan significativamente el contenido de calcio (NHI), debiéndose resaltar que sin embargo la bio-disponibilidad es superior para el yogurt que para la leche, y los lácteos que para el pan blanco, frejoles, brócoli y espinaca.¹⁴ **Tabla 2.**

Leche de soya	1 vaso	370 mg
Yogurt bajo en grasa	1 vaso	310 mg
Leche con 2% de grasa	1 vaso	300 mg
Leche en polvo desgrasa	1/3 vaso	280 mg
Jugo de naranja fortificado	1/2 vaso	250 mg
Yogurt con fruta	1 vaso	225 mg
Pizza/macarrón con queso	1-2 porciones	220 mg
Queso suizo	1 onza	200 mg
Queso mozzarella	1 onza	180 mg
Sardinas pequeñas	4 pequeñas	180 mg
Helado bajo en grasa	1/2 vaso	150 mg
Queso americano	1 onza	125 mg
Garbanzo y granos	1/2 taza	80 mg

TABLA 2: CONTENIDO DE CALCIO ORGÁNICO DE LOS ALIMENTOS¹⁵

En la **Figura 2** se representa las equivalencias de medidas de ingesta de alimentos para 1.000 mg de calcio,¹⁶ para considerarlo en las recomendaciones de acuerdo al periodo de vida. **Tabla 3.**

En relación a la **Figura 2** y de la factibilidad de utilización en general de las fuentes lácteas como aporte de calcio, se debe mencionar además que su costo económico es bajo, considerando que en Europa se calculó que para una ingesta extra de 650 mg/día adicionales de calcio, tenía un costo de Euros por 1.000 Kcal de alimento de 20 (lácteos), 34 (frutas/verduras), 40 (carnes) y 68 (peces).¹⁷



FIGURA 2: CONTENIDO DE CALCIO DE 100 mg EN LOS ALIMENTOS¹⁶

Recién nacidos	200
Primera infancia	800
Segunda infancia (<10 años)	1.000
Adolescencia	1.300
Adulto joven (20-40 años)	1.000
Edad mediana (45-65 años)	1.200
Perimenopausia	1.200
Adulto mayor (> 65 años)	1.200
Embarazo/lactancia	1.500

TABLA 3: RECOMENDACIÓN RDA* DE INGESTA DE CALCIO mg/día (NIH 2011)^{18,19}
(CUBRE EL 97.5% DE REQUERIMIENTOS NORMALES)

También cabe mencionar la recomendación de ingerir alimentos o líquidos con alto contenido de calcio previo y durante la realización de actividad física intensa y/o de larga duración, considerando que el contenido de calcio en el sudor con una actividad física normal en 24 horas es de 65 mg, mientras que puede llegar a 100 mg de calcio en el sudor por hora de entrenamiento en atletas; hecho que al ser prolongado, repetitivo, frecuente y a largo plazo, determina la disminución de las concentraciones séricas de calcio, estimulando la secreción de PTH y consecuente mayor actividad osteoclástica, para en ultimo termino remover el calcio óseo, aumentado los niveles circulantes de calcio y así equilibrar el balance metabólico de este mineral.⁵

Es importante resaltar que en la infancia, adolescencia, adultos jóvenes y hasta los 30 a 50 años de edad ,la DMO es superior²⁰ con una ingesta diaria de 1.000 mg de calcio; sin embargo en la población adulta la retención ósea de calcio presenta una meseta en el balance metabólico positivo de calcio con una ingesta alimentaria diaria de 1.200 a 1.500 mg como fuente alimentaria o de 1.100 a 1.200 mg como suplementos de calcio, de tal forma que lo que no es retenido se elimina por las heces, la orina o el sudor.

Utilización de suplementos de calcio en la prevención de la osteoporosis

Las siguientes evidencias se pueden mencionar como importantes en la suplementación de calcio, es decir además de lo ingerido con la alimentación, como impacto benéfico en la salud osea y prevención de la osteoporosis:¹⁻³

- Funcional Metabólico: Los suplementos de calcio incrementan la absorción fraccional intestinal de este catión, aumentan un 10% las concentraciones séricas del calcio total, y suprimen en hasta un 50% la secreción de PTH,²¹ lo cual incide en un menor recambio óseo y favorece el mantenimiento de la masa ósea.
- Masa ósea infantojuvenil: La suplementación de 800-1.000 mg diarios de calcio en la alimentación incrementan en 2-5% la DMO de hueso largos, como radio, diáfisis de la tibia y en trocánter del fémur.²²
- Osteoporosis Postmenopáusica: En general la suplementación con calcio favorece una adecuada DMO con disminución del riesgo de fracturas, específicamente en mujeres post menopáusicas con la ingesta de 800 mg de citrato de calcio más ejercicio físico aeróbico y cardio-vascular por varios años incrementa la densidad ósea de 1 a 2% en el estudio BEST 2005 o con la ingesta de 1.000 mg de carbonato de calcio y 400UI de vitamina D en el estudio WHI 2006;mientras que en términos generales la suplementación de 1.200 mg diarios de Calcio se asocia a una disminución del riesgo de fractura osteoporótica (ej.RR 0.8 cadera), o de un 25% menos de la reincidencia de fracturas vertebrales.²³

- Efecto de las sales de calcio en las fracturas óseas: En general la suplementación con calcio asociado o no a vitamina D, puede reducir el RR de fractura ósea entre un 0.5-1.0.²⁴ Un meta-análisis ha podido demostrar que una dieta pobre en calcio puede estar asociado a un riesgo de fractura de 1.08 es decir un 8% de riesgo de sufrir una fractura, mientras que la suplementación de calcio disminuye este 8% de riesgo, con un riesgo relativo final de 1% con una ingesta extra diaria de 650 mg.²³

Por otra parte, con una cantidad estándar ingerida de 1.000 mg día por más de 10 años, la limitación en la presentación de fracturas es variable. Así, con el carbonato en adultos mayores y con el lactato en post menopáusicas se disminuye en un 30% la presentación de fracturas osteoporóticas vertebrales, con una NNT de 19 y 32 sujetos, respectivamente. Este efecto es superior asociado a la ingesta de 600-800 UI vitamina D, 45% menos en la presentación de fracturas osteoporóticas apendiculares en adultos mayores con el fosfato (1.200 mg día) o entre los 55 a 70 años con el citrato (500 mg día), con una NNT de 52 y 22, respectivamente.² Sin embargo, se debe tomar en cuenta el reporte de la Universidad de Aberdeen (2005) en 5.000 mujeres mayores de 70 años del Reino Unido que sufrieron una fractura ósea, la tasa de nuevas fracturas a 5 años se encontró similar con la suplementación de 1.000 mg de calcio más vitamina D, las dos, o placebo: 12.3%, 13.3%, 12.6%, 13.7 % respectivamente; es decir sin un beneficio neto para prevenir una segunda fractura.

- Importancia del calcio “elemental”: Aproximadamente un gramo de la sal carbonato o citrato aportan 400 o 200 mg de calcio, respectivamente; determinando una aprovechabilidad del 40 y 21%, respectivamente, y en la acreción ósea del calcio elemental. **Tabla 4.**

Carbonato de calcio	Es la forma más empleada y económica. Contiene 40% de Ca++ (200 mg de Ca++ en 500 mg), es bien absorbida y tolerada en la mayoría de las personas con la comida. Los antiácidos interfieren en su absorción. Al tener mayor concentración de Ca++ se requieren menor número de tabletas o comprimidos.
Citrato de calcio	Contiene 21% de Ca++, (105 mg de Ca en 500 mg) tiene biodisponibilidad similar al carbonato. Es mejor que el carbonato en pacientes con aclorhidria o tratados con antiácidos o inhibidores de bomba. Puede ser ingerido con o sin las comidas.
Lactato de calcio	Contiene 13% de Ca++ (65 mg de Ca++ en 500 mg).
Gluconato de calcio	Contiene 9% de Ca++ (45 mg de Ca++ en 500 mg).

TABLA 4: APORTE DE 500 mg DE CALCIO ELEMENTAL

Por otra parte, se debe puntualizar que las sales carbonato y citrato son las más utilizadas y que se han descrito diferencias en la aprovechabilidad entre las mismas en relación con la ingesta de los alimentos, por ejemplo mejor para la sal carbonato si se ingiera con una comida por la hiperacidez para su absorción y disolución en el estomago, mientras que se favorece con la sal citrato al ingerirla entre comidas,¹⁵ sin embargo, aunque en estudios farmacocinéticos se evidencia una similar bio-disponibilidad del mineral con las dos sales de calcio,⁷ en la práctica clínica se ha demostrado en un meta-análisis con 180 pacientes que la absorción del citrato de calcio fue superior en un 22% - 27% que la sal carbonato.²⁵

Al respecto, aunque la acloridia limita la absorción del calcio, puede ser administrado con buena absorbilidad el citrato de calcio así como en pacientes con gastritis atrófica y en los casos de cirugía bariátrica, mientras que el fosfato de calcio puede ser utilizado en los pacientes con intolerancia a al lactosa.²⁶

Efectos adversos

Básicamente los efectos gastrointestinales, estreñimiento, dispepsia e hiperacidez gástrica con la sal carbonato y con ingestas superiores a 2.000 mg al día, habiéndose reportado que el calcio estimula la secreción de gastrina y acidez del estómago, con rebote de hiperacidez con las sales de calcio y también un efecto variable con la presencia de estreñimiento. En estas condiciones, por la mayor solubilidad y no dependencia de un medio ácido para su absorción, la sal citrato es la indicada en pacientes con alteraciones gastrointestinales.¹⁵

La hipercalcemia y riesgo de uro/nefrolitiasis (calculos de oxalato o fosfato cálcico), se considera una posibilidad con la ingesta diaria superior a 2-3 mg/Kg de peso corporal o en mg/día > 2.200 en hombres y 1.400 en mujeres, o en adultos con predisposición genética con ingesta < 1.500 mg/día por hiperabsorción intestinal y mayor eliminación urinaria. Situación también establecida con la mayor eliminación de calcio urinario (superior a 250-300 mg/24 horas), con la ingesta concomitante y excesiva de sodio y proteínas, y con el uso de diuréticos no tiazídicos (de asa). En general, la frecuencia es baja, ej. Hazard ratio 1,1 en el estudio WHI, de tal forma que con ingesta de hasta de 850 mg/día de calcio ha nivel poblacional la presencia de riesgo nefrolitiasis es mínima, aunque se considera segura una ingesta de hasta 2.500 mg/día.⁸

En relación a la influencia alimentaria, los oxalatos (espinaca) y fitatos (cereales) ingeridos concomitante con los suplementos de calcio puede reducir su absorción por complejos no absorbibles, principalmente de oxalato, disminuyendo la probabilidad de formación de cálculos de calcio/oxalato, que son las mas frecuentes a nivel renal.^{8,27} Mientras que la ingesta concomitante de calcio con azúcares como oligosacáridos (ej. fructuosa) o con grasas (ej. ácidos grasos de cadena corta), mejoran la solubilidad del mineral; en los dos casos favorecen la absorción y disminuyen la excreción urinaria de calcio.⁸

Por otra parte la ingesta de calcio con las comidas disminuye la probabilidad de formación de cálculos de cristales de oxalato de calcio. En caso necesario el citrato de calcio puede ser administrado en caso de litiasis renal persistente, debido a una menor incidencia de cristalización renal de esta sal de calcio.²⁶

En todo caso se ha establecido que la ingesta máxima de calcio segura para evitar hipercalcemia en niños y adultos es de 2.500 mg al día,⁸ según el reporte de la Food and Nutrition Board of Medicine de los Estados Unidos. (1997).

Suplementos de Calcio y Riesgo Cardiovascular

Desde los reportes de Bolland MJ,^{28,29} tanto del estudio randomizado (2008) de suplementación de sal de calcio en mujeres de edad avanzada y del meta-análisis (2010) incluyendo estudios con "End Point" para evaluar DMO, fracturas, hipertensión arterial, neoplasia colon-rectal; que se demostró una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, básicamente infarto de miocardio: RR de 1.49²⁸ y Hazard Ratio 1.31,²⁹ ha llamado la atención para la prescripción médica de los suplementos de calcio.

Sin embargo los expertos e investigadores en múltiples estudios epidemiológicos y de sociedades científicas relacionadas, han considerado prematuro categorizar una relación directa de causalidad como para recomendar la suspensión de la ingesta de suplementos de calcio,³⁰⁻³² particularmente en las personas de edad avanzada o de recomendar la práctica de limitar la prescripción médica a máximo 500 mg diario en adultos jóvenes (menores de 50 años); aunque se sugiere la posibilidad de la no utilización de suplementos de calcio en los pacientes afectados de osteoporosis que se encuentran en uso de fármacos específicos.³⁰⁻³²

Al respecto, y con otra sal de calcio se menciona los resultados del estudio WHI (Women's Health Initiative),^{32,33} que no encontró un significativo incremento de infarto de miocardio asociado a la ingesta de calcio (Hazard ratio 1,1). De igual forma algunas consideraciones específicas todavía no han sido definidas con la aparición de eventos cardiovasculares, por ej. la edad y sexo, que se ha observado una menor probabilidad en mujeres post menopáusicas recientes que en mujeres de edad avanzada, o el tipo de sal de calcio utilizada,³² considerando la mayor solubilidad del citrato utilizada en el estudio de Bolland MJ²⁸ que el carbonato utilizada en el estudio WHI, o por las dosis ingeridas a largo plazo (500 mg o 1 g diario de suplementación), o la interrelación de menor probabilidad con el concomitante consumo de vitamina D que la sal de calcio exclusivamente.

Además de la falta de evidencia de probables alteraciones cardíacas previas y/o de factores de riesgo cardiovascular a nivel individual en las poblaciones analizadas,³⁰ debe considerarse por ejemplo la presencia en los individuos de calcificaciones cardiovasculares, un desorden heterogéneo con múltiples

mecanismos de insulto vascular para su iniciación y progresión y que es una consecuencia común por la edad avanzada; u otras alteraciones como dislipidemia, diabetes mellitus, HTA, insuficiencia renal crónica, anormalidad valvular cardiaca, afecciones inflamatorias e infecciosas, etc.³⁴ y que además puede ser regulada por hormonas osteotróficas, proteínas morfogénicas óseas y células osteoprogenitoras, para en conjunto modular la activación/inhibición de la mineralización tisular.³⁰

De igual forma se debe mencionar resultados de estudios epidemiológicos acerca del probable efecto benéfico de protección cardiovascular que tendría la ingesta suplementaria de calcio,^{30,32} disminución de la colesterolemia con incremento del consciente HDL/LDL (> 20% en mujeres post menopáusicas), disminución de la presión arterial (diastólica:-0,15 mmHg por 100 mg de calcio ingerido),⁸ e incluso con la pérdida de peso. Al respecto la cantidad de calcio ingerido puede explicar hasta un 10% la variabilidad del peso corporal, considerando el efecto estimulador de la lipólisis, termogénesis y excreción fecal de ácidos grasos, así como por el efecto inhibitorio en la lipogénesis.⁸

En este contexto se debe precisar que el IOM (Institute of medicine de la RDA) ha manifestado que, por la no evidencia definitiva sobre la relación de la ingesta suplementaria de calcio con los eventos cardio-vasculares, la población general puede continuar ingiriendo la cantidad de calcio recomendada de acuerdo a la edad, sexo y periodo de vida, particularmente de las fuentes alimentarias y suplementos que no exceda los requerimientos RDA,²⁵ que han sido calculados en individuos "normales y sanos" y no para realizar prevención o tratamiento de la osteoporosis,³² los que en adultos corresponde a una cantidad adecuada y segura entre 1.000-1.500 mg/día según la National Osteoporosis Foundation (NOF-2013) y, una cantidad tolerable en el límite superior entre 2000-2500 mg/día (según el reporte de la RDA 2010).³²

Por otra parte aunque algunas sociedades científicas consideran que es posible no emplear suplementos de calcio en las pacientes afectas de osteoporosis que usan fármacos específicos, en función de una determinación previa del mineral en sangre; muchos pacientes suelen requerir suplementación y por ello es una medida frecuentemente recomendada. De tal manera que la sugerencia de utilizar suplementos de calcio en cantidades bajas (ej. 500 mg/día) en la prevención de la osteoporosis en adultos, no tendría efecto benéfico óseo, considerando que la acreción ósea del mineral se favorece desde un balance metabólico neutro a positivo, con ingesta alimentaria de 600-800 mg/día en varones o 800-1.200 mg/día en mujeres post menopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becharch L. Adquisición de hueso y masa ósea pico. Atlas de endocrinología tomo I: Osteoporosis. Koreman SG, Marcus RD, ed. AP Americana de publicaciones S.A. B. Aires 2001:13-27
2. Ringe JD. Pathophysiology of PMP osteoporosis. Atlas of postmenopausal osteoporosis. Rizzoli R, ed Current Med Group, London 2005, 2d. ed.:1-24
3. de la Torre W. El calcio y la osteoporosis. Codigraf, Quito 1998:1-79
4. Linden C, Ahlborg HG, Besjakob J, et al. A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two years data from the pediatric osteoporosis prevention-POPstudy. J Bone Miner Res 2006; 21:829-35
5. Lancha AH. Metabolismo do calcio, exercício e saúde óssea. Boletim Nestle Brasil 2011:7-9
6. Overview: Milk is white and pure and good-or is it? Progress in Osteoporosis 2005;6:99-105
7. Heaney RP, Dowell S, Bierman T, et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. J Amer Coll Nutrition 2001; 20:239-246
8. Martini L. A Funcoes plenamente reconhecidas de nutrientes. Calcio. ILSI Brasil julio 2008 vol 1:3-18
9. Cozzolino SM. Entenda o acao do calcio, vitamina D e exercicio na saude ossea. Boletim Nestle Brasil 2011:2-4
10. Coxam V. Quanto e quando?. IOF-ECCEO Simposiu: Nutricion en la prevencion d e la osteoporis: valor y costo. Bordeaux 2012. Proceedings 4-5
11. Heaney R. Reseachers describe calcium and phosphorus co-dependence in bone development at osteoporosis symposium. <http://www.newswise.com/article> 2002
12. Physicians Committee for Responsible Medicine, HTTP hotmail MSN.com 2006
13. Cozzolino DMF. Deficiencias de minerais, Estudo Brazos. Estud Av 2007; 21 (60):119-126
14. Rizzoli R. Como melhorar a a desao ao tratament? Nutricao na prevencao da osteoporose valor e custo. IOF-ECCEO12 Bordeaux 2012. Proceedings 6-7
15. Hurley DL. Calcium: friend or foe. Power Magazine 2011;4(2): 16-18
16. Boletim Nestlé, Brazil 2012
17. Cooper C. Custo vs. Beneficio: vale apena? Nutricao na prevencao da osteoporose valor e custo. IOF-ECCEO12 Bordeaux 2012. Proceedings 8-10
18. Institute of Medicine. Food and Nutrition board. Dietary References Intakes for calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamina D, and Fluoride. National Academy Press. Washington, DC, 2010
19. Institute of medicine: DRIs. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D national academic press, Washington 2011
20. Kalkwart H, Khoury J, Lanphear B. Milk intake during childhood and adolescence , adult bone density and osteoporotic fractures in US women . Am J clin Nutr 2003; 77: 257-67
21. Deroisy R, Zartarian M, Meurmans L, et al. Acute changes in serum calcium and parathyroid hormone circulating levels induced by the oral intake of five currently available calcium salts in healthy male volunteers. Clin Rheumatol 1997; 16:242-53
22. Wang MCH. Diet in midpuberty and sedentary activity in prepuberty predict peak bone mass. Am J Clin Nutr 2003; 77:495-503
23. Cooper C. Custo vs. Beneficio: vale a pena? Nutricao na prevencao da osteoporose valor e custo. IOF-ECCEO12 Bordeaux 2012. Proceedings 8-10
24. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007 ;370(9588):657-66
25. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huel B, et al. Meta analysis of calcium: Bioavailability: A comparison of calcium citrate with calcium carbonate. Am J Therap 1999;6(6):313-22
26. Szejnfeld VL. Osteoporse pos menopausa. Moreira C et al. Reumatologia Essencial Brasil 2009: 259-67
27. Whiting SJ, Wood RJ. Adverse effects of high calcium diets in humans. Nutr Rev 1997;55 (1):1-9
28. Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. BMJ 2008
29. Bolland MJ. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010;341:c3691
30. Nainggolam L, Nghiem HT. Calcium supplements increase vascular events? www.medscape.com (enero 2008)
31. Ben-hur Albergaria. Suplementacao de calico na atualidade: visao do ginecologista. Osteo News 2012; 4(13): 16-17
32. Morgan SL. Calcium and vitamin D controversies. 19th Ann Meet and position development conference of ISCD, Tampa/USA 2013
33. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium vit D supplements and cardio-vascular events circulation 2007; 115: 846-54
34. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;286:E686-E696

CAPÍTULO 12

IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN LA OSTEOPOROSIS

Dr. Luis Francisco Cordero



INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son un conjunto de moléculas orgánicas, imprescindibles para diversos procesos bioquímicos vitales para el organismo y el mantenimiento de la homeostasis.¹ A pesar de tener una denominación común, estos compuestos difieren sustancialmente en lo que refiere a su estructura, propiedades químicas, así como funciones que cumplen en diversos tejidos. Son similares, por otro lado, en que todas son micronutrientes fundamentales que deben ser consumidas, esto es, son esenciales.² Excepción a esta regla la constituye la Vitamina D, que puede además ser sintetizada en el organismo.³

Su función específica radica en el balance de las concentraciones plasmáticas de calcio,¹ hecho que influyó la denominación científica de su forma activa (Calcitriol), pero hay evidencia de que el receptor de Vitamina D se encuentra presente en todas las células nucleadas, llegando a ser tal su relevancia que se estima que hasta un 3% de todo nuestro genoma tiene su expresión bajo el control de este compuesto.⁴ Este hecho es el que subyace a las relaciones que se han explorado con su deficiencia y cuyas patologías asociadas van considerablemente más allá del metabolismo de este catión.

FUENTES Y METABOLISMO

Se puede encontrar distintas formas de Vitamina D o Calciferol en la dieta. Así, varios alimentos fortificados, como lácteos y cereales, son rutinariamente enriquecidos con Colecalciferol (D3) o Ergocalciferol (D2), esteroides con similares propiedades que se originan de fuentes animales o vegetales, respectivamente.³ Adicionalmente, el aceite de hígado de bacalao y otros pescados con alto contenido de grasa son fuentes importantes, aunque algunos poseen también cantidades importantes de Vitamina A, y por ello son fuentes menos relevantes de vitamina D. Por otra parte, la conversión a partir del Colesterol en los queratinocitos es otra fuente importante de la Vitamina, que ocurre en función del tiempo y cantidad de radiación ultravioleta que estos reciben.^{3,5}

En el caso de haber sido ingerido, el Calciferol incorporado en micelios, se absorbe en el intestino delgado junto con otros lípidos, que al asociarse a proteínas transportadoras constituyen quilomicrones, responsables de su transporte inicial al hígado, donde sufre su primer proceso de hidroxilación en la posición 25 dando lugar a la 25-hidroxivitamina D, el principal metabolito circulante. A partir de entonces se denomina Calcidiol, y luego de ello va hacia las células tubulares del riñón, donde es nuevamente hidroxilado, ya sea en la posición 24 o 1, produciéndose respectivamente un compuesto inactivo o 24R-25 dihidroxicalciterol y 1,25 dihidroxicalciterol o Calcitriol, el compuesto de mayor actividad biológica de la clase.^{5,6} **Figura1.**

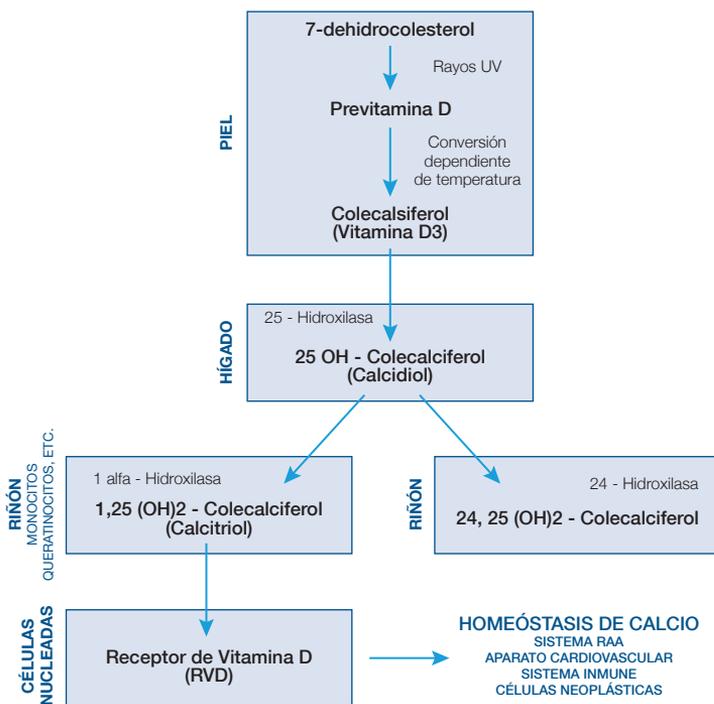


FIGURA 1: BIOSÍNTESIS DE LA VITAMINA D.

Por otra parte, en lo que respecta al Colecalciferol sintetizado en la piel, este se une a las proteínas fijadoras de Vitamina D, o PFD, responsables del transporte de todos los compuestos de la clase, que lo llevan hacia los órganos mencionados para completar su proceso biosintético.³

Si bien se ha caracterizado a las mitocondrias de células tubulares renales como las activadoras finales de la Vitamina D, se ha descubierto que muchas otras células tienen la capacidad de expresar las enzimas implicadas en estos procesos, particularmente la 1-alfa-hidroxilasa, que permiten que la génesis de Calcitriol se dé localmente, y actúe de manera autócrina o parácrina.⁴ Entre ellas podemos contar a las células del Sistema Mononuclear Fagocítico (monocitos, macrófagos, etc.), a los propios queratinocitos, entre otras.

Esto va en correlación con lo previamente expuesto sobre la diversidad de funciones que se le atribuyen al sistema controlado por la Vitamina D, y que justifica la evidencia de asociaciones encontradas con múltiples entidades clínicas extraesqueléticas en cuanto a riesgo cardiovascular,^{7,15} enfermedades infecciosas,¹⁶⁻¹⁹ autoinmunes,²⁰⁻²³ metabólicas,²⁴⁻²⁶ neoplásicas,²⁷⁻²⁹ y función muscular,^{1,4,30-33} evidencia que claramente trasciende su función reguladora de la homeostasis del calcio. Sin embargo, esta última es sin duda la más relevante, y que más evidencia científica concluyente ha producido.

El hecho de su estrecha relación con los niveles de calcio (y fósforo), la vincula indudablemente con otros sistemas hormonales que intervienen en las concentraciones plasmáticas de estos iones, concretamente la Hormona Paratiroidea (PTH) y la Calcitonina. La más directamente relacionada es la PTH, puesto que en situaciones de hipocalcemia u otras que estimulen su secreción, ella incrementa la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal, con lo que la formación de Calcitriol se acelera, y este último lleva a recuperar el déficit de calcio, a través del aumento de la absorción intestinal del ión.^{1,3,6} La enzima mencionada también se regula por las concentraciones del Factor de Crecimiento derivado de Fibroblastos 23 (FGF23), que inhibe su expresión, mientras incrementa la de 24 hidroxilasa, por lo que disminuye la génesis de Vitamina activa, y promueve su degradación. A su vez, el Calcitriol estimula tanto la producción de FGF23 como la actividad de la 24 hidroxilasa, estableciendo una forma de retroalimentación negativa del sistema hormonal.⁶

DEFICIENCIA Y EXCESO

En general, cuando se presenta deficiencia de Vitamina D, esto responde a una inadecuada disponibilidad de sus sustratos, o formas precursoras de la Vitamina activa.³³ En este sentido, se puede presentar deficiencia por una disminución en la fotoisomerización que constituye uno de los primeros pasos para su biosíntesis en la piel; esto es especialmente importante durante los meses de invierno en las latitudes extremas,^{33,34} pero también se puede producir en latitudes más próximas a la línea equinoccial, sobre todo cuando la persona en cuestión no pasa suficiente tiempo expuesta a la radiación solar, así como con el empleo de cremas o lociones bloqueadoras de los rayos UV.^{60,33}

También se puede presentar deficiencia por una inadecuada ingesta en la dieta de alimentos que naturalmente contengan la Vitamina, o que hayan sido fortificados con la misma. Evidentemente, la combinación de una pobre exposición solar junto con un subóptimo aporte dietario se potencian para producir su déficit. Por otro lado, es posible que el aporte en la ingesta sea adecuado, pero que no sea viable su asimilación.³³ Al tratarse de un micronutriente liposoluble, cualquier alteración del tubo digestivo que condicione una menor absorción de las grasas va a disminuir su biodisponibilidad.^{36,37} Se puede presentar clínica similar en pacientes con capacidad conservada para ingerir o producir endógenamente Colecalciferol, pero que no logran completar su proceso de activación, ya sea por una alteración de la hidroxilación en posición 25 (por alteraciones de la función hepática), o en la posición 1 (en pacientes nefrópatas).³⁸⁻⁴¹ Finalmente, se han descrito casos en los que se forma el compuesto activo, pero existe resistencia periférica a su acción.^{42,43}

En lo que concierne a su exceso, las dosis suprafisiológicas de la Vitamina pueden agudamente producir hipercalcemia, que cursa con debilidad muscular, confusión, anorexia y vómito; mientras que la intoxicación crónica conlleva

desmineralización ósea, con aumento del riesgo de fracturas.³ Cabe mencionar que no es posible llegar a dosis tóxicas por exposición solar extensa, dado que por un lado esta situación incrementa la cantidad de melanina, que bloquea la penetración de radiación UV, y por otro el Colecalciferol se puede convertir a este nivel en metabolitos sin actividad biológica, como transvitamina D, suprasterol, lumisterol y taquisterol.⁶ Así, las intoxicaciones tienen siempre su origen en un aporte desmedido del compuesto, ya sea por vía oral o parenteral.

EDAD	RECOMENDACIÓN DIARIA (NOF)	RECOMENDACIÓN DIARIA (IOM)
1 - 50 años	400 - 800 UI	600 UI
50 - 70 años	800 - 1000 UI	600 UI
> 70 años	800 - 1000 UI	800 UI

TABLA 1: RECOMENDACIONES DE INGESTA DIARIA DE VITAMINA D.^{44,48}

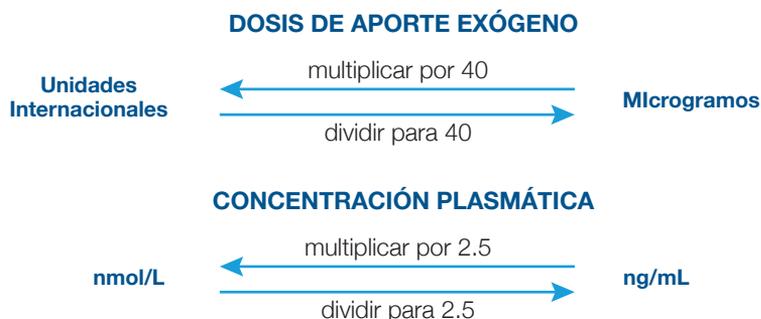


TABLA 2: CONVERSIONES ENTRE DOS UNIDADES UTILIZADAS PARA CUANTIFICAR EL APORTE EXÓGENO; Y DOS EMPLEADAS PARA VALORAR SU CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA.

REQUERIMIENTOS Y APORTE EXÓGENO

El aporte sugerido de Vitamina D se basa en los beneficios obtenidos de su acción sobre diversos aparatos y sistemas. Dado que la evidencia a favor de la salud esquelética es la más consistente en estudios randomizados y metaanálisis, las recomendaciones tienden a reflejar las dosis que los ensayos han encontrado como óptimas para el mantenimiento de la mineralización ósea. Si bien se investiga mucho sobre los beneficios extraesqueléticos de la Vitamina, las organizaciones internacionales no suelen modificar estas recomendaciones en función de aquellos, en espera de evidencia más sólida.

El Instituto de Medicina (IOM) en su reporte del 2010, comisionado y financiado por los gobiernos de Estados Unidos y Canadá, recomienda que el aporte diario óptimo es el que logra mantener una concentración plasmática de Calcidiol (25-OH Colecalciferol) superior a 20 ng/mL, y para esto aquellos pacientes entre 1 y 70 años deben recibir 600 UI por día; esta recomendación aplica a ambos géneros, e incluye a pacientes embarazadas o que se encuentran en período de lactancia.⁴⁴ A partir de los 71 años, se debe incrementar la ingesta a 800 UI diarias, dada la menor exposición solar y capacidad biosintética de la piel de los adultos mayores. En el mismo reporte, el IOM describe como dosis máxima recomendable 4000 UI diarias.

Por otro lado, la Sociedad Endocrinológica Norteamericana en su Guía de Práctica Clínica para la Evaluación, Tratamiento y Prevención de la Deficiencia de Vitamina D,⁴⁵ publicada en el 2011 también define como deficiencia a aquella que se evidencia por tener niveles séricos bajo 20 ng/mL, pero sugiere que la suplementación tiene que estar dirigida a mantenerlos por encima de 30 ng/mL; para este efecto, consideran idénticas dosis por edad al reporte del IOM, pero aclaran que las mismas pueden ser insuficientes para proveer los beneficios extraesqueléticos potenciales del nutriente. Añaden que los pacientes obesos o aquellos que reciben drogas que puedan interferir con el metabolismo de la Vitamina, como ciertos anticonvulsivantes, antifúngicos o antirretrovirales, deberían recibir una suplementación hasta tres veces mayor a la población general. Finalmente, en base a la evidencia actual, sugieren que la única indicación para beneficio extraesquelético de la suplementación con Calciferol es la prevención de caídas.

Esta misma Sociedad, en su Guía de Práctica Clínica para la Evaluación y Manejo de la Osteoporosis en Hombres,⁴⁶ del 2012, establece que tener menos de 30 ng/mL de Calcidiol sérico se considera como anormalmente bajo, y que la suplementación tiene que estar dirigida a mantener un nivel superior a este corte. Por su parte, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en su Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoporosis Postmenopáusica,⁴⁷ publicada en el 2010, establece que el límite inferior para la concentración sérica de Vitamina D oscila entre 30 y 32 ng/mL; en el mismo trabajo describen las dosis sugeridas de la Fundación Nacional para la Osteoporosis (NOF), que recomiendan entre 800 y 1000 UI diarias para adultos mayores a 50 años de edad, y reconocen que hay expertos que consideran óptimas dosis mayores a este rango, sin superar las 4000 UI por día. Esta Fundación, la NOF, ha publicado la Guía Clínica más reciente para la Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis,⁴⁸ en el 2013. En ella, recalca la vital importancia de la Vitamina D para asegurar una adecuada absorción del calcio, así como salud ósea, desempeño muscular, balance y prevención de caídas; además reafirma las dosis antedichas, aunque menciona también las sugeridas por el IOM.

A pesar de las recomendaciones expuestas, hay quienes consideran que las mujeres embarazadas o que están en período de lactancia deben recibir un

aporte superior a las 600 UI diarias,⁴⁹ de igual manera los lactantes que se alimentan exclusivamente de leche materna, por el bajo contenido de Vitamina D presente en la misma.⁵⁰ En cuanto a su administración exógena, existe una parte de la población (con una suficiente exposición solar y/o adecuada ingesta de la Vitamina) que no suele requerir suplementación en la dieta, pero otros sujetos tienden a presentar cuadros de deficiencia en caso de no recibirla. A este último grupo pertenecen los adultos mayores, aquellos con obesidad, de piel oscura, o que se encuentran hospitalizados, particularmente si la hospitalización es prolongada o se encuentran institucionalizados.

En estudios epidemiológicos sobre el déficit de este nutriente liposoluble, no todos los reportes han considerado un mismo punto de corte en el valor sérico de Calcidiol, pero se estima que se trata de un problema frecuente y que cada vez es más prevalente. En este sentido, la encuesta NHANES norteamericana del 2004 evidenció que más del 70% de la población adulta presentaba valores inferiores a 32 ng/mL, mientras que la del 2006 reportó que el 41.6% de los participantes tenían valores inferiores a 20 ng/mL; estas mismas encuestas demostraron una disminución de los valores promedio de 25-OH Colecalciferol de 30 a 24 ng/mL entre 1988 y 2004, cifras que descendieron a 19.9 ng/mL para el 2006.⁵¹

No todos los casos requieren determinar las concentraciones séricas de la Vitamina, pero en aquellas poblaciones con un riesgo incrementado, en las que se estima que la dosis es insuficiente, o en quienes se sospecha resistencia a la misma, se lo puede hacer para optimizar los requerimientos individuales; debiendo tener en cuenta que la suplementación tiene un mayor impacto sobre quienes tienen valores más disminuidos.⁵¹

Aunque existen protocolos en los que se prescriben dosis altas a intervalos semanales mensuales o incluso anuales,⁵² todos efectivos en lo que respecta a elevar los valores séricos, también hay estudios que demuestran que este tipo de dosificación puede ser perjudicial si el incremento supera el dintel de los 40 o 50 ng/mL. Esto se ha visto más en el caso de la suplementación anual, y se ha relacionado con un riesgo incrementado de fractura.⁵³ En los casos que requieran suplementación pero se conozca, o presuma, que el Colecalciferol no va a completar su vía sintética (como en la insuficiencia hepática o renal), es posible administrar la forma activada del compuesto, i.e. Calcitriol, tomando en cuenta que tiene una vida media más corta, y que puede producir hipercalcemia sintomática con mayor facilidad que la Vitamina D3 o D2.⁵¹

SALUD ÓSEA

La gran mayoría del calcio está presente en el hueso en forma de sales como la hidroxapatita,^{1,2,5} que brinda la fuerza a la matriz inorgánica del mismo, no obstante, el catión es importante también para otros procesos, por lo que la

calcemia se encuentra estrechamente regulada por los sistemas mencionados previamente.^{1,2} Esto puede llevar a la desmineralización ósea en el caso de que las cifras séricas de calcio se encuentren crónicamente por debajo de los límites tolerables. Por ello es imprescindible que el balance de calcio sea positivo, para evitar que el hueso pierda su fuerza en pos de mantener la calcemia. Para el efecto, se estima que una mujer pre menopáusica debe consumir 1000 mg del mineral por día, requerimiento que asciende a 1500 mg en la post menopausia.⁵⁴

Si bien el catión es el principal elemento que se regula, es imprescindible que el principal cofactor para su absorción intestinal, la Vitamina D, también se mantenga en rangos normales.^{1,5} Esto se hace más evidente cuando se recuerda la retroalimentación negativa de la misma sobre la PTH, y el efecto deletéreo sobre la composición ósea que tiene esta última cuando persiste crónicamente elevada. En este sentido, estudios observacionales y experimentales han demostrado correlación entre niveles bajos de Calcidiol sérico y densidad mineral ósea,^{55,56} que en algunos se traducen en un riesgo incrementado de fracturas.⁵⁹⁻⁶¹ Aunque no todos los ensayos han demostrado una clara asociación entre la suplementación de calcio y Vitamina D y el menor riesgo de fracturas, análisis de los subgrupos más adherentes al régimen si han evidenciado una reducción del mismo.⁶² También se ha evidenciado una menor incidencia de fracturas, estadísticamente significativa, cuando se toma en cuenta el aporte total de Vitamina D, y no exclusivamente aquel que deriva del uso de suplementos dietéticos;⁶³ esta reducción además se manifiesta como un fenómeno dosis dependiente.

Es imprescindible puntualizar que la Vitamina D junto con el calcio, a más de incidir positivamente de forma directa en la salud ósea, son un acompañante imprescindible de otras terapias farmacológicas para la osteopenia y osteoporosis. Por ejemplo, se ha determinado que los Bifosfonatos deben ser administrados conjuntamente con calcio y Vitamina D, dada la frecuencia con que las pacientes osteoporóticas reciben un aporte insuficiente y presentan deficiencias subclínicas de los mismos; además, la hipocalcemia que puede resultar del uso de medicamentos como el Ácido Ibandrónico, Alendronato, Risedronato, Ácido Zoledrónico, es más frecuente y puede tornarse sintomática en casos de deficiencia ya sea del catión o la Vitamina.⁶⁴

SALUD EXTRAESQUELÉTICA

Como se mencionó anteriormente, la Vitamina D y su receptor (RVD) no solo se ocupan de la homeostasis del calcio, si bien esta función es la que más evidencia ha contribuido. Efectivamente, se estima que aunque el papel del riñón a la formación del compuesto activo es muy importante, la evidencia de que múltiples tejidos extrarrenales tienen la capacidad de expresar 1-alfa hidroxilasa, y así regular la concentración local de Calcitriol, no deja de despertar hipótesis sobre otros roles regulatorios del mismo.

Uno de los temas más investigados es la relación de la Vitamina D con el desarrollo de neoplasias. Se conoce sobre la capacidad antiproliferativa de la misma, y se ha asociado su deficiencia con el desarrollo de lesiones premalignas o malignas.²⁷ El cáncer más fuertemente asociado parece ser el colorrectal;^{28,29} un estudio determinó una relación inversa en la que el riesgo del mismo disminuía en un 6% por cada 4 ng/mL que se elevaba el valor de Calcidiol sérico. Por otra parte, parece haber un incremento del riesgo de otros tumores cuando se mantiene niveles persistentemente elevados (sobre 40 ng/mL) de la Vitamina.

En lo referente a salud cardiovascular, se ha encontrado una relación inversa entre los valores de presión sanguínea (por consiguiente, de tensión arterial) y los niveles de 25-OH Colecalciferol sérico.¹¹ En ratones con resistencia a la acción de la Vitamina se ha demostrado que ella regula al sistema Renina Angiotensina Aldosterona, ya que presentan hipertensión hiperreninémica con hipertrofia cardíaca.⁷ Por otra parte, la evidencia sobre el beneficio de suplementar con el micronutriente a pacientes hipertensos es inconsistente. Hay también estudios en los que se vincula a la deficiencia de Vitamina D con insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, y riesgo de eventos cardiovasculares en general.^{13,14} Además, se ha visto que las células endoteliales y musculares lisas vasculares presentan una respuesta antitrombogénica tras exponerse al Colecalciferol,¹¹ y se ha vinculado su déficit al desarrollo de otras patologías que son factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus,²¹⁻²⁴ aunque nuevamente, no todos los estudios confirman estos hallazgos.

En lo que atañe al sistema inmune, la Vitamina D funciona como un activador de la respuesta no adaptativa, incrementando la actividad bactericida de las células del sistema mononuclear fagocítico;¹⁷ mientras que actúa como un inmunomodulador de la respuesta adaptativa o específica.²³ Se cuenta con estudios observacionales de gran escala que asocian su deficiencia con el incremento de la prevalencia de diversas enfermedades autoinmunes, entre las cuales están el Lupus Eritematoso Sistémico, la Esclerosis Múltiple, la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, entre otras.²⁰⁻²³ Se ha postulado la hipótesis de que la mayor frecuencia de infecciones virales observadas en los meses de invierno podría tener relación con la menor exposición solar, y consecuentemente, con la disminución en la síntesis endógena de Colecalciferol.

Por último, varios ensayos clínicos,^{65,66} aunque no todos, han demostrado una asociación entre la mortalidad en general y los niveles de Vitamina D sérica; encontrándose mayor riesgo en aquellos individuos que presentan niveles por encima o debajo de los recomendados.

A pesar de que hay amplia evidencia de asociación con morbilidad y mortalidad de diversas etiologías, el hecho de encontrar evidencia inconsistente en algunos casos, o de que no se hayan realizado estudios prospectivos específicamente diseñados para el efecto, han llevado a que las recomendaciones de ingesta

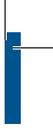
diaria de Colecalciferol se establezcan en función de las que derivan de los estudios sobre prevención de desmineralización ósea y fracturas,⁴⁴⁻⁴⁸ pero la plausibilidad biológica de beneficio en las patologías discutidas han llevado a la ampliación de las líneas de investigación en su torno, y en algún tiempo podremos comprobar (o descartar, según sea el caso) beneficios innovadores de este conocido, pero insuficientemente explorado sistema hormonal de la Vitamina D y su receptor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. Décimo primera edición. Elsevier Saunders. 2006
2. Silbernagl S, Despopoulos A. Color Atlas of Physiology. Sexta edición. Thieme. 2009
3. Pazirandeh S, Burns D, Overview of vitamin D. UpToDate. Wolters Kluwer Health. 2013
4. Bouillon R. Vitamin D and extraskeletal health. UpToDate. Wolters Kluwer Health. 2013
5. Holick M. Vitamin D Deficiency. N Eng J Med. 2007; 357:266-81
6. Agus Z. Metabolism of vitamin D. UpToDate. Wolters Kluwer Health. 2013
7. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L. Vit. D and human health: lessons from vit. D receptor null mice. End Rev 2008; 29:726
8. Muscogiuri G, Sorice G. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. Elsevier. 2011
9. Thomas N, Hartaigh B. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular mortality in subjects with the metabolic syndrome. The LURIC Study. Diabetes Care 2012;35:1158-64
10. Li YC, Kong J, Wei M. 1,25-Dihydroxyvit. D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J. Clin Invest 2002; 110:229
11. Bouillon R, Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. Am J Hypertens 2009; 22:816
12. Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. Am J Hypertens 2009; 22:867
13. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin d and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5:819
14. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol 2008; 102:1540
15. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 2009; 205:255
16. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Endocrinology, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.1089.
17. Liu PT, Stenger S, Li H. Toll-like receptor triggering of a vit. D-mediated human antimicrobial response. Science 2006; 311:1770
18. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol 2008; 37:113
19. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2012; 156:105
20. Kamen DL, Cooper GS, Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2006;5(2):1147
21. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2008; 93:512
22. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia 2005; 48:1247.
23. Ponsoy AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology 2002; 181:182-71
24. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvit. D and PTH with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES 2003-6. Diab Care 2010; 33:344
25. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. Postgrad Med J 2010; 86:18
26. Kositsawat J., Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2010; 33:1236
27. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. Am J Clin Nutr 2004; 80:1721S

28. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1502
29. Jenab M, Bueno de Mesquita HB, Ferrari P, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340:b5500
30. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW. The Roles of Vit. D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metab. *Endocr Rev* 2012;8:12-18
31. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:752
32. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study Amsterdam-LASA. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The LASA. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5766
33. Agus Z Drezner, M. Causes of vitamin D deficiency and resistance. UpToDate. Wolters Kluwer Health. 2013
34. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:373
35. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112:659
36. Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. A survey of vit. D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med* 1984; 53:119
37. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1013
38. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med* 1983; 98:662
39. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27:1073
40. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31
41. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE. Free and total 1,25-dihydroxyvit. D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992; 41:161
42. Whitfield GK, Selznick SH, Haussler CA, et al. Vitamin D receptors from patients with resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D3: point mutations confer reduced transactivation in response to ligand and impaired interaction with the retinoid X receptor heterodimeric partner. *Mol Endocrinol* 1996; 10:1617
43. Malloy PJ, Weisman Y, Feldman D. Hereditary 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets resulting from a mutation in the vitamin D receptor deoxyribonucleic acid-binding domain. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:313
44. Institute Of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Report Brief 2010
45. The Endocrine Society's Guidelines. Evaluation, Treatment and Prevention of Vit. D deficiency. *J C E M* 2011;97(7): 1911-30
46. The Endocrine Society's Clinical Guidelines. Osteoporosis in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6): 1802-22
47. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010;16(Supl 3)
48. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2013
49. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1752S
50. Misra M, Pacaud D, Petryk A., et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398
51. Dawson-Hughes B. Treatment of vitamin D deficiency in adults. UpToDate. Wolters Kluwer Health. 2013.
52. Dawson-Hughes B., Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713
53. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815
54. Rosen H. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. Up To Date. Wolters Kluwer Health. 2013
55. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24:693

56. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634
57. Daly RM, Brown M Bass S, et al. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:397
58. Reid IR, Ames R., Mason B., et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. *Arch Intern Med* 2008; 168:2276
59. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L. Serum 25-hydroxyvit. D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149:242
60. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25:545
61. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; 16:1425
62. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M. Calcium plus vit. D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669
63. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ. A pooled analysis of vit. D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367:40
64. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003; 348:1503
65. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629
66. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1595
67. Virtanen JK, Nurmi T, Voutilainen S et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the risk of death in a general older population in Finland. *Eur J Nutr* 2011; 50:305
68. Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens* 2012; 30:284



CAPÍTULO 13

ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO EN LA SALUD ÓSEA

Dr. Oscar Concha



HISTORIA DEL EJERCICIO Y EL BIENESTAR FÍSICO

Desde tiempos de la prehistoria el ejercicio fue parte consustancial de la vida, el obtener energía ya sea recolectando alimentos, cazando o escapando de depredadores estableció incluso respuestas hormonales en el fascinante proceso de la evolución; de tal manera que el ejercicio como parte del desarrollo, crecimiento, cuidado del cuerpo se ha asociado con la salud, con la belleza y muestra una relación histórica larga con la medicina.

Alcmaeon (500 AC)¹ un médico griego de la escuela de Pythagorean definía la salud como un armonioso equilibrio entre las cualidades de lo húmedo, lo caliente, lo seco, lo dulce, amargo y la enfermedad aparecía por el predominio o ausencia de una de estas cualidades, consideraba que el ejercicio físico podría ser factor auxiliar para mantener este equilibrio. Si bien los gimnasios dedicados a Apolo existían 600 años AC en Esparta y Atenas, proveían educación en música, gramática y deportes a jóvenes de más de 16 años esto nos permite comprender la importancia que se daba al ejercicio como elemento formador del cuerpo saludable, se promovía ya el entrenamiento físico procurando no solo la preparación física y la perfección del cuerpo sino también la concentración y relajación.

Hay 76 libros de medicina de origen griego escritos entre 470 y 360 años AC que se han atribuido a Hipócrates² y sus colaboradores, se habla de salud como un equilibrio entre humores. En el Libro Naturaleza del Hombre se dice: que la pérdida de salud es debida al esfuerzo se cura con reposo y aquella debida a enfermedades se cura con ejercicio. Galeno de Pergamon al que consideramos la más importante figura en medicina y fisiología, recomendaba el movimiento vigoroso con un incremento de la respiración para ser considerado ejercicio, él consideraba que una fuerte inspiración permitía nutrir “el espíritu vital” y la “vaporización de los humores”.³

A pesar de los conceptos de Hipócrates y Galeno, opiniones negativas sobre los atletas y sus entrenamientos se integraron a las culturas griega y romana. En época del Imperio Romano, se definía a un estilo de vida saludable con un sueño adecuado, dieta bien regulada y razonable ejercicio. Con los gladiadores se inician escuelas en las cuales se establecen las bases del entrenamiento deportivo moderno como ciencia.

Durante la Dinastía Han, (25-220 DC) Hua T'o reconocido como el primer cirujano chino decía que “el cuerpo necesita ejercicio pero sin llegar al punto de fatiga, para eliminar el aire malo en los sistemas, promover la libre circulación de la sangre y prevenir la enfermedad”. Abu Ali Sina Balkhi o Avicenna de Persia (980-1037)⁴ promovió el moderado ejercicio, como causa de un “balance del cuerpo”

para eliminar residuos e impurezas y como factor de buena nutrición para adultos y feliz crecimiento de los jóvenes. Él recomendaba el ejercicio regular.

En 1553 el médico español Cristóbal Méndez (1500-1561) publicó en latín el “Libro de los Ejercicios Corporales”, el contenido se nutre esencialmente con los conceptos Griegos y Romanos, haciendo énfasis en la importancia de los ejercicios para la salud, en los beneficios del ejercicio moderado que debe ser frecuente, agradable y continuo.⁵

El siglo XVII ha sido caracterizado en la historia de la ciencia como la Edad de la Revolución Científica, se rechazan las teorías humorales y se reformulan las ideas en base a investigaciones fisiológicas, en los campos circulatorio, respiratorio y neuromuscular. Joseph-Clement Tissot⁶ (1747-1826), inicia importantes investigaciones sobre fisiología muscular y ejercicios terapéuticos, es el verdadero inicio de la prescripción del ejercicio, lo más notable fueron sus reglas sobre la gimnasia en la cual indicaba la intensidad y duración del ejercicio de acuerdo a la edad, sexo y temperatura del paciente. Decía que “el ejercicio producía más cosas buenas que las que nosotros hemos hablado”.

William H. Byford, Austin Flint Jr.⁷ en el siglo XIX publican obras sobre Fisiología cardiovascular, respiratoria y muscular que van definiendo mejor el efecto y significación del ejercicio, y a inicios del siglo XX el investigador alemán Nathan Zuntz realiza estudios con una caminadora y una “máquina de respiración” orientándose hacia el gasto metabólico, el transporte de oxígeno hacia los tejidos y crea las bases de la fisiología del ejercicio.

Importancia del ejercicio físico en la salud

Desde mediados del siglo XX en todas partes del mundo se realizan investigaciones que contribuyen a un mejor conocimiento del ejercicio en su carácter terapéutico y preventivo de ciertas enfermedades degenerativas. El deporte, como resultado de un desarrollo tecnológico de las comunicaciones y la importancia cultural, política, económica que adquiere, contribuye directamente a un mejor conocimiento de la fisiología del ejercicio.

Las acciones médicas se deben orientar no solo a aumentar las expectativas de vida sino también a mantener una buena calidad de vida, los estudios muestran que la disminución de los riesgos de enfermedad reducen las discapacidades y se puede vivir bien, si se controlan los factores de riesgo a lo largo de la vida. La esperanza de vida y la misma edad promedio es mayor en nuestras sociedades, esto se debe a varios factores relacionados con el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y con mejores programas terapéuticos.

La necesidad de trabajo físico es cada vez menor, la tecnología nos facilita movernos, viajar, trabajar con mínimo esfuerzo muscular lo que significa mayor

producción pero implica una disminución de cualidades motoras básicas, por eso es que desgraciadamente las limitaciones que presentan pacientes mayores con frecuencia se relacionan más con la inactividad física que con procesos degenerativos propios de la edad.⁸

Las investigaciones científicas son concluyentes en cuanto al beneficio de una actividad física regular, adaptaciones cardiorespiratorias, vasculares y metabólicas se producen y de hecho el ejercicio tiene efectos benéficos en el tratamiento de muchas enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento como las coronariopatías, diabetes mellitus, osteoartritis, osteoporosis e hipertensión. Adicionalmente el ejercicio es importante en la reducción de peso, aumento de masa muscular, resistencia y densidad ósea, salud mental.

A pesar de todo esto en el Ecuador menos del 10% de individuos mayores de 60 años realizan ejercicio físico de manera regular.

Ejercicio físico y Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a nivel de masa ósea, la cual, se va reduciendo paulatinamente, provocando un debilitamiento del hueso, haciéndolo más frágil y susceptible de fracturas. Se encuentra relacionada con la edad, desarrollándose en el envejecimiento y afectando con mayor porcentaje al sexo femenino. Así, en las mujeres, la pérdida de masa ósea puede empezar a producirse a partir de los 35 años, después de la menopausia el porcentaje de pérdida anual puede alcanzar el 3%, siendo un proceso que se producirá a lo largo de la vida, por lo que queda claro que el déficit estrogénico es causa de la aceleración de pérdida de hueso trabecular y cortical por un predominio de la actividad osteoclástica sobre la osteoblástica. Su importancia recae en el riesgo de fracturas y las graves consecuencias que acarrearán (un alto porcentaje de fracturas óseas y altos costos). Esta gran incidencia hace necesario un enfoque preventivo y terapéutico eficaz, a través de diversas acciones, entre las que se encuentra la actividad física, que en combinación con otros tratamientos, nos pueden ayudar a combatir la enfermedad.

Las recomendaciones de ejercicio deben iniciarse con los infantes ya que en niños y adolescentes es cuando se adquiere el mayor porcentaje de masa ósea, el Principio de Heuter Volkmann⁹ se refiere a que la actividad física en jóvenes puede ser un importante factor en la adquisición de masa ósea si ésta produce tensión ósea, en un programa a medio o largo plazo.

Numerosos estudios se refieren a la importancia de la actividad física en edades tempranas como factor primordial para adquirir una mayor masa ósea en la edad adulta, considerando además, que los beneficios conseguidos en las etapas tempranas de la vida son más duraderos que aquellos adquiridos en edades avanzadas, la actividad física se plantea como una alternativa preventiva en las

primeras etapas de la vida y como alternativa terapéutica en posteriores etapas, donde la patología ya se encuentra instaurada.

La práctica activa y constante de actividad física plantea como objetivo el aumento de la densidad de masa ósea, mejoras a nivel neuromuscular: como son la coordinación, el equilibrio y los reflejos, lo que definitivamente disminuye el riesgo de caídas, los mejores resultados se obtienen con aquellos ejercicios que implican impacto y trabajo en contra resistencia, junto a aquellos de flexibilidad y coordinación.

Impacto del ejercicio físico en el hueso

La actividad física tiene una incidencia directa sobre el tejido óseo a través de las tensiones provocadas en el hueso durante la realización del ejercicio físico. La acción de éstas cargas van a provocar una reorientación de las trabéculas para adaptar la masa, arquitectura y resistencia ósea con relación a la dirección de las cargas.

El mecanismo aceptado para explicar la adaptación del tejido óseo a las fuerzas que soporta, sugiere que las deformidades producidas por estas fuerzas de tensión, compresión son captadas por las células óseas: los osteocitos, que originan la respuesta para la adaptación correspondiente. La aplicación de la fuerza desplaza el líquido intersticial en el interior de los canalículos óseos, produciendo una deformidad mecánica en las paredes celulares o induciendo un cambio de potenciales en las mismas. En ambos casos se provoca la liberación de sustancias (citoquinas, prostaglandinas, factores de crecimiento, óxido nítrico) que modifican la actividad de los osteoblastos. La formación y reabsorción óseas están controladas por dos mecanismos interactivos: el sistema hormonal y la carga mecánica.¹⁰

Si un hueso normal es físicamente cargado en una nueva dirección, su estructura y forma pueden cambiar de acuerdo a su nueva función, cada cambio en la forma y función del hueso es seguida por ciertos cambios definidos en su arquitectura interna e igualmente alteraciones en su estructura externa de acuerdo con leyes matemáticas, además la tensión influye en la maduración del tejido que se está granulando y provee una orientación preferencial.

En ausencia de carga mecánica, el hueso se atrofia, es decir, una disminución o la desaparición de las cargas, pueden ser la conclusión de la pérdida de trabéculas, mientras que en presencia de carga mecánica el hueso se hipertrofia. Partiendo de la proposición de que la forma se adapta a la función, conocida como Ley de Wolf. Descrita por Julius Wolf¹¹ (1836-1902) en el año 1892, en el libro "The law of bone transformation" indica que ...la forma y estructura de los huesos en crecimiento dependen del estrés y la tensión a la que son sometidos, alterando las líneas de estrés se puede cambiar la forma del hueso.

Prescripción de actividad física

En edades avanzadas debe hacerse con precaución, ya que, es en estas edades, cuando más riesgo de complicaciones se puede producir.¹²

- **Ejercicios con carga o de impacto:** Son los que más favorecen a la masa ósea, pero se debe tener presente que estos tipos de ejercicios pueden llegar a estar contraindicados para grupos de edad avanzada, donde el riesgo de fractura es mayor debido a la propia instauración de la patología ósea (osteoporosis) y a la disminución de las habilidades neuromotoras.
- **Ejercicios de fuerza:** Aún cuando se les dé prioridad a las flexiones, extensiones básicamente, no se deben obviar los riesgos a los que están sometidos, ya que, el ejercicio mal realizado puede provocar fracturas óseas por sobrecarga y alteraciones articulares, además hay que tener claro los ejercicios contraindicados (rotaciones, flexiones y extensiones extremas de columna vertebral, entre otras)
- **Esquemas posturales correctos:** (como sentarse correctamente en una silla) para las actividades de la vida diaria.
- **Trabajo Aeróbico:** Al que otros autores recomiendan como el ejercicio de larga duración pero baja intensidad,¹³ como posible alternativa para contrarrestar los efectos de la osteoporosis, se justifica el mismo indicando que:
 - El ejercicio de resistencia también frena la pérdida de densidad ósea y tienen efectos positivos sobre el aumento de masa ósea.
 - Las mujeres postmenopáusicas que caminaron más de una milla diaria han tenido menores pérdidas de los niveles óseos que las mujeres que han caminado menores distancias,¹⁴ lo cual indica, lo bueno que puede ser un ejercicio tan natural como es el caminar en el tratamiento y prevención de enfermedades como la osteoporosis. -Los ejercicios repetitivos con poca carga (caminar, ciclismo) pueden tener un efecto positivo sobre la masa ósea si se realizan con continuidad, por lo que se realiza su prescripción como terapia preventiva de ejercicios generales: bicicleta, natación, etc. y como tratamiento quinesioterápico básico en la osteoporosis incipiente.
 - Es concebible que la mejoría neuromuscular obtenida por baile terapia, puede disminuir el riesgo de fracturas porque disminuye de manera significativa el riesgo de caídas.
 - El ejercicio físico tanto de resistencia como de fuerza colaboran para prevenir enfermedades atribuibles a la edad.

Programa de entrenamiento

El programa de ejercicios considera cuatro factores básicos:

- El tipo de ejercicios a realizar en cada sesión
- La frecuencia de las sesiones
- La duración de cada sesión de ejercicios
- Intensidad de los ejercicio

El tipo de ejercicio

Cuando seleccionamos una actividad física debemos considerar fundamentalmente el hecho de que esta debe producir alegría, brindar satisfacción y que por ninguna razón el paciente debe considerarla como una pesada obligación, es un agradable procedimiento terapéutico. La motivación que genera el médico es factor importante en los buenos resultados de un programa de ejercicios.

Otras consideraciones, para escoger la actividad física, incluyen la localización geográfica, el clima, la disponibilidad de equipos y la facilidad de lugares apropiados, el realizar ejercicios en casa es común y práctico en personas que no pueden dejar el hogar por condiciones climáticas como calor, lluvia o frío, por inseguridad. Los videos de ejercicios y los equipos caseros como remos, bicicletas estáticas, bandas sin fin, son cada vez más numerosos y populares pero requieren de una cuidadosa selección y utilización precisa.

Aeróbicos: En primer lugar vamos a referirnos al tipo de ejercicios para mejorar la capacidad cardiocirculatoria, son actividades físicas de baja intensidad pero de larga duración, conocidas también como actividades de resistencia, actividades aeróbicas, acaso la mejor actividad aeróbica que podemos prescribir es el caminar, no se requiere de un equipo especial, el paciente puede hacerlo en cualquier lugar y no causa excesiva presión en ninguna articulación; el caminar involucra a una gran parte de nuestra musculatura, se puede caminar solo o en grupo, esta actividad ha sido descrita como adecuada para mejorar la masa ósea.¹⁵

Debemos comprender que el tiempo empleado en realizar actividades de tipo aeróbico, que generalmente son rítmicas, cíclicas, no es tiempo perdido, es un tiempo de activa meditación, de reposo mental en el que se busca y encuentra equilibrio. Es el tiempo para controlar el estrés, la ansiedad.

Tenemos otras opciones de actividades aeróbicas para mejorar la capacidad cardiocirculatoria estas son: el ciclismo en bicicleta estática, la danza, los aeróbicos, la hidrogimnasia, la natación, algunos deportes con raqueta; el paciente puede escoger alguna de estas actividades especificadas anteriormente. El médico debe orientar pero el paciente decidirá el tipo de actividad, sin embargo una vez definida la actividad el médico deberá asegurarse del cumplimiento de la misma.

De Fuerza: Son recomendados también en osteoporosis y requieren de una orientación más específica, normalmente dirigidas por un calificado instructor en un buen gimnasio, normalmente el médico maneja ejercicios terapéuticos de fuerza, más comúnmente isométricos, para recuperar funcionalidad articular o segmentaria. Sugiero que cuando las necesidades se orienten en ese sentido remitamos al especialista en Medicina del Deporte, considerando básicamente que en este tipo de ejercicios cuando no existe una buena orientación son muy comunes las lesiones deportivas.

Los ejercicios de fuerza son contracciones musculares realizadas de forma repetida y por eso provocan en el músculo una serie de cambios que aumentan su capacidad funcional para desarrollar tensiones y así oponerse y vencer una resistencia. Estos cambios están en relación con un aumento de tamaño de las fibras musculares, una mayor capacidad de almacenar y utilizar energía y una superior eficiencia del sistema neuromotor.

De Resistencia: Cuando hablamos de ejercicios para mejorar la capacidad muscular, la fuerza muscular en este caso, debemos pensar en ejercicios con resistencia exterior donde podemos utilizar el peso de implementos (pesas, mancuernas, equipos de musculación) la resistencia de tensores elásticos, la resistencia del ambiente (carreras a través de la arena, el agua) y más comúnmente el peso de nuestro propio cuerpo.¹⁶

Selección del paciente

Existen diferentes protocolos de ejercicios considerando características óseas, edad y aptitud física de los pacientes, razón por la cual podemos dividirlos, luego de una densitometría y examen clínico-ortopédico, en tres grandes grupos:

- Pacientes que presentan una buena constitución ósea y no están afectados por la osteoporosis. Este grupo estará capacitado para ejercitarse con un trabajo de impacto, es decir, un programa de entrenamiento en el cual se incluirán ejercicios de saltos y ejercicios de fuerza muscular como flexiones y trabajos con mancuernas y halteres de poco peso. Como ejercicios de resistencia aeróbica estará indicada la caminata-trote, ciclismo, natación, baileterapia.
- Pacientes con signos osteoporóticos que están instaurados. Los ejercicios de fuerza se realizarán con mayor cuidado, no incluirán saltos ni tampoco halteres, bastará con el peso del cuerpo para hacer ejercicios de fuerza isométrica, se alternarán con ejercicios de resistencia aeróbica variando de intensidades bajas a moderadas, sin llegar en ningún momento a intensidades submáximas, mucho menos maximales. Los ejercicios de resistencia aeróbica podrán ser caminar, trote suave, baileterapia, siendo la intensidad de éstos progresiva.

- Pacientes con osteoporosis y antecedente de alguna fractura ósea o cuyo riesgo de padecerla es alto. Para estos, habrá que tener en cuenta unas consideraciones especiales, es decir, se deberá vigilar principalmente la posibilidad de caídas con la práctica de una actividad. Los ejercicios en el agua, la baileterapia, constituyen alternativas seguras puesto que el individuo se concentra en el ejercicio sin riesgo de caer.

Frecuencia de los ejercicios

La frecuencia con la cual prescribiremos los ejercicios, es ciertamente un factor de importancia, se refiere a cuantos días a la semana se dedicaran al programa de entrenamiento deportivo. Si un paciente se ejercita un sólo día a la semana, eso no sirve, no sólo porque con esa frecuencia no se producen los procurados y beneficiosos cambios en su organismo, sino porque quien se ejercita tan solo un día, está expuesto con mayor incidencia a daños y lesiones serias.¹⁷

La frecuencia de ejercicios de 3 a 5 días por semana es una frecuencia óptima. Inicialmente debe limitarse a 3 días por semana y paulatinamente ir incrementando la misma hasta 5 días o más por semana, si esta es posible y físicamente tolerada. A menudo algunos pacientes con osteoporosis, al igual que todos, comienzan un programa de ejercicios con grandes intenciones, altamente motivados y por esta razón empiezan ejercitándose todos los días durante una o dos semanas pero tienen bruscamente que suspenderlo porque muestran fatiga, cansancio o dolores en músculos y articulaciones, es una frecuencia muy alta para un organismo no acostumbrado al ejercicio, recomiende en principio 3 días por semana. Si queremos que el paciente se ejercite 3 días por semana le sugerimos que los distribuya así:

Lunes - miércoles - viernes o martes - jueves - sábado.

Duración de los ejercicios

La duración del ejercicio se refiere al tiempo que durará la sesión diaria de ejercicios, los estudios demuestran que podemos obtener resultados requeridos por la masa ósea, con ejercicios de resistencia que duren de 20 a 30 minutos por día. Si bien puede iniciar con períodos cortos de no más de 10 a 15 minutos, en caso de baja condición física, lo ideal es que semanalmente se vaya incrementando el tiempo hasta alcanzar el descrito como óptimo: 20 a 30 minutos.¹⁸

Intensidad de los ejercicios

La intensidad de los ejercicios se refiere al nivel de exigencia en el cual el paciente se ejercita, aparece como un factor muy importante del programa de entrenamiento. Las evidencias científicas indican que sustanciales efectos benéficos se obtienen con ejercicios de intensidad ligera o moderada, no

con ejercicios de alta intensidad. Esto es bueno, ya que, el ejercicio así es más placentero con lo cual el número mayor de pacientes puede sumarse al programa de ejercicios, lo que a la larga implica una mejor respuesta al proceso terapéutico instaurado.

El entrenamiento

El programa de ejercicios realizado en un día se denomina sesión de entrenamiento y consiste en las siguientes actividades:

- Calentamiento y ejercicios de estiramiento.
- Entrenamiento aeróbico.(de la capacidad cardiorrespiratoria).
- Entrenamiento de flexibilidad.
- Entrenamiento de fuerza.
- Enfriamiento o vuelta a la calma.

El Calentamiento: Toda actividad física debe iniciarse con un período de calentamiento en el cual se incrementan la frecuencia cardíaca y respiratoria y preparan al paciente para un eficiente y seguro funcionamiento del corazón, vasos sanguíneos, pulmones y músculos durante el ejercicio; un buen calentamiento reduce la incidencia de los dolores musculares que se experimentan cuando recién se inicia un programa de ejercicios físicos y también disminuye el riesgo de lesiones.

Un calentamiento adecuado es indispensable ya que los músculos para trabajar requieren de una adecuada provisión energía y el calentamiento aumenta el riesgo sanguíneo, hay algo más, al contraerse los músculos, las fibras que lo conforman se deslizan una sobre otra, el calentamiento es importante porque disminuye el rozamiento, la viscosidad intra-fibras y facilita ese deslizamiento de una fibra sobre otra: Es común desgraciadamente que cuando no realizamos un buen calentamiento, una brusca contracción muscular produzca una ruptura de fibras musculares. Consideremos también que las articulaciones poseen una estructura dinámica que requiere la elasticidad de la cápsula, ligamentos y tendones; esta elasticidad debe ser preparada, por medio del calentamiento, para que funcione a totalidad, lo mismo puede decirse del líquido(sinovial) que dentro de las articulaciones, cumple entre otras, una función lubricante.

La organización de los ejercicios a realizar, debe establecerse en consideración al:

- Ejercicio seleccionado
- Objetivo del ejercicio
- Intensidad (peso a levantar)
- Al número de repeticiones.
- Una serie es un número definido de repeticiones, cuando decimos 3x10, por ejemplo, significan 3 series de 10 repeticiones cada una.

Inicialmente son adecuadas las flexiones, simples movimientos articulares en los cuales vencemos el peso de nuestro propio cuerpo; posteriormente podemos recurrir a otros métodos que requieran la utilización de pesas o equipos.

Nunca, ningún ejercicio debe causar dolor, en eso debemos ser cuidadosos ya que es fácil entender que las lesiones en este tipo de ejercicios son más frecuentes que en los ejercicios aeróbicos.

Los pacientes con osteoporosis requieren estar en un programa de ejercicios terapéuticos que complementan el tratamiento medicamentoso. Y es muy importante que todos, desde edades tempranas, estemos en programas de ejercicios para prevenir ésta y otras patologías.¹⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenhill, William Alexander. "Alcmaeon." En: William Smith. Dictionary of Greek and Roman Biography and Mythology. Little, Brown and Company. Boston 1867: 104-5
2. Hipócrates. Tratados hipocráticos. Obra completa. Madrid: Editorial Gredos. ISBN 978-84-249-1425-7
3. Galeno, Tratados filosóficos y autobiográficos, Traducción al castellano de Teresa Martínez Manzano, España, Editorial Gredos, 2002: 111-119
4. Sariosi NG. "Avicenna in Renaissance Italy: The Canon and Medical Teaching in Italian Universities after 1500." The Journal of Modern History 1990; 62 (1):169-170
5. Quijano PF. Cristobal Méndez y el primer libro de Kinetoterapia (1950). Gac Med Mex 1999;135(6):655-8
6. Tissot, Joseph-Clement, Medicinal and Surgical Gymnastics or Essay on the usefulness of Movement, or different Exercises of the body, and of rest, in the treatment of Diseases, Paris, Bastian, 1780
7. Evans AS. "Austin Flint and his contributions to medicine". Bulletin of the history of medicine 1958;32 (3): 224-41
8. Gómez R, Monteiro HB, Cossio-Bolaños MA, et al. El ejercicio físico y su prescripción en pacientes con enfermedades crónicas degenerativas. Rev Med Exp Salud Pública (Perú) 2010;27:379-86
9. Wolff J. Concerning the interrelationship between form and function of the individual parts of the organism. By Julius Wolff, 1900. Clin Orthop Relat Res 1988;(228):2-11
10. Stokes IAF. Mechanical effects on skeletal growth. J Musculoskel Neuron Interact 2002; 2(3):277-80
11. Wolf JH. Julius Wolff und sein Gesetz der Transformation der Knochen, Orthopäde, Springer Verlag 1995; (24)6: 378-38
12. Serra Majem LI, de Cambra S, Saltó E, et al. Consejo y prescripción de ejercicio físico. Med Clin (Barc) 1994; 102 Supl 1: 100-108
13. Cacho del Amo A, Fernández de Santiago FJ. Ejercicio físico en el anciano institucionalizado. Fisioterapia 2003;25(3):150-58
14. Villaverde Gutiérrez C, Roa Venegas JM, Araujo de Oliveira E, et al. Ejercicio físico, densidad mineral ósea y calidad de vida en mujeres menopáusicas. Revista Cultura Ciencia Deporte 2004; 1 (1) :26-32
15. James MMS, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. Bone 2008;43(3):521-31
16. James MMS, Carroll S. Progressive high-intensity resistance training and bone mineral density changes among premenopausal women: evidence of discordant site-specific skeletal effects. Sports Medicine 2006;36(8):683-704
17. Saucedo Rodrigo P, Abellán Alemán J, Gómez Jara P, Leal Hernández M, Ortega Toro E, Colado Sánchez JC, Sainz de Baranda Andujar P. Efectos de un programa de ejercicio físico sobre la calidad de vida en la Postmenopausia. Archivos de Medicina Familiar 2009;11 (1) :3-10
18. Kemmler W, Lamber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). Arch Intern Med 2004 May 24; 164:1084-91
19. Prince RL. Prevention of postmenopausal osteoporosis N Engl J Med 1991; 325:1189-95

CAPÍTULO 14

MANEJO INTEGRAL DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Dr. Esteban Arízaga



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es el desorden metabólico óseo más común. Es una patología en la que el hueso se vuelve más poroso, debido a que se incrementa el número y la amplitud de las celdillas existentes interiormente. Por ello, el hueso se vuelve más frágil, rompiéndose con mayor facilidad, se estima que uno de cada ocho europeos mayores de 50 años sufre una fractura de columna a consecuencia de esta enfermedad; a partir de los 80 años, una mujer de cada tres y un hombre de cada nueve sufren una fractura de cadera por el mismo motivo. Así la osteoporosis es un problema de salud pública y económico muy importante en la actualidad, ya que el deterioro de la calidad de vida originado por las fracturas debidas a la osteoporosis (que en la Unión Europea se ha estimado en más de 400.000 casos actualmente) se traduce en una carga socioeconómica de primera magnitud.¹

CONCEPTO ACTUAL

La osteoporosis se define internacionalmente como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una reducción de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el incremento consecuente de fragilidad del hueso y susceptibilidad para la fractura.² Un grado inferior es la osteopenia, por lo que cuando se efectúa una cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO), la presencia de osteoporosis implica una DMO de al menos 2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio del adulto joven (T-score \leq -2,5 SD), mientras que osteopenia presenta un valor de -1 a 2,49 desviaciones estándar (T-score: -1 a 2,49 SD). **Tabla 1.**

En función del nivel de densidad de masa ósea (DMO)	
ESTADO	DMO
Normal	T-score entre 1 y -1
Osteopenia	T-score menor a -1 hasta 2.49
Osteoporosis	T-score igual o menor a 2.50
Osteoporosis severa	T-score igual o menor a -2.50 +fract. por fragilidad

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LA OSTEOPOROSIS

Si además de presentar un T-score menor a $-2,5$ SD, existe una o más fracturas por fragilidad, usualmente en la muñeca, columna o cadera, se considerará osteoporosis grave o establecida. La OMS³ considera fractura por fragilidad a la causada por un traumatismo que sería insuficiente para fracturar un hueso normal.⁴

La pérdida de masa ósea produce pocos síntomas per se, las manifestaciones clínicas de la osteoporosis se refieren casi en exclusiva a las fracturas óseas. Éstas se producen principalmente en fémur proximal (cadera), vértebras (columna) y antebrazo distal (muñeca), aunque puede observarse cualquier tipo de fractura, como de fémur distal, costillas, pelvis, húmero o dedos. Melton et al.⁵ estimaron la proporción de fracturas atribuibles a osteoporosis y encontraron que esta patología es responsable de la mayor parte de las fracturas de cadera, columna y muñeca, aumentando la probabilidad con la edad. **Tabla 2.**

EDAD SEXO	45 - 64		64 - 84		Más de 85	
	M	V	M	V	M	V
FX. Cadera	0.78	0.78	0.89	0.79	0.95	0.85
FX. Columna	0.78	0.78	0.89	0.87	0.95	0.89
FX. Antebrazo	0.67	0.67	0.70	0.43	0.79	0.44
otras	0.42	0.42	0.84	0.28	0.58	0.43

TABLA 2: PROPORCIÓN DE FRACTURAS (FX) ATRIBUIBLES A OSTEOPOROSIS EN FUNCIÓN DEL TIPO, EDAD Y SEXO (M: MUJERES; V: VARONES)⁵

Por último, hay que hacer una distinción entre dos tipos de fracturas: las producidas en la osteoporosis y aquellas que se originan en la osteoporosis establecida, es decir, posteriores a una fractura por fragilidad. En las primeras, el riesgo es superior al que presentan las mujeres con una DMO normal. En el último caso el riesgo es mayor que el estimado sobre la base de la edad y la DMO para mujeres osteoporóticas.

Epidemiología de las fracturas

Con la definición indicada, se estima que el 0,6% de las mujeres jóvenes tienen osteoporosis, y sobre el 16% presentan una masa ósea baja. Dado que esta masa se reduce con la edad, la prevalencia de osteoporosis a los 75 años alcanza el 38%, y la de masa ósea baja, el 94%. La repercusión más directa de la osteoporosis es la fractura ósea, que tiene una notable presencia en la población. Así, una mujer presenta una probabilidad del 9% de desarrollar un cáncer de mama durante toda su vida, mientras que la posibilidad de presentar

una fractura en ese mismo período alcanza casi hasta el 30%, variando ésta ampliamente en función del país estudiado.

Además, casi la mitad de las mujeres han sufrido alguna fractura osteoporótica al llegar a los 70 años. La mayor probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica se halla inicialmente en las muñecas, seguida de las vértebras, pero en las últimas décadas de la vida el riesgo se incrementa muy notablemente en todas las áreas, siendo entonces más frecuente la de cadera.^{6,7}

Analizando el porcentaje de cada tipo de fractura osteoporótica en la **Tabla 3**, se observa que las fracturas de muñeca se presentan principalmente en los 5 años posteriores a la menopausia (39%), de modo que un 20% de las mujeres las ha sufrido al llegar a los 70 años.

FRACTURA	RANGO DE EDADES							
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más
Vértebra	15	13	19	16	20	17	13	11
Cadera	4	7	11	15	21	26	37	36
Muñeca	39	37	36	26	23	16	13	10
Hombro	12	10	8	13	10	10	6	8
Otras	30	33	26	30	26	31	31	35

TABLA 3: PORCENTAJE DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA OBSERVADA EN FUNCIÓN DE LA EDAD DE LA MUJER

Respecto de las fracturas vertebrales, un 25% de las mujeres de 70 años han tenido una fractura de este tipo, y casi todas, a los 80 años, han tenido una fractura por aplastamiento. Se presenta con mucha mayor proporción (7:1) en la mujer que en el hombre. La fractura de cadera se produce en gran proporción a partir de los 50 años, fundamentalmente en la mujer (casi el 80% del total) y aumenta de forma extraordinaria con la edad: a los 85 años representan más de la tercera parte de todas las fracturas osteoporóticas (36%), y un 12% de las mujeres y un 5% de los hombres habrán padecido esta fractura, recuperando la movilidad anterior sólo el 20-30% y presentando una mortalidad por esta causa del 5-25% de estas personas.^{8,9}

En el caso de osteoporosis establecida se observa un mayor riesgo de fractura que el teóricamente previsto. Klotzbuecher et al.¹⁰ han analizado el incremento del riesgo de nueva fractura en función de la localización de la fractura previa; han apreciado que, además de aumentar obviamente el riesgo de nueva fractura en la misma ubicación, se aumentan los riesgos en otras localizaciones. **Tabla 4.**

	Cadera	Vértebra	Muñeca	Hombro
Cadera	2.3	2.5	1.4	1.9
Vértebra	2.3	4.4	1.4	1.8
Muñeca	1.9	1.7	3.3	2.4
Hombro	2.0	1.9	1.8	1.9

TABLA 4: AUMENTO DEL RIESGO DE FRACTURA EN OSTEOPOROSIS, DESPUÉS DE FRACTURA POR FRAGILIDAD EN FUNCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN DE FRACTURA PREVIA.¹⁰

La tendencia es un incremento en el número de fracturas osteoporóticas de ambos sexos, estimándose que en 2025 habrá tantas fracturas en hombres como hay en la actualidad en mujeres. Esta tendencia actual al alza es debido fundamentalmente al aumento en la esperanza de vida; la masa ósea aumenta desde el nacimiento hasta alcanzar un valor máximo alrededor de los 30-35 años (pico de masa ósea); a partir de ese momento comienza lentamente a reducirse, principalmente en la mujer, en la que el máximo es hasta un 30-50% inferior al del hombre, y se agrava posteriormente a partir de la menopausia.¹¹

La fractura osteoporótica presenta una tasa de mortalidad significativa, debido a lo cual se ha asociado con una reducción de la supervivencia del 12-20%, aunque muchas muertes son debidas a patologías asociadas. En el caso de la fractura de cadera, se ha estimado en un 15% la probabilidad de muerte durante el primer año de las mujeres que la han sufrido. En función de la edad, el riesgo de mortalidad al cabo de un año en mujeres varía entre el 2 y más del 10%. **Tabla 5.**

Edad	Tasa en la población general	Tasa de fractura de cadera	RR de mortalidad
50	2.25	35.8	15.9
55	3.07	25.7	8.4
60	5.06	54.8	10.8
65	8.23	39.6	4.8
70	10.53	97.1	6.3
75	25.8	80.8	3.1
80	47.1	199.5	4.2
85	83.4	166.1	

TABLA 5: TASA DE MORTALIDAD POR 1000 HABITANTES EN LA POBLACIÓN FEMENINA AL AÑO DE UNA FRACTURA DE CADERA

La fractura de vértebras produce igualmente incremento en la mortalidad. Kado et al.⁴ hallaron que las mujeres con una o más fracturas vertebrales tenían una tasa de mortalidad 1,23 superior.

TRATAMIENTO

Más allá del tratamiento medicamentoso de la osteoporosis, que será analizado en otros capítulos, es importante recalcar, que ante una fractura se debe iniciar un tratamiento que favorezca la ganancia de masa ósea rápidamente, es decir aquellos que sean osteoformadores (teripareatide) preferiblemente, o un fármaco de mecanismo dual: osteoformador y antirresortivo (ranelato de stroncio), no con la finalidad de formar callo óseo de manera acelerada por cuanto es otro el mecanismo de reparación, sino de que a lo largo del tiempo se pueda mejorar la calidad ósea en el menor tiempo posible, concomitantemente, asegurar la cantidad de calcio ingerida por el paciente.^{11,12}

Se analizará las posibilidades de tratamiento ortopédico de las diferentes fracturas, toda vez, que de acuerdo al análisis previo de este documento, la frecuencia es cada vez más alta y sobre todo, las condiciones de los pacientes, cada vez más difíciles por la avanzada edad en que se presentan, por ejemplo, en un paciente adulto mayor una fractura de la cadera podría solucionarse con una sistema de osteosíntesis (clavo placa) manteniendo sus propias estructuras anatómicas, en un paciente de 80 años sugeriría la utilización de una prótesis parcial ó total de su cadera, dependiendo del la expectativa de vida y de su condición de salud al momento del trauma.¹³

En los últimos años se han desarrollado nuevas alternativas para el tratamiento de las fracturas de los huesos osteoporóticos, permitiendo una fijación multimodal: fijación del tornillo al hueso y sobre todo la fijación del tornillo a la placa, permitiendo una mejor distribución de la fuerza ejercida sobre el implante, el cual da más estabilidad al sistema. **Figura 1.**

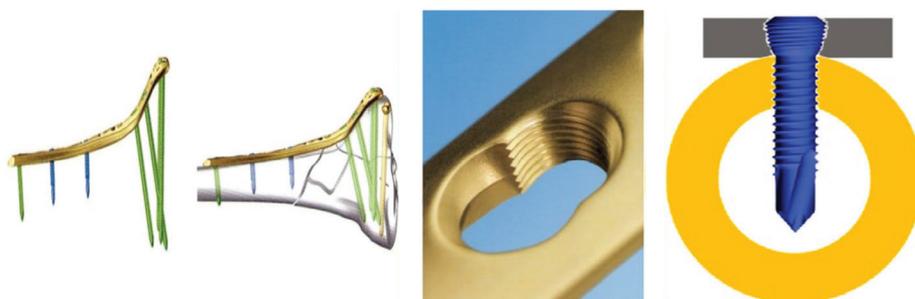


FIGURA 1

Como consecuencia, podemos con más seguridad, levantar al paciente de la cama o reiniciar el movimiento de sus extremidades lo antes posible, evitando el

círculo vicioso de inmovilización, atrofia muscular, atrofia ósea por desuso, que es al fin y al cabo el causante de las mayores complicaciones.

El tratamiento de un adulto mayor, con otras comorbilidades, sugiere la intervención de un equipo multidisciplinario de profesionales de la Salud para actuar al mismo tiempo en la prevención de complicaciones inherentes al proceso de trauma e inmovilización: cardiólogo, neumólogo, internista, nefrólogo, diabetólogo - endocrinólogo, etc, de acuerdo a las patologías asociadas y además sabiendo de la polifarmacia de que suele presentarse.¹⁴

Por lo tanto, la necesidad de utilizar técnicas quirúrgicas lo menos invasivas posible, más seguras y más confiables, nos obliga a hacer uso de los más modernos implantes, ó en su defecto, realizar gestos mínimos para solucionar una fractura, en función del hueso afectado, del tipo de fractura, del miembro involucrado, y del estado general del paciente, así como de la expectativa de vida y de la expectativa del mismo paciente y de la familia. **Figura 2.**



FIGURA 2

Por ejemplo, una fractura de la muñeca, podría requerir únicamente osteosíntesis mínima con dos clavos cruzados para estabilización, o dependiendo de los factores del paciente, placa con tornillos bloqueados.¹⁵

Especial interés hemos de poner en las fracturas vertebrales, que de acuerdo al nivel de afectación, y al número de vértebras fracturadas, requieran tratamientos diferenciados, por cuanto, en un hueso en que la cortical se encuentra muy disminuida y el tejido esponjoso – trabecular tenga muy mala calidad, la posibilidad de colocar implantes es mínima por cuanto el fallo es casi seguro por el aflojamiento del mismo,¹³ en estos casos, una de las técnicas utilizadas es la inyección de cemento quirúrgico (metilmetacrilato), en un procedimiento conocido como Xifo plastia, para evitar que la vértebra se siga fracturando y

colapsando, lo cual produciría una incurvación anterior de la columna con la consecuente restricción respiratoria y con la posibilidad de nuevas fracturas por alteración del eje de equilibrio. En la **Figura 3** podemos ver una de las formas más fáciles de clasificar el tipo de fractura vertebral de acuerdo al grado y tipo de afectación, siendo ésta una guía efectiva para el tratamiento. Podemos ver además su correlación con TAC para evaluar el verdadero compromiso del cuerpo vertebral.



FIGURA 3

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646-50
2. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. WHO;1998:59
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva.WHO, 1994. Tech. Rep. Series n.º 843
4. Kado D, Browner W, Palermo L, Nevitt M, Genant H, Cummings S. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1999;159:1215-20
5. Melton L, Thamer M, Ray N, Chan J, Chesnut C, Einhorn T, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23
6. Kanis J, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *OsteoporosInt* 2000;11:669-74
7. Singer B, McLauchlan G, Robinson C, Christie J. Epidemiology of fractures in 15.000 adults. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:243-8
8. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Ellfors L, Ranstam J, et al. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994;1:45-54
9. Kanis J, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten years risk of osteoporosis fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2001;30:251-8
10. Klotzbuecher C, Ross P, Landsman P, Abbott T, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-7
11. Daarte NA, Costa R, et al. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatology* 2010;26:29-33
12. Placencia J, Hernandez R, et al. Use of parathyroid hormone for the treatment of the nonunion. *Osteoporosis International*, 2012;23:supl2
13. Giannoudis PV, Schneider E. Principles of fixation of osteoporotic fractures. *JBJS* 2006;88 (10):1272-8
14. Poor G, Atkinson E, O'Fallon W, Melton L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995;319:260-5
15. Montaña C. Entrenamiento clínico del paciente con osteoporosis. *Boletín Escuela de Medicina. Pontificia U. Católica de Chile* Vol 28, N° 10-2, 1999



CAPÍTULO 15

MODULARES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERMS)

*Dr. Javier Bowen
Dr. Wellington Aguirre*



INTRODUCCIÓN

La investigación permanentemente en el tratamiento de la osteoporosis nos permite disponer actualmente de algunas alternativas terapéuticas efectivas para prevenir y tratar esta condición patológica. Estas difieren en su mecanismo de acción y la mayoría de ellas exhiben propiedades anti catabólicas interviniendo en el mecanismo íntimo del remodelamiento óseo.

Contamos actualmente con agentes no esteroides como el raloxifeno y bazedoxifeno que se los cataloga como Moduladores Selectivos de los Receptores Estrógenicos (SERMs) ya que se unen selectivamente a los receptores estrogénicos, dando lugar a efectos agonistas en el hueso, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y a efectos antagonistas en mama y endometrio, limitando los efectos indeseables de los estrógenos en estos órganos.

Se continúan evaluando nuevos SERMs con en el afán de lograr un mayor grado de selectividad agonista para que tengan una acción altamente selectiva y positiva sobre el hueso y otros órganos, sin afectar mama y endometrio.

RALOXIFENO

Es un agente no esteroide del grupo de los benzotiofenos que se liga selectivamente a los receptores estrogénicos alfa y beta, induciendo efectos selectivos de tipo estrogénico en algunos tejidos y en otros actúa como un antiestrógeno. Es un SERM de primera generación y su efecto agonista estrogénico selectivo sobre el hueso conduce a que disminuya la resorción ósea sin estimular la mama y el endometrio en la mujer post menopáusica.¹

El estudio referencial que evaluó efecto del Raloxifeno (RLX) sobre el hueso fue el estudio MORE (Multiple Outcome Raloxifene Evaluation). Estudio prospectivo, aleatorizado, placebo controlado en el que se administró por vía oral RLX en dosis diaria de 60 o 120 mg y se determinó su efecto sobre las fracturas vertebrales en 7.705 mujeres post menopáusicas con osteoporosis. Luego de 36 meses de terapia, las fracturas vertebrales disminuyeron en el 30% en mujeres con fracturas previas y en 55% sin fracturas frente a los placebos, mientras la DMO se incrementó en 2.6% en columna vertebral y 2.1 en cuello de fémur. La evaluación en la extensión del estudio MORE a 5 años ratifica los efectos beneficiosos de este agente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.^{2,3}

El RLX en otros estudios también ha demostrado su efecto positivo en mujeres con DMO baja reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales en 48%, sin fracturas

vertebrales previas en 35% y en fracturas no vertebrales en mujeres de alto riesgo 47%.⁵

Aunque el RLX preserva y aún incrementa la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no ha demostrado en los diferentes estudios un efecto significativo en el riesgo global de fracturas no vertebrales, especialmente de cadera.^{2,3}

El estudio STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene), de tipo comparativo con tamoxifeno, encontró que el RLX es igual de efectivo para la quimioprevención del cáncer de mama, sin embargo determina menos eventos tromboembólicos y cataratas que el tamoxifeno.⁴

Los efectos adversos de este SERM incluyen bochornos y síntomas similares al estado gripal, calambres en miembros inferiores, edema periférico, cefalea, pero los de mayor riesgo son la trombosis venoso profunda y el embolismo pulmonar, el riesgo de estos eventos cardiovasculares es similar al observado con la terapia hormonal de la menopausia.^{1,2}

La dosis efectiva de este SERM para el tratamiento de la osteoporosis es 60 mg/d. y en E.U. se lo emplea también en la quimioprevención del cáncer de mama.

BAZEDOXIFENO

Es un nuevo SERM aprobado en la Unión Europea y Estados Unidos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis post menopáusica, se lo considera como de tercera generación.⁶ Este SERM está basado en un grupo indol con dos anillos de fenilo que sirven como unidades de enlace nuclear. **Figura 1.**

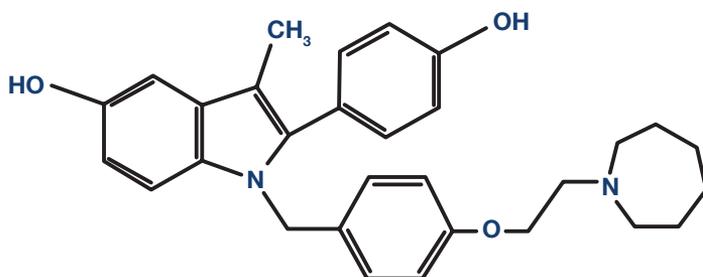


FIGURA 1

El bazedoxifeno (BZA) luego de su unión a los receptores estrogénicos alfa y beta, provoca la dimerización del receptor y la unión a los elementos de respuesta a los estrógenos. La afinidad del BZA es levemente mayor para el receptor alfa.⁶

Estudios clínicos

El BZA ha sido evaluado en dos estudios referenciales de fase III. El estudio de prevención a 2 años realizado en 1.583 mujeres post menopáusicas sanas con factores de riesgo para osteoporosis (T -1 a -2.5), fue un estudio comparativo en el que se administró BZA en dosis de 10, 20 o 40 mg/d, RLX 60 mg/d o placebos. Al finalizar el seguimiento de 2 años la DMO de columna vertebral con el BZA se incrementó en 1.08% con 10 mg, 1.41% con 20 mg y 1.49% con 40 mg, con el RLX el incremento final fue del 1.49%. En la cadera la DMO se incrementó en forma similar a la observada en la columna vertebral.⁷

Desde el tercer mes las mujeres incluidas en el estudio que recibieron BZA presentaron reducciones importantes en los marcadores de recambio óseo (osteocalcina sérica y telopéptido C) en comparación con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes en este estudio fueron los bochornos, que fueron significativamente más frecuentes que con los placebos.⁷

Otro estudio referencial fue el de tratamiento, también de fase III y de tipo comparativo, placebo controlado, realizado en 7.492 mujeres post menopáusicas con osteoporosis (T -2.5 a -4.0) sin fracturas previas, que recibieron BZA en dosis de 20 o 40 mg/d, RLX 60 mg o placebos. Luego de 3 años de tratamiento el riesgo de fracturas vertebrales disminuyó en 42% con la dosis de 20 mg/d, 37% con 40 mg y 42% con el RLX 60 mg/d.⁸

En un análisis posterior de un sub grupo de mujeres con mayor riesgo de fractura (T-3.0 o una fractura vertebral previa o dos fracturas vertebrales leves) el BZA en dosis de 20 mg/d disminuyó el riesgo de fracturas no vertebrales en el 50% y el RLX en 44%. **Figura 2.**

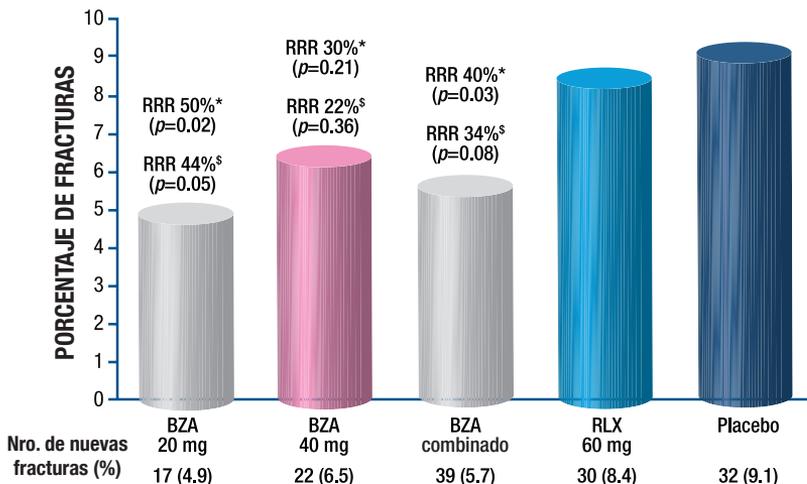


FIGURA 2: RIESGO DE FRACTURAS NO VERTEBRALES CON DIFERENTES DOSIS DE BZA, RLX Y PLACEBOS

Al prolongarse la terapia y seguimiento de estos estudios y al cruzar las dosis de 40 a 20 mg de BZA, se determina a los 5 y 7 años que la disminución en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se mantuvo en valores similares a los encontrados a los 3 años y el de fracturas no vertebrales alcanzó el 35%.⁹

Una nueva modalidad en el empleo del BZA ha sido combinarlo con un estrógeno, buscando optimizar el efecto selectivo de tipo estrogénico y limitando algunos efectos secundarios como los bochornos y la atrofia urogenital, (que se observa en usuarias únicamente de SERMs) mejorando el efecto en el hueso y el perfil lipídico, manteniendo la seguridad mamaria y endometrial, modalidad a la que se ha denominado como complejo tisular estrogénico específico.

El primer estudio referencial para esta modalidad fue el SMART-1 (Selective Estrogens, Menopause, And Reponse to Therapy), en este se investigaron varias dosis de BZA más estrógenos conjugados equinos (ECE) administrados a mujeres post menopáusicas sanas que mantenían su útero. Luego de 2 años de seguimiento todas las dosis empleadas (BZA 10,20,40 mg/d más ECE 0.45 o 0.625 mg/d) fueron asociadas a significativos incrementos en la DMO y disminución en el recambio óseo en comparación con los placebos.^{10,11}

Adicionalmente con la combinación BZA 20 mg más ECE 0.45 o 0.625 mg/d la frecuencia e intensidad de los bochornos disminuyó significativamente así como la atrofia urogenital, con baja incidencia de hiperplasia de endometrio, manteniéndose la amenorrea.

En los posteriores estudios SMART 2 y 3 con las mismas combinaciones de BZA y ECE se ratifican los efectos benéficos en hueso y la disminución de efectos adversos mejorando adicionalmente la función sexual de la usuarias y su calidad de vida.^{12,13}

Efectos secundarios

Las principales reacciones adversas, según su frecuencia, fueron: Muy frecuentes (>10%): sofocos, espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas). Frecuentes (1%-10%): hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, edema periférico, elevación de triglicéridos en sangre, de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa.

Poco frecuentes (0,1%-1%): trombosis venosa profunda (diferencias significativas frente a placebo), tromboflebitis superficial, embolismo pulmonar. Raras (0,01%-0,1%): trombosis de vena retiniana.

Los efectos adversos y la tolerabilidad al BZA a los 5 y 7 años fueron similares a los referidos a los 3 años, siendo los bochornos los más frecuentes. En el estudio de prevención de dos años, la incidencia de trombosis venosa profunda fue baja

y en el estudio de tres años, la incidencia de todos los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa retiniana) fue un poco mayor al grupo con placebos sin alcanzar significación estadística.⁷⁻⁹

Con el BZA en diferentes dosis no se han referido efectos ginecológicos negativos como crecimiento de fibromas o miomas uterinos, meno-metrorragias, neoplasias uterinas malignas y tampoco efectos adversos sobre el ovario (incremento del volumen, número o tamaño de quistes o incidencia de cáncer de ovario).¹⁴

No se dispone aún de información sobre el uso de BZA en mujeres en la premenopausia. Pueden darse condiciones que ameriten su empleo como la insuficiencia ovárica precoz o el hipogonadismo. En cuanto a las dosis, no se espera reajustes de las mismas en grupos de edad avanzada, ya que la vía del metabolismo de BZA no se ve afectada con la edad.

El perfil de la paciente a tratarse con BZA comprende las mujeres en los primeros años tras la menopausia (natural o quirúrgica) con osteopenia o osteoporosis que ya tienen riesgo elevado de fracturas y sin síntomas vasomotores. Su empleo también tiene lugar en las pacientes que presentan intolerancia a otros agentes administrados por vía oral o parenteral, considerando que está exento de efectos digestivos adversos y que su administración conjunta con los alimentos no altera su tasa de absorción.¹⁵

Conclusión

Fundamentado en la evidencia disponible, el BZA tiene efectos positivos en la DMO y en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, presentando además un adecuado perfil de seguridad en mama, ovario y endometrio, constituyéndose en una nueva y alentadora terapia para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Una crítica del producto es que no demostró en los estudios iniciales disminuir el riesgo de fracturas periféricas, demostrando este beneficio en un análisis posterior en un grupo de mujeres de “alto riesgo”.

El BZA combinado con estrógenos ofrece un interesante y novedosa alternativa en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, minimizando los síntomas vasomotores y de atrofia urogenital que son frecuentes con el uso exclusivo de SERMs, así como los problemas de tipo tromboembólico. Sin embargo todavía son necesarios estudios con mayor seguimiento para confirmar su perfil de seguridad.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

El BZA es un nuevo modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que con un mayor grado de selectividad agonista ejerce una acción altamente selectiva y positiva sobre el hueso, sin afectar mama y endometrio. Solo o administrado conjuntamente con un estrógeno ha demostrado efectos positivos en el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica, con un mejor control de síntomas como bochornos, atrofia urogenital cuando se administra conjuntamente con ECE, manteniendo una elevada seguridad endometrial.

Su empleo encuentra lugar en los primeros años posteriores a la menopausia en mujeres con osteopenia u osteoporosis y permite cuando el caso lo amerite, la terapia secuencial de la osteoporosis.

También justifica su empleo en pacientes con elevado riesgo de fractura según la herramienta FRAX.

Farmacocinética

Luego de la administración oral de 20 mg, se absorbe rápidamente en el intestino alcanzando su pico máximo (Tmax) a las 2 h y su biodisponibilidad es de aproximadamente el 6%. Su semivida de eliminación es de 28 h. Se metaboliza ampliamente y su principal vía metabólica es la glucuronoconjugación hepática siendo su principal metabolito el bazedoxifeno-5-glucurónido, que alcanza concentraciones en plasma 10 veces superiores a las del principio activo. Se observa poco o ningún metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal vía de eliminación del bazedoxifeno radiomarcado son las heces, y por orina se elimina menos del 1% de la dosis.

Farmacodinamia

El mensaje agonista o antagonista de estrógenos del BZA, luego de su unión al núcleo, está sujeto a la actividad de los elementos promotores presentes de acuerdo con el tipo celular, dando lugar a efectos agonistas en el hueso, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y a efectos antagonistas en mama y endometrio, limitando los efectos no deseados de los estrógenos.

Dosis y Vía de administración

La dosis establecida es 20 mg/d por vía oral y su administración conjunta con alimentos no modifica su absorción intestinal. Dosis que se mantiene cuando se administra conjuntamente con estrógenos, formula en la que 0.450 mg de ECE es la dosis que brinda los mejores resultados.

Eventos adversos

Los bochornos son los más frecuentes cuando se emplea exclusivamente el BZA, mientras que la trombosis venosa que es una preocupación durante el uso de los SERMS, es menor con el BZA que con otros similares, sin embargo esta es ligeramente mayor a los placebos cuando la terapia se prolonga. Cuando la administración del BZA se realiza combinado con ECE no solo que no se inducen síntomas vasomotores sino que los controla adecuadamente cuando estos ya están presentes antes de iniciar la terapia.

Se contraindica formalmente su uso ante la presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venenosos como: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana.

BIBLIOGRAFIA

1. Delmas P., Bjanson NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7
2. Ettinger B., Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fractures risk in post menopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-45
3. Barret-Connor E., Grady D, Sashegvi A., et al. Raloxifene and cardiovascular events in postmenopausal women: four - year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;20:847-57
4. Vogel VG, Constantino JP, Wickerman DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-34
5. Reginester JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in post menopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:48-54
6. Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Current Med Res Op* 2010; 26 (7): 1553-63
7. Silverman SL, Christiansen C., Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-years randomized placebo and active controlled clinical trial. *Bone Miner Res* 2008; 23: 1923-1934
8. Miller PD, Chines AA, Christiansen E., et al. Effects of basedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-36
9. Palacios S., Silverman S., Levine AB, et al. Long -term efficacy and safety of Bazedoxifene in post menopausal women with osteoporosis: results a 7-year, randomized, placebo-controlled study. Presented at the 13th International Menopause Society World congress On Menopause, 8-11 June 2011, Rome, Italy [abstract 937]
10. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, et al. Evaluation of bazedoxifene conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic bone parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92: 1025-1038
11. Archer DF, Lewis V., Carr BR, et al. Bazedoxifen/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1039-44
12. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugate estrogens: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-24
13. Bachman G, Bobua J., Mirkin S.. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms vulvar/vagina atrophy. *Climacteric* 2010;132-40
14. Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH et al. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. *Menopause* 2009; 16: 1102-1108
15. Palacios S. Eficacia del bazedoxifeno, terapia secuencial de la osteoporosis pre bisfosfonato y perfil del paciente de bazedoxifeno. *Rev Osteoporosis Metab Miner* 2010;2(suppl 5):S19-S25



CAPÍTULO 16

ESTRÓGENOS Y TIBOLONA

*Dr. Octavio Miranda
Dr. Wellington Aguirre*



INTRODUCCIÓN

Pese a que todavía no se conocen completamente los mecanismos íntimos sobre el control del remodelamiento óseo, ya contamos con información suficiente para afirmar que los esteroides sexuales especialmente los estrógenos, tienen un papel relevante en la homeostasis del hueso y que su disminución se asocia con la reducción en la masa ósea, alteraciones en la microarquitectura y aumento del riesgo de fracturas.

Se conoce que los estrógenos actúan modulando algunos elementos humorales que intervienen en el sistema RANK, RANK-L, Osteoprotegrina, uno de los más importantes en la regulación del recambio óseo, limitando la resorción ósea.

El empleo de estrógenos como Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) ya sea solos o conjuntamente con una progestina, ha demostrado que disminuye la resorción ósea característica de esta época, e inclusive incrementan la Densidad Mineral Ósea (DMO). Estos efectos positivos en el hueso permiten no solo mantener la DMO sino inclusive mejorarla cuando su administración es por tiempo prolongado, evitando de esta manera el deterioro de las estructuras óseas y el establecimiento de osteoporosis.¹ Sin embargo al suspender su administración se observa que la DMO disminuye progresivamente, no presentando un efecto protector residual. La tibolona una progestina con un metabolismo peculiar, también ha demostrado efectos positivos en el hueso, no solo preservando sino inclusive incrementado la DMO y disminuyendo el riesgo de fracturas. Sus efectos adversos especialmente el Accidente Cerebro Vascular (ACV) en mujeres de avanzada edad, limitan su empleo como terapia de la osteoporosis.

ESTRÓGENOS

Diversos estudios han identificado positivamente receptores a estrógenos en el tejido óseo, en las células que intervienen en su recambio, los osteoclastos y los osteoblastos¹, lo que fundamenta a nivel íntimo sus efectos protectores en el hueso.

Estudios clínicos de tipo prospectivo han determinado que la THM conduce a incrementos del 1 a 4% en la DMO de columna lumbar luego de un año de tratamiento, en cadera este es del orden del 2%.² Otros refieren incrementos del 5 al 10% en columna lumbar en un período de 18 a 24 meses, aunque con las mismas dosis el efecto a nivel de cadera es menor.³ Posterior a este período y al continuar la terapia encuentran que la DMO se estabiliza, mientras otros determinan que luego del incremento inicial se establece una disminución progresiva, que es reducida del orden del 0.5% anual, y contrariamente otros observan un continuo y progresivo incremento de la DMO que conduce a que

luego de 10 años este alcance el 16% en columna lumbar frente a mujeres que recibieron placebos.⁴ Algunos metanálisis realizados hasta el año 2002 para evaluar el efecto de la THR en la DMO de la mujer posmenopáusica confirman el efecto benéfico de esta terapia.⁵

El efecto positivo de la THM especialmente de los estrógenos en la DMO se obtiene con varias dosis. Al respecto dosis tan bajas como 0.3 mg/d de estrógenos con una adecuada complementación de calcio,⁶ han demostrado ser efectivas en la preservación de la DMO.

La administración de un estrógeno más una progestina ya sea en forma combinada y continua o en forma cíclica, no ha demostrado tener un efecto superior a la administración únicamente del estrógeno para preservar la DMO en la mujer post menopáusica o en la anciana, y la administración únicamente de una progestina no tiene efectos negativos en el hueso, más bien las derivadas de la testosterona han demostrado un efecto positivo.⁵

El uso por tiempo prolongado de la THM ha demostrado efectos positivos no solo en la DMO sino también en el riesgo de fracturas. Así lo demuestran algunos estudios, uno de estos de tipo aleatorizado, determina que la THM por vía trans dérmica disminuye en 61% este riesgo en columna lumbar de mujeres post menopáusicas con diagnóstico de osteoporosis.⁷ Otro parcialmente aleatorizado en mujeres post menopáusicas tempranas que recibieron o no THM por 5 años, encuentra finalmente una disminución del 55% en el riesgo de fracturas de muñeca en las que recibieron esta terapia, aunque el efecto a nivel de fracturas periféricas no alcanzó significación estadística.⁸

Algunos ensayos clínicos han investigado el efecto de la THM en el riesgo de fracturas de cadera. En uno de estos, de tipo prospectivo, de cohortes, se determina la disminución del 21% en el riesgo con el uso de THM,⁹ lamentablemente este y otros estudios son de tipo observacional, no aleatorizados, lo que limita sus conclusiones.

El estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) realizado en el 2002, demostró en forma inobjetable que la THM con estrógenos más progestinas (ECE 0,625 mg/d más MPA 2.5 mg) disminuye significativamente el riesgo de fracturas en columna vertebral (< 34%) y cadera (< 34%), hallazgo relevante considerando la elevada edad de las pacientes reclutadas en este estudio (63.5 años) por tanto con más posibilidades de riesgo de fracturas osteoporóticas. Este estudio se constituye en la primera evidencia tipo I sobre la eficacia de esta modalidad terapéutica hormonal en el riesgo de fracturas por osteoporosis y en una atractiva alternativa para su prevención.¹⁰

Se ha encontrado que la administración de una dosis ultra baja de estadiol por vía trans dérmica (14 µg/d) mantiene la DMO e inclusive la incrementa en

columna lumbar y en cadera en luego de 24 meses de tratamiento. Este es un hallazgo importante puesto que con estas dosis se minimizan los efectos secundarios atribuibles a los estrógenos, los que limitan su empleo; dando paso a la posibilidad de emplearse esta terapia en forma primaria para la prevención de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas con factores de riesgo.¹¹

No obstante a que la evidencia demuestra un efecto positivo de los estrógenos para la protección ósea, en la actualidad y también de acuerdo a la evidencia acumulada sobre los potenciales riesgos de la THM, esta solo está indicada para el tratamiento de los síntomas vasomotores severos, tan frecuentes en la postmenopausia. Únicamente en estos casos, su administración torna factible la prevención secundaria de la pérdida de DMO y consecuentemente de la osteoporosis.

Se considera que al contar con alternativas farmacológicas eficaces para disminuir la resorción ósea, limitando la pérdida de DMO y el riesgo de fracturas, no se justifica la administración de la THM para este propósito, sometiendo a un riesgo innecesario a la mujer, dado que la terapia para la osteoporosis es por tiempo prolongado.

TIBOLONA

Es una molécula esterooidal sintética que se la designa como org OD-14. Su estructura se relaciona con el noretinodrel debido a que tiene un grupo 17- alquil que le da un metabolismo rápido y permite su administración por vía oral una vez al día. Gracias a que sus metabolitos tiene una acción de tipo estrogénica, androgénica y progestágena.¹² **Figura1.**

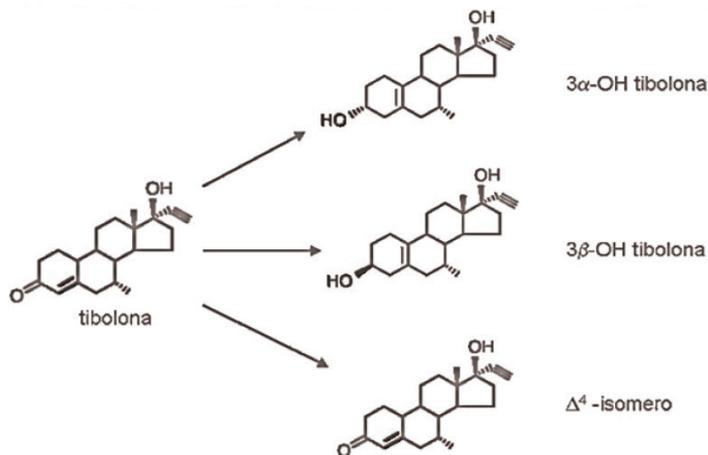


FIGURA 1: TIBOLONA Y SUS METABOLITOS

FARMACOCINETICA

Luego de su ingestión oral y absorción en la primera porción del intestino delgado, llega al hígado en donde se transforma en 3 metabolitos activos: $\Delta 4$ isómero, 3α hidroxilado (OH)- metabolito y 3β -OH-metabolito, cada uno con efectos diferentes de acuerdo al receptor al que se acoplan en el tejido diana. **Tabla 1.** Se eliminan por vía renal y por vía fecal, y aunque la producción hepática de 3β -OH es cuatro veces superior que la 3α -OH en plasma predomina el segundo.¹²

	R. Estrógenos	R. Progesterona	R. Androgénico
Tibolona	+	+	-
$3^\circ/3\beta$ -OH Tibolona	+	-	-
D4-isómero	-	+	+

TABLA 1: AFINIDAD POR LOS RECEPTORES DE LOS METABOLITOS DE LA TIBOLONA

En la farmacocinética de la tibolona en mujeres post menopáusicas tempranas y tardías, Timmer y cols. no determinan que la edad ejerza efectos significativos sobre su biodisponibilidad y la de sus metabolitos, ni sobre la depuración de estos. La tasa de absorción de la tibolona y la de síntesis de sus metabolitos fueron significativamente mayores con la dosis de 1.25 mg respecto a la de 2.5mg.¹³

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

Síntomas vasomotores

Actualmente es la principal indicación para el uso de la tibolona. De acuerdo a la evidencia disponible disminuye rápidamente la frecuencia y severidad de los bochornos,^{14,15} siendo su efecto perceptible a los pocos días de iniciada su administración, para a la altura de la cuarta semana obtenerse los mejores resultados. Su efecto es comparable al que se observa con la administración de estrógenos o estrógenos más una progestina.¹⁴

Se ha investigado la dosis más adecuada para el control de los síntomas vasomotores, determinándose finalmente que 2.5 mg es la más eficaz, aunque la de 1.25 mg también cumple su objetivo, no siendo superior su efecto con dosis de hasta 5 mg por día.¹⁶

PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Actualmente no está indicada la administración de THM o tibolona para la prevención cardiovascular, no obstante la tibolona ha demostrado una rápida actividad para reducir la isquemia del miocardio y prolongar el tiempo de inicio de la angina dentro de las 24 horas de su administración.¹⁷ Parece ser que su

efecto se produce a nivel de las arterias coronarias, también altera la onda aórtica de presión, sugiriendo modulaciones en el tono vascular y alteraciones en la elasticidad de la pared arterial, por lo que tiene el potencial no demostrado, de ser un agente protector de la enfermedad coronaria durante su empleo.¹⁷

En un estudio con THM y evaluando el riesgo de accidente cerebrovascular, Henderson y cols. encuentran que la THM en dosis estándar aumenta el riesgo relativo de Accidente Cerebro Vascular (ACV) en aproximadamente un tercio.¹⁸ En forma similar y en estudios sistemáticos se determina que la tibolona en la mujer post menopáusica también incrementa este riesgo especialmente en mujeres mayores de 60 años.¹⁹

En el estudio de Lípidos y Lipoproteínas en mujeres post menopáusicas tratadas con tibolona, se observa que la tibolona disminuye significativa las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG, HDL-C, LDL-C, Lp(a) y produce modificaciones significativas en la relación TG/HDL-C luego de 6 meses de uso.²⁰ El efecto sobre colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos es altamente positivo, no así la disminución del HDL-C lo que plantea un problema de seguridad metabólica.

Adicionalmente la tibolona disminuye la oxidación de LDL-C y también disminuye el LDL-C denso y pequeño (que es más aterogénico) cambios que pueden ser benéficos. Los potenciales efectos adversos asociados con la reducción del HDL-c podrían ser balanceados por la reducción en endotelina y lipoproteínas asociadas, con la tibolona.²⁰

En el estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of Tibolone) que investigo primariamente el efecto de la tibolona en la progresión de la aterosclerosis, no se encontró que sea superior a los placebos para este propósito, sin embargo se considera que la selección de pacientes para este estudio no fue la más adecuada por su elevada edad.²¹ Es muy probable que la tibolona tenga efectos neutros en la función cardiovascular en las usuarias.

TIBOLONA Y HUESO

Estudios pre clínicos señalan que la tibolona previene la pérdida de masa ósea axial y apendicular producida por la castración o la baja ingesta de calcio, tanto en ratas jóvenes como maduras y también en ratas con osteopenia establecida.²² El incremento de la DMO y de la resistencia ósea femoral y vertebral observado en animales de experimentación, tanto con osteopenia como con osteoporosis durante el uso de la tibolona, es semejante al producido por los estrógenos.²³

En la mujer la tibolona es tan efectiva como los estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea secundaria a la hipofunción ovárica, reduce la resorción y previene la pérdida ósea en mujeres post menopáusicas, observándose que incrementa la DMO tanto en columna lumbar y cadera en estudios de hasta 10 años de seguimiento.²⁴⁻²⁶ Varios ensayos clínicos de tipo comparativo demuestran que la tibolona en dosis de 2.5 mg/d por VO incrementan la DMO de manera similar

a la THM con estradiol más dydrogesterona en mujeres post menopáusicas de cualquier edad, independientemente que la menopausia se natural o quirúrgica.²⁶

El estudio LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) investigó específicamente el efecto de la tibolona (1.25 mg/d VO) en el hueso, con énfasis en el riesgo de fracturas. Se estudiaron 4.538 pacientes, la edad promedio fue de 68 años y el 40% era mayor de 70 años, determinándose al momento de la inclusión que el 26% presentaba una fractura vertebral. Luego de 36 meses de terapia se determina incremento de la DMO en 4.8% para la columna y de 3.1% para el cuello femoral respecto al placebo, disminuyendo en 45% el riesgo para fracturas vertebrales y en 36% para fracturas periféricas incluyendo la cadera (tibolona evita 9 fracturas vertebrales y 7 fracturas no vertebrales por cada 1.000 pacientes).²⁷ Lamentablemente este estudio no completó el tiempo de seguimiento programado, fue descontinuado por incremento en riesgo de ACV.

El estudio LIBERATE ((Livial Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints) determina en forma secundaria el efecto positivo de la de la Tibolona sobre la DMO, esta se incrementa en 3.2% en columna lumbar y 2.9% en la cadera en comparación con el placebo, sin embargo este efecto es menor al observado con la administración de estradiol más acetato de noretindrona, no obstante esta última modalidad de THM presenta más efectos adversos.²⁸

El estudio OPAL (Osteoporosis Prevention and Arterial effects of Tibolone) que se realizó en de 866 mujeres que recibieron tibolona, determina una vez más los efectos benéficos de la tibolona en la DMO de mujeres post menopáusicas.²¹

En el estudio STEP (Study of Tibolone's Effects on osteopenia) se comparó los efectos de tibolona y raloxifeno sobre la DMO en 308 mujeres osteopénicas, se concluye finalmente que la tibolona es superior para preservarla.²²

Adicionalmente a la mejoría de la sintomatología vasomotora, su efecto beneficioso sobre el hueso es una razón importante para su empleo concomitante con los análogos de la GnRH (terapia add back) en el tratamiento de la endometriosis.

Al momento actual y debido a que el perfil de seguridad de tibolona no es superior al de los bifosfonatos en la prevención de la DMO y de las fracturas osteoporóticas, debe considerarse cuidadosamente el balance entre riesgo y beneficios antes de su prescripción en mujeres post menopáusicas.

TIBOLONA Y MAMA

La tibolona inhibe el desarrollo del crecimiento tumoral en las células mamarias promoviendo la actividad de la 17β hidroxisteroide deshidrogenasa, un marcador de diferenciación celular epitelial y limitando la expresión de sulfatasas, con lo que ejerce un efecto antiestrogénico en el componente epitelial del tejido mamario, por lo tanto la tibolona promueve apoptosis en tejido mamario normal como canceroso.³⁰

En el estudio LIFT, en las pacientes que recibieron tibolona, la incidencia absoluta de cáncer invasor de mama se redujo en 1.9 cada 1.000 personas/año y la del cáncer de colon el 1.3 cada 1 000 mil personas/año respecto del grupo placebo, mientras que la RR de cáncer de mama fue del 68% y la RR del cáncer de colon fue del 69%.²⁷

ALTERACIONES DEL HUMOR

Al estudiar los efectos de la tibolona en la depresión, estado de ánimo y síntomas conexos en la mujer post menopáusica, se determina que es efectiva para mejorar el humor, la depresión en la menopausia y otras afecciones psicológicas debido a que incrementa los niveles de β endorfinas y por su influencia androgénica.³¹

SEQUEDAD VAGINAL Y LÍBIDO

La tibolona reduce la sequedad vaginal y los síntomas derivados de ella en similares dimensiones como lo hace la terapia hormonal convencional, la tibolona ofrece mejores resultado que la TH convencional en los parámetros de deseo, orgasmo, frecuencia de relaciones, receptividad, excitación y satisfacción.³²

SEGURIDAD ENDOMETRIAL

Una característica de la terapia con tibolona en mujeres post menopáusicas que tienen más de 9 meses de amenorrea es el mantenimiento de esta, generalmente no induce sangrados o proliferación endometrial en las usuarias. En el Million Women Study se describe incremento del cáncer de endometrio en mujeres tratadas con tibolona, pero además de los reconocidos defectos en el diseño de este estudio, debemos apuntar que un buen número las mujeres tratadas con tibolona habían recibido previamente terapia estrogénica sin oposición de progestinas.³³

En el estudio THEBES (Tibolone Histology of Endometrium and Breast Endpoints Study), el objetivo fue confirmar la seguridad endometrial de esta hormona en 3.240 mujeres; se encontró finalmente que la tibolona no induce hiperplasia ni carcinoma endometrial, por lo tanto, cumple su propósito de seguridad endometrial.³⁴

En un estudio nacional de tipo comparativo con THM y después de 1 año de tratamiento con tibolona a 2.5mg/día y seguimiento ecosonográfico, se confirma la ausencia de estimulación endometrial y se ratifica su seguridad.³⁵

CONCLUSIONES

- La terapia hormonal con estrógenos o con estrógenos más una progestina no está recomendada para el tratamiento primario de la osteoporosis, secundariamente y cuando se emplea para el control de síntomas vasomotores sirve para prevenir la pérdida de DMO.

- La tibolona disminuye la resorción ósea y su efecto es similar al encontrado con la terapia hormonal de la menopausia administrada por vía oral, sin embargo esta última presenta más efectos adversos.
- La tibolona no está recomendada como terapia para la osteoporosis, pero al igual que la terapia hormonal de la menopausia, cuando está indicada para el control de síntomas vasomotores, en forma secundaria previene la pérdida de DMO y el establecimiento de osteoporosis.
- El riesgo de accidente cerebrovascular con tibolona está relacionada con pacientes de una edad igual o mayor a 60 años.
- La tibolona se asocia con una reducción de la incidencia de cáncer de mama comparable a la que se observa con tamoxifeno o raloxifeno.
- La tibolona ha demostrado en la postmenopausia mejorar el estado de ánimo, mantener la estabilidad emocional y el humor debido a su actividad androgénica y a que incrementa los niveles de β endorfinas.
- La tibolona ofrece mejores resultado que la terapia hormonal de la menopausia convencional en algunos parámetros de la sexualidad como: deseo, frecuencia de relaciones, receptividad, excitación y satisfacción.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

Los estrógenos y la tibolona son esteroides que se emplean con frecuencia en el tratamiento de los síntomas propios de la menopausia. Son muy efectivos para esta indicación, pero adicionalmente han demostrado propiedades en la preservación de la DMO y la prevención de la osteoporosis.

Farmacocinética

Los estrógenos se absorben en forma irregular, cuando son administrados por vía oral, ya que sufren una importante inactivación por las bacterias del tracto gastrointestinal. Durante su paso hepático se realiza una interconversión estradiol-estrón-estriol y los 3 estrógenos se excretan por orina conjugados con ácido glucurónico y sulfato. Los estrógenos circulan en plasma ligados a globulinas fijadoras de hormonas sexuales y albúminas, son poco liposolubles y son excretados por vía renal, una parte se excreta también por la bilis. La tibolona a nivel hepático se transforma en 3 metabolitos activos: $\Delta 4$ isómero, 3α hidroxi (OH)- metabolito y 3β -OH-metabolito, cada uno con efectos diferentes de acuerdo al receptor al que se acoplan en el tejido diana. Se eliminan por vía renal y por vía fecal, aunque la producción hepática de 3β -OH es cuatro veces superior que la 3α -OH en plasma predomina el segundo.

Farmacodinamia

La respuesta biológica a los estrógenos y a la tibolona depende de la unión a sus receptores específicos localizados a nivel intracelular y nuclear. Se ha demostrado positivamente la existencia de receptores citosólicos para estrógenos

en células del útero, vagina, glándulas mamarias, trompas, hipotálamo, hipófisis, suprarrenales, testículo, riñón, y otros órganos y sistemas como el nervioso central, óseo, etc. Su efecto se manifiesta de acuerdo al receptor al que se ligan siendo los más frecuentes los de tipo α y β .

Efectos adversos

Diversos estudios han encontrado que la Terapia Hormonal de la Menopausia con estrógenos conjugados equinos más medroxiprogesterona acetato administrada por vía oral y por tiempo prolongado puede incrementar el riesgo de Cáncer de mama, accidente vascular cerebral (ACV), trombo embolismo venoso, entre los más importantes. Refiriéndose también que la tibolona incrementa el riesgo de ACV. Por el riesgo que representan estos efectos adversos, actualmente no se recomienda el uso de la Terapia hormonal de la menopausia y la tibolona para el tratamiento de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

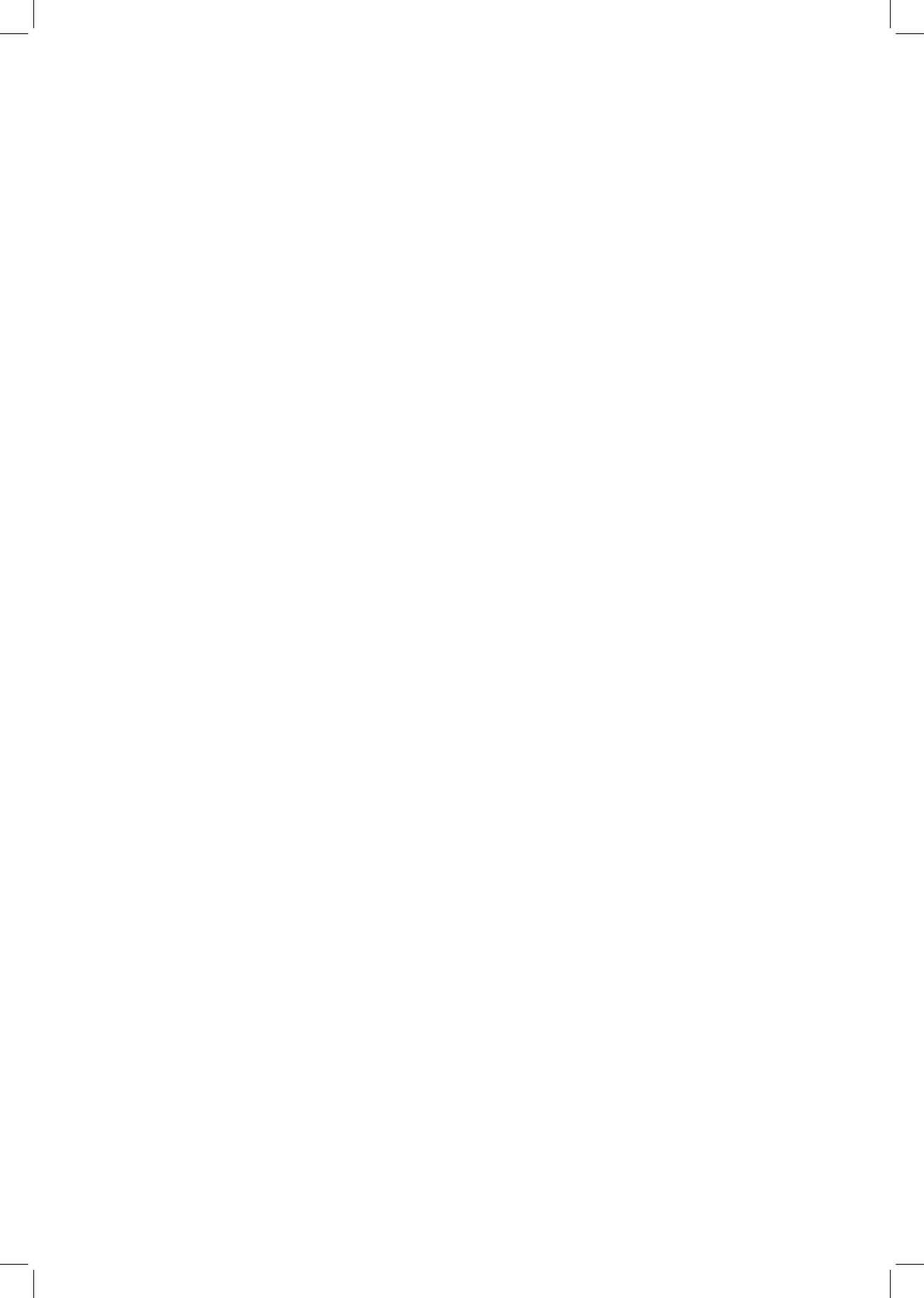
1. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116(3):561-70
2. The PEPI Writing Group. Effects of hormone therapy on bone mineral density : results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275:1380-96
3. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures en older women. Study of Osteoporotic Fractures research group. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-6
4. Eiken P., Kolthoff N., Nielsen SP. Effect of 10 years hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996;19:191S-193S
5. Wells G., Tugwell P., Shea B., et al. Metanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in post menopausal women. *Endoc Rev* 2002;23:529-39
6. Reker RR, Davies M., Down RM, et al. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.
7. Lufking EG, Whaner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9
8. Mosekilde L., Beck-Nielsen H., Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women: Results of the Danish Osteoporosis Prevention. *Bone* 2001;28(suppl):S76
9. Naessen P., Perssons I., Adami HO, et al. Hormone replacement therapy and the risk for the first fracture, a prospective population-base cohort study. *Ann Intern Med* 1990;13:95-103
10. Writing Group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-38
11. Ettinger B., Ensrud KE, Wallace R., et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-51
12. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2001;76(1-5):231-8
13. Timmer CJ, Houwing NS. Dose proportionality of three different doses of tibolone. *Pharmacotherapy.* 2002;22(1):6-13
14. Egarter Ch, Huber J., Leikermoser R., et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62
15. Crona N., Samsioe G., Lindberg U-B, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1988;9:303-8
16. Landgren MB, Coelingh Bennink HJT, Helmond F, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; (submitted)
17. Haenggi W., Linder HR, Birkhaeuser MH, Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capillaries dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1995;22(1):3746

18. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15(3):229-34
19. Formoso G., Perrone E., Maltoni, et al. *Cochrane Library*. Estudio cortos y largos efectos de la tibolona en la mujer posmenopáusicas 2002.
20. Daher R., Al-Amin H., Beaini M., Usta I. Effect of tibolone therapy on lipids and coagulation indices. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(12):1498-9
21. Bots ML, Evans GW, Riley W., McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE; OPAL Investigators. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima-media thickness: the Osteoporosis Prevention and Arterial effects of tiboLone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006;27(6):746-55
22. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. The protective effect of tibolone, a tissue-specific steroid, on ovariectomy-induced bone loss is blocked by an anti-estrogen. Presented at the First Amsterdam Menopause Symposium, Amsterdam, The Netherlands, 1998
23. Lippuner K., Haenggi W., Birkhäuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12:806-12
24. Berning B., Bennink HJ, Fauser BC. Tibolone and its effects on bone: a review. *Climacteric* 2001;14:120-36
25. Gallagher JC; Baylink DJ; Freeman R.; McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women; results of two-randomised, double-blind, placebo-controlled, dose finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4717-26
26. Lippuner K., Haenggi W., Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res*. 1997;12(5):806-12
27. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;14;359(7):697-708
28. Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, Schoultz BV, Vassilopoulou-Sellin R, Galta RE, Lieshout EV, Mol-Arts M, Planellas J, Kubista E. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone sub study. *Breast Cancer Res* 2012;17;14(1):R13
29. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women *Osteoporos Int* 2008;19(8):1153-60
30. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res*. 1997;17(1A):135-40
31. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F., Genazzani AD, Bergamaschi M., Grasso A., Volpe A., Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:35-48
32. Castelo-Branco C., Vicente JJ, Figueras F., Sanjuan A., Martínez de Osaba MJ, Casals E., Pons F, Balasch J., Vanrell JA. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;15;34(2):161-8
33. Beral V., Bull D., Reeves G.; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365(9470):1543-51
34. Archer DF, Hendrix S., Ferenczy A., Felix J., Gallagher JC, Rymer J., Skouby SO, den Hollander W, Stathopoulos V., Helmond FA; THEBES Study Group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007;88(4):866-78
35. Aguirre W., Ruilova I., Calle E., Salazar I., Pérez Ramos A.. Evaluación ecosonográfica de la respuesta endometrial a tres regímenes de Terapia Hormonal de Reemplazo. *Rev Ecuat Gin Obstet* 2005;12:74-78

CAPÍTULO 17

BIOFOSFATOS: Alendronato, Risedronato

*Dr. Hernán Neira
Dr. Pedro González*



INTRODUCCIÓN

En la actualidad disponemos de una amplia gama de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis. Estos difieren en su mecanismo de acción entre los que actúan inhibiendo la resorción ósea o antiresortivos conocidos actualmente como anticatabólicos y aquellos que estimulan la formación ósea u osteoformadores, denominados actualmente como anabólicos óseos o los que cumplen la doble función o fármacos con acción dual.¹

El advenimiento de los bifosfonatos se produce a mediados del siglo XIX, aunque su uso clínico se inicia en 1960 en enfermedades metabólicas del hueso, como enfermedad de paget, osteogenesis imperfecta, displasia fibrosa, y otras.

Actualmente los bifosfonatos se han convertido en el tratamiento antiresortivo, no hormonal, de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis.

En términos generales estas drogas antiresortivas producen un 5 % al 10% de incremento en la densidad mineral ósea (DMO) luego de dos años de tratamiento, disminuyendo la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales.

ESTRUCTURA DE LOS BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos, en los cuales un átomo de oxígeno ha sido reemplazado por uno de carbono.^{2,3} Estas sustancias están compuestas de dos ácidos fosforicos, unidos a un carbono y dos cadenas carbonatadas denominadas R1 y R2. Su efecto anticatabolico se debe a la propiedad físico-química de crear complejos o uniones con cationes divalentes, como calcio, magnesio, etc. **Figura 1.**

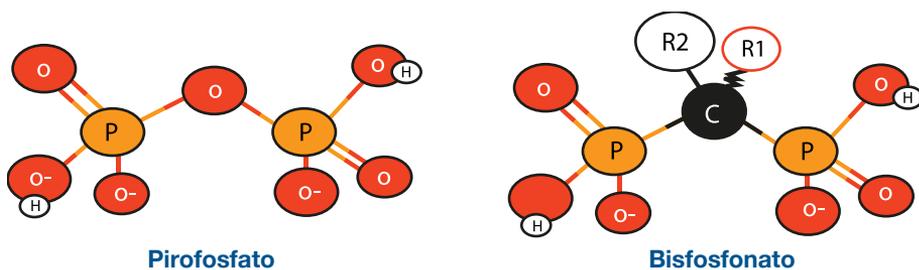


FIGURA 1: ESTRUCTURA DE LOS BIFOSFONATOS

Mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia

Estos medicamentos actúan mediante afinidad de unión y potencia antiresortiva, estas dos propiedades, difieren entre los compuestos, pero de manera general se puede considerar que la cadena carbonatada R1 es responsable de la afinidad de unión, y la potencia antiresortiva depende de la cadena carbonatada R2.^{2,36} En el ambiente ácido en el que actúa el osteoclasto junto con las enzimas secretadas; los bifosfonatos luego de su ingestión se fijan en la superficies de resorción ósea para ser incorporados por los osteoclastos, una vez en el interior de estas células inducen alteraciones morfológicas o funcionales causando una pérdida de su función resortiva y acelerando su apoptosis.²

La acción principal de los bifosfonatos es a nivel de los osteoclastos, inhibiendo su reclutamiento y supervivencia de tal forma que se produzca una disminución de la resorción ósea, además su acción antiresortiva podría ser por un efecto indirecto al inducir a los osteoblastos a producir enzimas inhibitorias que bloquean el reclutamiento de los osteoclastos. Se considera también que los bifosfonatos inducen a los macrófagos a producir citoquinas que serían un factor de modulación de la acción osteoclástica.

Los bisfosfonatos difieren en su capacidad de afinidad ósea, siendo el de mayor capacidad el Ácido zoledrónico, seguido por el Alendronato, Ibandronato, y el de menor capacidad es el Risedronato. Si bien los bifosfonatos de alta afinidad se unen más ávidamente al hueso y permanecen más tiempo unido a él en comparación con los de baja afinidad, también tienen menos acceso a la red de osteocitos, y su acción en el osteoclasto es más lenta.³ Farmacológicamente los bifosfonatos se clasifican como nitrogenados y no nitrogenados, siendo los primeros los más empleados y difundidos en la práctica clínica.³⁷

Los bifosfonatos nitrogenados, como el alendronato, risedronato, Ibandronato y Ác. zoledrónico, inhiben la enzima Farnesil Pirofosfato Sintetasa, lo que interfiere con un proceso llamado prenilación, en el que interviene la adición de cadenas carbonadas laterales que anclan las proteínas ligadoras de GTP a la membrana del osteoclasto, efecto que disminuye la actividad resortiva del osteoclasto y acelera su apoptosis. Entonces estos compuestos, inhiben enzimas clave en el camino del mevalonato, los metabolitos intermedios en este camino son necesarios para la prenilación de proteínas intracelulares, la falta de prenilación conlleva alteraciones en el citoesqueleto celular y a la apoptosis del osteoclasto o de sus precursores.³⁶

En cuanto se refiere a la potencia de inhibición de la Farnesil-Pirofosfato-Sintetasa, en orden de mayor a menor: Ac. zoledrónico / risedronato / ibandronato / alendronato.² Los bifosfonatos con mayor afinidad se unirán más ávidamente al hueso, sin embargo tendrán una difusión ósea más lenta, los de menor afinidad se distribuyen más ampliamente pero tienen un menor tiempo de estadía en el hueso. De esta manera se puede explicar por qué algunos bifosfonatos comienzan antes que otros su efecto antifractura y el por qué su efecto dura más en unos que en otros.³⁸

Vías de Administración

Se pueden administrar oralmente y por vía intravenosos. La administración oral es preferible hacerlo luego de ayuno, con agua pura, y abstenerse de alimentarse al menos 30-60 min luego de ingerir el medicamento. Esto se debe a que bajo condiciones ideales, menos del 1% de la dosis administrada por vía oral se absorbe en el intestino, al ingerir la medicación junto a cationes divalentes presentes en otros alimentos se bloquearía teóricamente su absorción.

FÁRMACO	DOSIS ORAL			DOSIS IV.
	Diariamente	Semanalmente	Mensualmente	
Alendronato	5 - 10 mg	70 mg		
Risedronato	5 mg	35 mg	150 mg	
Ibandronato	2,5 mg		150 mg	3 mg c/3 meses
Zolendronato				5 mg anualmente

TABLA 1: DOSIFICACIÓN DE LOS BISFOSFONATOS.²

Metabolismo

No hay metabolización sistémica del fármaco. Su vida media en plasma es corta y el 50% de la dosis absorbida se une a las superficies óseas especialmente en las áreas de remodelación activa, el 50% que no se une al hueso es rápidamente excretado vía renal.

Eficacia

Los bifosfonatos con frecuencia son prescritos como equivalentes y en algunas ocasiones suelen ser reemplazados de manera indistinta, sin embargo desde el punto de vista clínico, no son equivalentes y menos aún intercambiables, debido a diferencias tanto en su efectividad como en su seguridad.³⁷

De los fármacos aprobados por la FDA para su uso en osteoporosis, solo 3 de ellos muestran evidencia de reducción de fracturas vertebrales, cadera y no vertebrales: alendronato,⁵⁻⁷ risedronato⁸⁻¹⁰ y Ác. zolendronico.¹¹ Sin embargo, en estudios no registrados, observacionales, y en análisis post hoc, el alendronato, Ac. zoledronico, risedronato, e ibandronato, muestran evidencia de disminución de riesgo de fractura, de cadera y otros sitios no vertebrales.^{30,31} **Tabla 2 y Figura 2.**

DROGA	ZOLENDRONATO	ALENDRONATO	RISEDRONATO	IBANDRONATO
DMO de Columna	↑	↑	↑	↑
DMO de Fémur	↑	↑	↑	↑
Marcadores Óseos	↓	↓	↓	↓
Fractura Vertebral (%)	↓ 77	↓ 47	↓ 41 - 49	↓ 50
Fractura Femoral (%)	↓ 41	↓ 50	↓ 40	---
Fractura no Femoral (%)	↓ 25	↓ 48	↓ 33 - 39	---

TABLA 2: EFECTO DE LOS BIFOSFONATOS APROBADOS POR LA FDA.⁴⁰

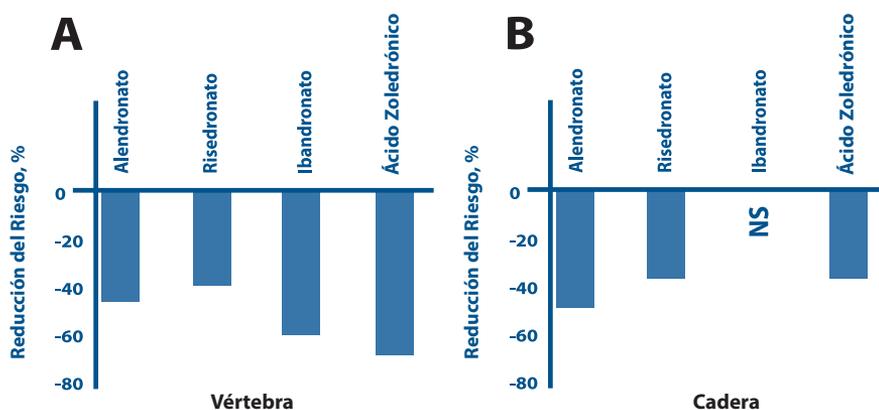


FIGURA 2: REDUCCIÓN RELATIVA DEL RIESGO PARA FRACTURAS VERTEBRALES (A) Y DE CADERA (B) EN MUJERES POST MENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS CONOCIDA LUEGO DE 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS.²⁴

La respuesta a la administración terapéutica de los bisfosfonato se ha estudiado mediante los marcadores bioquímicos de recambio óseo, en el estudio FACT (Alendronato Risedronato Comparison Trial) se encuentra que el alendronato 70mg/sem, es más potente en su acción sobre los marcadores de recambio óseo que el risedronato 35mg/sem.³⁹

No existen estudios prospectivos “head to head” de los distintos bifosfonatos disponibles, en los que se compare la eficacia en reducción de fracturas, que es lo clínicamente válido, lo que está disponible actualmente son estudios que evalúan la DMO y marcadores de recambio óseo.⁴

En la **Tabla 3** se expone en forma comparativa la actividad del alendronato y risedronato,⁴⁰ y se sintetizan los resultados de los ensayos clínicos randomizados y controlados sobre la DMO ósea en columna lumbar y fémur, en los marcadores óseos y en el porcentaje de reducción de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales.

	ALENDRONATO	RISEDRONATO
DMO columna	↑	↑
DMO Fémur	↑	↑
Marcadores óseos	↓	↓
Fractura Vertebral	↓ 47	↓ 41 - 49
Fractura Femoral	↓ 50	↓ 40
Fractura No vertebrales	↓ 48	↓ 39 - 33

TABLA 3: ACTIVIDAD DEL ALENDRONATO Y RISEDRONATO, SU EFECTO EN EL RIESGO DE FRACTURAS.^{1,2}

De acuerdo a la evidencia disponible se puede considerar que:^{41,42}

- Tanto el alendronato como el risedronato muestran excelente evidencia para la reducción de fractura vertebral, no vertebral y de cadera.
- En cuanto a la velocidad de acción en para prevenir fracturas vertebrales, tanto el alendronato como el risedronato, ejercen su acción entre los 6 meses y los 12 meses.
- En las fracturas no vertebrales, el efecto en general es lento, pero el alendronato parece ser más lento. (RR al año de tratamiento: 0,67 vs 0,60)^{41,42}
- Luego de suspender su administración, algunos bifosfonatos, como el alendronato y el Ác. zoledronico, tienen efecto prolongado mientras que otros como el risedronato tienen un inicio de acción más temprano.³⁸

Efectos secundarios

- Irritación esofágica: Puede producirse cuando se administran por vía oral, por lo que no se recomienda esta vía en pacientes con sintomatología gastroesofágica, o con retraso en el vaciado esofágico.²
- Reacciones de Fase aguda: (fiebre, mialgias, linfopenia, etc). Se presenta en aproximadamente el 30% de los pacientes que reciben bifosfonatos mensuales o por vía IV.¹¹
- Hipocalcemia: Raramente y generalmente es leve y sin sintomatología clínica.^{12,13}

- Iritis: Extremadamente rara.²
- Nefrotoxicidad: A pesar de que la literatura en este aspecto es escasa, y los bifosfonatos parecen seguros y efectivos en pacientes con función renal modestamente reducida, no se recomienda su uso cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min.^{14,22} Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes que reciben bifosfonatos IV, se recomienda una adecuada hidratación y administración lenta.
- Osteonecrosis mandibular: Se define como una masa ósea necrótica expuesta en la región maxilofacial, que no sana luego de 6-8 semanas en pacientes sin historia de radiación craneofacial. Si bien los reportes son escasos, y estaban relacionados a pacientes oncológicos en tratamiento o post-tratamiento,^{15,16} esta complicación tuvo mucha cobertura mediática lo que llevo a una gran cantidad de usuarias a abandonar el tratamiento. En ninguno de los estudios prospectivos en pacientes con osteoporosis y enfermedad de Paget, se encontró una asociación significativa entre los bifosfonatos y la osteonecrosis mandibular.¹⁶⁻¹⁸ A pesar de que todavía no se encuentra una relación causal entre la osteonecrosis mandibular y el uso de bifosfonatos, la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales recomienda mayor énfasis en la higiene oral de pacientes que usan bifosfonatos y en lo posible evitar cirugías invasivas en aquellos que reciben bifosfonatos IV especialmente para el tratamiento de metástasis en el cáncer.¹⁹
- Fibrilación Auricular (FA): A pesar de que algunos estudios relacionan el uso de bifosfonatos con un riesgo aumentado de FA, los datos actuales no son consistentes, y no encuentran una relación causal, es por esto que la FDA en este aspecto, no recomienda cambios en los protocolos de tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis, considerando que los beneficios del tratamiento con bifosfonatos, supera los potenciales riesgos.²⁰
- Cáncer Esofágico: Si bien existe una plausible explicación teórica para la asociación de cáncer de esófago y bifosfonatos ya que estos pueden causar esofagitis erosiva y alterar la mucosa,²¹ no existen estudios que confirmen una relación causal entre los bifosfonatos y este carcinoma.²
- Dolor Músculo esquelético: Si bien es un efecto indeseado luego de la administración IV, no se ha encontrado una relación directa con el medicamento y la mayor parte de los pacientes mejoran tras la discontinuación de la medicación.²² Esta es una recomendación de la FDA, especialmente cuando el dolor es severo.
- Fracturas Atípicas del fémur. Se refiere a aquellas localizadas en regiones del fémur como el área sub trocanterica, que tienen características radiológicas de estrés o fatiga ósea. Tanto las características clínicas, como las radiológicas de este tipo de fracturas sugieren que la patogénesis es distinta a la de las fracturas osteoporóticas. Actualmente la evidencia indica que si existe una asociación entre el uso a largo plazo de bifosfonatos y fracturas atípicas ²³ y los mecanismos que se han propuesto son múltiples,²⁴ pero el riesgo absoluto de presentarlas en pacientes tratados con bifosfonatos es extremadamente bajo.²⁵

Indicaciones y Recomendaciones para el uso de bifosfonatos en pacientes osteoporóticos

La Fundación Nacional de Osteoporosis de EE.UU (NOF)³² recomienda reservar la farmacoterapia para aquellas mujeres post menopáusicas y hombres mayores a 50 años que presenten al menos una de las siguientes características.

1. Fractura vertebral o de cadera.
2. T score igual o menor a -2,5 en cuello femoral o columna vertebral, luego de excluir otras causas.
3. Baja masa ósea (T score entre -1,0 y -2,5 en cuello femoral o columna vertebral) y una probabilidad de fractura de cadera a 10 años mayor o igual a 3%, o una probabilidad a 10 años de una fractura mayor relacionada a osteoporosis de 20% o más.

Las guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. (AACE),³³ publicadas en el 2010 incluyen las siguientes recomendaciones para la elegibilidad de drogas en el tratamiento de osteoporosis:

- Agentes de Primera línea: alendronato, risedronato, Ac. zoledrónico, denosumab.
- Agentes de Segunda línea: Ibandronato.
- Agente de segunda-tercera línea: Raloxifeno.
- Última opción: Calcitonina
- Tratamiento para pacientes con muy alto riesgo de fractura o en los cuales ha fallado la terapia con bifosfonatos: Teriparatide.

Los bifosfonatos, no solo son medicamentos de primera y segunda línea, en el tratamiento de la osteoporosis, sino también son usados para su prevención, en casos de osteopenia severa, siendo el alendronato y risedronato, así como el raloxifeno, los recomendados.^{34,35}

Suspensión del tratamiento o Tiempo de Reposo

La preocupación acerca de la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas del fémur han generado discusiones acerca de las consecuencias del uso a largo plazo de los bifosfonatos y el tiempo óptimo de tratamiento continuo.² Se ha propuesto un “tiempo de reposo”²⁵ y aunque se necesitan más estudios para abalzar esta actitud terapéutica, se propone que aquellos individuos en quienes se ha logrado una mejoría en la DMO y no han presentado fracturas podrían ser candidatos.²³

No se aconseja un tiempo de reposo en aquellos pacientes con más de 5 años de terapia continua y que tienen alto riesgo de fractura (DMO muy baja o antecedente de fractura durante el tratamiento).²⁶

No se conoce cual es el tiempo de reposo recomendable, pero si que la protección ósea que ofrece el bifosfonato es atenuada luego de 3-5 años de su discontinuación,²⁷ por lo que empíricamente se recomendaría un reposo de 1 a 3 años.

Conclusiones

La fractura de cadera esta asociada a un incremento > 20% en la morbi-mortalidad de las afectadas.²⁸ En el periodo de 1996-2006 se reporto una disminución en la incidencia de fracturas de cadera en EE.UU, lo que coincide con la introducción de los bifosfonatos en el mercado.²⁹ La reducción de fracturas de cadera, se acompaña no solo de importantes beneficios en términos de reducción de la morbi-mortalidad sino también en los costos en el sistema de salud, es por eso, que las fracturas osteopóroticas son consideradas un problema mayor de salud publica. La comprobada efectividad y beneficios de los bifosfonatos en este aspecto son de gran importancia y debe ser enfatizada por el médico al momento de decidir el tratamiento junto con el paciente.

De los efectos adversos, quizá los más preocupantes son la osteonecrosis mandibular y las fracturas atípicas del fémur, la evidencia no es clara o concluyente de su asociación con el cáncer esofágico y la fibrilación auricular, por tanto no deben limitar el empleo de estos agentes.²³ Al informar al paciente, debemos estar seguros que este comprenda que los beneficios del uso de los bifosfonatos, superan ampliamente sus riesgos y siempre contar con el consentimiento informado (en caso de que el paciente optaría por no utilizar estos agentes).

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE MANEJO

Los bifosfonatos son agentes considerados como primera elección para el tratamiento de la osteoporosis, específicamente al alendronato se lo considera aún como el estándar de oro para el tratamiento y es con el que generalmente se comparan los nuevos fármacos que han aparecido en el transcurso del tiempo para el tratamiento de la osteoporosis.

Farmacocinética

Luego de la administración oral la absorción es muy baja, menos del 1% y es mínima si se administra con menos de 2 horas antes o después de los alimentos, los cationes (calcio, magnesio etc.) también reducen su biodisponibilidad. La fracción que se absorbe se distribuye en los tejidos blandos en el hueso, eliminándose seguidamente por la vía renal. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente el 78%.

No se metabolizan sino que rápidamente son aclarado del plasma disminuyendo

sus concentraciones plasmáticas en el 95% en un plazo de 6 horas. Una vez fijado al hueso, por ejemplo el alendronato queda fijado con una semi vida de 10 años.

Farmacodinámica

Al unirse a las sales de calcio el alendronato bloquea la transformación de fosfato cálcico a hidroxapatita por tanto inhibe la formación, agregación y disolución de cristales de hidroxapatita en el hueso, en consecuencia interviene en la mineralización. Es internalizado en los osteoclastos inhibiendo la enzima Farnesil Pirofosfato Sintetasa, lo que interfiere en la prenilación de proteínas que son indispensables en la actividad y mantenimiento del cito esqueleto de estas células, lo que conduce a que disminuya la actividad resortiva de estas células especializadas y acelera su apoptosis. Adicionalmente se ha comprobado que el AL inhibe la producción de interleukina 1b (IL), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) por los monocitos.

Vías y dosis

El alendronato y residronato se administran por vía oral, empleando diferentes dosis y esquemas. El alendronato está disponible en dosis de 70 mg semanal, mientras el residronato puede administrarse en dosis de 35 mg semanal o 150 mg mensual.

Efectos secundarios

Los referidos con mayor frecuencia son los gastrointestinales por agresión de la mucosa esófago gástrica. Cuando la administración es prolongada se ha referido casos de osteonecrosis mandibular, fracturas espontáneas de humero o sub trocántericas de femur, fibrilación atrial, y aún cáncer esofágico, pero su frecuencia es muy baja.

BIBLIOGRAFIA

1. Watts NB. Bisphosphonate treatment for osteoporosis. In: Avioli LV, ed. The osteoporotic syndrome. San Diego: Academic Press 2000; 121–32
2. Watts NB, Dima L. Long Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *J ClinEndocrinol Metab* 2012; 95 (4): 1555-65
3. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733–59
4. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S., Wallace RB, Bauer DC, Palermo L., Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927-38
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R., Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535–41
6. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or

- combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ, Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280:2077-82
 8. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut 3rd CH, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD, for the VERT Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52
 9. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R, on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
 10. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY, for the Hip Intervention Program (HIP) Study Group 2001. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40
 11. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial Once-yearly zoledronic acid for treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22
 12. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. The acute phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41:326-31
 13. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract* 2006; 12:48-53
 14. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105-15
 15. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-17 (Letter)
 16. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61
 17. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw: do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278-81
 18. Black DM, Boonen S, Cauley J, Delmas P, Eastell R, Reid I, Rosario-Jansen T, Caminis J, Zhang J, Hu H, Cummings S. Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: the HORIZON pivotal fracture trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 1):S16
 19. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76
 20. Update of safety review follow-up to the October 1, 2007, Early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProvidersDrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm>)
 21. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol* 1999;12:1152-57
 22. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165: 346-47
 23. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009;122: S22-S32
 24. Khosla S, Bilezikian JP, David W, Dempster DW, et al. Special Features: Position Statement: Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *JCEM* 2012; 97: 2272-82
 25. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94
 26. Bonnick SL. Going on a drug holiday? *J Clin Densitom* 2011;14: 377-83
 27. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture; The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:976-82
 28. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner

- K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243–54
29. The frequency of bone disease. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Chap 4. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004:68-87
 30. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, Cosman F. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010; 21:399 – 408
 31. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25–34
 32. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40
 33. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and Treatment of Osteoporosis. Disponible en internet en: www.nof.org/professionals/clinical-guidelines.
 34. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16 Suppl 3:1-37
 35. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Takeda T, Matsumoto H. Comparison of effects of alendronate and raloxifene on lumbar bone mineral density, bone turnover, and lipid metabolism in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2008;49(1): 119-28
 36. Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva SAEGRE. Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 1ed Buenos Aires: ASCUNE Hnos. 2012:1095-97
 37. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for prevention of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006; 2(1): 77-86
 38. Watts NB, Diab DL. Long term use of bisphosphonates in osteoporosis. *JECM* 2010; 95(4):1555-65
 39. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Fosamax Actonel Comparison Trial Investigators. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):141-51
 40. Bilezikian JP. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122(2 suppl): S14-21
 41. Iolascon G, Sirico F, Alberto Ferrante A, et al. Risedronate's efficacy: from randomized clinical trials to real clinical practice. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2010; 7(1): 19–22
 42. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al; and FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24



CAPÍTULO 18

ÁCIDO IBANDRÓNICO

Dr. Santiago Córdova



INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la osteoporosis ha evolucionado positivamente, teniendo en la actualidad una variedad de agentes al alcance de los especialistas. Los tratamientos que disponemos van encaminados a restablecer el hueso (osteofarmacos) o a evitar que se pierda hueso (antiresortivos); así como también nuevos fármacos cuya acción va dirigida al control de factores de crecimiento, hormonas o citoquinas.

Dentro del grupo de fármacos antiresortivos tenemos a los bisfosfonatos, que constituyen la primera línea de tratamiento para el manejo de la Osteoporosis. El beneficio de los bisfosfonatos se basa en que su acción antiresortiva se mantiene tiempo después de que se ha suspendido su uso, debido a que son incorporados en el esqueleto y continúan ejerciendo su acción.

En general la eficacia de los bisfosfonatos para el manejo de la osteoporosis es muy similar pero en los estudios se ha visto que: el alendronato, risedronato y ácido zoledrónico reducen las fracturas vertebrales y las no vertebrales incluidas las de cadera, a diferencia de lo que se ha visto con el uso de ibandronato en el que se observa una clara reducción de fracturas vertebrales y en menor porcentaje las no vertebrales.

El ibandronato es una alternativa que ha demostrado ser efectiva y bien tolerada por las usuarias afectadas con osteoporosis, tanto cuando se administra por la vía oral mensual, como por vía intravenosa trimestral.

IBANDRONATO

Es un potente bisfosfonato nitrogenado cuya acción al igual que otros bifosfonatos es inhibir la acción de los osteoclastos, células especializadas que se encargan de la resorción ósea.¹ Como todos los bisfosfonatos, la absorción intestinal del ibandronato es pobre, con una biodisponibilidad de 0,63%. Su absorción varía de acuerdo a la ingesta de alimentos o bebidas pudiendo en estas circunstancias disminuir en un 90 %. La concentración máxima (Cmax) del ibandronato luego de su administración oral se alcanza a las 8 horas y a las 3 horas luego de su administración por vía intravenosa.²

Una vez que el medicamento ingresa a nivel sistémico es secuestrado en el hueso entre el 40 al 50 %, la fracción restante de la droga se elimina por vía renal dentro de las siguientes 24 horas y en pequeñas cantidades se elimina por las heces fecales.²

Su aclaramiento renal está íntimamente relacionado con el clearance de creatinina, sin embargo la dosis no requiere ser modificada si estamos frente a

una falla renal leve o moderada; pero en pacientes con insuficiencia renal severa no se aconseja administrar la droga y en aquellas pacientes con insuficiencia renal severa sin hemodiálisis definitivamente es contraindicado su uso.³

Se une moderadamente a las proteínas del plasma (80-84%) y no sufre metabolismo hepático, por esta razón en las pacientes que presentan insuficiencia hepática no es necesario cambiar la dosis ni contraindicar su uso. El volumen aparente de distribución del ibandronato luego de la administración intravenosa de 2 a 4 mg es de 90 a 160 ml. La vida media, luego de haber sido administrado por vía oral (150 mg) o intravenoso (2 o 4 mg) varía entre 10 y 72 horas.³ La acumulación plasmática del ibandronato aparentemente se observa con dosificación de un comprimido vía oral diario.

Al unirse al hueso, lo hace con los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea y luego toma contacto con los osteoclastos a los que inactiva e induce su apoptosis interviniendo en la vía del mevalonato, mecanismo descrito en capítulos previos.

No se ha podido demostrar interacciones con medicamentos como: corticoides (prednisolona), estrógenos (terapia hormonal de la menopausia), tamoxifeno o inhibidores H2. Pero se ha visto que puede alterarse su absorción en pacientes que toman calcio o suplementos vitamínicos a base de cationes, por lo que se indica que las pacientes que se encuentran tomando suplementos a base de calcio retrasen su ingesta por lo menos 1 hora luego de haber tomado ibandronato.³

En cuanto a los efectos que el Ibandronato causa sobre el hueso como agente antiresortivo se pueden mencionar los siguientes: Incrementa la densidad mineral ósea, mantiene el grosor, la calidad y la microarquitectura del hueso; así como también se ha descrito que disminuye ciertos factores humorales que favorecen la resorción ósea.³ Todos estos efectos han sido estudiados en varios estudios randomizados que han demostrado la efectividad del ibandronato. La efectividad en cuanto a la dosis no varía de acuerdo a la administración diaria o intermitente.³

ESTUDIOS CLÍNICOS

Varios estudios han evaluado la eficacia del ibandronato tanto por vía oral (dosis diaria de 2,5 mg o mensual 150 mg) e intravenosa (3mg). Un estudio referencial el BONE (the Oral IBandronate Osteoporosis vertebral Fracture trial in North America and Europe) de tipo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado realizado en 2.946 mujeres post menopáusicas con osteoporosis, comparo el placebo con el ibandronato vía oral a dosis de 2,5 mg diario o 20 mg en días alternos cada 3 meses. Luego de tres años de seguimiento los principales resultados fueron: reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales en 62% con la dosis diaria y 50% con la intermitente, la DMO se incremento en columna vertebral en 6.5% con la dosis diaria y 5.7% con la intermitente.

El 60 % de pacientes que recibieron diariamente ibandronato tenían un valor de $T \leq -2,5$ en comparación con el placebo. La reducción del riesgo de fractura vertebral alcanzó el 61% en 2 años lo que no ocurrió al primer año de uso. El efecto del ibandronato sobre la reducción de fracturas no vertebrales no alcanzó significación estadística en este estudio.⁴

En mujeres mayores de 70 años que recibieron ibandronato diario o intermitente nuevas fracturas vertebrales se presentaron en el 5.6% o 5.1% respectivamente y fueron menores que el 8% del grupo control con placebos. En menores de 70 años la frecuencia fue del 3.9% y 4.8% respectivamente frente al 11% del grupo control con placebos.

Estos resultados comparativamente con los de otros bifosfonatos son muy favorables en la reducción de las fracturas más frecuentes, las vertebrales, no así en el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera. **Tabla 1.**

Medicamentos (Ensayos Clínicos)	Años	Reducción del Riesgo de Fractura Absoluta			Reducción del Riesgo de Fractura Relativa			Número necesario a tratar para prevenir una fractura		
		Vert Fx	No Vert Fx	Cad Fx	Vert Fx	No Vert Fx	Cad Fx	Vert Fx	No Vert Fx	Cad Fx
Alendronate (EIF I)	3	7.1 %	2.8 %	1.1 %	47.1 %	18.9 %	50.8 %	14	36	90
Alendronate (EIF II)	3	1.7 %	1.5 %	0.2 %	44.3 %	11.1 %	20.7 %	60	68	447
Risedronate (EVCN NA)	3	.5 %	3.2 %	0.4 %	30.7 %	38.1 %	19.7 %	20	31	276
Risedronate (EVCN MN)	3	10.9 %	5.1 %	0.5 %	37.6 %	31.9 %	18.2 %	9	20	203
Risedronate (PIC)	3	NE	1.8 %	1.1 %	NE	16.1 %	28.2 %	NE	56	91
Zoledronic acid (HORIZON PFT)	3	7.6 %	2.7 %	1.1 %	70.0 %	25.2 %	44.0 %	13	37	91
Zoledronic acid (HORIZON RFT)	3	NE	3.1 %	1.5 %	NE	29.0 %	42.9 %	NE	32	67
Ibandronate (BONE)	3	4.9 %	-0.90 %	NE	62 %	-11 %	NE	20	NE	NE
Alendronate (Men)	2	5 %	NE	NE	62 %	NE	NE	9	NE	NE
Risedronate (OIG)	1	11 %	NE	NE	70 %	NE	NE	9	NE	NE

OIG: Osteoporosis inducida por glucocorticoides.
EV OR: Eficacia Vertebral con Risedronato **VERT FX** Fractura Vertebral
EIF: Ensayo intervención fractura. **PIC** Programa de intervención de cadera; **Cad FX:** Fractura de cadera; **NE:** No evaluada
No. Vert FX: Fracturas No vertebrales.

TABLA 1: BENEFICIOS ANTIFRACTURA DE LOS BISFOSFONATOS EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA.

En el estudio BONE no se determina en el análisis inicial una diferencia significativa entre las mujeres con fracturas clínicas no vertebrales que recibieron ibandronato oral vs. las que recibieron placebos (9% con ibandronato oral diario, vs. 9% con Ibandronato oral intermitente, vs. 8% con placebos). Un análisis posterior en un sub grupo de alto riesgo ($T \text{ score} < -3$) determina que este agente si reduce el riesgo de fracturas no vertebrales de manera significativa frente a los placebos, sin embargo no se encontró diferencias significativas entre el ibandronato oral diario o intermitente.⁵

El estudio MOBILE (Monthly Oral Ibandronate in LadyEs) un estudio fase III, investigó el efecto de diferentes dosis de ibandronato por vía oral: 2.5 mg/d, 50 mg /d por dos días cada mes, 100 mg y 150 mg mensuales. El objetivo primario del estudio fue el efecto del ibandronato sobre la DMO de columna lumbar y cadera.

Luego de dos años de tratamiento se encuentra que la DMO se incrementó en columna lumbar en 3.9%, 4.3%, 4.1% y 4.9% con las dosis de 2.5 mg/d, 50 mg/d por dos días, 100 mg y 150 mg mensual. Todas las dosis disminuyeron los marcadores de resorción. Se determina finalmente que las dosis mensuales son superiores a la diaria en el incremento de la DMO en columna lumbar y que la ganancia en la DMO de cadera alcanzó a 3.9% con las dosis mensuales.⁶

En la extensión del estudio MOBIL a 5 años con las dosis orales de 100 y 150 mg/d la DMO de columna lumbar continuó aumentado para llegar a 8,3% y 8.4% respectivamente, manteniéndose la ganancia observada en la DMO de cadera en los 2 primeros años de terapia.⁷

En el estudio DIVA (Dosing Intra Venous Administration) un ensayo clínico de tipo comparativo en el que se incluyeron 1.395 mujeres post menopáusicas con osteoporosis, se administró en forma comparativa ibandronato por vía intravenosa en dosis de 3mg/c/3meses, 2mg/c/2m o 2.5 mg /d por VO. Luego de 2 años de seguimiento se determina que la DMO de columna lumbar se incrementa en 6.4%, 6,3%, y 4.8% respectivamente. En fémur proximal también se determina un incremento significativo, que es mayor con las dosis intravenosas. Los marcadores de resorción disminuyeron significativamente con todas las dosis y vías, se concluye que la respuesta a las dosis intravenosas es superior a las orales. En el estudio DIVA a cinco años el aumento de la DMO de las vértebras lumbares llegeo al 8,4% para el tratamiento trimestral y 8,1 % para el bimensual.⁸

De acuerdo al estudio MOTION (Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention) una dosis mensual de 150 mg de ibandronato por vía oral tiene similar eficacia que el uso oral de alendronato 70 mg semanal, evaluado por el aumento de la DMO en columna lumbar y cadera. Tanto la dosis de ibandronato como la de alendronato mostraron una clara reducción de marcadores bioquímicos de resorción ósea, que se pusieron de manifiesto luego de recibir tratamiento de por lo menos 3 meses. Se concluye que el ibandronato y el alendronato son clínicamente similares luego de 12 meses de terapia.⁹

En el estudio VIBE (eValuation of Ibandronate Efficacy) se compara el efecto de Ibandronato 150 mg VO mensual vs otro bisfosfonato semanal como alendronato 70 mg o risedronato 35 mg por vía oral. Los resultados primarios dentro de los primeros noventa días arrojaron mayor eficacia del tratamiento mensual en la reducción de fractura vertebral que con el tratamiento semanal. En el análisis secundario no se observaron resultados diferentes entre el tratamiento mensual

vs. semanal. En cuanto al riesgo de fractura no vertebral el Ibandronato no mostró ser mejor que los otros.¹⁰

Cuando las pacientes presentan osteopenia hay estudios que han comparado el uso de ibandronato dosis mensual 150 mg y dosis diaria de 2,5 mg, inclusive dosis no aprobadas como 0,5 mg o 1 mg diario. En todos los casos se ha visto una eficaz mejoría de su cuadro, aumentando los valores de DMO, disminuyendo los marcadores bioquímicos del remodelamiento. En cuanto a estudios frente a placebo usando concomitantemente calcio y vitamina D, los resultados fueron mejores usando ibandronato.³

Se debe mencionar que hay estudios en los que se ha investigado la microarquitectura del hueso y la microdureza así como los componentes óseos mediante biopsia en usuarias de ibandronato. Se ha encontrado que no solo aumenta la densidad mineral ósea sino que también induce cambios positivos en la microarquitectura ósea, mejorando de esta manera su efecto antifractura.¹¹

Al investigar la preferencia de las pacientes frente a otras modalidades terapéuticas, dos estudios BALTO I y II (the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis) determinan que las usuarias prefieren una dosis mensual de ibandronato frente a una dosis semanal de alendronato. En el BALTO I las pacientes recibieron ibandronato 150 mg VO mensual por 3 meses, seguido de tres meses de alendronato 70mg semanal, al finalizar el estudio el 71.4% prefirió el fármaco trimestrial. Balto I y II, compararon lo mismo pero la diferencia es que BALTO I se lo realizó en Estados Unidos y BALTO II en Francia, Alemania y Estados Unidos. Las preferencias de las pacientes fueron claras en los dos, prefieren tomar más espaciado su medicamento para la osteoporosis. En el BALTO II la preferencia para el tratamiento mensual fue 70.6% vs. el tratamiento semanal, consideran los investigadores que esta elevada preferencia obedece a su fácil administración y seguridad.^{12,13}

El estudio CURRENT,¹⁴ también evaluó la preferencia de las pacientes durante el tratamiento para osteoporosis. En este estudio multicéntrico se administró inicialmente a las pacientes 6 meses de un bisfosfonatos de manera semanal y luego se hacía un cambio a ibandronato vía oral mensual. El resultado fue muy semejante al estudio BALTO I y II, las pacientes tuvieron mayor preferencia por el ibandronato mensual.

Esta publicado un pequeño estudio que compara la adherencia de las pacientes post menopáusicas con osteoporosis que reciben ácido zoledrónico intravenoso anual vs. ibandronato intravenoso trimestrial. Se demuestra que la adherencia es mayor en el grupo que usa ácido zoledrónico que en el grupo de ibandronato, resultado que puede obedecer a que mientras las pacientes reciben menos dosis del medicamento para su patología, la adherencia se incrementa.¹⁵

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Tanto en la Unión Europea como en los Estados Unidos el ibandronato fue aprobado para el tratamiento de la Osteoporosis con la dosis de 150 mg vía oral y 3 mg para uso intravenoso. En los Estados Unidos esta droga fue aprobada también para la prevención de la osteoporosis.³

La administración de la dosis mensual se recomienda que sea a la misma hora y en la misma fecha, debe tener un ayuno previo de seis horas y debe pasar no menos de una hora para que ingiera alimentos. La administración de la tableta debe hacerse con un vaso de agua pura mientras la paciente está sentada o parada, pero no debe estar acostada y también una vez que la paciente ingirió este agente no debe acostarse por un lapso mayor de treinta minutos, es aconsejable que la persona camine.³

EFFECTOS SECUNDARIOS

Algunos estudios muestran resultados favorables en cuanto a tolerancia por las pacientes que usan ibandronato, estos muestran que tanto el ibandronato 2,5 mg VO diario, 150 mg VO mensual y 3 mg intravenoso trimestral, son bien tolerados por las usuarias con osteoporosis u osteopenia. Los efectos adversos reportados son leves a moderados y no han sido la causa para que las pacientes salgan de los estudios. En general se han reportado los siguientes efectos vía oral o intravenosa: gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, náusea, cefalea, artralgias, mialgias, calambres musculares, dolor lumbar y rash cutáneo.^{4,5} En los estudios, cada uno de los efectos adversos reportados, prevalece más en uno que en otro y dependen de la vía y dosis usada. No se ha reportado toxicidad renal en ninguno de los regímenes usados en las pacientes post menopáusicas.

La osteonecrosis de la mandíbula, considerada como uno de los efectos adversos más graves de los bisfosfonatos, es más frecuente con el uso de agentes por vía intravenosa que con la oral. Con el ibandronato son escasos los reportes de osteonecrosis a diferencia de otros bisfosfonatos y a pesar de que el evento es raro en especial en pacientes que no tienen antecedentes, los casos aparecen con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, con cáncer o cuando se realizaron tratamientos odontológicos invasivos; por lo que ciertas agrupaciones científicas recomiendan suspender el tratamiento de bisfosfonatos antes de un procedimiento. No se sabe con evidencia cierta cuanto tiempo antes del procedimiento se debe suspender el tratamiento, pero la Asociación Dental Americana recomiendan no dejar el tratamiento con bisfosfonatos solo por el temor al riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. Hay reportes de fibrilación auricular con el uso de bisfosfonatos en especial cuando se usa alendronato o ácido zoledrónico, no son de consideración y no incrementan la mortalidad de causa cardiovascular.

Cuando se comparan los efectos secundarios de ibandronato con alendronato, se puede observar similar prevalencia en cuanto a reflujo gastroesofágico, pero en el caso de artralgias, enfermedad tipo influenza, mialgias, es dos veces más frecuente con el uso de ibandronato que con alendronato.¹⁶

En los estudios que investigaron costo-efectividad se encuentra que los mismos favorecen la dosis de 150 mg VO mensual vs. el uso de ácido zoledrónico, inclusive el ibandronato resulta más económico que el bisfosfonato semanal.³

Se puede considerar al ibandronato como primera línea en el tratamiento de la osteoporosis y de prevención de la misma. No existe una diferencia realmente significativa entre las vías oral o intravenosa, pero en casos donde hay problemas de sensibilidad al fármaco, dificultades para la deglución, ulcera gástrica o duodenal o polifarmacia, es aconsejable la vía intravenosa.³

CONCLUSIÓN

Diversos estudios han probado la eficacia del ibandronato en la terapia de la osteoporosis post menopáusica al aumentar la densidad mineral ósea, disminuir significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, mejorar la microarquitectura ósea y disminuir los marcadores de recambio óseo. Esta efectividad especialmente es observada en las vértebras y aunque este bifosfonato también es efectivo en los huesos no vertebrales, lo es más en la columna vertebral. La adherencia de las pacientes al medicamento es buena tanto con la vía oral de 150 mg mensual o la dosis intravenosa de 3 mg trimestral. La tolerancia es buena, se han reportan algunos efectos secundarios principalmente digestivos y de la piel, sin embargo la osteonecrosis de la mandíbula, evento serio, raramente ha sido atribuido al uso de ibandronato.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

El ibandronato es un bifosfonato nitrogenado con propiedades antiresorptivas que en varios estudios ha demostrado ser efectivo para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y en grupos de alto riesgo las no vertebrales. Puede administrarse mensualmente por vía oral o por vía intravenosa cada 3 meses.

Farmacocinética

Luego de su administración, se une rápidamente al hueso o se excreta en la orina. Se absorbe en la parte alta del tubo digestivo, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5 a 2 horas (mediana de 1 hora) en ayunas y presentando una biodisponibilidad absoluta del 0,6%. El volumen terminal aparente de distribución en la especie humana resulta como mínimo, de 90 L, y la cantidad de dosis que llega al hueso se estima como el 40-50% de la dosis circulante, la unión a proteínas plasmáticas está entre 85-87%, por lo que la

posibilidad de interacción medicamentosa por desplazamiento es mínima.

No hay pruebas de que el ibandronato se metabolice en los animales o en la especie humana, se elimina de la circulación vía absorción ósea (40-50% en mujeres postmenopáusicas) y el resto de forma inalterada por el riñón. La vida media luego de haber sido administrado por vía oral (150mg) o intravenoso (2 o 4 mg) varía entre 10 y 72 horas.

Farmacodinámica

Luego de su administración y paso a nivel sistémico, es absorbido e internalizado en los osteoclastos inhibiendo la enzima Farnesil Pirofosfato Sintetasa, lo que interfiere en la prenilación de proteínas que son indispensables en la formación y mantenimiento del cito esqueleto de estas células, lo que en último término conduce a que a que disminuya su maduración, número, actividad resortiva y se incremente su apoptosis.

Dosis y vías de administración

Por vía oral la dosis recomendada es 150 mg cada mes, mientras que por vía intravenosa es de 3 mg cada 3 meses, la administración debe ser lenta (15-30 segundos). Si el aporte dietético es insuficiente, la paciente debería recibir suplementos de calcio y/o vitamina D.

Efectos secundarios

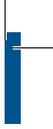
Es generalmente bien tolerado, sin embargo los siguientes efectos adversos han sido reportados tanto por vía oral o intravenosa: gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, náusea, cefalea, artralgias, mialgias, calambres musculares, dolor lumbar y rash cutáneo. No se ha reportado toxicidad renal en ninguno de los regímenes usados y son escasos los reportes de osteonecrosis mandibular.

Riesgos de los Bifosfonatos y reposo temporal de la droga

Los Bifosfonatos se prescriben por tres o cinco años, luego de lo cual se suspende el tratamiento de manera temporal o definitiva. La base de la suspensión del tratamiento se debe a que la acción del medicamento continúa por lo menos 3 años después de haber suspendido el tratamiento. En casos donde se considera pacientes de alto riesgo, por ejemplo el haber tenido cuadro de osteoporosis anterior, se continúa con el tratamiento. En la **Tabla 2** se puede observar la categorización del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClung M, Harris S, Miller P, Bauer D, Davidson S, et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *Am J Med* 2012 ;126: 13-20
2. Park , Hwang S,Jeon O, Moon H,Byun Y. Enhanced Oral Absorption of Ibandronate via Complex Formation with Bile Acid Derivative. *J Pharm Sci* 2013; 102: 341–46
3. Frampton J, Perry C. Ibandronate: A Review of its Use in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* 2008 ; 68 (18): 2683-2707
4. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004 ;19(8):1241-9
5. Vestergaard P, Mosekilde L, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *Evidence* 2011;05:1-36
6. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. Efficacy and tolerability of oncemonthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study.*Ann Rheum Dis* 2006;65(5):654-61
7. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D, Kenwright A, Lorenc R, Stakkestad JA, Lakatos P. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012 Jun;23(6):1747-56
8. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanaukaite D, Reid DM,Delmas PD, ReckerRR.Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35(3):488-97
9. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, ReginsterJY.Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008 ;24(1):207-13
10. Harris ST, Reginster JY, Harley C, Blumentals WA, Poston SA, Barr CE, Silverman SL.Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009 ;44(5):758-65
11. Bala Y, Kohles J, Recker R, Boivin G. Oral Ibandronate in Postmenopausal Osteoporotic Women Alters Micromechanical Properties Independently of Changes in Mineralization. *2013 Calcif Tissue Int* 92:6–14
12. Emkey R, Koltum W, Beusterian K, et al. Patient preference for once month ibandronate versus once weekly alendronate in a randomized open label cross over trial: the Bonviva Alendronate trial in osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21(12): 1895-903
13. Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al.Treatment preference for monthly oral ibandronate in women with post menopausal osteoporosis. A randomized cross over study (BALTO II). *Joint Bone Spine* 2008; 75(3):30310
14. Bonnick SL, Silverman S, Tanner SB, Martens M, Bachmann G, Kohles JD, Civitelli R.Patient satisfaction in postmenopausal women treated with a weekly bisphosphonate transitioned to once-monthly ibandronate. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 ;18(7):935-43
15. Curtis J, Yun H, Matthews R, Saag K, Dwlzell E. Adherence With Intravenous Zoledronate and Intravenous Ibandronate in the United States Medicare Population. *American College of Rheumatology* 2012;64(7) : 1054–60
16. Bianchi, G. Czerwinski, E. Kenwright, A. Burdeska, A. Recker, R. Felsenberg, D.(2012).Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension.*Osteoporos Int* 23:1769–1778



CAPÍTULO 19

NUEVA ALTERNATIVA DE BIFOSFONATOS: Ácido Zoledrónico

Dr. Wellington Aguirre



INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son medicamentos de primera línea en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis, de estos el Ácido Zoledrónico (AZ) es el último aprobado para su uso en humanos.¹ Es un agente farmacológico empleado profusamente para la terapia de la enfermedad de Paget y para el control de las metástasis óseas por cáncer de mama.

Lo novedoso de este agente es su vía de administración por infusión endovenosa y su dosificación anual, lo que supone ventajas en cuanto a la adherencia al tratamiento, que es un factor difícil de cumplir con las modalidades de administración regular.² Esta condición presupone no solo ventajas sino que también plantea nuevas interrogantes sobre su eficacia en la prevención de fracturas y sus potenciales efectos adversos a corto y largo plazo.

Farmacodinamia

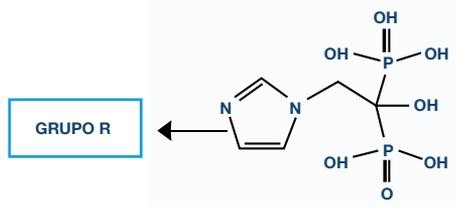


FIGURA 1: ESTRUCTURA BIOQUÍMICA DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

El AZ es un bisfosfonato de tercera generación (monohidrato de 1-hidroxi-2 ácido bifosfónico) que con una cadena lateral heterocíclica, pertenece al grupo de los bifosfonatos nitrogenados como el ácido alendrónico, pamidrónico, ibandrónico, y residrónico.³ **Figura 1.** Su mecanismo de acción es común a todos los bifosfonatos y ha sido descrito en capítulos anteriores.

Su elevada afinidad por la hidroxiapatita favorece su captación preferencial en las lagunas de resorción en las que existe gran actividad osteoclástica, lo que prolonga su vida media y le permite mantener su actividad en el hueso por meses e inclusive años luego de su administración intravenosa.⁴

Farmacocinética

Como todos los bisfosfonatos luego de su ingestión la absorción intestinal es pobre, su biodisponibilidad se encuentra entre el 0.05 y 0.1.5 y su vida media es aproximadamente 1 h. Se incorpora entre el 50 al 80% a la superficie ósea luego de 6 a 10 h de su administración. No sufre transformación hepática y se elimina por la orina, recuperándose el 39% de la dosis administrada en las primeras 24 h.

Luego de su infusión intravenosa se ha reportado incremento de la creatinina en algunos usuarios, especialmente cuando ya existían previamente alteraciones en la función renal, debiendo en estos casos mantenerse la debida precaución cuando se administre conjuntamente con aminoglucósidos y diuréticos.⁶

Estudios Clínicos

El estudio referencial de la eficacia terapéutica de este bifosfonato en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica es el estudio HORIZON-PFT (HealthOutcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Treatment).⁷ Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, placebo-controlado que incluyó 7.765 pacientes con una media de edad de 73 años, que tenían un T score ≤ -2.5 en cuello femoral, con o sin evidencia radiológica de fractura vertebral, o bien pacientes con un T score ≤ -2.5 y evidencia radiológica de una fractura vertebral moderada o dos leves. Las mujeres reclutadas fueron de Norte y Sur América, Europa y Asia, siendo las medicaciones permitidas previa a la terapia con AZ, la terapia hormonal de la menopausia, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifeno, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona. El uso previo de bisfosfonatos requirió un adecuado período de lavado (por ejemplo el uso de 48 semanas de un bisfosfonato requirió un período de lavado de al menos dos años).

Se administró AZ 5mg por infusión IV en 15 minutos al inicio del estudio, 12 y 24 meses, todas las pacientes incluidas recibieron calcio 1.000 a 1.500 mg y 400 a 1.200 UI de vitamina D. El objetivo primario fue evaluar el riesgo de nuevas fracturas vertebrales o de cadera y los secundarios los cambios en la Densidad Mineral Ósea (DMO) y en los marcadores de recambio óseo.

A los 36 meses de seguimiento, en las pacientes que recibieron AZ el riesgo para nuevas fracturas vertebrales disminuyó en 70%, **Figura 2**, el de cadera en 41% **Figura 3** y el de fracturas no vertebrales 25%. **Figura 4**. La DMO se incrementó en cadera (4.1%), columna vertebral (6.9%), y cuello femoral (3.9%). Estos incrementos fueron significativamente mayores a los encontrados en los controles y los marcadores de remodelamiento óseo (telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I, fosfatasa alcalina específica del hueso, propéptido N Terminal de colágeno tipo I) disminuyeron rápida y significativamente en el grupo con tratamiento.

No se encontraron alteraciones cualitativas en el hueso de las participantes en el estudio HORIZON-PFT que recibieron AZ, tampoco fibrosis en la medula, o toxicidad celular, adicionalmente los estudios de microtomografía computarizada ósea mostraron mejoría en algunas propiedades biomecánicas del hueso como la resistencia a la compresión, e incremento del grosor cortical.⁸

Otro estudio clínico, el HORIZON-RF (HORIZON-Recurrent-Fracture Trial)⁹ investigó la eficacia terapéutica del AZ en pacientes con fractura de cadera por

trauma leve. Se incluyeron mujeres y varones mayores de 50 años que sufrieron fractura de cadera y fueron tratados quirúrgicamente en los 90 días siguientes al trauma. 1.065 pacientes recibieron en forma aleatoria AZ 5 mg IV anualmente y a 1.062 se administró anualmente placebos, todos recibieron calcio más vitamina D. El objetivo primario del estudio fue determinar la aparición de nuevas fracturas y secundariamente evaluar específicamente nuevas fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales y los cambios en la DMO de la cadera fracturada.



FIGURA 2: RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES

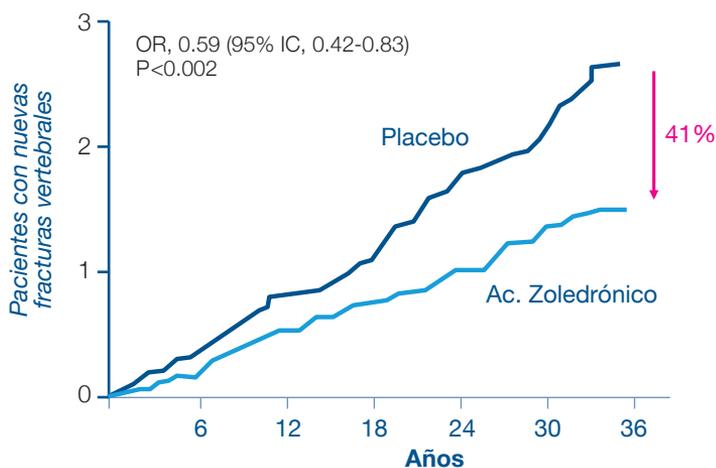


FIGURA 3: RIESGO DE FRACTURAS DE CADERA

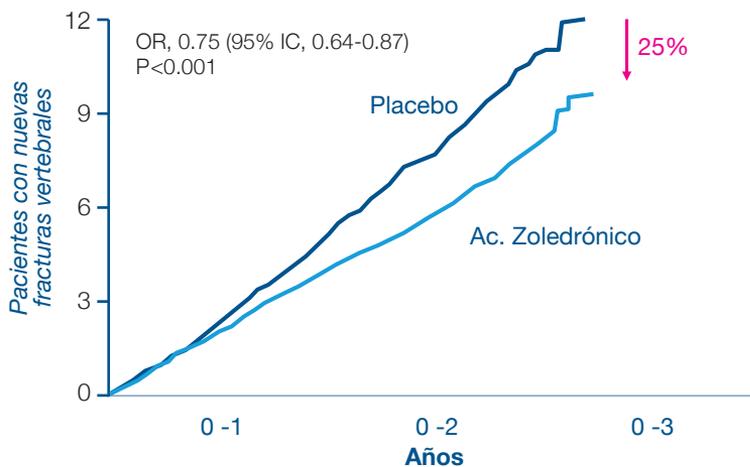


FIGURA 4: RIESGO DE FRACTURAS NO VERTEBRALES

Al finalizar el seguimiento, luego de dos años de terapia, el riesgo de nuevas fracturas disminuyó en 35% frente a los controles que recibieron placebos, concretamente la disminución del riesgo fue del 27% para fracturas no vertebrales incluyendo la de cadera y del 46% para las vertebrales. La DMO luego de 36 meses de terapia se incrementó 5.5% en cadera total y 3.6% en cuello femoral frente al -0.9% y -0.7% respectivamente en los controles. Adicionalmente la mortalidad en estas pacientes disminuyó en el 28% cuando recibieron este bifosfonato anual.⁹

Se concluye que la administración de AZ 5mg IV anual, reduce significativamente el riesgo de nuevas fracturas y mejora la DMO en mujeres y varones que sufrieron fractura de cadera por trauma leve, adicionalmente disminuye la mortalidad de esta grave complicación.

El estudio HORIZON-PFT se extendió por 3 años más, continuaron 1.663 mujeres a las que se dividió en 2 grupos: 613 recibiendo AZ y 616 no. Se determina finalmente en las que continuaron con AZ anual, que la DMO permanece estable e inclusive continúa incrementándose en columna vertebral y cadera durante este periodo, mientras que al suspender la terapia la DMO disminuye progresivamente aunque se mantiene sobre los valores basales.¹⁰ La pérdida de DMO en este grupo de estudio fue del 2.6 % en columna vertebral y 1.47% en cadera total luego de 3 años. Los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo continuaron deprimidos al mantenerse la terapia con AZ, incrementándose ligeramente al suspenderse esta.¹⁰

Estos hallazgos son sugestivos de un efecto residual prolongado que permite mantener la reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales

luego de suspender la terapia con AZ, un beneficio que permitiría dependiendo de la magnitud de la osteoporosis, la administración de esta modalidad por 3 años, alternando con períodos de 3 años sin medicación.

Un análisis sistemático patrocinado por la agencia canadiense de drogas y tecnología en salud y realizado con los datos clínicos publicados sobre denosumab, AZ, y raloxifeno, determina que con el empleo del AZ, el riesgo para fracturas no vertebrales disminuye en 25%, para fracturas vertebrales múltiples en 89% y para cadera en 41%, datos que ratifican hallazgos previos sobre el efecto benéfico del AZ sobre estas graves fracturas en la mujer que envejece.¹¹ En mujeres chinas con osteoporosis que recibieron AZ 5 mg IV al inicio del estudio y 12 meses después, se determina luego de 24 meses de seguimiento el incremento de la DMO en columna vertebral y cadera, en una magnitud similar a estudios previos, así como disminución en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, lo que ratifica el efecto beneficioso de este agente farmacológico en mujeres de raza oriental.¹²

Otro estudio multicéntrico placebo-controlado investigó específicamente el efecto del AZ en 1.119 varones entre 58-80 años de edad con osteoporosis por hipogonadismo. El 32.1% de los participantes tenía una historia de una o más fracturas vertebrales previas. Luego de recibir 5mg IV al inicio del estudio y a los 12 meses, se determina al finalizar el seguimiento de 24 meses, que el riesgo de fracturas morfológicas vertebrales disminuyó en 67% y que las fracturas que se presentaron durante el tratamiento fueron leves y moderadas. También se observa menor pérdida de la estatura en los que recibieron terapia farmacológica frente a los controles, este estudio soporta la evidencia que el AZ disminuye el riesgo de fracturas en varones con DMO disminuida.¹³

Un ensayo clínico comparativo en 833 pacientes que recibían glucocorticoides por diversas causas, investigó el efecto que tienen en la DMO de columna lumbar la terapia con risedronato 5mg/d vía oral, o AZ 5mg IV anual. Encuentran que la respuesta del AZ es mejor que el risedronato, tanto en los que recibieron terapia con glucocorticoides por más de 3 meses o por menos tiempo, (incremento de 4.06% con AZ vs. 2.75% con risedronato y 2.60% vs. 0.64 % respectivamente). En este estudio la frecuencia de efectos secundarios fue mayor en los que recibieron AZ refiriendo con frecuencia exacerbación de la artritis o pirexia.¹⁴

Un meta análisis investigó el efecto del alendronato 10 mg/d vía oral, calcio más Vit. D o placebo en la prevención secundaria de la osteoporosis.¹⁵ Se incluyeron 11 ensayos clínicos que reunieron 12.068 mujeres, se determina que los resultados obtenidos con el alendronato en el Riesgo Absoluto (RA) y Riesgo Relativo (RR) de las fracturas clínicamente más relevantes (vertebrales y de cadera) fueron similares al estudio referencial que compara AZ con placebo (estudio HORIZON).⁷ Consideran, por las evidencias indirectas y por los estudios directos con variables intermedias, que estos bisfosfonatos son clínicamente equivalentes y concuerdan con otro análisis sistemático¹⁶ que no hay datos para concluir en la superioridad

de AZ sobre otros bisfosfonatos empleados en la terapia de la osteoporosis, además de que en la práctica el balance riesgo/beneficio del AZ en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas no parece ser mejor que el de otros bisfosfonatos.¹⁷

Efectos secundarios

Se ha establecido que el número de pacientes que presentaron un efecto adverso o abandonaron por esta causa la terapia y los que murieron por un efecto adverso grave, no difirieron en forma significativa entre los grupos que recibieron AZ y los que recibieron placebos, no obstante a que el número de eventos adversos fue mayor en el grupo con AZ, sobre todo por el mayor número de síntomas post administración.

Los síntomas más frecuentes luego de la infusión de AZ fueron: fiebre generalmente leve y de corta duración, síntomas gripales, malestar general, escalofrío, fatiga y eritema, síntomas gatrointestinales, oculares. Estos alcanzaron una incidencia mayor al 30%, aunque generalmente se presentaron solo con la primera infusión IV, fueron ostensibles al 3er día de la infusión y son atribuibles al incremento inducido por el AZ de citoquinas inflamatorias como la interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁸ Menos frecuentes, con una incidencia menor del 10% fueron el eritema y dolor en el sitio de aplicación IV, dolor óseo muscular o articular, náuseas y vómito, inapetencia, cefalea. Estos síntomas generalmente empezaron los 3 días siguientes a la aplicación y duraron entre 3 a 14 días, aunque existieron casos en que persistieron por más tiempo.

De 9 a 11 días después de la perfusión IV, el 1,3% de las pacientes del grupo con AZ presentaron un aumento mayor a 0.5 mg/dL en la concentración sérica de creatinina, frente a un 0,4% de los pacientes con placebo. Sin embargo, estos cambios fueron transitorios y al cabo de 30 días en más del 85% de las pacientes las concentraciones retornaron al margen de 0.5 mg/dL y en las restantes estos habían retornado a valores normales en la revisión anual.⁸

El número de pacientes que presentaron arritmias en el grupo tratado con AZ fue significativamente mayor al grupo tratado con placebo (6.9% vs 5.3%). Además, la fibrilación auricular grave fue más frecuente en el grupo con AZ (50 vs 20 pacientes, $p < 0.001$).⁷ Los datos publicados en otros estudios son contradictorios,¹⁹ pero debe considerarse que en el principal ensayo referencial del AZ, en el estudio HORIZON-PFT, ya se muestra una mayor incidencia de arritmias y fibrilación auricular en los pacientes tratados con el fármaco, con un riesgo de 0,8% para fibrilación auricular y 1,6% para arritmias.⁸ Este efecto adverso fue inesperado, ya que en la mayoría de los casos (47/50) se produjo más de 30 días después de la infusión y no pudo ser atribuido a hipocalcemia transitoria temprana, sin embargo este aumento en la fibrilación atrial no elevó la incidencia de muertes por causa cardiovascular.

Esta complicación cardíaca ha causado preocupación y sobre esta, se han publicado varias revisiones sistemáticas y estudios.^{19,20} La FDA luego de revisar los datos proporcionados por los laboratorios sobre 19.867 pacientes tratados con bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato, Ac. zoledrónico) y 18.358 tratados con placebo y con seguimiento de 6 meses a 3 años, establece que el riesgo para Fibrilación Auricular varía entre 0 y 3 por 1.000, concluye que no hay una clara asociación entre la exposición al bifosfonato y la aparición de fibrilación auricular grave y no grave, y tampoco encuentran relación con la dosis y la duración del tratamiento, por lo que no deben alterarse las recomendaciones de prescripción.²¹ En los estudios iniciales la osteonecrosis mandibular no se presentó en los grupos estudiados, seguramente por el corto tiempo de seguimiento, mientras que en el estudio HORIZO PFT ya se notificaron algunos casos (uno en cada grupo de estudio) que se resolvieron favorablemente.⁸ Posteriormente se han descrito varios casos (principalmente en la mandíbula), especialmente en pacientes con cáncer y en terapia con bifosfonatos, incluyendo el AZ.²² Un importante número de estos pacientes presentaron signos de infección local incluyendo osteomielitis, y la mayoría de los informes se refieren a pacientes con cáncer después de extracciones dentales u otras cirugías dentales.

Se han publicado reportes aislados de uveítis anterior de leve a severa durante la terapia con AZ, estos casos requirieron varias semana de terapia y se resolvieron finalmente sin dejar secuelas.²³ También existen reportes de fracturas femorales espontáneas en usuarias de AZ por tiempo prolongado.²⁴

Comentario

En su estudio referencial y en otros estudios clínicos se comprueban que el AZ, un bisfosfonato nitrogenado potente, es efectivo para reducir el recambio óseo que habitualmente se encuentra acelerado en la mujer post menopáusica y el riesgo de fracturas clínicamente importantes en mujeres con osteoporosis post menopáusica.

Este bisfosfonato también ha demostrado ser útil en la osteoporosis masculina, que pese a ser menos frecuente que en la mujer, es una realidad que amerita una terapia adecuada, de igual manera es una alternativa potencialmente útil en la prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por corticosteroides.

Su prolongado efecto residual que permite mantener los beneficios obtenidos durante su administración anual, ofrece la posibilidad de establecer un régimen alternativo de administración del fármaco por 3 años y permanecer sin el mismo por un lapso de tiempo similar, siempre individualizando los casos y dependiendo de la severidad de la osteoporosis. Más aún es posible que la frecuencia de la dosis dependa de la respuesta particular de cada paciente, situación que debe evaluarse adecuadamente.

Este régimen de administración parenteral es una atractiva alternativa para pacientes con intolerancia gastrointestinal a los bisfosfonatos y para los que presentan dificultades a la deglución o tienen polifarmacia. La adherencia y cumplimiento del tratamiento se garantiza por lo menos durante un año.

Antes de prescribir este potente bisfosfonato endovenoso, se debe documentar que las concentraciones de calcio y especialmente vitamina D sean adecuadas para evitar el riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática, de igual manera que la función renal sea normal y la infusión del AZ no sea en menos de 15 minutos para evitar la nefrotoxicidad.

La relevancia clínica de la observación de eventos adversos serios relacionados con fibrilación atrial con la terapiade AZ no es clara. No hubo diferencia en la frecuencia de fibrilacion atrial entre el grupo de tratamiento y de placebo. Los eventos adversos serios no se acumularon en los días o semanas después de la medicación y efectos similares no han sido observados en otros estudios con AZ o los grandes programas clínicos con bisfosfonatos orales.

Síntomas como los de gripe ocurrieron en el 30% de los pacientes en los primeros días después de la infusión. Estos fueron generalmente leves y la intensidad se disminuyó con antipiréticos, debiendo considerarse suministrar a los pacientes información acerca de esos síntomas antes de la primera infusión.

Para evitar la nefrotoxicidad la infusión no debe ser en menos de 15 minutos. La dosis anual ha sido la más evaluada y puesto que no sabemos con certeza cuánto dura el efecto de una dosis en una paciente individualmente, es factible que intervalos mayores en la aplicación de este bisfosfonato sean posibles y apropiados para algunos casos.

En conclusión la evidencia disponible permite recomendar el uso del AZ en la osteoporosis post menopáusica. Esta recomendación no es para el tratamiento sistemático, debido a sus potenciales efectos secundarios como dolor osteomuscular , pirexia o más aún arritmias, osteonecrosis mandibular y efectos renales negativos; por lo que más bien se recomienda seleccionar la población a tratar, lo que torna necesario un protocolo para su empleo.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

El AZ es un bisfosfonato nitrogenado de tercera generación que exhibe propiedades antiresortivas. Es el más reciente bifosfonato aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica.

Farmacocinética

A diferencia de otros bifosfonatos, el AZ presenta grandes variabilidades farmacocinéticas individuales, independientes de la dosis. Posterior a su

administración intravenosa su biodisponibilidad de sitúa entre 0.05 y 1 % y su vida media es de aproximadamente 1h. Se une en un bajo porcentaje (22%) a las proteínas plasmáticas, no a los eritrocitos y el 50% de la dosis administrada se une al hueso. No sufre transformación hepática y se elimina por vía renal, recuperándose el 39% de la dosis a las 24 h. Presenta una eliminación residual muy lenta desde el hueso que es de aproximadamente 167 h.

Farmacodinámica

Luego de su administración IV el AZ se distribuye rápidamente en el hueso y se localiza preferentemente en las unidades de remodelamiento óseo. La diana molecular principal del AZ en el osteoblasto es la enzima farnesil-pirofosfato (FPP)-sintetasa, pero esto no excluye otros mecanismos. Al incorporarse a estas células especializadas, el AZ modifica sus características estructurales, induciendo su apoptosis y por tanto limitando la resorción ósea.

Dosis y vía de administración

La dosis recomendada para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica es 5 mg por perfusión IV administrada una vez al año. (5 mg en 100 ml de solución lista para uso). Esta debe ser lenta en no menos de 15 minutos y debe hidratarse adecuadamente a los pacientes antes de su administración, lo cual es especialmente importante para los de edad avanzada y los que reciben tratamiento con diuréticos. Es también importante la cuantificación de creatinina previa a la administración del AZ para determinar el estado de la función renal.

Efectos adversos

Los más frecuentes (>30%) son fiebre generalmente leve y de corta duración, síntomas gripales, escalofrío, fatiga que generalmente se presentan únicamente con la primera infusión IV. Menos frecuentes (< 10%) son el eritema y dolor en el sitio de aplicación IV, dolor óseo muscular o articular, náuseas y vómito, inapetencia, cefalea. La fibrilación auricular, un evento adverso serio, aparentemente no es mayor que en los grupos control y no aumenta la mortalidad cardiovascular en las usuarias. Se han reportado ya casos de osteonecrosis mandibular, esta se presenta de preferencia en pacientes inmuno deprimidos o con cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Licata AA. Update on therapy for osteoporosis. *Orthop Nurs* 2007;26:162-6
2. Lems WF, den Heijer M. Established and forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis. *Neth J Med* 2013;71(4):188-93
3. Keating W M, Scott L. Zoledronic Acid: a Review of its use in the treatment of Paget's Disease of Bone. *Drugs* 2007; 67 (5): 35-9
4. Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety. *J Bone Miner Res* 2006 ;21 Suppl 2:P83-7
5. Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Botsis D. Biphosphonates. *Ann NY AcadSci* 2006;1092: 397-402

6. Lyles, Kenneth W. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Eng J Med* 2007;357:1799-809
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22
8. Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1277-85
9. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:nihpa40967
10. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzycy ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(2):243-54
11. Gauthier K, Bai A, Perras C, Cunningham J, Ahuja T, Richter T, Kovacs C. Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 (Rapid Response Report: Systematic Review).
12. Bai H, Jin D, Guo A, Yin S. Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *Journal of International Medical Research* 2013 41: 697-704
13. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012 ;367(18):1714-23
14. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, doubledummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009 11;373(9671):1253-63
15. Wells GA. Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2.
16. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;148(3):197-213
17. Prescribe Redaction. Zoledronic acid. *Prescribe International* 2008; 17 (96):143
18. Dicuonzo G., Vincenzi B, Santini D, Avvisati G, Rocci L, Battistoni F, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 649-54
19. Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med* 2009;265(5):581-92
20. Pazianas M, Compston J, Huang CL. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *Bone Miner Res* 2010;25(1):2-10
21. Nota FDA [- Update to the October 1, 2007 Early Communication about the Ongoing Safety Review of Bisphosphonates – [FDA, November 12, 2008]
22. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2012 ;70(8):1844-53
23. Patel DV, Horne A, House M, Reid IR, McGhee CN. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology* 2013;120(4):773-6
24. Reddy SV, Gupta SK. Atypical femoral shaft fracture in a patient with non-metastatic prostate cancer on zoledronic acid therapy: effect of therapy or coincidence? *Singapore Med J* 2012;53(3):e52-4

CAPÍTULO 20

TERAPIA DUAL: Ranelato de Estroncio

*Dr. José Mendoza
Dr. Wellington Aguirre*



INTRODUCCIÓN

El Ranelato de Estroncio es un agente que en los últimos años, ha ganado importancia en tratamiento de la osteoporosis post menopáusica por su novedoso y simultaneo efecto como anticatabólico y anabólico óseo. La evidencia demuestra que durante su empleo disminuye significativamente la resorción y favorece la formación ósea, lo que conduce al incremento de la Densidad Mineral Ósea (DMO) en columna vertebral, cadera y en estructuras óseas periféricas, superando inclusive al incremento que se observa con algunos antiresortivos.

Ha demostrado reducir en forma significativa el riesgo para fracturas vertebrales, de cadera e inclusive no vertebrales o periféricas en mujeres post menopáusicas con baja DMO, con fracturas previas y lo hace de manera independiente de la edad, inclusive es útil en la prevención de fracturas en mujeres con osteopenia. En el varón ha demostrado también incrementar significativamente la DMO tanto en estructuras corticales como trabeculares, tornándose en una alternativa para los afectados con osteoporosis. Su efecto positivo en el hueso se mantiene durante su administración como se documenta en estudios con seguimiento prolongado, mejora la micro estructura ósea e inclusive la calidad de vida en las afectadas con osteoporosis.

Estroncio

Es un metal alcalino terreo que luego de su ingesta se deposita en el hueso, tiene propiedades físicoquímicas semejantes a las del calcio. Su peso molecular es el doble que este ión, con el que compite para incorporarse a los cristales de hidroxiapatita del componente mineral del hueso, y es el que determina muchos de los cambios en la DMO. El estroncio se incorpora a los cristales de hidroxiapatita por intercambio iónico, por absorción a la superficie de los cristales o por sustitución del calcio; con estos mecanismos la proporción siempre es favorable al calcio.¹

Ranelato de Estroncio (R/S)

Es una molécula constituida por dos átomos de estroncio, más uno de un ácido orgánico estable, el ranélico; que incrementa su biodisponibilidad. Fue escogido para uso clínico entre otras 20 sales de estroncio por su seguridad gástrica, mejor biodisponibilidad y buenos resultados en la preservación del hueso en modelos animales.

Se conoce que la presencia de estroncio en el hueso durante su administración terapéutica, es heterogénea, observándose que esta en mayores concentraciones en el hueso recién constituido que en el hueso "viejo", sin embargo, en el componente mineral del hueso de animales que recibieron experimentalmente

este elemento por tiempo prolongado, no se ha demostrado cambios en sus propiedades de cristalización o mineralización,² hallazgo que se corrobora en biopsias de hueso lamelar de mujeres que recibieron R/S por tiempo prolongado, en las que no se encontró evidencia de osteomalacia o defectos de mineralización.³

Se estima que luego de la administración de una dosis de estroncio, el hueso retiene a los 3, 12 y 36 meses el 20,15 y 10% respectivamente de la cantidad absorbida a nivel intestinal, en consecuencia con una dosis diaria de 2 gr de este metal y considerando una absorción del 25%, luego de 3 años se acumulan 30 g de estroncio en el hueso.⁴ Posterior a la suspensión de la terapia con R/S, se observa una caída en los niveles de estroncio que se produce en dos fases diferentes: una primera rápida (vida media de 41 días) y una segunda más lenta (vida media de 3 años), cambios que probablemente estén en relación con los diferentes áreas en las que se acumula este elemento.

Mecanismo de acción

En estudios in vitro e in vivo en modelos experimentales, se encuentra consistentemente que el R/S ejerce su efecto en los osteoclastos y osteoblastos, células especializadas que intervienen en el recambio óseo.⁵ Este efecto es dosis dependiente, como lo es, con otros agentes como el flúor o los bisfosfonatos que también son incorporados en el hueso y ejercen efectos sobre las células reguladoras de su metabolismo.

Experiencias in vivo, en ratas con función ovárica normal, han determinado por densitometría (DXA) como el R/S no solo incrementa la masa ósea en vertebras lumbares y fémur, sino que por histomorfometría se aprecia que incrementa el número y el grosor de las trabéculas, así como el grosor cortical; cambios en la micro arquitectura que contribuyen a la fortaleza ósea.⁶

La evidencia apunta a que la actividad de los osteoclastos, vía receptor sensible al calcio, esta regulada por los niveles extracelulares de calcio; este ión participa en la diferenciación, actividad y apoptosis de estas células especializadas,⁷ lo más probable es que el R/S ejerza su efecto específico activando este receptor especializado.⁸

Estudios in vitro, en cultivos de osteoblastos, han encontrado que el R/S primariamente estimula la replicación pre osteoblástica y secundariamente la síntesis de colágeno, de matriz protéica; lo que explicaría su efecto anabólico osteoformador.⁹ Otros estudios, in vitro, determinan que el R/S interviene en la diferenciación de los osteoclastos incrementando la expresión de osteoprotegerina (OPG),¹⁰ proteína de membrana que sintetizada en los osteoblastos, actúa como un receptor señuelo del ligando del Receptor Activador del factor nuclear κ B del osteoblasto (RANKL), limita su unión al Receptor Activador del factor nuclear κ B del osteoclasto (RANK), paso imprescindible para la maduración y activación de estas células. Como consecuencia de esta propiedad del R/S, disminuye la actividad y población de osteoclastos lo que deriva en una menor resorción ósea. Adicionalmente el R/S disminuye la expresión del RANKL del osteoblasto y favorece la replicación de esta célula.^{11,12}

Otro potencial efecto del R/Sr es favorecer la apoptosis de los osteoclastos.¹³ El mecanismo íntimo de esta actividad esta siendo investigado, pero podría estar determinado por cambios en la actividad de la señal protein kinasa, efecto mediado, también por el receptor sensible de calcio, identificado en estas células especializadas.¹⁴ En cultivos de osteoclastos de rata, el R/S inhibe, de manera dosis dependiente, en osteoclastos previamente estimulados, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina, limitando así la capacidad resortiva de estas células, efecto que se incrementa cuando la incubación con R/S se prolonga.^{15,16}

En otros estudios, el R/S ha demostrado favorecer la diferenciación de osteoblastos a osteocitos. Estas células especializadas, consideradas como verdaderos mecano sensores, intervienen en la regulación de recambio óseo, demostrándose una relación entre su número reducido y las fracturas óseas. En cultivos en condiciones de mineralización, el R/Sr incrementa de modo dosis y tiempo dependiente la replicación osteoblástica, induciendo un fenotipo similar al osteocito y aumentando la expresión de la fosfatasa alcalina, STRO-1, de ARNm de la proteína de matriz de dentina y de la esclerostina, marcadores que apoyan la existencia de un cambio fenotípico de osteoblasto a osteocito.¹⁷

En resumen, la asociación y suma de efectos del R/Sr sobre pre osteoclastos, osteoclastos, osteoblastos, y sus consecuencias beneficiosas sobre la mineralización, explican en gran medida, aunque no totalmente, la acción positiva del fármaco en la formación ósea.

Estudios clínicos

Los ensayos clínicos, multicéntricos, placebo-controlados, PREVOS (PREvention of Osteoporosis Study) y STRATOS (STRonium Administration for Treatment of OSteoporosis)^{18,19} investigaron la dosis mínima efectiva de R/S para prevenir y tratar la osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Determinan que 1g/d previene la pérdida ósea y aumenta la DMO, tanto en columna lumbar como en cadera total y cuello femoral, mientras que 2 g/d es la dosis óptima en el tratamiento de la osteoporosis. Con esta dosis la incidencia de fracturas vertebrales disminuyó significativamente durante el segundo año de terapia incrementándose simultáneamente la DMO.

El estudio SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention),²⁰ investigó el efecto del R/S en el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres post menopáusicas de 50 años o más con osteoporosis y un importante número de ellas con fracturas vertebrales o periféricas previas. Este fue un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, en el que se incluyeron 1.649 mujeres a las que se administró R/S en dosis de 2 g/d o placebos, adicionalmente todas las participantes recibieron calcio (500/1.000 mg/d) más vitamina D3 (400/800 UI/d). Al primer año de terapia se encontró que el riesgo de fractura disminuyó en el 49% en el grupo con R/S frente a placebos, para al finalizar el seguimiento, a los 3 años, mantenerse en 41% (RR 0.59; 95% IC 0.48-0.73; P<

0.001). **Figura 1.** La DMO se incremento progresivamente durante los 3 años de terapia alcanzando el 14.4% en columna vertebral, 8.3% en cuello femoral y 9.8% en cadera total, incrementos significativos respecto al placebo.

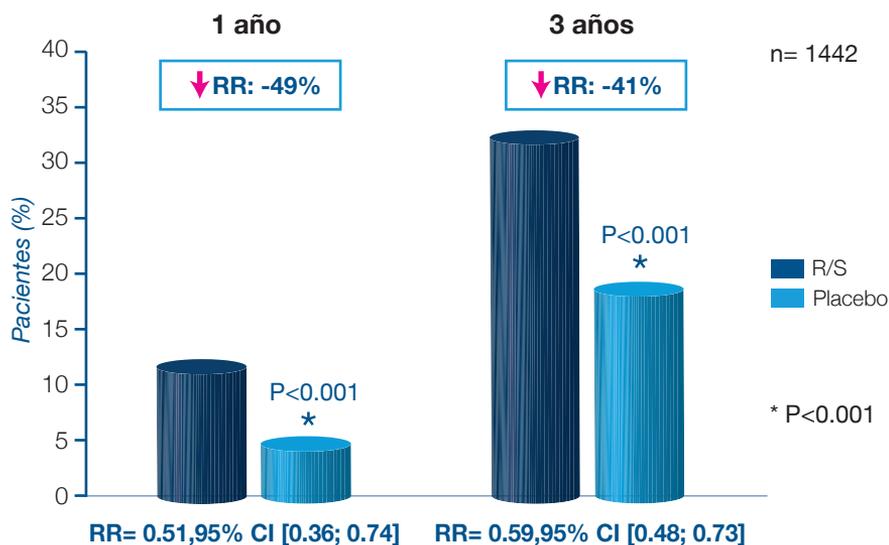


FIGURA 1: RIESGO DE NUEVAS FRACTURAS VERTEBRALES

Al investigar el comportamiento de los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo, la fosfatasa alcalina ósea específica, marcador de formación ósea, se incrementó significativamente respecto a los placebos a partir del tercer mes (8.1%), y se mantuvo en esos valores por el tiempo que duró la terapia; mientras el telopéptido C, marcador de resorción ósea, disminuyó rápida y significativamente (12.2%), manteniéndose deprimido durante toda la terapia, hallazgos que corroboran el efecto dual del R/S, promoviendo la ósteo formación e inhibiendo la resorción. Este efecto simultáneo, es el que conduce al incremento en la DMO y la reducción en el riesgo de fracturas.

La adherencia al tratamiento fue alta en este estudio, alcanzó el 83% frente al 85% que recibió placebos y la tasa de efectos adversos fue mínima, similar al placebo y no revistió importancia. Finalmente se determina que la terapia con R/S además de reducir la incidencia de fracturas mejora la calidad de vida de las afectadas. Esto se traduce en términos clínicos, por la disminución del número de pacientes que experimentaron reducción de la talla (≥ 1 cm) y en la mejoría del dolor de espalda que presentaron antes de la terapia.

Pocos estudios han evaluado el efecto de los agentes terapéuticos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis, en el riesgo de fracturas periféricas, (costillas, esternón, húmero, clavícula, escápula, antebrazo, sacro-coxis, pelvis). Para el efecto se llevó adelante el estudio TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis),²¹ estudio clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego y

placebo controlado en el que se enrolaron 5.091 mujeres mayores de 74 años con diagnóstico de osteoporosis en cuello femoral ($T < 2.5$ DS) o 70 a 74 años de edad que adicionalmente a la osteoporosis, tenían otro factor de riesgo para fractura como: vivir en ancianatos, caídas frecuentes, fracturas previas, madre con historia de fracturas en cadera, columna o antebrazo. Al cabo de 3 años de terapia con R/S 2 g/d más calcio y vitamina D se determina que el riesgo para fracturas periféricas en general disminuye en 16% frente a los placebos, las fracturas periféricas mayores (cadera, húmero, pelvis, muñeca, clavícula, sacro-coxis) en 19%, mientras el riesgo de fractura de cadera disminuyó en el 36% en esta población de riesgo particularmente elevado. Figuras 2, 3

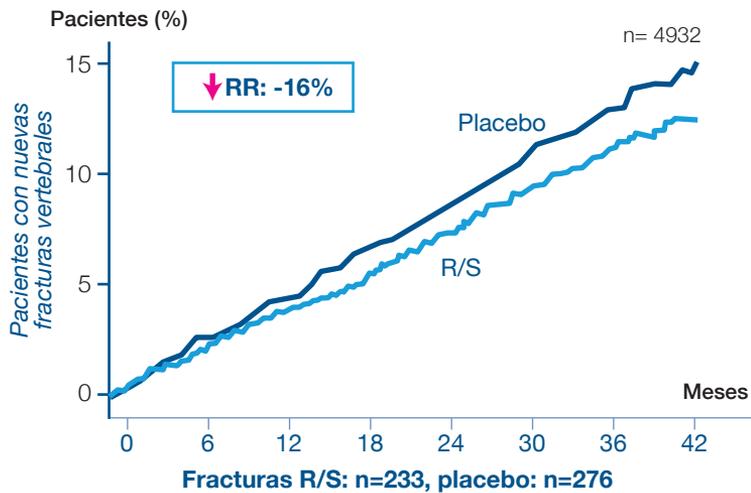


FIGURA 2: REDUCCIÓN DE FRACTURAS PERIFÉRICAS

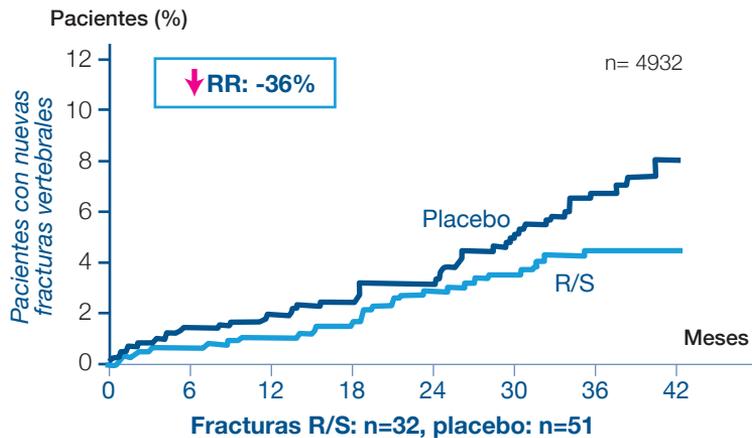


FIGURA 2: DISMINUCIÓN EN EL RIESGO DE FRACTURA DE CADERA EN MUJERES DE ALTO RIESGO (> 74 AÑOS Y CON DMO < - 3 SD)

No obstante a que el estudio TROPOS no investigo primariamente las fracturas vertebrales, se determina que el riesgo de nuevas fracturas disminuye en 45% al primer año y alcanza el 39% a los 3 años, hallazgos similares al estudio SOTI. En las mujeres que no tenían fracturas vertebrales al iniciar el estudio la disminución en el riesgo de una primera fractura de ese tipo alcanzó el 48%. En un sub grupo de mujeres del estudio TROPOS, de 80 años o más, que tiene un particular interés por su alto riesgo de fractura y en el que inclusive el 49% tenia ya una fractura vertebral previa; se determina que el R/S luego de 3 años de tratamiento disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 32% mientras las fracturas periféricas disminuyeron en 44% a los 6 meses, 41% a los 12 meses y en 31% a los 36 meses.²³

En un análisis posterior, realizado en 5.082 mujeres de los estudios SOTI y TROPOS, se determina que la reducción en el riesgo de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento con R/Sr alcanzó el 40%, beneficio que fue independiente de factores de riesgo como la edad, DMO inicial, historia familiar de osteoporosis, hábito tabáquico, fracturas vertebrales previas.²⁴

Los eventos adversos más frecuentes en este estudio fueron nausea y diarrea, usualmente se presentaron al inicio del tratamiento, su tasa fue comparable al grupo placebo y no fueron causa para abandonar la terapia.^{21,22}

En mujeres con diagnóstico de osteopenia, un comprobado factor de riesgo para fracturas, el R/S ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales en el 41%, siendo este beneficio mayor cuando no existen fracturas previas, alcanzando el 59% en estos casos; se determina además que el número de mujeres con osteopenia necesario tratar (NNT) para evitar una fractura vertebral fué de 25.²⁵ En otro estudio en mujeres con osteopenia y sin fracturas, la reducción en la tasa de fracturas vertebrales en usuarias de R/S alcanzó el 72% a los 3 años.²²

El R/S también ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de pacientes "jóvenes" (50-65 años) con osteoporosis. En ellas, la incidencia de fracturas vertebrales disminuyó 43% luego de tres años de tratamiento. Al cuarto año, la DMO se elevó en 15.8% y 7.1% en columna lumbar y cuello femoral, respectivamente.²⁶

La administración por tiempo prolongado del R/S ha sido evaluada a 5, 8 y 10 años. Se encuentra que la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales permanece estable durante la extensión del estudio respecto al primer período de seguimiento de 1-5 años; siendo esta significativamente menor a la del grupo que recibió únicamente calcio mas vitamina D. Se estima que la disminución en el riesgo de fracturas durante este tiempo fue de 35% para las vertebrales y del 38% para las no vertebrales. Respecto a la DMO esta continuó incrementándose durante todo el período de extensión, alcanzando el 34.5% en columna vertebral.^{27,28}

Se ha demostrado, con escalas específicas, que la terapia con R/S mejora la calidad de vida de las afectadas con osteoporosis post menopáusica, al disminuir en forma significativa y prolongada el dolor lumbar frecuente en estas pacientes. La mayor proporción de mujeres (30%) permanece sin lumbalgia luego de tres años de tratamiento (14.5% vs 0.8% del placebo) y el efecto es mayor durante el primer año de terapia.²⁹

En la osteoporosis masculina, un estudio comparativo en 152 varones afectados que fueron asignados a tratamiento con R/S 2 g/día (n=76) o alendronato 70 mg/semana (n=76) y suplementados con calcio y vitamina D, establece mayor aumento de la DMO en columna lumbar y menor incidencia de fracturas en el grupo de R/S. El incremento en la DMO fue similar al observado en mujeres, lo que sugiere un efecto anti fractura semejante.³⁰ Comparativamente con el alendronato el incremento en la DMO fue mayor tanto en vertebras como cadera, y la disminución en la estatura fue menor con R/S.³⁰

En lo que se refiere a la micro arquitectura ósea, el R/S mejora significativamente tanto el hueso cortical como el trabecular, como se demuestra en biopsias por microtomografía computada en las que se determina luego de 36 meses de terapia que el grosor cortical se incrementa en 18%, el numero de trabéculas aumenta en 14% y la separación trabecular es 16% menor,³¹ lo que indudablemente incrementa su resistencia y capacidad de carga.³² Los cambios en la microarquitectura y varios parámetros biomecánicos también fueron investigados por micro tomografía computada en el tercio distal de la tibia durante un estudio comparativo entre el R/S y el alendronato. Luego de 2 años de terapia los parámetros estudiados favorecen al R/S.³³

La reducción del riesgo Absoluto de Fracturas (AAR) obtenido con el R/S y el número necesario de pacientes a tratar para prevenir una nueva fractura (NNT), se comparó con otras modalidades terapéuticas para la osteoporosis. Se concluye que el R/S tiene el NNT más bajo para prevenir fracturas de cadera y columna. El NNT para prevenir una fractura vertebral es de 9 para R/S frente a 21 para ibandronato. Para fracturas de cadera es necesario tratar 48 pacientes con R/S y 91 con cualquiera de los bisfosfonatos disponibles.³⁴ **Tabla 1.**

Finalmente un estudio controlado, con 3 años de seguimiento, en un grupo de 1.683 hombres y mujeres con osteoartritis de la rodilla, determina que el R/S tienen efectos positivos en esta condición patológica, al detener la progresión de la enfermedad, limitando la degeneración del cartílago intrarticular y disminuyendo significativamente el dolor en las afectadas.³⁵

Efectos adversos

El R/S es generalmente bien tolerado y sus efectos adversos son leves y transitorios. En los estudios SOTI y TROPOS, fueron similares a los del grupo

placebo^{20,21} y los más comunes fueron náuseas (7.1% vs 4.6%) y diarrea (7% vs 5%), que se presentaron al iniciar el tratamiento. También refirieron, cefalea (3.3% vs 2.7%), dermatitis (2.3% vs 2.0%), eccema (1,8% vs 1.4%), incontinencia fecal (1.0% vs 0.2%), trastornos de conciencia (2.6% vs 2.1%), pérdida de memoria (2.5% vs 2.0%) y convulsiones (0.4% vs 0.1%).³⁶

Reducción del riesgo absoluto (ARR) de fractura y número necesario a tratar (nnt) durante tres años con varios agentes antiosteoporóticos calculado a partir de estudios con asignación al azar, doble ciego y controlados

	Estudio	Núm. de pacientes (placebo/activo)	T-score o DMO Placebo	absoluta (g/cm ²) Activo	ARR (%)	NNT	P
Alendronato	FIT	965/981	CF 0.56 g/cm ²	CF 0.57 g/cm ²	7	15	< 0.001
Ibandronato	BONE	975/977	RL-2.8 CF 2.0	RL-2.8 CF 2.0	4.9	21	< 0-0001
Risedronato	VERT-NA	820/821	RL 0.83 g/cm ² CF 0.60 g/cm ²	RL 0.83 g/cm ² CF 0.59 g/cm ²	5.0	20	<0.003
Ác. Zoledrónico	HORIZON	3,861/3,875	RL 0.79 g/cm ² CF 0.53 g/cm ²	RL 0.79 g/cm ² CF 0.53 g/cm ²	7.6	14	< 0.001
Raloxifeno	MORE	770/769	RL 0.75 g/cm ² CF 0.57 g/cm ²	RL 0.75 g/cm ² CF 0.57 g/cm ²	6.5	16	< 0.001
Ranelato de estroncio	SOTI	719/723	RL 0.72 g/cm ² CF 0.59 g/cm ²	RL 0.73 g/cm ² CF 0.59 g/cm ²	11.9	9	< 0.001
Teriparatida	Neer y col.	448/444	RL 0.82 g/cm ² CF 0.64 g/cm ²	RL 0.82 g/cm ² CF 0.64 g/cm ²	9.0	12	< 0.001

TABLA 1: REDUCCIÓN DEL RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA (ARR) Y NÚMERO NECESARIO A TRATAR (NNT) DURANTE TRES AÑOS CON VARIOS AGENTES CALCULADO A PARTIR DE ESTUDIOS CON ASIGNACIÓN AL AZAR, DOBLE CIEGO Y CONTROLADOS.³⁴

En el grupo de mujeres tratadas durante ocho años (n=892) el 87,9% presentaron efectos adversos frente 88,9% de los placebos. Los más comunes fueron diarrea (2.7%) y pérdida de memoria (3.4%). Se han mencionado casos del síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms),²⁷ este síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por vómitos, dolor abdominal, irritación de mucosas orales, confusión mental, dolor músculo esquelético, edema periférico e hiperreactividad bronquial, conjuntamente con el síndrome de hipersensibilidad cutánea (síndrome de Stevens Johnson), fueron descritos en el post-marketing y desaparecieron al suspender la terapia.^{29,36} En un estudio post-comercialización realizado en 1.574 mujeres, los síntomas adversos más frecuentes fueron: alteraciones gastrointestinales (RR=3.0), pérdida de memoria (RR=1.8), lesiones cutáneas leves (RR=2.0) y trombo embolismo venoso (RR=1.1). En este estudio no se encontró DRESS, Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, ni ósteo necrosis mandibular.³⁷

En otro estudio comparativo de mujeres tratadas con R/S (n=2.408) o alendronato (n=20.084) y con otras sin osteoporosis y sin tratamiento (n=11.546), se estableció la mayor incidencia de tromboembolismo en pacientes con osteoporosis, pero no guarda relación con el R/S (RR=1.09) o alendronato (RR=0.92).³⁸

Hace poco el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), recomendó suspender la comercialización de este agente fundamentado en los datos referentes a sus riesgos cardiovasculares y en el contexto de su supuesta limitada eficacia en la prevención de fracturas graves.

Luego de la evidencia sobre bio-seguridad presentada por la farmacéutica que produce el R/S, la EMEA mantiene su autorización para el empleo en el tratamiento de la osteoporosis, pero recomienda:

- Suspender y no reiniciar el tratamiento con R/S en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa o antecedente de la misma.
- Suspender el tratamiento en pacientes que se encuentren inmovilizados en forma temporal o permanente.
- Valorar la necesidad de continuar el tratamiento con R/S en pacientes mayores de 80 años con riesgo de tromboembolismo venoso.

Debe evitarse su administración en pacientes con fenilcetonuria pues contiene aspartamo en su composición.

Comentario

Este fármaco aprobado por la EMEA para el tratamiento de la osteoporosis en la Unión Europea, es un novedoso agente que ha demostrado mantener una actividad dual en el recambio óseo disminuyendo la resorción e incrementando la formación, lo que conduce al incremento de la DMO y la mejoría de las propiedades biomecánicas del hueso.

La evidencia clínica demuestra que el uso de R/S se asocia a una alta tasa de reducción de fracturas vertebrales en mujeres post menopáusicas con osteoporosis con o sin fracturas previas, en mujeres ancianas con osteoporosis complicada y en mujeres con osteopenia. Adicionalmente reduce el riesgo de fracturas periféricas mayores y de cadera en forma significativa.

Su efecto terapéutico en la reducción de fracturas se mantiene durante su administración prolongada, mejora la calidad de vida de las afectadas, y posiblemente sea uno de los pocos agentes que modifica la progresión de una enfermedad degenerativa como la osteoartritis. En el varón ha demostrado mejorar significativamente el contenido mineral óseo y posiblemente, similar a lo que sucede con la mujer, disminuya el riesgo de fracturas.

Es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica, complicada o no, en mujeres de avanzada edad, en la osteopenia y también es útil en el varón cuando cursa con osteoporosis. Se destaca su característica de necesitar un menor número de pacientes a tratar para prevenir una fractura vertebral o de cadera.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

EL R/S es un fármaco aprobado para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica que ha demostrado un mecanismo de acción dual en el remodelamiento óseo, ya que exhibe propiedades anticatabólicas y anabólicas simultáneamente.

Farmacocinética

Luego de la administración oral de 2 g su absorción intestinal es baja (25%) y la concentración máxima (≈ 6 mg/L) se alcanza en 3 h, logrando valores plasmáticos estables luego de 2 semanas de terapia, es cuando la biodisponibilidad se establece en $\approx 25\%$ (rango-19-27%). Se une en 25% a las proteínas plasmáticas y con gran afinidad al tejido óseo con un volumen de distribución de ≈ 1 L/kg. El estroncio es un catión divalente que no se metaboliza y no inhibe el sistema citocromo P450, su eliminación es tiempo y dosis dependiente y tiene una vida media de ≈ 60 h. Aproximadamente el 50% se elimina por vía renal y la fracción restante por la vía digestiva.

Farmacodinámica

El R/S vía receptor sensible del calcio participa en la regulación de la actividad de los osteoclastos, limitando su diferenciación, maduración y activación, favoreciendo su apoptosis, limitando de esta manera la resorción ósea. Por otro lado favorece la replicación osteoblástica que posteriormente incrementa la producción de colágeno, de matriz proteica, lo que explicaría su efecto anabólico. También se ha encontrado que estimula la síntesis de osteoprotegerina, proteína de membrana que es crucial en la diferenciación de los osteoclastos, limitándola.

Dosis y Vía de administración

La dosis de R/S es de 2 g disueltos en un vaso de agua, administrados por vía oral cada 24 h. Debe evitarse su administración conjunta con los alimentos, por lo que se recomienda al menos 1 h de ayuno antes y después de su administración.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son de tipo intestinal, reblandecimiento de las heces fecales y náuseas, que son temporales y generalmente no son causa de abandono de

la terapia. Se ha reportado también en forma inconsistente Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) y tromboembolismo en mujeres con osteoporosis. No se recomienda su empleo en pacientes con antecedentes de tromboembolismo o con riesgo elevado de presentarlo. Es necesario estar vigilantes sobre sus potenciales limitaciones en su prescripción.

BIBLIOGRAFIA

1. Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: A forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int* 2003;14(suppl 3):19-24
2. Farlay D, Boivin G, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys preserves characteristic on bone mineral crystals and degree of mineralization of bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:1569-78
3. Meunier PJ. Strontium ranelate: new therapeutic agent for postmenopausal osteoporosis. *Med Sci (Paris)* 2004; (6-7):631-3
4. Blake GM, Fogelman I. Long-term effect of Strontium Ranelate treatment on BMD (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;20:1901-04
5. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(suppl 1):S11-S15
6. Amman P, Shen V, Robinn B, et al. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19:2012-20
7. Takahashi E, Mukohyama H, Aoki K, Duarte WR, Lerner UH, Ohya K, Omura K, Kasugai S. High extracellular calcium affects osteoclastogenesis in mouse bone marrow cell culture. *J Med Dent Sci* 2002;49:109-20
8. Caudrillier A, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, et al. Strontium Ranelate Decreases Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand-Induced Osteoclastic Differentiation In Vitro: Involvement of the Calcium-Sensing Receptor Sensing-Receptor. *Mol Pharmacol* 2010; 78:569-76
9. Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517-23
10. Reginster JY, Bruyere O, Collette J. Strontium ranelate treatment increases osteoprotegerin serum levels in postmenopausal osteoporotic women. *Bone*. 2012;50(5):1201-2
11. Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;355:307-11
12. Garlich AM. Ranelato de estroncio: tratamiento para osteoporosis. *Rev Metab Oseo Min* 2011;9(4):128-39
13. Su Y, Bonnet J, Deloffre P, et al. The strontium salt S12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclast cultures. *Bone Miner* 1992;17(suppl 1):188
14. Mentaberi R, Hurtel-Lemaire AS, Wattel A, et al. Calcium sensing receptor mediates strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. *Bone* 2005;36 (suppl 2):S403 [Abstct P592-Su]
15. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450(1):11
16. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20(4):653-64
17. Rybchyn MS, Slater M, Conigrave AD, Mason RS. An Akt-dependent increase in canonical Wnt signaling and a decrease in sclerostin protein levels are involved in strontium ranelate-induced osteogenic effects in human osteoblasts. *J Biol Chem* 2011;286(27):23771-9
18. Reginester JY, Deroisy R, Dougados M, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomised, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925-31
19. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate : dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. The Stratos a 2 year randomized placebo controlled trail. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-66
20. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2004;350:458-68
21. Reginester JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in post menopausal women with osteoporosis: Treatment Of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22
22. Reginester JY, Rizzoli R, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in osteoporotic vertebral fractures women without prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005;16(3):S53. Abstc P220
23. Seeman E, Vellas B, Meunier PJ, et al. Vertebral and non vertebral antifracture efficacy of strontium ranelate in very elderly women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16(3):S6. Abstc OC21
24. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D,

- Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):536-42
25. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433-38
 26. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, et al. Strontium ranelate reduce the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1736-38
 27. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone* 2009;45: 1059–64
 28. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23(3): 1115–22
 29. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2010;70:733-59
 30. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267-72
 31. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and micro CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215-22
 32. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004 Dec;19(12):2012-20
 33. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, Boutroy S, Laib A, Bock O, Felsenberg D. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int* 2012;23(1):305-15
 34. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by numbers needed to treat. *Rheumatol Int* 2010;30:863-69
 35. Reginster YJ, Chapurlat R, Christiansen C, et al. Structure modifying effects of strontium ranelate in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2012;23(suppl 2):S57-S84:OC3
 36. European Medicines Agency. Protelos 2g granules for oral suspension: summary of product characteristics [on line]. Disponible en: www.emea.europa.eu
 37. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Pharmacol* 2008;66:689-94
 38. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speir C, et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK and General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010;21:1181-8
 39. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?corp/=pages/news_and_events/news2014

CAPÍTULO 21

UTILIDAD DE ANABÓLICOS: Teriparatide

Dr. Enrique López Gavilánez



INTRODUCCIÓN

Los fármacos con acción anabólica han ampliado las opciones terapéuticas en la osteoporosis debido a que influyen positivamente en los procesos asociados con la formación, en mayor medida que en la reabsorción. La Hormona Paratiroidea (PTH) desempeña un rol fundamental en la regulación del metabolismo del fósforo y calcio, su producción endógena continua (ej. Hiperparatiroidismo) o la administración exógena de PTH puede conducir a consecuencias desfavorables para el esqueleto, particularmente para el hueso cortical. Por el contrario, la administración intermitente de PTH se traduce en un aumento en el número y actividad de los osteoblastos conduciendo al incremento de la masa ósea y a una mejoría en la arquitectura esquelética tanto en el hueso cortical como en el trabecular.

Hormona paratiroidea y análogos

La Teriparatida (PTH recombinante humana) es el fragmento N-terminal (1-34) de la hormona paratiroidea. Es un análogo obtenido mediante ingeniería genética, que expresa su actividad anabólica por el incremento del remodelado óseo, promoviendo la formación de nuevo tejido óseo, estimulando la actividad de los osteoblastos más que la de los osteoclastos. Fue aprobada en 2002 por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU (FDA) para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que están en alto riesgo de fractura. La Teriparatida (TRPT) también está indicada en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la osteoporosis masculina.¹ En Estados Unidos el tratamiento con TRPT está indicado por no más de 24 meses y por 18 meses en Europa.

La PTH completa recombinante (1-84), también se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y se ha postulado que la región C-terminal de la PTH completa (de la cual carece la Teriparatida), también tiene funciones biológicas en el hueso que están mediadas por un receptor específico para esta región de la hormona.² No hay estudios comparativos entre PTH 1-34 y PTH 1-84, por lo que no pueden hacerse pronunciamientos claros acerca de las posibles diferencias en la efectividad y la seguridad de estos dos análogos.

En cuanto a la eficacia, una reducción convincente de fracturas vertebrales fue demostrada con los dos análogos y la reducción de las fracturas no vertebrales solamente con la PTH 1-34. Otra semejanza significativa es que ambos tienen una acción anabolizante potente.

En relación con el perfil de efectos secundarios, la PTH 1-84 parece tener mayor incidencia de hipercalcemia, hipercalciuria y náuseas que con la PTH 1-34, pero estas diferencias pueden atribuirse a las divergencias en las definiciones utilizadas y/o a las poblaciones de pacientes estudiadas.²

Mecanismo de acción

El mecanismo molecular responsable del efecto anabólico de la TPTD aún no ha sido bien definido. Sin embargo, se acepta que ejerce su actividad anabólica a partir de un efecto directo sobre las células formadoras óseas (osteoblastos), estimula la proliferación de osteoprogenitores tempranos, maduración de osteoblastos, resistencia de estos a la apoptosis y transformación de células superficiales en osteoblastos consiguiendo finalmente un efecto de neto predominio de los procesos de osteoformación sobre los de resorción³ adicionalmente ejerce una acción indirecta mediada por la regulación de algunos factores de crecimiento, como el Factor de Crecimiento Simil Insulina -1 (IGF-1) o la Sclerostina.

Estudios clínicos en osteoporosis post menopáusica

Se ha demostrado que existen beneficios en el riesgo de fracturas con el uso de TPPD, de acuerdo a los siguientes resultados: (TPTD 20 µg/d vs. placebo)⁴

1. Reducción del número de nuevas fracturas vertebrales (RR 0.35)
2. Reducción en el número de nuevas fracturas no vertebrales (RR 0.54)
3. Aumento de la densidad ósea total (RR 3.1)
4. Incremento DMO lumbar (RR 9.6); incremento DMO femoral (RR 3.6)

La incidencia de fracturas vertebrales en el estudio pivotal o referencial de TPTD, se redujo en un 65% y nuevas fracturas por fragilidad “no” vertebrales en 53%, aunque es necesario anotar que este estudio no fue diseñado para examinar el efecto sobre las fracturas de cadera.⁴ Se ha determinado también, en otro estudio, que la reducción del riesgo de fracturas es en gran parte independiente de la edad y de la DMO inicial (análisis post-hoc).⁵

El tratamiento con TPTD también reduce significativamente la ocurrencia de nuevas fracturas vertebrales contiguas a las pre existentes⁶ y acelera la reparación de las fracturas en el extremo distal del radio,⁷ además las mujeres tratadas con TPTD “no respondedoras” que pierden DMO en cuello femoral, pese a esta condición, presentan reducciones significativas en el riesgo de fractura vertebral.⁸

La Densidad Mineral Ósea (DMO) es un marcador subrogado de la eficacia de un fármaco anti osteoporótico, por lo que en el seguimiento del tratamiento de la osteoporosis se considera, por si sola, insuficiente para evaluar la eficacia clínica (anti fractura),⁹ sin embargo al no disponer de otro método practico y reproducible para valorar la calidad ósea, todavía es un parámetro matemático que se considera, porque orienta a la respuesta obtenida con la administración de un tratamiento. En mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas, el tratamiento con TPTD (20 µg/d por 19 meses) aumentó significativamente la DMO en columna vertebral 8,6% y en cuello femoral 3,5% vs. placebo.⁵

En las tablas 1 y 2, se resumen los resultados de los estudios más relevantes sobre la eficacia de la TPTD en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

AUTOR / AÑO	Grupo TPTD	Grupo Control	Odds Ratio IC 95%
	n=con fracturas / total		
Lane NE, 2000	0/26	1/18	0,23 (0,01–5,45)
Cosman F, 2001	0/25	7/27	0,07 (0,00–1,20)
Neer RM, 2001	-	-	-
20 ug	19/434	64/448	0,31 (0,19–0,50)
40 ug	22/444	-	0,35 (0,22–0,55)
Cosman F. 2001	-	-	-
Diaria	1/38	4/36	0,24 (0,03–2,02)
Intermitente	2/34	-	0,53 (0,10–2,71)
Orwoll ES, 2003	-	-	-
20 ug	5/92	12/103	0,47 (0,17–1,27)
40 ug	5/84	-	0,51 (0,19–1,39)
Kurland ES, 2000	1/6	2/12	1,00 (0,11–8,95)
Greenspan SL, 2007(*)	17/1,286	42/1,246	0,39 (0,22–0,69)
Vestergaard 2007 (**)	72/2,469	132/1,890	0,36 (0,28–0,47)

(*) Estudio realizado con PTH 1-84; (**) Metanálisis

TABLA 1: REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL CON TERIPARATIDA

AUTOR / AÑO	Grupo TPTD	Grupo Control	Odds Ratio IC 95%
	n=con fracturas / total		
Lane NE, 2000	2/26	2/23	0,88 (0,14–5,79)
Neer RM, 2001	-	-	-
20 ug	34/541	53/544	0,65 (0,43–0,98)
40 ug	32/552	-	0,60 (0,39–0,91)
Cosman F, 2001	-	-	-
Diaria	4/38	2/36	1,89 (0,37–9,72)
Intermitente	2/34	-	1,06 (0,16–7,10)
Orwoll ES, 2003	-	-	-
20 ug	2/151	3/147	0,65 (0,11–3,83)
40 ug	1/139	-	0,34 (0,04–3,35)
Vestergaard P, 2007 (**)	80/1,554	70/823	0,62 (0,48–0,82)
Body JJ, 2002	3/73	10/73	0,30 (0,09–1,05)

(**) Metanálisis

TABLA 2: REDUCCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA NO VERTEBRAL CON TERIPARATIDA

Osteoporosis masculina

El tratamiento con TPTD ha demostrado ser eficaz en hombres con osteoporosis primaria al aumentar significativamente la DMO frente a los placebos.^{10,11} El incremento temprano en la remodelación ósea, inducido por la TRPD es esencialmente idéntico al que se observa en mujeres,¹² por lo que la similitud de los efectos en los varones, con los que se observa en estudios anti fractura más amplios en mujeres, sugiere fuertemente que el tratamiento con TPTD puede ser útil para ambos sexos,¹³ además el tratamiento con TPTD parece reducir la probabilidad de fracturas vertebrales.¹⁴ En las fracturas no vertebrales los estudios disponibles son de pequeño tamaño y corta duración, en estos, no existe evidencia de reducción de estas fracturas.¹³

El tratamiento simultáneo con bifosfonatos aparece atenuar los efectos beneficiosos de la TPTD en los hombres en forma similar a como lo hace en las mujeres,^{15,16} y aunque la eficacia de la administración de PTH en la prevención de fracturas en los hombres, ya sea solos o en combinación con otros agentes, sigue siendo confusa, su potencial parece similar en hombres y mujeres.¹⁷

Osteoporosis por corticoides (OGCs)

Debido a los resultados obtenidos en estudios clínicos, el TPTD ha recibido la aprobación como una indicación para OGCs.¹⁸ En comparación con otros tratamientos aprobados, como el alendronato, evidencia reciente ha demostrado que la TPTD es un fármaco eficaz para los pacientes con OGCs.¹⁹ En un estudio se encontró que después de 18 meses de tratamiento con TPTD, los incrementos de la DMO en columna lumbar, fueron significativamente mayores vs. grupo con alendronato, en mujeres post menopáusicas, pre menopáusicas y en hombres.²⁰

Marcadores bioquímicos

Existe evidencia que describen las modificaciones inducidas por TPTD en los marcadores de remodelamiento óseo. La administración de TPTD induce grandes incrementos en los marcadores bioquímicos de formación ósea, seguido por un aumento posterior en los marcadores de resorción ósea, lo cual tiene importantes implicaciones en el seguimiento de los pacientes tratados con TPTD.²¹ Esta diferencia en el incremento de los marcadores de remodelamiento óseo (MRO) produce lo que se ha dado en llamar “la ventana anabólica”, un período durante el cual la formación es mayor que la resorción ósea.²²

El propéptido C terminal de colágeno tipo I (PINP) presenta un rápido y enérgico incremento de 8,2% durante los dos primeros días de tratamiento con TPTD y continúa incrementándose hasta el 110% al final del seguimiento de 28 días, mientras que la osteocalcina (OC) presenta un patrón similar pero menos pronunciado.²³ La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (bALP), el PINP, y la

OC presentan incrementos de al menos 75% al final del tratamiento.²³

En mujeres con osteoporosis post menopáusica tratadas con TPTD y risedronato durante un año, los marcadores de remodelamiento óseo presentaron una reducción en los niveles de PINP y telopéptido C terminal del colágeno tipo 1 (CTX) y fosfatasa alcalina total en el grupo de risedronato, mientras que como era de esperar, estos MRO aumentaron en el grupo de Teriparatida.²⁴

Combinación con otros fármacos

La administración combinada de un agente antiresortivo y TPTD puede teóricamente aumentar la “ventana anabólica”, evitando el aumento de la resorción ósea con el antiresortivo y con la actividad anabólica de la TPTD; sin embargo el uso concomitante de alendronato y PTH (1-84) induce menores incrementos en la DMO (medida por QCT) y de la respuesta antiresortiva en los marcadores de remodelamiento óseo que la observada con la TPTD únicamente.²⁵

La respuesta a la TPTD puede verse afectada por la administración de bifosfonatos. Se considera que la exposición frecuente a los bifosfonatos, inhibe la prenilación de las proteínas en los pre osteoblastos y por tanto reduce la capacidad de este análogo para activar el paso de las células de revestimiento óseo hacia osteoblastos secretores de matriz, un paso crucial en la respuesta anabólica ósea temprana a la PTH. Sin embargo, otros agentes antiresortivos, como los estrógenos y el raloxifeno, no parecen atenuar este efecto anabólico.²⁶

Aún no está claro si un segundo curso de TPTD puede ser reiniciado de forma segura después de un período sin tratamiento, o si regímenes de administración de este análogo distintos a la diaria sean eficaces. La Sociedad Norteamericana de Menopausia considera que se puede recomendar un tratamiento antiresortivo después de un curso con PTH.²⁷

Terapia cíclica con teriparatida

La evidencia sugieren que la administración cíclica de TPTD, puede ser más conveniente que la administración diaria para incrementar la densidad mineral ósea (DMO). La administración cíclica de TPTD (diariamente por 3 meses, y descanso por 3 meses, durante 15 meses), en mujeres osteoporóticas que continuaron recibiendo tratamiento con alendronato, produjo un incremento de la DMO similar al producido por la TPTD en administración diaria continua, a pesar que sólo se administró el 60% de la dosis total de TPTD.²⁸

Fármacos antiresortivos previo al tratamiento con teriparatida

Se considera que la exposición a los bifosfonatos, inhibe la prenilación de las proteínas en los pre osteoblastos y por tanto reduce la capacidad de la TPTD para

activar las células de revestimiento óseo hacia osteoblastos secretores de matriz, un paso crucial en la respuesta anabólica ósea temprana a la PTH. Atendiendo a esta razón los bifosfonatos deberían ser discontinuados y la TPTD mantenida durante unos meses para permitir así el incremento en el remodelamiento óseo. Sin embargo, el “periodo de lavado” de los bifosfonatos (4,2 meses de duración en promedio), parece no influir en la respuesta al tratamiento con TPTD (incremento en los marcadores de remodelamiento y cambio en la DMO), razón por la cual la TPTD podría iniciarse inmediatamente después de suspender los bifosfonatos.²⁹

En mujeres postmenopáusicas tratadas previamente con raloxifeno o alendronato, al agregar o cambiar a TPTD se produce un mayor incremento en el remodelamiento óseo; lo que produce un mayor incremento de la DMO al agregar TPTD al tratamiento previo.³⁰

Tratamiento subsiguiente a la teriparatida

No está establecido que tratamiento debe administrarse una vez que se ha completado los 18 o 24 meses de tratamiento con TPTD. Se conoce que cuando se suspende el tratamiento con PTH, se produce una pérdida sustancial de la masa ósea dentro del primer año³¹ y esta pérdida es mayor en mujeres que en hombres.³²

Al respecto en mujeres con osteoporosis severa la DMO aumenta progresivamente durante los 2 años de tratamiento con TPTD y después de la suspensión de la misma, la administración de raloxifeno la mantiene en columna lumbar e inclusive la incrementa en la cadera (estudio EUROFORs 2009).³³ También el tratamiento con ranelato de estroncio (R/S), luego de la administración de TPTD aumenta aún más la DMO y podría considerarse como un tratamiento secuencial eficaz.³⁴

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes incluyen hipercalcemia, calambres, náuseas, disnea, fatiga, dolor torácico, astenia y mareos. Ocasionalmente se pueden presentar dolor, hinchazón, eritema en el sitio de la aplicación.⁴ La TPTD induce hipercalcemia por su propio mecanismo de acción al aumentar el remodelamiento óseo, lo que moviliza el calcio de los depósitos esqueléticos. Además aumenta la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D, lo cual aumenta la absorción gastrointestinal de calcio y aumenta la reabsorción tubular renal del calcio.

En el estudio de prevención de fracturas (FPT Trial), se encontró hipercalcemia transitoria (>10.6 mg/dL) en el 11% de los pacientes que recibieron 20 µg/día de TPTD poco después de la administración (4 a 6 horas) y persiste en el 3%, aunque esta no se prolongaba.³⁵ Los pacientes con cálculos renales o

hipercalciuria antes del tratamiento, deben investigarse desde un punto de vista metabólico, definir la causa y corregirla. No se recomienda la vigilancia rutinaria de la excreción de calcio en pacientes sin litiasis renal o calcio urinario basal normal.

Existe una inquietud asociada al uso de TPTD en relación a que podría aumentar el riesgo para desarrollar osteosarcoma. Hay dos casos de pacientes que han recibido tratamiento con TPTD y posiblemente hayan desarrollado osteosarcoma, pero en estos casos otros factores de riesgo estaban presentes, como la exposición previa a la radiación, que debe averiguarse antes del uso clínico de la droga.³⁶

La FDA emitió una advertencia y ordenó un programa de vigilancia post comercialización a la empresa farmacéutica fabricante. Por lo tanto, la TPTD está contraindicada en pacientes que presentan riesgo de desarrollar osteosarcoma, como aquellos con niveles de fosfatasa alcalina alta inexplicable, enfermedad de Paget o los que han recibido irradiación en el esqueleto. Otra contraindicación son los pacientes con hipercalcemia y/o hiperparatiroidismo.³⁷

Administración semanal

La administración sub cutánea semanal de TPTD puede ofrecer otra opción de tratamiento anabólico en pacientes con osteoporosis que presentan un elevado riesgo de fractura. En un reciente estudio de fase III (TOWER Trial)³⁸ se demostró que la administración semanal de TPTD reduce significativamente el riesgo de nueva fractura vertebral (incidencia acumulada 3,1% vs 14% en placebo) y el riesgo relativo en 0.20 (IC 95%, 0,09 a 0,45). La DMO en la columna lumbar aumentó 6.4%, en la cadera total 3.0% y en el cuello femoral 2,3% respectivamente (vs. placebo). Los eventos adversos y la tasa de abandono fueron más frecuentes en el grupo de TPTD, pero eran generalmente leves y tolerables.³⁸

Administración oral de PTH

Una formulación oral de PTH podría omitir las limitaciones asociadas a la administración inyectable y proporcionar una forma de tratamiento mejor tolerada que se esperaría mejor el cumplimiento del paciente.

La formulación oral con recubrimiento entérico genera niveles altos de exposición a la PTH (1–31) NH2 conduciendo al incremento de la formación ósea sin inducir la resorción, lo que resultaría en niveles significativamente elevados de DMO en columna lumbar. El perfil de seguridad y eficacia de esta formulación oral fue evaluado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en un estudio de 6 meses de duración. En éste se pudo documentar que la PTH (1–31) NH2 en dosis de 5 mg/d induce el aumento de 2,2% en la DMO de la columna lumbar.

En la evaluación de los MRO, la osteocalcina aumentó 32%, 21% y 23% a las 4, 12 y 24 semanas, respectivamente. No hubo ningún aumento significativo en los niveles del marcador de resorción ósea CTx-1 y se observaron pocos eventos adversos (dolor abdominal y síncope).³⁹

Administración por vía trans dérmica

Un innovador parche trans dérmico que libera un pulso rápido de TPTD, puede proporcionar una alternativa deseable a las inyecciones subcutáneas diarias de la TPTD. En un estudio clínico en 165 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, la TPTD liberada por el parche trans dérmico durante 6 meses, incrementó significativamente la DMO en la columna lumbar (vs. parche placebo) de una manera dependiente de la dosis. El parche de 40 µg/d de TPTD aumentó la DMO en la cadera total comparado con el parche de placebo o la inyección de TPTD. Todos los tratamientos fueron bien tolerados y no se observó hipercalcemia prolongada.⁴⁰

Administración por vía intranasal

Investigadores japoneses desarrollaron una fórmula de TPTD en aerosol nasal, con concentraciones séricas pico de 1.000 microgramos similares a la de las inyecciones subcutáneas de 20 µg de TPTD. La eficacia clínica y seguridad fue analizada en un ensayo de corta duración en 90 sujetos con osteoporosis. La DMO en la columna lumbar se incrementó de manera dosis dependiente en 2,4% y se modificaron significativamente los MRO. A los 3 meses el PINP y la osteocalcina aumentaron 14.8% y 19.4% respectivamente, mientras que el NTX disminuyó 16,4%.⁴⁰

Conclusiones

La teriparatida es un análogo de la PTH que actualmente está indicado para el tratamiento de mujeres post menopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura, osteoporosis complicada por fracturas previas, osteoporosis por glucocorticoides y osteoporosis en el varón. Varios estudios han demostrado su efectividad para reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. Su mecanismo de acción difiere con el de los antiresortivos, en que fundamentalmente estimulan la actividad osteoblástica favoreciendo la formación de nuevo hueso.

Su vía de administración, dosis y tiempo máximo de uso están claramente establecidos, sin embargo se investigan nuevas y más sencillas vías de administración que faciliten el cumplimiento y adherencia. Está por establecerse todavía como debe procederse luego del tiempo máximo de administración de este análogo para mantener sus efectos benéficos en la DMO y en el riesgo de

fracturas, que se pierden rápidamente luego de suspender la administración del TPTD.

Sus efectos adversos generalmente no son severos, son temporales y la mayor preocupación que despierta su uso, el osteosarcoma, es excepcional y debe evitarse ajustándose estrictamente al tiempo máximo de administración de este agente e investigando previamente algunas factores que contribuirían a su apareamiento.

Se considera que el efecto anti fractura del TPTD no es superior al que se observa con los bifosfonatos de tercera generación, no se ha demostrado su efecto en el riesgo de fracturas de cadera y su costo limita su empleo más generalizado, por lo que todavía se reserva para pacientes con osteoporosis severa, o para las que no tiene una adecuada respuesta a los antiresortivos de primera línea.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

La teriparatida es el único agente anabólico óseo disponible actualmente para el tratamiento de la osteoporosis severa, con alto riesgo de fractura. Su efecto es inmediato al promover la formación de nuevo hueso y disminuir la resorción. Esta aprobado para su uso por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la osteoporosis severa, con fracturas previas tanto en mujeres como en varones.

Farmacocinética

Presenta una biodisponibilidad alta, el 95%, se distribuye en sangre por la fracción α -globulina humana, alcanzando la $C_{m\acute{a}x}$ a los 30 minutos de su administración sub cutánea y se hace indetectable tres o cuatro horas después. Se elimina mediante aclaramiento hepático y extra hepático (aproximadamente 62 L/hora en la mujer y 94 L/hora en el varón). El volumen de distribución es de aproximadamente 1.7 L/kg. Su vida media es de 1 hora tras su administración subcutánea, lo que refleja el tiempo requerido para la absorción desde el lugar de aplicación.

Farmacodinámica

A diferencia de la mayoría de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis que inhiben la resorción ósea, la teriparatida actúa estimulando la formación ósea por efecto directo sobre los osteoblastos, aumentando indirectamente la absorción intestinal del calcio e incrementando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato.

Dosis y Vías de administración

La dosis recomendada es de 20 μ g administrada una vez al día mediante

inyección sub cutánea en el muslo o abdomen. Cuando el aporte de calcio y vitamina D no es suficiente en la dieta, debe complementarse con un aporte suplementario diario. Es necesario enfatizar que la teriparatida debe reservarse como una alternativa en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con fractura osteoporótica previa, o con mala respuesta o intolerancia a otras opciones de tratamiento (bifosfonatos o SERMS).

Efectos secundarios

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones adversas fue similar al grupo placebo, siendo las más frecuentes: hipercalcemia, astenia, dolor en extremidades, calambres, náuseas, mareo y cefalea. El osteosarcoma es una seria complicación que experimentalmente se presenta con la administración prolongada de este agente, por lo que no debe excederse el tiempo establecido para su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010. Available at: <http://www.nof.org/professionals/NOF-Clinicians-Guide.pdf>. Accessed March 2, 2013
2. Rejnmark L. Recombinant hormones in osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(8):1135-47
3. Ali AA, O'Brien CA, Weinstein RS, et al. An inverse relationship between prevalence of osteoblast apoptosis and rate of bone formation with intermittent, but not sustained elevation of PTH in mice. Twenty Third Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research: October 12-16 2001: Phoenix Arizona. Abstr 1169
4. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41
5. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeleton response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mass density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):18-23
6. Bouxsein ML, Chen EV, Glass EV, Kallmes DF, Delmas PD, Mitlak BH. Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(6):1329-38
7. Aspenberg P, Genat HK, Johansson T, Nino AJ, Krohn K, Garcia-Hernandez PA, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Min Res* 2009 Jul 13 [Epub ahead of print].
8. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, Sebba A, Chen P, Wong M, et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1125-31
9. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20(6):9438
10. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069-76
11. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17
12. Satterwhite J, Melnick K, O'Brien L, Myers S, Heathman M. 2 Men and postmenopausal women with osteoporosis have similar lumbar spine bone mineral density responses to recombinant human parathyroid hormone (1-34) despite pharmacokinetic and biochemical marker differences. *Arthritis Rheum* 2001; 44(Suppl):S255
13. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in Men. *Endoc Rev* 2008; 29: 441-64
14. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic

- implications. *Endocr Rev* 2005;26:833–76
15. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. 2003 The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216–26
 16. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SAM, Wyland JJ, Lee H, Victoria de la Paz A, Gibson KJ, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882–87
 17. Girotra M, Rubin MR, Bilezikian JP. Anabolic skeletal therapy for osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:745-54
 18. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:305-10
 19. Saag KG, Shane E, Boonen S. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39
 20. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009 Apr 7 [Epub ahead of print].
 21. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Moricke R, Hawkins F, Kapetanios G, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24(8):1354-7
 22. Victória Z, Borba C, Pietszkowski NC, Mañas P. The use of PTH in the treatment of osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):213-9
 23. Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, Rogers A, Garnerio P, Lowery J, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone* 2009;45(6):1053-8
 24. Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukolis GN, Efstathiadou Z, et al. Head-to-head comparison of risedronate versus teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Int J Clin Pract* 2008;62(6):919-24
 25. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15
 26. File E, Deal C. Clinical update on teriparatide. *Curr Rheumat Rep* 2008;11:169-76
 27. Position statement. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17(1): 25-54
 28. Cosman F, Nieves J, Dempster D, Lindsay R. Cyclic vs daily teriparatide therapy in previously untreated postmenopausal women and in those on prior alendronate. 2009 ASBMR 31st Annual Meeting. AO 900 2528
 29. Keel C, Kraenzlin ME, Kraenzlin CA, Müller B, Meier C. Impact of bisphosphonate wash-out prior to teriparatide therapy in clinical practice. *J Bone Miner Metab* 2010;28(1):68-76
 30. Cosman F, Wermers RA, Macuk KF, Xie L, Glass EV, Krege JH. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the anti reabsorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3772-80
 31. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010. Available at: <http://www.nof.org/professionals/NOF-Clinicians-Guide.pdf>. Accessed March 2, 2013
 32. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ, Lee HW, Burnerr-Bowie SA, Finkelstein JS. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(8):2915-21
 33. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24(4):726-36
 34. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Papatheodorou A, Terpos E. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009;41(7):559-62
 35. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007;40:1434-46
 36. Harper K, Frege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide ? *J Bone Miner Res* 2007;22:334-7
 37. Trevisani VFM, Riera R, Imato AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2008;126(5):279-84
 38. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized Teriparatide [Human Parathyroid Hormone (PTH) 1–34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial for Examining the Reduction in New Vertebral Fractures in Subjects with Primary Osteoporosis and High Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(9):3097–3106

CAPITULO 21

39. Henriksen K, Andersen JR, Riis BJ, Mehta N, Tavakkol R et al. Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1–31)NH₂] in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2013;53:160-66
40. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA, Zanchetta JR, Garcia-Hernandez PA, Sees K, et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(1):151-8
41. Matsumoto T, Shiraki M, Hagino H, Iinuma H, Nakamura T. Daily nasal spray of hPTH(1-34) for 3 months increases bone mass in osteoporotic subjects: a pilot study. *Osteoporos Int* 2006 ;17(10):1532-8

CAPÍTULO 22

NUEVAS PERSPECTIVAS CON BIOLÓGICOS OSTEOMODULARES: Denosumab

Dr. Wellington Aguirre



INTRODUCCIÓN

El descubrimiento y la comprensión de la vía de señalización RANK/RANKL/OPG responsable de la maduración y activación osteoclástica y consecuentemente del remodelado óseo, abrió un horizonte de posibilidades para que regulando sus componentes se pueda disminuir la resorción o incrementar la osteoformación, intervención potencialmente favorable en el tratamiento de la osteoporosis.

Hoy conocemos la trascendencia que tiene en la salud ósea el balance entre el Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANKL), un factor humoral de membrana en las células osteoblásticas y miembro de la superfamilia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral (FNT), con el Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANK) proteína trans membrana expresada por los osteoclastos y con la Osteoprotegerina también una proteína miembro de la superfamilia de receptores del FNT que funciona como un factor soluble no anclado a la membrana celular y es segregado por los osteoblastos, la que se desempeña como receptor señuelo uniéndose al RANKL neutralizándolo e impidiendo su unión con el RANK. De esta manera se controla la formación, maduración, activación, función y supervivencia de los osteoclastos, por tanto la magnitud de la resorción en todo el esqueleto.

Para mantener este balance intervienen numerosos elementos humorales: hormonas, citoquinas, prostaglandinas, vitaminas, factores de crecimiento, etc., y son importantes tanto en la puesta en escena de los dos principales protagonistas del recambio óseo, osteoblastos y osteoclastos, como en su diferenciación a partir de sus precursores inmaduros.^{1,2}

A partir de la menopausia, la característica carencia de estrógenos, impacta negativamente en el balance de la vía RANK/RANKL/OPG, disminuyendo la expresión de OPG en los osteoblastos, e incrementando el RANKL en las células de linaje osteoclástico, cambios que favorecen su unión con el RANK, induciendo la maduración y activación de un mayor número de osteoclastos activos, acentuando la actividad de estas células lo que finalmente lleva a mayor resorción ósea y la posibilidad de alteraciones como la osteopenia y osteoporosis postmenopáusica.^{3,4}

La evidencia acumulada sobre el mecanismo íntimo del remodelamiento óseo ha motivado a los investigadores para el desarrollo de anticuerpos dirigidos específicamente contra el RANKL, los que neutralizando sus efectos en la maduración y viabilidad osteoclástica, disminuyan la resorción ósea. Debuta entonces un anticuerpo monoclonal, el Denosumab (AMG162), que ha demostrado en estudios pre clínicos y clínicos, su efectividad para el tratamiento de la osteoporosis por lo que ha sido aprobado para su uso en humanos.⁵

DENOSUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano (no quimérico) del isotipo IgG2, producido en una línea celular de mamíferos (Hamster chino) mediante tecnología recombinante, que luego de su administración por vía sub cutánea, alcanza la circulación sistémica en un 61% llegando a su concentración sérica máxima a los 10 días, para posteriormente descender en un período de 3 meses, con una vida media de 26 días. Su eliminación no es por vía renal o digestiva sino que luego de su internalización sufre degradación intracelular por el retículo endotelial.⁶

Se une con gran afinidad y especificidad al RANKL (Kd aproximadamente 10–12 M) impidiendo que active a su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, independientemente de la superficie ósea. Inhibe por tanto la maduración, función y supervivencia de los osteoclastos, limitando finalmente la resorción ósea, incrementado la Densidad Mineral Ósea (DMO) y las propiedades biomecánicas del hueso.^{7,8} Ciertamente imita a la OPG en su papel protector o regulador del remodelamiento.⁸ **Figura 1.**

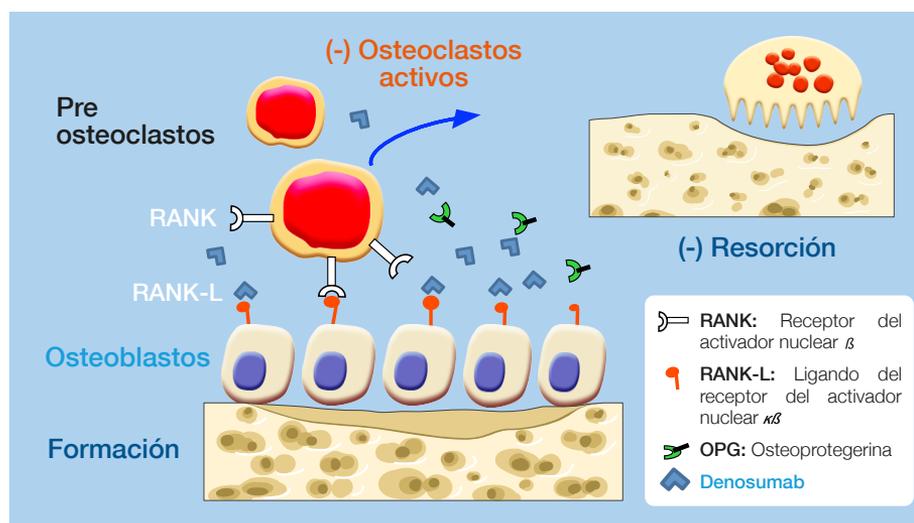


FIGURA 1: MECANISMO DE ACCIÓN DEL DENOSUMAB

El efecto primario del DNS es disminuir la resorción del hueso. Una dosis sub cutánea (SC) resulta en una rápida (12 h) profunda (>84%) y sostenida (> 6 meses) disminución de los marcadores de resorción ósea: Telopéptido N y Telopéptido C, así como una subsecuente disminución en los marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina y propéptido N o procolágeno tipo I, lo que traduce la disminución del remodelamiento óseo en general.⁹⁻¹¹ La disminución de estos marcadores es máxima a los 3 meses (70-90% para resorción y 55-75% para formación) y permanece así por el tiempo que dure el tratamiento.^{9,12} Al suspenderlo, los marcadores retornan a sus niveles basales pre tratamiento en los 9-12 meses siguientes,¹³ de una manera similar a la que se observa al

suspender la terapia hormonal de la menopausia con estrógenos, siendo inclusive mas acelerada con el DNS.

Luego de su administración SC disminuyen de manera dosis dependiente los niveles de calcio sérico, sin embargo esta temprana disminución es modesta, generalmente no excede el 10%, de manera similar disminuyen los niveles de fósforo, estos cambios son ocasionados por el efecto antiresortivo del DNS. También se modifican los niveles de la Paratohormona (PTH), se incrementan hasta tres veces durante unos días, para descender lentamente y retornar a valores basales luego de varios meses.¹⁴

ESTUDIOS PRE CLÍNICOS

Se llevaron adelante en ratas modificadas genéticamente para expresar una proteína quimérica del RANKL. En este modelo Knock-in se encontró que el DNS incrementa significativamente la DMO en hueso trabecular y cortical, disminuye rápidamente los marcadores bioquímicos de la resorción así como el porcentaje de superficie ósea cubierta por osteoclastos.¹⁵

En primates que tienen mecanismos de remodelamiento óseo similares al humano, se investigo el efecto del DNS en la DMO, fuerza ósea y seguridad biológica para lo que se administraron dosis hasta 150 veces mayores a las empleadas en estudios clínicos con humanos. En monas cynomogolus ovariectomizadas, se determinó el incremento de la DMO tanto en hueso cortical como trabecular, en columna lumbar, cadera total, cuello femoral y diáfisis de la tibia.^{16,17} Áreas óseas en donde algunas pruebas de bioresistencia demostraron incrementos en la rigidez y capacidad de carga, comparado con los controles.¹⁷ El tratamiento fue bien tolerado pese a las elevadas dosis administradas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

El FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months), estudio clínico internacional, multicéntrico, de fase III, investigó el efecto del DNS 60 mg SC c/6 meses en mujeres post menopáusicas con osteoporosis. A los 36 meses de tratamiento se encontró un incremento significativo de la DMO en columna lumbar, cadera, y radio distal. Este incremento en columna lumbar fue del 3.0-5.3% a los 12 meses, 6.5-7.7% a los 24 y 8.2-10.1% a los 36 meses de terapia. En cadera total el incremento fue 1.6-3.6% a los 12 meses, 3.4-5.1% a los 24 y 5.2-6.7% a los 36 meses, mientras en radio distal el incremento fue del 1.1-1.3% a los 12 meses y 0.3-1.4% a los 24 meses, incremento comparativamente superior con la pérdida del 2.1% observada en el grupo placebo.^{18,19} Estas modificaciones en la DMO fueron significativamente mayores a las alcanzadas con el alendronato²⁰ y son similares a las conseguidas con otros bisfosfonatos de última generación.²¹

En la extensión del estudio por 2 años continuó el incremento de la DMO, llegando finalmente al 13% en columna lumbar, 7.0% en cadera total, 6.1% en cuello femoral y 2.3% en radio distal.²² Estos hallazgos a 5 años señalan que el incremento en la DMO con el DNS es continuo, la curva de ganancia no se estabiliza y torna plana como sucede con bisfosfonatos como el ácido zoledrónico.²³

La reducción en el riesgo de fracturas con DNS a 3 años alcanzó al 68% para nuevas fracturas vertebrales **Figura 2**, 20% para fracturas no vertebrales o periféricas **Figura 3** y 40% de cadera **Figura 4**; disminución similar a la observada con algunos bisfosfonatos.¹⁸ En la extensión del estudio, la incidencia anual de nuevas fracturas vertebrales fue del 1.4% anual comparado con el 2.2% en el grupo con placebos, mientras las fracturas periféricas se presentaron en el 1.4% y 1.1% en los años 4 y 5 con DNS, frente al 2.6% en el grupo con placebos.²²

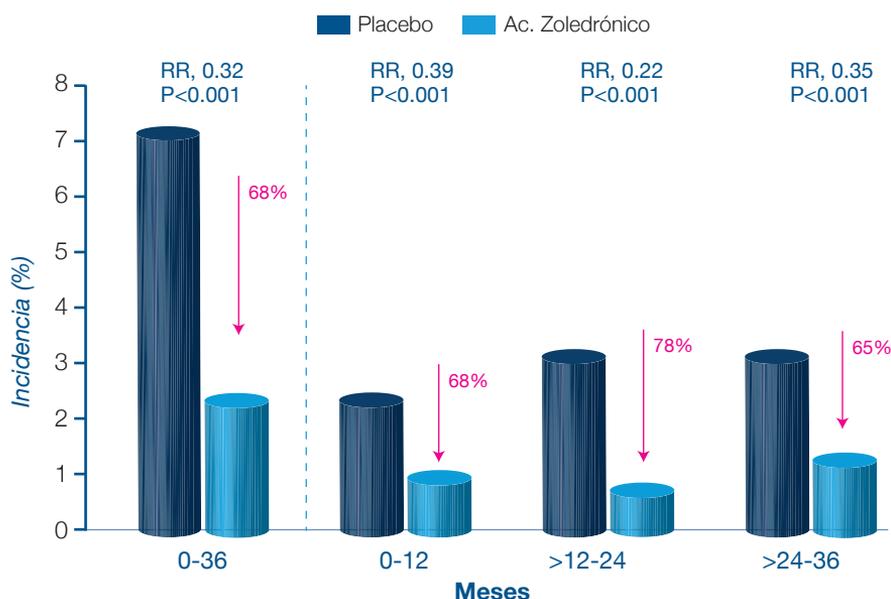


FIGURA 2: DISMINUCIÓN EN EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES Y SU RELACIÓN CON EL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

Otro estudio internacional multicéntrico de tipo comparativo con alendronato en dosis de 70 mg/semanal y DNS 60 mg SC c/6 meses, realizado en mujeres post menopáusicas con baja DMO (estudio DECIDE); investigó primariamente el cambio en la DMO de diferentes áreas óseas durante 12 meses con estos antiresortivos y su seguridad biológica. Al finalizar el seguimiento se encontró que la DMO de cadera total en las mujeres tratadas con DNS se incrementó en 3.5% frente al 2.6% del grupo con alendronato. Adicionalmente se determina que el incremento absoluto de la DMO con el DNS en columna lumbar, cuello

femoral, y tercio distal de radio fue 26%, 33% y 83% respectivamente, que fueron superiores a lo alcanzado por el alendronato.²⁴

De manera similar a otros estudios los marcadores bioquímicos de resorción ósea disminuyeron, siendo más profunda con el DNS que con el alendronato y

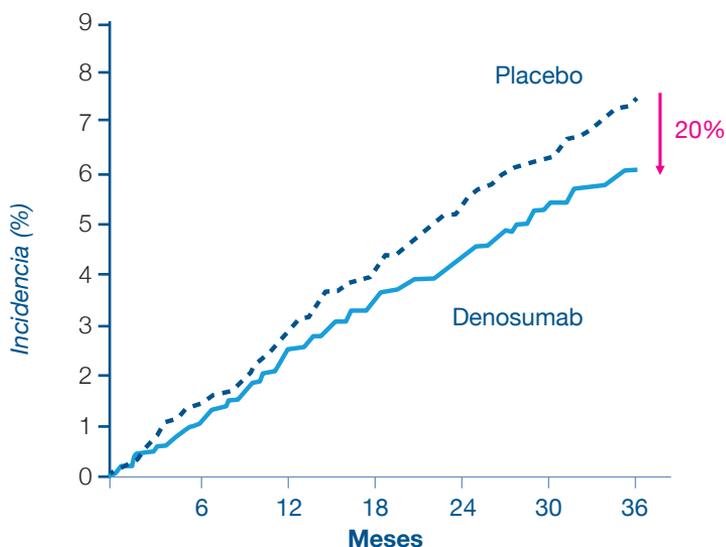


FIGURA 3: DISMINUCIÓN EN EL RIESGO DE FRACTURAS NO VERTEBRALES Y SU RELACIÓN CON EL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

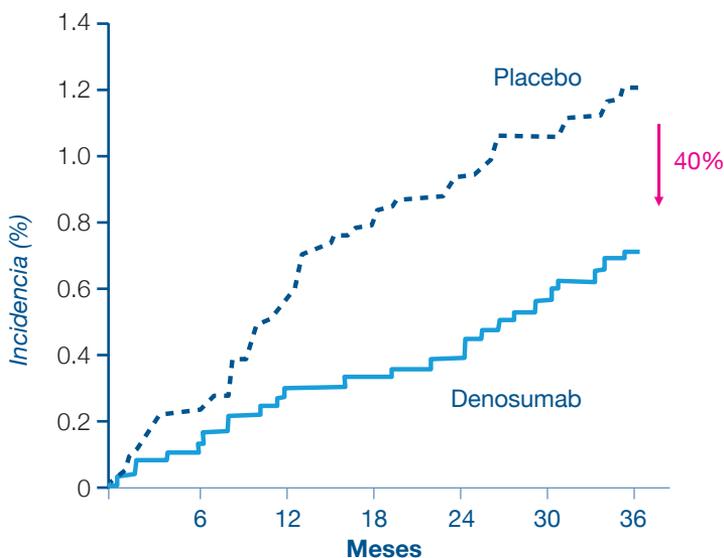


FIGURA 4: DISMINUCIÓN EN EL RIESGO DE FRACTURAS DE CADERA

refleja los diferentes mecanismos por los que éstos agentes inhiben la resorción ósea. Los bisfosfonatos lo hacen en las lagunas de resorción ósea, en donde los osteoclastos entran en contacto con estos agentes que desnaturalizan su funcionamiento y aceleran su destrucción,²⁵ mientras el DNS se une con gran afinidad y especificidad al RANKL evitando que este active a su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, inhibiendo específicamente la maduración, supervivencia y actividad de estas células especializadas.

El estudio STAND investigó la respuesta de mujeres post menopáusicas de 55 años o más con un valor $T \leq -2.0$ y ≥ -4.0 en columna lumbar o cadera, que encontrándose recibiendo terapia con alendronato por al menos 6 meses, cambiaron en forma aleatoria su terapia a DNS o continuaron con este bisfosfonato. Luego de 12 meses de tratamiento se determina que el cambio a DNS conduce a mayor incremento de la DMO en cadera total comparativamente con las que continuaron con alendronato. Este incremento también fue mayor en columna lumbar, cuello femoral y 1/3 distal de radio luego de la transición a DNS.²⁶

Un metanálisis de los estudios publicados sobre DNS determina un OR (Odds Ratio) de 0.33, 0.50, y 0.74 para fracturas vertebrales, de cadera y periféricas comparado con placebos.²⁷ Considera que la reducción en el riesgo de fracturas con DNS es independiente de la edad, fracturas previas, historia familiar de fracturas de cadera, DMO en cuello femoral o causas secundarias de osteoporosis, y su efecto es superior en mujeres con bajo índice de masa ósea o cuando el riesgo de fracturas, determinado por el FRAX es moderado a severo.²⁸

En un análisis subsecuente de los estudios con DNS se investigó a los 12 y 24 meses las propiedades biomecánicas del fémur proximal en las usuarias de este agente o placebos, se determina que estas mejoraron ostensible en comparación con los placebos, e inclusive esta respuesta es superior a la encontrada en las usuarias de alendronato.²⁹

Al suspender la administración terapéutica del DNS, en los estudios fase II y fase III se observa que su efecto positivo en el incremento de la DMO se interrumpe, retornando la DMO de columna vertebral y cadera a valores basales a los 12 meses de suspendida la terapia.³⁰

Un reciente análisis sistemático patrocinado por la agencia canadiense de drogas y tecnología en salud y realizado con los datos clínicos publicados sobre denosumab, AZ, y raloxifeno, ratifica que con el empleo del DNS, el riesgo relativo para fracturas vertebrales disminuye en 68% luego de 12 meses. Para fracturas vertebrales múltiples en 61% y cadera 40% luego de 36 meses de terapia.³¹

EFFECTOS SECUNDARIOS Y BIOSEGURIDAD

En los estudios pre clínicos y clínicos realizados con DNS este ha sido generalmente bien tolerado. En el FREEDOM que incluyo 7.808 mujeres post menopáusicas con un seguimiento de 3 años y en su extensión por 2 años más,

no se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de efectos secundarios detectados en usuarias de DNS y en las que recibieron placebos. **Tabla 1**

EVENTOS ADVERSOS	Nº - %		VALOR P
	DENOSUMAB	PLACEBO	
- Infección	2.055 (52.9)	2.108 (54.4)	0.17
- Cáncer	187 (4.8)	166 (4.3)	0.31
- Hipocalcemia	0	3 (0.1)	0.08
- Osteonecrosis	0	0	NA
- Eventos cardiovasculares	186 (4.8)	178 (4.6)	0.28
- AVC	56 (1.4)	54 (1.4)	0.89
- Enfermedad coronaria	47 (1.2)	39 (1.0)	0.41
- Enfermedad vascular periférica	31 (0.8)	30 (0.8)	0.93
- Fibrilación auricular	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Eventos adversos que se presentaron en menos del 2% de mujeres			
- Eczema	118 (3.0)	65 (1.7)	<0.001
- Caídas	175 (4.5)	219 (5.7)	0.02
- Flatulencia	84 (2.2)	53 (1.4)	0.08
Eventos adversos que ocurrieron en menos del 0.1% de mujeres			
- Celulitis (erisipela)	12 (0.3)	1 (<0.1)	0.002
- Confusión cerebral	1 (<0.1)	11 (0.3)	0.004
- Serios	1.004 (25.8)	972 (25.1)	0.91
- Fatales	70 (1.8)	90 (2.3)	0.08

TABLA 1: EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA TERAPIA CON DENOSUMAB¹⁸

El eczema se encontró con mayor frecuencia en usuarias de DNS, de manera similar la incidencia de eventos por celulitis fue mayor, sin embargo la diferencia con las usuarias de placebos no alcanzó significación estadística y su tratamiento generalmente se realizó con antibióticos comunes. Las caídas no asociadas con fracturas fueron más frecuentes en el grupo con placebos y contrariamente la flatulencia fue un efecto adverso más habitual en las usuarias con DNS.

Pese a la amplia evidencia pre clínica y en estudios in vivo en modelos animales sobre la participación del RANKL en la regulación inmunológica, esta parece realmente tener un rol secundario en el sistema inmunológico del humano,³² potenciando más bien la intensidad de la respuesta inflamatoria.³³

La participación del RANKL en la regulación inmunológica causa preocupación ya que su potencial alteración favorecería la infecciones severas (que requieren hospitalización) de piel, gastrointestinales, vías urinarias e inclusive se modificarían los mecanismos naturales de defensa para la tumorigénesis, sin embargo los metanálisis de los estudios realizados no encuentran diferencias significativas entre los grupos investigados en cuanto se refiere a neoplasmas de mama, ovario o gastrointestinales,^{21,34} lo que contrasta con algunos estudios clínicos en los que esta posibilidad si es mayor.^{18,22,35}

Se han reportado ya casos de osteonecrosis mandibular³⁶ y fractura intertrocanterica espontánea³⁷ en usuarias de DNS por tiempo prolongado y también se ha mencionado que alteraciones en la relación RANKL/RANK favorecería la calcificación de arterias.³⁸ Son necesarios todavía estudios específicos y de post mercadeo a largo plazo para descartar o confirmar esta posibilidad y reafirmar su bioseguridad.

LUGAR DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

De acuerdo a la evidencia científica disponible, el DNS debe emplearse como un agente de primera línea en el tratamiento de nuevos casos diagnosticados con osteoporosis severa o complicada. Puede también emplearse en mujeres con osteoporosis y con falla terapéutica a otros antiresortivos o con intolerancia a ellos.

Al ser la osteoporosis un enfermedad crónica su tratamiento debe ser prolongado, por lo que la administración bi anual de DNS luce conveniente, favoreciendo la adherencia a largo plazo para conseguir óptimos resultados, representa por tanto una real alternativa. Su empleo también tiene lugar como terapia secuencial con la PTH, al finalizar el periodo de uso de esta hormona anabólica.

También se considera su empleo para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas y como tratamiento para aumentar la masa ósea en mujeres con alto riesgo de sufrir fracturas al recibir como tratamiento adyuvante, un inhibidor de la aromatasa por cáncer de mama.

Los estudios realizados demuestran que el DNS es costo efectivo en mujeres post menopáusicas, comparado con no administrar terapia para la osteoporosis³⁹ o con el tratamiento oral con bisfosfonatos.⁴⁰

GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE USO

El DNS es un agente terapéutico que presenta un mecanismo de acción completamente diferente a los antiresortivos o anti catabólicos conocidos y empleados para el tratamiento de la osteoporosis post menopáusica.

Farmacocinética

El mecanismo de absorción, la biodisponibilidad y distribución del DNZ no están bien definidos. Se especula que al igual que otros anticuerpos monoclonales administrados por vía sub cutánea su absorbe por vía linfática con drenaje al sistema sanguíneo y biodisponibilidad del 50-100%. El aclaramiento es por el sistema retículo endotelial y no parece ser excretado por el riñón. Con la dosis recomendada de 60 mg la concentración sérica máxima (Cmax) es de 6 ug/ml que se consigue a los 10 días con una semivida de eliminación de 26 días. La farmacocinética del DNS no está afectada por la formación de anticuerpos a este agente y es igual en hombre y mujeres.

Farmacodinamia

El DNS es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti RANKL que impide su acoplamiento con su receptor RANK, responsable de la activación del factor nuclear NF-κB en las células de estirpe osteoclástica. Como consecuencia se reduce la formación, actividad, y la supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo rápida y profundamente la resorción ósea.

Dosis y vías de administración

La dosis recomendada es 60 mg administrada por vía sub cutánea cada 6 meses. Su aplicación puede realizarse en áreas del muslo, abdomen, o la parte posterior del brazo. Las pacientes bajo tratamiento deben recibir dosis adecuadas de calcio más vitamina D.

Efectos secundarios

Las principales reacciones adversas fueron las infecciones del tracto urinario, respiratorio superior, infecciones del oído medio, diverticulitis, eczema y celulitis que se presentaron del 1-10% de pacientes, aunque comparativamente con las que recibieron placebos la diferencia no alcanzo significación estadística. Si fue mayor la flatulencia, no así las caídas que no causaron fracturas en las usuarias de DNS. Se ha reportado ya casos de osteonecrosis mandibular y fracturas espontáneas cuando su uso es prolongado.

BIBLIOGRAFIA

1. Theill LS, Boyle W, Penninger J. RANK-L and RANK: T cells, bone loss and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:795-823
2. Aubin J, Bormelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporosis Int* 2000; 11:905-13
3. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003;111:1221-30
4. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenesis up-regulation T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. *Bone* 2008;43:92-100

5. Lewekie EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007;22:1832-41
6. Roskos LK, Davis G, Schwab GM. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Dev Res* 2004;61:108-20
7. Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:52-56
8. European Medicines Agency: CHMP Assessment Report for Prolia: London: European Medicines Agency;2010. Doc Ref: EMA/21672/2010
9. Bekker P, Holloway D, Rasmussen A, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7): 1059-66
10. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29(2):155-92
11. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, Phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61
12. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16(2):348-60
13. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res* 2012;27(5):963-74
14. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Konstantinos AD, et al. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther Clin Risk Management* 2012;8 295-306
15. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009;24:182-95
16. Ominsky MS, Schroeder J, Smith SY, Farrell DJ, Atkinson JE, Kostenuik PJ. Denosumab (AMG 162), a fully human RANKL antibody, improves cortical and cancellous bone mass and bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res*. 2007;22:S23
17. Ominsky MS, Schroeder J, Smith SY, Farrell JP, Kostenuik PJ, Atkinson JE. Denosumab (AMG 162, a fully human RANKL antibody) increases cortical and cancellous bone mass in aged ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2006;21:S72
18. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65
19. Bone H, Bolognese M, Yuen C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2149-57
20. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, Phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61
21. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2009; 41(10):721-29
22. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):694-701
23. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int* 2012;23(1):327-37
24. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison on the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61
25. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677-92
26. Kendler DL, Roux C, Benhamou Cl, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in post menopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81
27. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; March 30, [Epub ahead of print.]
28. McCloskey EV, Johansson H, Oden A, et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX®. *J Bone Miner Res* 2012;March 10, [Epub ahead of print.]
29. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in

- postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 2008;11(3):351–59
30. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–80
 31. Gauthier K, Bai A, Perras C, Cunningham J, Ahuja, T, Richter, T, Kovacs, C. Denosumab, Raloxifene, and Zoledronic Acid for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Clinical Effectiveness and Harms [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Feb. PMID 24278999 (Rapid Response Report: Systematic Review).
 32. Schwartzman J, Yazici Y. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354(22): 2390–91
 33. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2010;22:435–46
 34. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):178–86
 35. McClung M, Lewiecki E, Cohen S, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354(8): 821–31
 36. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2012 Sep;143(9):981-4
 37. Paparodis R, Buehring B, Pelley E, Binkley N. A Case of an Unusual Subtrochanteric Fracture in a Patient Receiving Denosumab. *Endocr Pract* 2013 Jan 21:1-17 [Epub ahead of print]
 38. Helas S, Goettsch C, Schoppet M, et al. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol* 2009;175(2):473–78
 39. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone* 2010;47(1):34–40
 40. Hiligsmann M, Reginster JY. Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011;29(10): 895–9

ES UN APORTE CIENTÍFICO DE:

Bonames.
Ácido Ibándrico 150 mg

Calcibon[®] D
El Calcio Ideal

Farma D[®]
Vitamina D₃ 1000 UI

ISBN 978-9942-20-367-0



9 789942 203670