

# Guías de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis

Sociedad Chilena de Reumatología  
Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

## COORDINADOR

Dra. Marina Arriagada M.

## PARTICIPANTES

Dr. Roberto Arinovich, Reumatólogo,  
Clínica de Reumatología y Rehabilitación

Dra. Marina Arriagada, Reumatóloga,  
Clínica de Reumatología y Rehabilitación

Dr. Horacio Amaral, Medicina Nuclear,  
Clínica Alemana

Dr. Italo Campodónico, Ginecólogo,  
Hospital del Salvador

Dra. Claudia Campusano, Endocrinóloga,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Carlos Fuentealba, Reumatólogo,  
Hospital San Borja-Arriarán, Universidad de Chile

Dra. Carmen Hernández, Reumatóloga,  
Hospital Clínico Regional de Concepción

Dr. Pedro Paulo Marín, Geriatra,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dra. Sofía Oviedo, Endocrinóloga,  
Universidad de Chile

Dr. Pablo Riedeman, Reumatólogo,  
Universidad de la Frontera

Dr. Jorge Sapunar, Endocrinólogo,  
Universidad de la Frontera

Dra. Paulina Villaseca, Ginecóloga,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## REVISORES

Dr. Héctor Gatica, Reumatólogo,  
Universidad de Chile

Dr. Santiago Rivero, Reumatólogo,  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## Guías de Tratamiento en Reumatología. ¿Por qué?

En los últimos 10 años diversas sociedades internacionales de Reumatología han difundido recomendaciones de tratamiento de la patología reumatológica más prevalente.

Desde 2004 la Sociedad Chilena de Reumatología se ha sumado a esta iniciativa, con la publicación de las Guías de Tratamiento de la Artritis Reumatoide, Osteoartritis y ahora, Osteoporosis.

Cabe reflexionar sobre el sentido y la utilidad de las guías de tratamiento; si el esfuerzo de su elaboración vale la pena:

### ¿Por qué son necesarias?

### ¿Cuál es el objetivo de las guías?

La gran dispersión de las prácticas clínicas, exámenes y terapias dificulta la comparación de la eficacia de los tratamientos.

El objetivo principal de las Guías de Tratamiento es mejorar la calidad de la atención de salud de los pacientes. Se apoyan en una profunda revisión de la bibliografía médica según los criterios de la medicina basada en la evidencia, enriquecida por el consenso de un grupo de expertos, que evalúan las ventajas y los inconvenientes de las diferentes modalidades terapéuticas.

Dr. Carlos Fuentealba Pérez  
Reumatología, Hospital San Borja-Arriarán

# Índice

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.2 IMPACTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

#### 1.2.1 Fracturas de muñecas

#### 1.2.2 Fracturas de caderas

#### 1.2.3 Fracturas vertebrales

### 1.3 CONSECUENCIAS DE LAS FRACTURAS

#### 1.3.1 Fracturas de muñecas

#### 1.3.2 Fracturas vertebrales

#### 1.3.3 Fracturas de caderas

## 2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS

### 2.2 FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

#### 2.2.1 Trauma

#### 2.2.2 Factores genéticos

#### 2.2.3 Factores nutricionales

#### 2.2.4 Sedentarismo

#### 2.2.5 Tabaquismo

#### 2.2.6 Consumo de alcohol

#### 2.2.7 Índice de masa corporal (IMC)

#### 2.2.8 Hipogonadismo

#### 2.2.9 Causas secundarias

## 3. PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

### 3.1 DEFINICIÓN

### 3.2 FISIOLOGÍA DEL HUESO

### 3.3 REGULACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO

### 3.4 REMODELACIÓN ÓSEA

### 3.5 PATOGENIA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA

#### 3.5.1 Factores esqueléticos

#### 3.5.2 Factores extraesqueléticos

## 4. DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

### 4.1. INTRODUCCIÓN

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 DXA Double X ray absorptiometry

#### 4.2.2 SXA Single X ray absorptiometry

#### 4.2.3 QUS Quantitative ultrasound

#### 4.2.4 Rx

#### 4.2.5 TAC o RM

### 4.3 DIAGNÓSTICO

#### 4.3.1 En mujeres postmenopáusicas

#### 4.3.2 En hombres de 20 años o más

#### 4.3.3 En mujeres premenopáusicas desde 20 años hasta la menopausia

#### 4.3.4 En niños de ambos sexos menores de 20 años

### 4.4 INDICACIONES DE DENSITOMETRÍA ÓSEA

### 4.5 DXA PARA DIAGNÓSTICO

#### 4.5.1 Sitios a medir

#### 4.5.2 Regiones de interés en columna

#### 4.5.3 Regiones de interés en cadera

#### 4.5.4 Regiones de interés en antebrazo

### 4.6 DENSITOMETRÍA ÓSEA PERIFÉRICA

### 4.7 CONTROLES BIOQUÍMICOS

## 5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

### 5.1 INTRODUCCIÓN

### 5.2 INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

#### 5.2.1 Calcio y vitamina D

#### 5.2.2 Otros factores dietéticos

#### 5.2.3 Ejercicio

#### 5.2.4 Caídas

### 5.3 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

#### 5.3.1 Introducción

#### 5.3.2 Estrógenos

#### 5.3.3 Bifosfonatos

#### 5.3.4 Calcitonina

#### 5.3.5 Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos (SERM)

#### 5.3.6 Tibolona

#### 5.3.7 Metabolitos de vitamina D

#### 5.3.8 Tiazidas

#### 5.3.9 Hormona paratiroidea

### 5.4 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS PARA OTROS TIPOS DE OSTEOPOROSIS

#### 5.4.1 Osteoporosis inducida por glucocorticoides

#### 5.4.2 Osteoporosis en el hombre

## 6 ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

### 6.1 ASPECTOS GENERALES DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

#### 6.1.1 Naturaleza de los costos

#### 6.1.2 Tipos de evaluación

### 6.2 IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

#### 6.2.1 Costos económicos

### 6.3 DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

#### 6.3.1 Aspectos económicos

### 6.4 ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA EN OPCIONES TERAPÉUTICAS

## 7. RECOMENDACIONES

### 7.1. RECOMENDACIONES PARA EL MÉDICO

### 7.2. RECOMENDACIONES PARA LA POBLACIÓN

### 7.3. RECOMENDACIONES PARA LAS AUTORIDADES DE SALUD

## 1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad en la cual la cantidad y la calidad del hueso están disminuidas, lo que aumenta el riesgo de fractura, especialmente en columna, muñecas y caderas, produciendo morbilidad y mortalidad importantes y que afectan a un elevado número de población.

En 1994 la OMS propuso una definición operacional de la osteoporosis basada en medición de densidad ósea (DMO) y en la presencia de fracturas.<sup>1</sup>

Hay cuatro categorías:

**Normal:** DMO no más de 1 desviación estándar bajo el adulto joven normal

**Osteopenia:** DMO entre 1 y 2,5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal

**Osteoporosis:** DMO más de 2,5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal

**Osteoporosis severa:** DMO más de 2,5 desviaciones estándar bajo el adulto joven normal en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Esta definición tiene varias limitaciones y se aplica, por el momento, sólo a mujeres caucásicas postmenopáusicas.

La progresión de la enfermedad es gradual a través de los años y no produce síntomas hasta que se complica con fractura; por este motivo es llamada la epidemia silenciosa.

Existen datos impactantes cuyas causas, consecuencias, prevención y tratamiento serán abordados en este documento; algunos de estos datos son:

La osteoporosis afecta a 1 de cada 3 mujeres y a 1 de cada 5 hombres sobre 50 años.

Después de una fractura vertebral aumenta significativamente el riesgo de tener una nueva fractura de columna dentro del año.

Para el adulto mayor que sobrevive a una fractura de cadera, sólo 1 de cada 3 recupera su nivel de independencia previo a la fractura.

El impacto económico para el país y, más importante aún, el impacto en sufrimiento humano es lo que pretendemos disminuir con la difusión del conocimiento de la osteoporosis.

### 1.2 IMPACTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Para entender mejor la problemática que representa la osteoporosis, vale la pena hacer una analogía con la hipertensión arterial, condición médica sobre la cual existe una

conciencia más o menos generalizada. En el caso de la hipertensión, su impacto está dado por la morbimortalidad que se puede asociar a ella, como, por ejemplo, el accidente cerebrovascular. De hecho, la hipertensión por sí sola no representaría un problema de mayor significancia si no fuera por sus posibles catastróficas consecuencias. En el caso de la osteoporosis ocurre lo mismo: el problema de salud pública lo representa la morbimortalidad que se asocia a la osteoporosis, básicamente determinada por las fracturas y sus complicaciones.

Por ello, esta mirada hacia el impacto epidemiológico de la osteoporosis estará centrada en las fracturas. Es importante señalar que las fracturas en el adulto mayor tienen una multiplicidad de causas, de las cuales la principal es la osteoporosis.

Ciertas fracturas específicas son más frecuentes en la medida que avanza la edad, especialmente en las mujeres; las fracturas osteoporóticas más frecuentes son tres: fractura de la muñeca (también llamada fractura de Colles), fractura vertebral y fractura de cadera. Se ha estimado que una mujer blanca que ha alcanzado los 50 años de edad, tiene un riesgo superior al 50% de sufrir algún tipo de fractura asociada a osteoporosis en lo que resta de su vida. El riesgo es de 16%-17% para fractura de cadera, de 15% a 16% para fractura de Colles y de 16% para fractura vertebral clínica, y esto aumenta a 35% cuando se busca radiológicamente.<sup>2</sup>

Se ha estimado que la edad a la que se observa un incremento de las fracturas es la quinta década para la fractura de muñeca, sexta década para las fracturas vertebrales y séptima década para la cadera.

Respecto al sexo, la relación mujeres/hombres es de 1,5 /1 para la fractura de Colles, de 7/1 para la fractura vertebral y de 2/1 para la fractura de cadera.

#### 1.2.1 Fractura de muñecas

La información disponible al respecto está sujeta a ciertos errores, dado que este tipo de fractura tiene un espectro de manifestaciones, desde aquella fractura con una deformación visible y severa que mueve a la consulta inmediata, a aquella en que no se produce desplazamiento y se acompaña de dolor soportable. Por ello no todas aparecen en los registros médicos. Por otra parte, el tratamiento no necesariamente es hospitalario, por lo que nuevamente pudiera haber un subregistro.

Estas fracturas son las terceras en importancia entre las fracturas osteoporóticas. En mujeres europeas y norteamericanas, el riesgo global de sufrir una fractura de Colles es de aproximadamente 15%. A los 70 años de edad, se estima que a lo menos el 20% de las mujeres

ha tenido una fractura de Colles. Cuando estas fracturas ocurren en pacientes mayores de 85 años, se asocian a una mayor morbilidad, requiriendo hospitalización debido a complicaciones asociadas (síndrome del túnel carpiano, distrofia simpática refleja, etc.).

### 1.2.2 Fractura de caderas

La fractura de caderas es la fractura del fémur proximal, ya sea a través del cuello femoral (subcapital o transcervical, fractura intracapsular) o a través de la región trocánterea (intertrocántérica o subtrocántérica, fractura extracapsular).

Las fracturas intracapsulares usualmente se clasifican según la escala de Garden<sup>3</sup> en:

- tipo I: incompleta;
- tipo II: completa sin desplazamiento;
- tipo III: completa con desplazamiento parcial;
- tipo IV: completa con desplazamiento completo.

Las fracturas extracapsulares se clasifican de acuerdo a su estabilidad (estable / inestable) y desplazamiento (presente / ausente). Este sistema de clasificación tiene una influencia importante en la decisión del tipo de manejo ortopédico (fijación externa o artroplastia).

En casi el 100% de los casos la severidad de los síntomas de esta fractura lleva a la persona a buscar atención médica. Por ello los registros son más certeros. La incidencia de las fracturas de caderas varía en diferentes regiones del mundo, y puede ir desde 70 hasta 910 por 100.000 habitantes (China y Suecia, respectivamente).<sup>4</sup>

### 1.2.3 Fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales son las fracturas osteopóricas más frecuentes y pueden producirse con traumas mínimos o sin trauma; existen estimaciones de que sólo alrededor de 1/3 de estas fracturas reciben atención clínica.

La definición conceptual de fractura vertebral ha cambiado con el tiempo, de una impresión subjetiva de evaluación visual a estudios morfométricos más estandarizados. Uno de los métodos más usados actualmente es el método de Genant, una evaluación semicuantitativa de las fracturas vertebrales.<sup>5</sup> Sobre los 50 años la incidencia de fractura vertebral es la mitad en hombres que en mujeres. Se estima que alrededor de 12% de los hombres, y mujeres entre 50 y 80 años tienen deformaciones morfométricas vertebrales compatibles con fracturas.<sup>6</sup> Con todo, las vertebrales son las fracturas más frecuentes en pacientes con osteoporosis. Entre 30% a 50% de las mujeres y entre 20%

a 30% de los hombres desarrollarán fracturas durante su vida, y en alrededor de la mitad de ellos serán fracturas múltiples. La incidencia es cercana a 0 en mujeres menores de 50 años, pero su frecuencia va aumentando de manera exponencial de allí en adelante. Las tasas aumentan de cerca de 6% en las mujeres de los 50 o más años hasta casi 75% en aquellas de 90 años o más.

Como la mayoría ocurre en mayores de 65 años, su impacto económico en la fuerza laboral no se nota. Sin embargo, estas fracturas determinan gastos médicos importantes y otros costos asociados con dolor, discapacidad y pérdida de la independencia.

En Estados Unidos se estima que, por cada 10.000 personas, 15,2 mujeres y 13,0 hombres son hospitalizados por fracturas vertebrales y la mitad son mayores de 85 años.

## 1.3 CONSECUENCIAS DE LAS FRACTURAS

### 1.3.1 Fracturas de muñecas

Comparativamente con los otros tipos de fracturas, las consecuencias de las fracturas de muñecas parecen menos dramáticas. Sin embargo, una evaluación realizada en 400 pacientes con fracturas de muñecas seguidas por tres años, reportó que 6% tenía un pobre resultado y en 19% éste era sólo aceptable. La definición de pobre resultado considera capacidad laboral o condición general de vida deteriorada, dolor continuo, pérdida de fuerzas. Para aquellos en que la evaluación fue aceptable se consideró función de la muñeca menos satisfactoria para tareas que implican fuerza, o tener que evitar movimientos extremos y pérdida de la movilidad. En un estudio posterior hecho en 274 pacientes, se reportó que a los seis meses de la fractura, un 30% de los pacientes tenían dolor y aumento de volumen, mientras que al año de seguimiento había rigidez en 50% de ellos.

### 1.3.2 Fracturas vertebrales

El síntoma más frecuentemente asociado a las fracturas vertebrales es el dolor del eje axial. Este dolor puede ser agudo o crónico. En el caso del dolor agudo típicamente asociado a una fractura, éste puede tener duración e intensidad variables, aunque en general responde al uso de analgésicos. Habitualmente dura de semanas a meses hasta que la fractura sana. El dolor crónico en general va asociado a la xifosis que produce tensión de músculos y ligamentos. A diferencia del anterior, no responde tan bien a los analgésicos aunque se beneficia con ejercicio. Muchos pacientes relatan una sensación de malestar desagradable en la zona, no dolor propiamente tal, que los

limita en sus actividades de la vida diaria. Otro problema doloroso asociado a las fracturas vertebrales es el producido por las costillas que chocan sobre la pelvis producto de la reducción de altura.

El dolor del eje axial, por ser frecuente y tener tantas causas posibles, en numerosas oportunidades es interpretado como de otro origen, y se ha estimado que hasta 40% de las fracturas que se producen pueden no ser correctamente diagnosticadas en la primera consulta. Contribuye a esto el que en muchos casos (casi la mitad de ellos) no existe un evento desencadenante, mientras que hasta en 1/3 de ellas sólo está el antecedente de un trauma mínimo. La minoría (<10%) tienen eventos traumáticos desencadenantes obvios.<sup>7</sup> El dolor asociado a las fracturas genera grados variables de sufrimiento y deterioro de la capacidad funcional. Un estudio hecho en 70 pacientes con fracturas reportó que 34% de ellos referían el dolor como intolerable, mientras que el 58% lo describía como severo.<sup>8</sup>

Un ejemplo interesante respecto al efecto que tienen las fracturas sobre el dolor lumbar y la capacidad funcional, puede ser extractado del Estudio sobre Osteoporosis de Hawaii.<sup>9</sup>

Se estima que la presencia de una fractura aumenta la probabilidad de lumbago en 2,8 veces, mientras que dos y tres fracturas aumentan las probabilidades en 7,8 y 21,7 veces más.

Otro estudio que evaluó el impacto sobre la capacidad física de quienes sufrían fracturas fue hecho en 1.010 mujeres a quienes se les había diagnosticado una fractura en el periodo de los seis años previos al estudio. En promedio, ellas tenían 7 veces más probabilidades de referir alguna dificultad con una variedad de actividades cuando se les comparaba con mujeres que no habían tenido fracturas durante ese tiempo.<sup>10</sup>

Las personas que sufren fracturas van teniendo una disminución de su estatura, así como xifosis progresiva. Estos cambios pueden dificultar el mantener ciertas posiciones y asociarse a una disminución de la capacidad pulmonar, sensación de saciedad precoz y abdomen prominente, todos los cuales generan problemas para socializar.

La deformidad relacionada con las fracturas se asocia a una disminución de la movilidad de la columna, por lo cual, pacientes con osteoporosis reportan problemas para mantenerse parados, agacharse, pararse de una silla, caminar, acarrear objetos, vestirse, peinarse, lavarse, bañarse, darse vuelta en la cama, usar el WC, etc. Todas estas dificultades son el inicio de un círculo vicioso, ya que generan una disminución de la actividad de la persona, lo que a su vez contribuye a una atrofia muscular progresiva, lo que genera más dolor y aumenta la inactividad. Todo ello, por

otra parte, genera una mayor pérdida de masa ósea, lo que asociado a una pobre condición física los hace estar más expuestos a sufrir caídas y nuevas fracturas.

Las fracturas vertebrales asociadas a osteoporosis pueden deteriorar notablemente la calidad de vida. Diferentes estudios han evaluado el impacto sobre la calidad de vida, y además de los efectos ya mencionados respecto al dolor y deterioro de la capacidad funcional, otras áreas afectadas tienen que ver con la ansiedad y depresión. La mayoría de las mujeres refieren un gran temor a caídas, así como a nuevas fracturas, además de relatar frustración y rabia por su condición.<sup>11</sup>

### 1.3.3 Fracturas de caderas

Éstas se vinculan con mortalidad, incapacidad y costos médicos elevados. Como en general son de tratamiento quirúrgico, es lógico pensar que se asocian con complicaciones relacionadas con el procedimiento. En el caso de las fracturas cervicales, la falta de unión ha sido reportada en hasta un 21% y la necrosis avascular de la cabeza femoral hasta en 12%. Cualquiera de ellas llevará a re-operar a los pacientes, debiendo realizarse algún tipo de artroplastia, lo cual aumenta los costos asociados.

Las fracturas de caderas se caracterizan por una alta mortalidad, especialmente en hombres.<sup>12</sup>

En el primer año posfractura existe un aumento de la mortalidad de entre 15% y 25% para la esperada en población de igual edad y sexo. Existe alguna controversia respecto a cuánto del exceso de mortalidad es debido a la fractura y cuánto por enfermedades concomitantes ya presentes al momento de la fractura. Ambos elementos, así como algún fenómeno de interacción entre la enfermedad preexistente y la fractura, pueden contribuir. Se estima que entre un 15% a 40% de las muertes observadas después de una fractura de cadera son exclusivamente consecuencia de la fractura. La edad es el mejor predictor de sobrevida a largo plazo, mientras que la capacidad de caminar previa a la fractura es el mejor predictor de sobrevida a corto plazo posterior a una fractura.

Para aquellos que sobreviven a la fractura, una proporción importante sufre diferentes grados de deterioro de su capacidad funcional.<sup>13</sup>

Alrededor de un 20% a 30% de individuos previamente autosuficientes, requieren ser internados en alguna casa de reposo luego de sufrir una fractura de caderas.

Por otro lado, la morbilidad también se incrementa, siendo especialmente frecuentes las infecciones urinarias y pulmonares, y las heridas por decúbito. Por otra parte, el reposo prolongado determina un aumento de la pérdida de masa ósea, lo que tiende a agravar la condición ya originalmente deteriorada.

## Referencias

1. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaen N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-1141.
2. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin* 1994; 20:535-559.
3. Garden RS. Stability and union in subcapital fractures of the femur. *J Bone Joint Surg* 1964; 46-B:630-647.
4. Barreira JC. Osteoporosis. Concepto. Epidemiología. En: Tratado Iberoamericano de Reumatología, 1ª edición, 1999.
5. Genant HK, Wu Cy, van Kuijk C, Newitt Mc. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9):1137-48.
6. Johnell O, Obrant KJ. What is the impact of osteoporosis? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(3):459-77.
7. Patel U, Skingle S, Campbell GA, et al. Clinical profile of acute vertebral compression fractures in osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1991; 30:418-421.
8. Leidig G, Minne HW, Sauer P, et al. A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 1990; 8:217-229.
9. *Arch Int Med* 1996; 156:2469-75.
10. Greendale GA, Barrett-Connor E, Ingles S, Haille R. Late physical and functional effects of osteoporosis fracture in women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:955-961.
11. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:750-756.
12. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteopor Int* 2000; 11:556-561.
13. Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE. The effect of hip fracture on mortality, hospitalisation, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 1997; 87:398-403.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS

La osteoporosis es una patología que ha adquirido en el último tiempo gran relevancia. En esto ha influido de manera importante la mayor sobrevivencia de la población.

Las fracturas constituyen una expresión tardía y, en el caso de las de caderas, tienen una morbimortalidad importante, aparte del alto costo que implican, por lo que resulta mucho más económico favorecer las medidas de prevención que el costo del tratamiento de la fractura y sus complicaciones.

En el caso de las fracturas vertebrales, la mayoría son asintomáticas y sólo se expresan clínicamente por disminución de estatura, ya sea por aplastamientos vertebrales o por deformación con xifosis progresiva.

Los factores de riesgo de osteoporosis son muy importantes; uno de ellos es la edad. Es interesante considerar que en Chile, según datos del último censo (2002), ha ocurrido un cambio significativo, con un incremento de la población mayor de 70 años en un 67,5 % en mujeres y 89,1% en hombres, respecto al año 1992. Esta situación nos debe alertar sobre las proyecciones que implica un aumento de la población más expuesta a fracturas osteoporóticas.

Un estudio realizado en Chile por Contreras y cols.<sup>1</sup> demuestra un incremento en la tasa de fracturas de caderas, especialmente en mayores de 70 años, siendo casi el doble en mujeres respecto a hombres. Sin embargo, la mortalidad al primer mes de producida la fractura es de 15% en mujeres y 30% en hombres.

En el mismo estudio se comprobó, a partir del análisis de los egresos hospitalarios, que la incidencia de fracturas de caderas es de 23,5 por 100.000 habitantes, siendo mayor en mujeres (28,2) que en hombres (18,8). Es importante destacar que en los mayores de 75 años la tasa es de 617 casos por 100.000 habitantes. Una publicación posterior de Pumarino y cols.<sup>2</sup> en que se analizaron las tasas de fracturas de caderas en 12 años (1982 a 1991), muestra un aumento significativo, las que en el grupo de mayores de 70 años casi se duplicaron. Esto es también confirmado por estudios internacionales, como el de Cooper *et al.*<sup>3</sup> donde las proyecciones para el año 2050 indican que habrá un incremento del riesgo de fracturas de caderas en Latinoamérica similar o superior a los niveles actuales en Europa y Estados Unidos.

Otro estudio nacional de casos-controles<sup>4</sup> demostró que la edad promedio de fracturas de caderas era de 71,5 en las mujeres y de 74,8 en hombres.

En el caso de la tasa de fracturas vertebrales medida por egresos hospitalarios (6,7 por 100.000), seguramente está subestimada, ya que estas fracturas en la gran mayoría de los casos no requieren hospitalización.

Si consideramos que la densidad ósea declina con la edad, es predecible un incremento de la osteoporosis con el aumento de ésta. Estudios realizados en Rochester, Minnesota, por el Dr. L.J.Melton,<sup>5</sup> confirman que las fracturas de caderas aumentan en el caso de las mujeres desde un 4% entre los 50 a 59 años, hasta 40% sobre los 80 años. Se ha estimado que un 35% de las mujeres post menopáusicas en Estados Unidos tienen osteoporosis de caderas, columna y/o antebrazo distal con un alto riesgo de fracturas en esas áreas. Y se espera un aumento de las fracturas de caderas en mujeres de 7,8 a 10,5 millones y en hombres de 2,3 a 3,3 millones para el año 2020.

Si evaluamos lo anteriormente expuesto, es imperativo tomar medidas preventivas básicas, especialmente educación, estimular el consumo de lácteos y el ejercicio. Ya que “no es temprano para reducir el riesgo de osteoporosis ni tarde para prevenir las fracturas de cadera” (Prof. P.J. Meunier).

## Referencias

1. Contreras L, Kirschbaum A, Pumarino H. Epidemiología de las fracturas en Chile. *Rev Méd Chile* 1991; 119:92-98.
2. Pumarino H, Contreras L, Kirschbaum A. Tendencia de las tasas de fracturas

ras de cadera en 12 años en Chile: ¿aumento independiente del envejecimiento poblacional? *Rev Méd Chile* 1997; 125:893-898.

3. Cooper C, Campion G, Melton LJ III Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2:285-289.
4. Valdivia C, Giacconi J, Arteaga E, Pumarino H, Gajardo H, Villaruel L. Fractura de la cadera: estudio de casos y controles en la Región Metropolitana. *Rev Med Chile* 1996; 124:189-197.
5. Melton LJ. III, Riggs BL. Epidemiologic features of age-related fractures. Alviloi L.V. (Ed): *The Osteoporotic Syndrome: Detection, Prevention, and Treatment*. New York, Grune and Stratton, 1983, pp.45-72.

## 2.2 FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Desde hace poco sabemos que existen factores de riesgo que son independientes de la densidad ósea: edad, historia familiar de fracturas osteoporóticas, antecedentes de fractura previa, uso prolongado de glucocorticoides, tabaquismo e índices elevados de recambio óseo.<sup>1,2</sup>

El conocimiento progresivo de estos factores de riesgo más la información de densidad ósea nos permitirán predecir mejor el riesgo de fractura en los individuos.<sup>3</sup>

Analizaremos brevemente algunos de estos factores de riesgo.

### 2.2.1 Trauma

Cuando el trauma produce una carga esquelética mayor a la resistencia ósea, se produce una fractura, lo que es proporcional a la fragilidad del hueso o a la caída.

El riesgo de caer en un año aumenta con la edad, llegando a cerca del 50% en mujeres de 85 años o más y alrededor de 30% en hombres.<sup>4</sup>

Las causas son variadas, pero en personas arias se relacionan con alteraciones posturales y de la marcha, debilidad muscular, disminución de los reflejos o alteraciones visuales, entre otras.<sup>5</sup>

La producción o no de la fractura por una caída va a depender también de la orientación de la caída, de la fuerza de ella, de la amortiguación sobre el tejido óseo sometido al trauma y de la densidad de ese tejido óseo.

### 2.2.2 Factores genéticos

La importancia de factores genéticos en alrededor de un 50% en la determinación de la masa ósea pico es bien conocida, especialmente por estudios en gemelos; asimismo, pareciera que en alguna medida se heredan la arquitectura y la resistencia ósea.<sup>6</sup>

Desgraciadamente no están claros aún los mecanismos a pesar de múltiples estudios de genes posiblemente implicados, entre otros, el gen del receptor de vitamina D, el gen del receptor de estrógeno y de varias citoquinas y factores de crecimiento.

De todas formas, una historia familiar de fractura osteoporótica debe considerarse un factor de riesgo.

### 2.2.3 Factores nutricionales

Los principales son calcio y vitamina D.

Está documentada la importancia de la ingesta de calcio en la adquisición de masa ósea en niños, adolescentes, en mujeres jóvenes y en mujeres arias.<sup>7</sup>

El efecto positivo del calcio en la prevención de fracturas de caderas ha sido demostrado en varios estudios<sup>8</sup> y corroborado en un metaanálisis.<sup>9</sup> Un estudio de cohortes reciente en 36.282 mujeres mayores de 60 años que recibieron suplementación de calcio y vitamina D indica una reducción significativa (30%) del riesgo de fracturas de caderas cuando la adherencia al tratamiento fue buena.<sup>10</sup>

La deficiencia de vitamina D es muy común; en un estudio multicéntrico a lo largo de Chile, González G *et al.* encontraron deficiencia de 25 OH vitamina D en todas las regiones, salvo la I y II en el norte.<sup>11</sup>

El déficit de vitamina D produce aumento de hormona paratiroidea con aumento en el recambio óseo y disminución de la masa ósea en ausencia de alteraciones significativas de la mineralización.

Deficiencias severas y prolongadas de vitamina D producen raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto donde se encuentran alteraciones en la mineralización del hueso, lo que provoca aumento en el riesgo de fractura.

El déficit de vitamina D es especialmente frecuente en personas arias, y la sustitución en estas poblaciones ha demostrado disminución de fracturas no vertebrales.<sup>12</sup>

Una ventaja adicional se obtiene con la mejoría de la fuerza muscular y la disminución del riesgo de caídas.

La baja ingesta proteica es más frecuente a medida que avanza la edad y se asocia con baja densidad ósea y sedentarismo.<sup>13</sup>

La alta ingesta de bebidas gaseosas, especialmente bebidas cola, cada vez más frecuente en población de jóvenes, parece relacionarse también con baja densidad ósea, aunque esto no se ha demostrado en estudios experimentales.<sup>14</sup> y algunos postulan que su efecto negativo se debería más bien a desplazamiento del consumo de lácteos en la dieta.

Cuando la ingesta de calcio es adecuada, otros factores como la sal o cafeína no influyen significativamente en el metabolismo óseo.

### 2.2.4 Sedentarismo

Es sabido que la carga aumenta la densidad del hueso y variados estudios verticales muestran este efecto benéfico; asimismo, estudios randomizados sugieren el retardo

en la pérdida ósea derivado de ejercicios adecuados; estos efectos protectores no son iguales en diferentes sitios del esqueleto. En la población añosa la inactividad física aumenta el riesgo de fractura no sólo por la menor densidad ósea, sino porque aumenta también el riesgo de caer.

### 2.2.5 Tabaquismo

En un metaanálisis de 48 estudios no se encontró diferencia significativa en la densidad ósea a los 50 años, pero subsecuentemente la pérdida ósea fue mayor en el grupo de fumadoras, llegando a ser 6% más a los 80 años.<sup>15</sup>

Más importante parece ser el hallazgo del efecto del cigarrillo, independiente de la densidad ósea, sobre el mayor riesgo de fractura de caderas.<sup>15</sup>

### 2.2.6 Consumo de alcohol

Varios estudios demuestran los efectos deletéreos del alcohol en grandes cantidades sobre el hueso; variados también son los mecanismos invocados: efectos en el metabolismo del calcio y de las proteínas, efectos sobre las gónadas, efectos directos sobre el osteoblasto, entre otros. Ingesta mayor de 2 unidades de alcohol diarias produce un aumento significativo en el riesgo de fractura de caderas y en otras fracturas osteoporóticas.<sup>16</sup>

Sin embargo, el consumo moderado no ha demostrado efecto negativo ni en la densidad ósea, ni en el riesgo de fractura; por el contrario, pareciera ser protector de riesgo de fractura vertebral, especialmente en poblaciones de 60 años o más.<sup>17</sup>

### 2.2.7 Índice de masa corporal (IMC)

Un IMC bajo es un factor de riesgo para osteoporosis.<sup>18</sup>

Alto IMC se correlaciona positivamente con masa ósea y aparece como factor protector de pérdida ósea, probablemente debido a una combinación de factores, como mayor carga mecánica sobre el esqueleto y mayor producción de estrógenos en el tejido graso

La acumulación de tejido graso parece ser también un factor protector del riesgo de fractura de cadera, aunque últimamente han sido publicados trabajos que demuestran que el mayor porcentaje de masa grasa está asociado a un mayor riesgo para osteopenia, osteoporosis y fracturas no vertebrales, independientemente del peso corporal, actividad física y edad.<sup>19</sup>

### 2.2.8 Hipogonadismo

Cualquiera sea el origen del déficit de hormonas gonadales: *menopausia, especialmente si es precoz, hipo-*

*gonadismo primario, amenorrea por anorexia nerviosa, amenorrea por otras enfermedades crónicas*, se produce un aumento en el riesgo de osteoporosis y en el riesgo de fracturas.

Hipogonadismo debe investigarse también en el hombre.<sup>20</sup>

### 2.2.9 Causas secundarias

Numerosas patologías crónicas y uso de medicamentos pueden aumentar el riesgo de osteoporosis; algunos ejemplos: *enfermedades endocrinas: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, etc. – nefropatías crónicas – hepatopatías crónicas – enfermedades del tejido conectivo – enfermedades malignas – uso de medicamentos como glucocorticoides, heparina, exceso de hormona tiroidea, inmunosupresores, etc.*

La NOF, National Osteoporosis Foundation, ha identificado muchos de los factores de riesgo para osteoporosis y fracturas relacionadas en mujeres caucásicas posmenopáusicas.<sup>21</sup>

#### Riesgos mayores:

Historia personal de fractura en la vida adulta  
Historia de fractura osteoporótica en pariente de primer grado  
Bajo peso corporal  
Fumador  
Uso de glucocorticoides por más de tres meses.

#### Riesgos adicionales:

Problemas visuales  
Deficiencia estrogénica precoz (antes de los 45 años)  
Mala salud  
Caídas recientes  
Baja ingesta de calcio a lo largo de la vida  
Poca actividad física  
Ingesta de alcohol mayor de dos tragos diarios  
Condiciones médicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, gastrectomía, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, mieloma múltiple y enfermedad celíaca.

Otros medicamentos fuera de los glucocorticoides en adultos incluyen: anticonvulsivantes, GnRH agonistas, dosis excesivas de T4 y litio.

#### Referencias

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36.
2. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abott TA, 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; 15:721-39.

3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30:251-8.
4. Winner SJ, Morgan CA, Evans JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *BMJ* 1989; 298:1486-8.
5. Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989; 320:1055-9.
6. Johnston CC, Slemenda CW. Pathogenesis of postmenopausal osteoporotic fractures. In: Stevenson JC, Lindsay R, (Eds.). *Osteoporosis*. Chapman & Hall; London, 1998; 53-64.
7. Kanis JA. The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone* 1999; 24:279-290.
8. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, Lopez Vas AA, Lyritis GP, Mazzuoli G, Miravet L, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992; 305: 1124-1128.
9. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-59.
10. Jacson RD, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354(10):669-83.
11. Gonzalez GB, Alvarado J, Navarrete C, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. (In press.)
12. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
13. Rizzoli R and Bonjour JP. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* 2004; 19:527-31.
14. Heaney RP and Rafferty K. Carbonates beverages and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:343-47.
15. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997; 315:841-846.
16. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteopor Int* 2005; 16:737-42.
17. Espallargues M, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteopor Int* 2001; 12:811-22.
18. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteopor Int* 2005; 16:1330-38.
19. Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(1):146-154.
20. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: Oestrogen deficiency causes both Type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:763-73.
21. National Osteoporosis Foundation 2003. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation.

### 3. PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

#### 3.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa, cuya manifestación clínica tardía es la fractura. Esta entidad se caracteriza por una modificación estructural del esqueleto, en la cual participan la pérdida de masa ósea y la alteración progresiva de la microestructura del hueso. Estas alteraciones confieren un aumento de la fragilidad del esqueleto, haciendo más susceptible al hueso, de fracturarse en presencia de traumas menores.<sup>1</sup>

La resistencia ósea está dada por la densidad ósea y calidad del hueso, que depende a su vez de la microarquitectura, la tasa de recambio, el número de microfracturas y el grado de mineralización. Deben considerarse, además, en la patogenia de la fractura osteoporótica, la geometría esquelética y las condiciones que favorecen las caídas.

#### 3.2 FISIOLÓGÍA DEL HUESO

El tejido óseo es altamente vascularizado y está compuesto en un 65% por hidroxapatita; el resto está constituido por matriz ósea, células y agua. La matriz se compone en un 90% de colágeno y contiene además otras proteínas (proteoglicanos) y lípidos.

Las principales células que componen la estructura ósea son:

1. Osteocitos: son las células más numerosas. Se originan de los osteoblastos que quedan en lagunas dentro de la matriz ósea. Poseen largas conexiones citoplasmáticas con las cuales se mantienen comunicados entre sí y con los osteoblastos. Modulan composición del fluido óseo y responden al estrés mecánico, jugando un papel importante en la regulación de la formación y resorción ósea.

2. Osteoblastos: su principal función es sintetizar matriz ósea, que está compuesta principalmente de colágeno y que sufrirá posteriormente el proceso de mineralización. En su pared celular se encuentran numerosos receptores hormonales, prostaglandinas, factores de crecimiento, etc.

3. Osteoclastos: son células grandes, multinucleadas, que derivan de precursores de la línea granulocito-macrófago de la médula ósea. Son los encargados de la resorción ósea. Numerosos factores hormonales y citoquinas participan en el proceso de diferenciación, reclutamiento, activación e inhibición de los osteoclastos.<sup>5</sup>

El esqueleto está compuesto por dos tipos de hueso: cortical y trabecular.

- El hueso cortical constituye el 70%-80% del esqueleto humano. Se encuentra localizado en las partes externas de los huesos, rodeando al hueso trabecular. Este tipo de hueso se desarrolla principalmente durante el período embrionario y de crecimiento rápido. Anatómicamente se reconoce el endostio (en contacto con la cavidad medular); periostio (superficie externa del hueso) y tejido cortical (entre el endostio y el periostio). Durante la vida adulta y en el envejecimiento ocurre una pérdida paulatina de la masa ósea por un aumento de la pérdida del endostio, el cual no es sustituido por el hueso perióstico, con el consecuente adelgazamiento progresivo de la cortical y el ensanchamiento de la cavidad medular. A nivel microscópico, el hueso cortical se encuentra organizado en bloques estructurales llamados sistemas Haversianos, compuestos por túbulos de 2 nm de largo y 200 nm de diámetro, formados por capas concéntricas de hueso lamelar y entre los cuales se encuentran dispuestos los osteocitos. En el centro de esta estructura se localiza un canal que contiene los vasos sanguíneos.<sup>2,3</sup>

- El hueso trabecular está formado de láminas de hueso horizontales y verticales que constituyen una trama que confiere resistencia mecánica a la estructura ósea. Se encuentra en las vértebras, pelvis y otros huesos planos y es metabólicamente más activo que el hueso cortical.

Los procesos de pérdida de masa ósea ocurren en una primera fase a nivel de las trabéculas horizontales, generalizándose posteriormente a toda la estructura. Las trabéculas se adelgazan, se microfracturan, perdiéndose la conectividad entre las mismas. Estos cambios deterioran la resistencia mecánica del hueso, incrementando el riesgo de las fracturas.<sup>4</sup>

#### 3.3 REGULACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO

La fisiología del hueso se encuentra determinada por el metabolismo fosfocálcico, el cual, a su vez, está regulado por la actividad hormonal sistémica y por mediadores locales.

El calcio plasmático se encuentra en concentraciones cercanas a 10 mg%; el 40% circula unido a proteínas, el 10% se encuentra unido a iones ultrafiltrables y el 50% restante lo encontramos como calcio ionizado. Este último está regulado por tres órganos: intestino, hueso y riñón. La calcemia está determinada por los flujos de calcio existentes entre el líquido extracelular, la sangre y estos tres órganos.

Las hormonas reguladoras del metabolismo óseo, paratohormona (PTH), calcitonina y vitamina D, ejercen su acción sobre el hueso a través de reguladores locales y

de la resorción y de la formación ósea. Otras sustancias que participan en estos procesos son los estrógenos y otros esteroides, las hormonas tiroideas y los factores de crecimiento, entre otras. Recientemente se ha incluido dentro de este grupo a la leptina y se ha incrementado, en forma sorprendente, el conocimiento sobre el papel de la osteoprotegerina en la regulación del balance óseo.<sup>3</sup>

- Hormona paratiroidea

Es la hormona más importante del metabolismo fosfocálcico. La hipocalcemia estimula su secreción y síntesis y actúa directamente sobre el hueso, aumentando la resorción ósea. Además de elevar la calcemia, la hormona paratiroidea reduce los niveles circulantes de fosfato e incrementa su excreción en la orina. Aumenta la producción renal de 1,25(OH)<sub>2</sub> colecalciferol, lo cual produce un aumento de absorción intestinal de calcio.<sup>3</sup>

- 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D

Aumenta la absorción intestinal de calcio. Su producción es estimulada por la hormona paratiroidea. Sus precursores son activados en forma sucesiva a nivel de la piel, por acción de la luz solar, produciendo colecalciferol. A nivel del hígado se transforma en calcidiol, y a nivel renal, por la acción de la enzima 1 $\alpha$  hidroxilasa, éste es transformado en calcitriol o 1,25(OH)<sub>2</sub> D.

- Calcitonina

Esta hormona inhibe la destrucción del hueso; su producción es rápidamente modulada por la calcemia. Modificaciones de la calcemia en un 10% por encima del rango normal, desencadenan secreción de la calcitonina que reduce los niveles de calcio y de fosfato circulantes a través de la inhibición de la osteólisis y del aumento en la excreción renal de calcio. Este mecanismo fisiológico es poco relevante en los humanos.

- Osteoprotegerina

Es una proteína inhibidora del reclutamiento y activación de los osteoclastos.<sup>5</sup> Actúa uniéndose al RANK, receptor transmembránico localizado en la pared de los osteoclastos, impidiendo la unión a su ligando, RANKL, expresado en la superficie osteoblástica. Numerosas hormonas calciótropas y citoquinas estimulan la osteoclastogénesis a través de la inhibición de la producción de la OPG y de la estimulación de la producción del RANKL (vitamina D<sub>3</sub>, PTH, PGE<sub>2</sub>, interleuquina 11).

El sistema OPG, RANK y RANKL es mucho más complejo que lo aquí expresado y será objeto de intervenciones terapéuticas no sólo para osteoporosis, sino también para otras patologías, como artritis reumatoidea, por ejemplo. No conocemos muchos de los mecanismos; entre éstos, desconocemos el significado del aumento de la OPG en el infarto reciente del miocardio.

- Estrógenos

Sus principales acciones sobre los procesos de resorción y formación ósea se basan en la inhibición del reclutamiento de los osteoclastos, mediado por la OPG, aumento en el número de osteoblastos, producción de colágeno por parte de los osteoblastos, aumento del RNA mensajero del factor transformador  $\beta$  de crecimiento (TGF- $\beta$ ). Los estrógenos ejercen un rol predominante en la fisiología ósea mediante sus acciones genómicas y no genómicas.<sup>6</sup> Su importancia en este campo no se limita al sexo femenino, ya que en los varones, además de los andrógenos, los estrógenos son indispensables para una adecuada fisiología esquelética, como ha sido demostrado en pacientes con deficiencia congénita de aromatasa.<sup>7</sup> Algunos autores han sugerido que la carencia estrogénica, además de las acciones anteriormente mencionadas, modulan el número de receptores a nivel de los osteocitos, pudiendo influenciar las adaptaciones del hueso a las cargas mecánicas.<sup>8</sup>

- Leptina

Es una de las últimas hormonas que han sido incluidas entre los reguladores de la fisiología ósea. Su acción se encuentra en estrecha relación con la de la hormona paratiroidea. El principal mecanismo de acción propuesto es una estimulación directa sobre la actividad osteoblástica, promoviendo la síntesis de colágeno y una estimulación de la acción antiosteoclastogénica de la osteoprotegerina, promoviendo también la mineralización ósea.<sup>9</sup>

### 3.4 REMODELACIÓN ÓSEA

En condiciones normales, el esqueleto se remodela continuamente; el ciclo de remodelación ósea dura de tres a seis meses y es más activo a nivel del hueso trabecular, presentando un recambio anual del 40%, mientras que este fenómeno sólo ocurre en un 10% en el hueso cortical. Debido a estas características, la pérdida de masa ósea se presenta más rápidamente en el hueso trabecular, haciendo más vulnerable este hueso a las fracturas. En la clínica, estas características se traducen en la aparición precoz de fracturas a nivel de las vértebras, cuello del fémur y muñeca.

Al inicio de un ciclo de remodelación, los preosteoclastos son activados por el factor de crecimiento de macrófagos y se diferencian bajo la influencia de citoquinas y otros factores de crecimiento. Los osteoclastos maduros se movilizan, se adhieren a la superficie ósea y producen iones hidrógeno y lactato; en este ambiente ácido son secretadas las proteasas.

De esta forma, el hueso es resorbido. Este proceso constituye la fase de resorción. Varios días después, la resorción se detiene y se inicia la fase de formación. Los osteoblastos

se desplazan hacia el sitio de remodelación, influenciados por factores hormonales y factores de crecimiento. Paulatinamente va recubriendo la superficie de la cavidad de hueso resorbido depositando matriz ósea. La matriz recién sintetizada, formada en un 90% por colágeno tipo 1, es posteriormente mineralizada con cristales de hidroxiapatita bajo la influencia de la vitamina D. El equilibrio o acoplamiento entre los procesos de formación y resorción ósea aseguran la preservación de la masa ósea.<sup>3,4</sup>

### 3.5 PATOGENIA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA

Al analizar la fisiopatología y patogenia de la osteoporosis, debemos considerar los elementos que condicionan una disminución de la masa ósea, ya sea por una masa ósea máxima insuficiente o por una pérdida de ella, así como los factores extra esqueléticos que condicionan un aumento del riesgo de fracturas.

Es un hecho conocido que el riesgo de fractura se relaciona inversamente con la masa ósea; independientemente de la masa ósea, el riesgo también aumenta con la edad y el mismo grado de pérdida de masa ósea tiene mayor impacto a mayor edad.

#### 3.5.1 Factores esqueléticos

##### 1. Masa ósea

La masa o densidad ósea es el determinante del riesgo de fractura mejor estudiado y da cuenta de la mayor parte de la resistencia ósea al trauma. Aunque la importancia relativa de la masa ósea ha disminuido en el último tiempo, estimándose actualmente que explica alrededor del 50% del riesgo observado de fractura, su determinación es todavía la principal herramienta para el manejo clínico de la osteoporosis. La disminución de la masa ósea puede resultar de una menor masa ósea máxima alcanzada durante el crecimiento esquelético y/o de una pérdida ósea aumentada, en etapa adulta. La masa ósea máxima se alcanza entre los 20 y 30 años; a partir de esta edad se inicia un proceso lento de pérdida, el cual se acelera en el período de la menopausia. Antes de la menopausia la masa ósea se reduce en un 0,5%/año, aumentando posteriormente a > 5%/año. En este proceso participan no sólo la carencia estrogénica, sino también los fenómenos asociados con el envejecimiento, las drogas y los estilos de vida de los individuos.

La masa ósea máxima está determinada en un 60% por factores genéticos, no modificables, entre los que se encuentra los polimorfismos en los genes que codifican para el receptor de vitamina D, colágeno tipo 1, receptor de estrógenos y factores de crecimiento como el TGFβ que explican parte de la influencia genética. En todas las

razas, la masa ósea máxima del varón es mayor a la de la mujer, lo que se debe a la edad más tardía en que el hombre completa la pubertad y a la existencia en éste de mayor aposición ósea subperióstica, específica de andrógenos. Estas diferencias condicionan a futuro el riesgo también distinto de sufrir osteoporosis entre ambos sexos. Sujetos de raza negra alcanzan mayor masa ósea máxima que asiáticos, y éstos, a su vez, mayor que los caucásicos. El resto de la masa ósea máxima está dado por factores ambientales, en su mayoría modificables. Entre éstos se encuentran los factores nutricionales (aporte de calcio, vitamina D y proteínas), factores hormonales (déficit estrogénico a cualquier edad, exceso de hormonas tiroideas y esteroidales), estilos de vida saludables (actividad física, evitar el tabaco y alcohol).

Una vez alcanzado el máximo de masa ósea, se asiste a un período de estabilidad de la misma, producto de un remodelamiento óseo acoplado que perdura hasta poco antes de los 40 años. Posteriormente, las mujeres sufren dos fases de pérdida ósea, mientras que los hombres, sólo una. En mujeres, en la década siguiente a la menopausia se asiste a una pérdida acelerada y autolimitada de hueso que involucra pérdida desproporcionada de hueso trabecular (20%-30%) versus el cortical (5%-10%). Esta pérdida se relaciona directamente con el hipoestrogenismo de la posmenopausia que condiciona, por mecanismos directos e indirectos, pérdida de la masa ósea. Concomitante a la pérdida acelerada de masa ósea se inicia una fase continua y lenta de pérdida de hueso, que perdura indefinidamente, común a ambos tipos de hueso e involucra pérdida adicional del 20%-30% de la masa ósea, de similar proporción en hueso trabecular y cortical, respectivamente. El hipoestrogenismo es la principal causa de ambas fases de la pérdida ósea y contribuye también a la pérdida ósea del varón, ya que la testosterona ejerce su acción en el hueso por activación del receptor de estrógenos (después de la aromatización que la convierte en estradiol). Debe considerarse, además, la influencia directa que puede tener la testosterona sobre la formación ósea. Así, se considera que la fase lenta de disminución de la masa ósea resulta de la pérdida de la acción estrogénica sobre efectos extraesqueléticos de la homeostasis cálcica (disminución de la absorción intestinal y aumento de la excreción renal de calcio) y quizá también disminución de la síntesis de vitamina D y pérdida de un efecto directo supresor de la secreción de hormona paratiroidea. Estas alteraciones extraesqueléticas llevan a pérdida de calcio que requiere de aumento en la ingesta cálcica para prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. De esta forma, el hipoestrogenismo, por mecanismos variados, es a toda edad en la mujer posmenopáusica la causal

más importante para la pérdida de masa ósea. En el varón, observaciones recientes sugieren que los estrógenos son al menos tan importantes como la testosterona en determinar su masa ósea máxima y asociado al envejecimiento disminuyen los valores biodisponibles de testosterona y también los de estrógenos.

a) Deterioro de la microarquitectura

Normalmente, las vértebras reciben carga vertical y distribuyen tal fuerza gracias al sistema trabecular que la dispersa a través de sus conexiones horizontales. Exámenes necrópsicos de cuerpos vertebrales de mujeres posmenopáusicas muestran un número muy alto (200 a 450) de discontinuidad trabecular en sentido horizontal. Microfracturas de este tipo pueden repararse, pero tienden a acumularse por errores del remodelamiento, debilitando al hueso.

b) Geometría ósea

Este factor está bien estudiado en relación al eje de la cadera, el cual explica la diferencia de tasas de fractura de cadera, ajustadas por densidad ósea, entre sujetos de origen caucásico y japoneses (la mitad que en los primeros). Así, la distancia entre las superficies lateral del trocánter e interna de la pelvis en el cuello femoral, determina la longitud del eje de la cadera. A similar densidad ósea, el riesgo de fractura se duplica por cada aumento en 1 desviación estándar en la longitud de este eje. A su vez, el impacto sobre la cadera posterior a una caída es función también de la talla corporal y, de esta forma, a mayor altura el riesgo de fractura es mayor.

c) Microfracturas

Se refiere a fracturas microscópicas producidas por la carga mecánica diaria que debilitan las propiedades mecánicas del hueso. Normalmente estas fisuras son reparadas por el proceso de remodelamiento óseo. Sin embargo, cuando estas fisuras se originan más rápido que el remodelamiento normal, o si éste es defectuoso, ocurren fracturas.

## 2. Remodelamiento óseo anormal

La importancia del remodelamiento óseo para la mantención de la masa ósea y reparación de daños estructurales óseos ya ha sido señalada. El desacoplamiento del remodelamiento óseo con predominio de la resorción sobre la formación ósea, en cada unidad de remodelación, es el principal tipo de error del remodelamiento. Este desbalance es consecuencia ya sea de actividad osteoclástica exagerada y/o disminución proporcional de la actividad osteoblástica. Los desbalances clínicamente relevantes son:

a) Aumento de la formación y resorción ósea, con predominio de esta última.

Aumento del número de unidades de remodelación activas y la frecuencia de esa activación. Clínicamente esto se aprecia en el hipogonadismo (ej. período posmenopáusico temprano), hiperparatiroidismo e hipertiroidismo. Ocurre un alto recambio óseo con una pérdida acelerada.

b) Disminución tanto de la resorción como de la formación ósea, pero con mayor freno de formación.

En estas circunstancias, como ocurre, por ejemplo, en edades avanzadas, hepatopatías crónicas, la velocidad de recambio óseo es lenta.

c) Aumento de la actividad osteoclástica y disminución de la actividad osteoblástica.

Es la combinación más deletérea para el hueso y que puede llevar a pérdidas óseas muy rápidas. Estados de este tipo se observan en la osteoporosis inducida por glucocorticoides, uso de ciclosporina (osteoporosis postrasplante) y osteoporosis idiopática.

En cualquier situación, pero en particular al inicio de la menopausia será la interacción entre el nivel de masa ósea y la velocidad de recambio óseo existentes al inicio de la misma los que determinarán mayormente el riesgo futuro de osteoporosis.

## 3.5.2 Factores extraesqueléticos

Para que se produzca una fractura de tipo osteoporótico como las de cadera y de Colles, se requieren condiciones propias de los huesos más la presencia de otras condiciones del individuo, como, por ejemplo, la propensión aumentada a las caídas y la disminución en los mecanismos de defensa.

### REFERENCIAS

1. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:255-65.
2. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332:305-11.
3. Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2355-63.
4. Marcus R. The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1-5.
5. Windahl S.H., et al. Female estrogen receptor beta-/- mice are partially protected against age-related trabecular bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1388-1398.
6. Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 2001 (Oct); 69(4):189-92.
7. Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003 (Nov 8); 362(9395):1572-4.
8. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Min Res* 1998; 13:763-73.
9. Rodan GA. Control of bone formation and resorption: biological and clinical perspective. *J Cell Biochem* 1998 (Suppl); 30-31; 55-61.

## 4. DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

### 4.1 INTRODUCCIÓN

Como analizamos en el capítulo 2, existen varios factores de riesgo para desarrollar osteoporosis; en mujeres posmenopáusicas que no presentan otros síntomas o signos de la enfermedad, el mejor predictor de riesgo de fractura es la densidad ósea baja.<sup>1</sup>

Desde un punto de vista operativo nos referiremos al diagnóstico densitométrico de la osteoporosis que esta basado en la clasificación de la OMS,<sup>2</sup> el cual es aplicable a mujeres posmenopáusicas caucásicas medidas por densitometría de fotón doble (DXA).

Recientes publicaciones, especialmente Position Statement de la International Society for Clinical Densitometry (ISCD), permiten aunar criterios de diagnóstico densitométrico para otras poblaciones, como mujeres premenopáusicas, hombres y niños.

### 4.2 METODOS

**4.2.1 DXA** – Dual X ray absorptiometry es un método que permite medir la densidad ósea (DO) y el contenido mineral (CM) en el cuerpo total y en sitios precisos tanto del esqueleto axial como periférico y específicamente aquellos con mayor riesgo de fractura, como columna, cadera y muñeca.<sup>3</sup>

CM describe la cantidad de mineral en el sitio medido.

DO describe el CM dividido por el área de volumen medido; con esta técnica no medimos volumétricamente, ya que es una medición bidimensional.

**4.2.2 SXA** – Single X ray absorptiometry es un método que permite medir sitios apendiculares, especialmente muñeca.

**4.2.3 QUS** Quantitative ultrasound es un método que usa ultrasonido para evaluar hueso y se aplica especialmente en calcáneo, usándose dos tipos de medida:

BUA – broad-band ultrasound attenuation

SOS- speed of sound o, dicho de otra forma, velocidad del ultrasonido.

Es importante destacar que las mediciones periféricas son útiles para evaluar riesgo de fractura y para separar poblaciones en riesgo de osteoporosis y que deben ser tratadas, pero no deben ser usados en la práctica clínica hasta que se conozcan mejor los puntos de corte de las poblaciones y menos aún para control de tratamiento.<sup>4</sup>

**4.2.4 Rx** – La radiografía es un método que ayuda poco en el diagnóstico precoz de la osteoporosis; se necesita pérdida importante de masa ósea para que ésta sea detectada radiológicamente; una aparente disminución de densidad ósea en la radiografía no es sinónimo de osteoporosis; sin embargo, debe sospecharse al observar disminución de las trabéculas, disminución del grosor cortical y más aún deformaciones vertebrales o antiguas fracturas.

Se recomienda realizar radiografías de columna vertebral si hay dolor dorsolumbar o pérdida de estatura de > 2 cm/año o acumulada > 4 cm.

**4.2.5 TAC o RMN** no están indicados en la práctica clínica debido a la alta radiación, al alto costo y la falta de estandarización de control.

Por ahora, **DXA** sigue siendo el “patrón oro” en la medición de la masa ósea, lo que comprende el diagnóstico de osteoporosis, la predicción de fractura, evaluación del curso de la enfermedad y el control de la respuesta al tratamiento.

### 4.3 DIAGNÓSTICO<sup>4</sup>

#### 4.3.1 En mujeres posmenopáusicas

Clasificación de la OMS

NORMAL: T- score sobre -1

OSTEOPENIA: T- score entre -1 a -2,5

OSTEOPOROSIS: T- score bajo -2,5

Se debe seleccionar el T- score que resulte más bajo de los sitios medidos: columna, cuello femoral, cadera total, trocánter o 1/3 del radio.

#### 4.3.2 En hombres de 20 años o más

La clasificación de la OMS no se puede aplicar totalmente.

Hombres de 65 años o más T- score bajo -2,5

Hombres de 50 a 65 años T- score bajo -2,5 más un factor de riesgo identificado

Hombres a cualquier edad con causas secundarias de baja densidad ósea (glucocorticoides, hipogonadismo, hiperparatiroidismo) pueden ser diagnosticados clínicamente apoyados en hallazgo de baja DO.

El diagnóstico de osteoporosis en hombres bajo 50 años no puede hacerse basados sólo en criterios densitométricos.

### 4.3.3 En mujeres premenopáusicas desde 20 años hasta la menopausia

La clasificación de la OMS no debe aplicarse a mujeres premenopáusicas sanas.

Deben usarse Z-scores en vez de T-scores.

El diagnóstico de osteoporosis no debe hacerse sobre la base de criterios densitométricos aislados, sino que puede hacerse si hay causas secundarias o factores de riesgo para fractura.

### 4.3.4 En niños de ambos sexos menores de 20 años

La clasificación de la OMS no debe aplicarse en niños.

T-scores no debe usarse en niños; en cambio, pueden usarse Z-scores.

El diagnóstico de osteoporosis no debe hacerse sobre la base de criterios densitométricos aislados. Terminología como DO baja para la edad cronológica puede ser usada si el Z-score es menor de  $-2,0$ .

Z-scores deben ser interpretados a la luz de la mejor curva de referencia disponible según edad y sexo.

La columna y el cuerpo total son los mejores sitios de medición.

El valor de DO para predecir fracturas en niños no está claramente determinado.

No hay acuerdo en las normas para ajustar DO o CM para factores como tamaño óseo, estado puberal, madurez esquelética o composición corporal.

Estudios seriados de DO deben ser hechos en la misma máquina, usando la misma técnica de medición, el mismo software y el mismo tipo de análisis.

## 4.4 INDICACIONES DE DENSITOMETRÍA ÓSEA

Las recomendaciones de la ISCD para indicaciones de medición de densitometría ósea en adultos comprenden:<sup>4</sup>

Mujeres de 65 años o más

Mujeres posmenopáusicas bajo 65 años con factores de riesgo

Hombres de 70 años o más

Adultos con fractura osteoporótica

Adultos con una enfermedad que se asocie con baja masa ósea o pérdida ósea

Adultos que toman medicamentos que se asocien con baja masa ósea o pérdida ósea

Cualquiera que se considere para terapia farmacológica

Cualquiera en tratamiento para monitorizar el efecto del tratamiento

Mujeres que discontinúan estrógenos.

## 4.5 DXA PARA DIAGNÓSTICO

La medición de la DO por DXA es el método de elección para el diagnóstico no invasivo de la osteoporosis.<sup>5-8</sup>

La OMS no especifica cuántos sitios deben medirse o qué regiones de interés dentro de un sitio esquelético deben ser usadas para el diagnóstico; la ISCD plantea lo siguiente:

### 4.5.1 Sitios a medir

Columna AP y cadera en todos los pacientes

Antebrazo cuando no se pueda medir o interpretar la columna y/o cadera, en casos de hiperparatiroidismo o en pacientes muy obesos que no entren en la mesa del equipo DXA

Espondiloartrosis, frecuente en adultos mayores, puede aumentar artificialmente los valores de DO de columna.

### 4.5.2 Regiones de interés en columna

Usar L1-L4 en columna AP

Sólo excluir las vértebras afectadas por cambios locales en su estructura o por artefacto

Usar 3 vértebras si no se pueden usar 4 y 2 si no se pueden usar 3

Columna lateral no debe utilizarse para diagnóstico, pero sí para control.

### 4.5.3 Regiones de interés en cadera

Usar el más bajo de cadera total, cuello femoral o trocánter

No usar área de Ward para diagnóstico

No hay datos suficientes para usar promedio de ambas cadera para diagnóstico.

### 4.5.4 Regiones de interés en antebrazo

Usar un tercio de radio del lado no dominante para diagnóstico.

## 4.6 DENSITOMETRÍA ÓSEA PERIFÉRICA

Existe evidencia que las mediciones de DO en sitios periféricos pueden ser usadas para evaluar el riesgo de fractura en la columna, cadera y sitios no vertebrales en la mujer posmenopáusica.<sup>9,10</sup>

Aunque la concordancia entre la prevalencia de osteoporosis y riesgo de fractura a lo largo de la vida que se ha observado usando sitios esqueléticos axiales y un corte de T-score  $-2,5$ , no ha sido demostrada con densitometría periférica con una variedad de tecnologías.<sup>11</sup>

La clasificación de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia no debe ser usada con mediciones periféricas de DO, excepto la de antebrazo (1/3 radio)

#### 4.7 CONTROLES BIOQUÍMICOS

Existe evidencia que sustenta el uso de marcadores bioquímicos de recambio esquelético para establecer el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada en estudios poblacionales;<sup>12</sup> sin embargo, la calidad de la evidencia no permite recomendar estos indicadores en la toma de decisiones individuales.

Existe un conjunto de exámenes destinados a reconocer osteoporosis secundaria, aplicables rutinariamente en varones, mujeres premenopáusicas o cuando antecedentes clínicos lo hagan recomendable. En la Tabla 1 se proponen exámenes para tamizar osteoporosis secundaria. Adicionalmente, en mujeres posmenopáusicas es necesario obtener exámenes relacionados con problemas de salud prevalentes que podrían condicionar la elección de una terapia particular.

La evidencia disponible no permite recomendar aún el uso rutinario de marcadores bioquímicos de remodelación ósea para el diagnóstico y manejo rutinario de pacientes con osteoporosis.

En varones y mujeres premenopáusicas es recomendable descartar osteoporosis secundaria, aun en ausencia de elementos clínicos sugerentes.

<b>TABLA 1. ESTUDIO PARA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA</b>
Hemograma (VHS)
Calcemia
Fosfatemia
PTH i
Perfil hepático
Creatininemia
Glicemia
TSH ultrasensible
FSH, testosterona o estradiol
Prolactina
Cortisol post Dexametasona (1 mg)
Factor reumatoideo
Calciuria/creatininuria en orina 24 h.

#### REFERENCIAS

1. Lips P. Epidemiology and predictor factors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103:35-85.
2. World Health Organization (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843.WHO. Geneva.

3. Leib ES, Lenchik I, Bilezikian JP, Maricic MJ, Watts NB. Position statements of the International Society for Clinical Densitometry: methodology. *J Clin Densitom* 2002; 5(Suppl):S5-S10.
4. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Sheperd JA, Downs RW Jr for the International Society for Clinical Densitometry. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3651-3655.
5. Delmas PD. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? *Osteoporosis Int* 2000; 11:189-191.
6. Kanis JA, Gluer CC. Un update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000; 11:192-202.
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000; 27:585-590.
8. Sandrick K. DXA remains gold standard for assessing spine and femoral head. *Diagn Imaging (San Franc)* 1998; (Suppl Bone Mass):8-11.
9. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
10. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2222-30.
11. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-177.
12. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8.

## 5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

### 5.1 INTRODUCCIÓN

Tomando en cuenta los altos costos de las complicaciones de la osteoporosis y también que diferentes estudios clínicos han demostrado que intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son capaces de reducir el riesgo de fractura, resulta de gran importancia el manejo adecuado de las opciones para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

### 5.2 INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

La primera alternativa, ya sea en la prevención o tratamiento de la osteoporosis, se basa en mantener un estilo de vida saludable, evitando fumar, ingesta excesiva de alcohol, asegurando una adecuada nutrición, especialmente en lo que se refiere a la ingesta de calcio y vitamina D y manteniendo una actividad física suficiente.

#### 5.2.1 Calcio y vitamina D

Es sabido que una ingesta adecuada de calcio a través del consumo de lácteos reduce el riesgo de osteoporosis.<sup>1</sup>

Estudios prospectivos en niños y adolescentes han demostrado que la suplementación con calcio de la dieta

mejora el desarrollo esquelético comparado con un grupo control sin suplementación.<sup>2,3</sup>

En estudios en adultos distintas evidencias apoyan que la adecuada ingesta de calcio previene la pérdida acelerada de masa ósea. Reid y colaboradores demostraron que aquellos pacientes a los cuales se les administraban suplementos de calcio disminuían significativamente la tasa de pérdida de masa ósea con el correr de los años.<sup>4</sup>

Los estudios de Dawson Hughes *et al.*<sup>5</sup> y de Chapuy *et al.*<sup>6</sup> mostraron el efecto benéfico de la suplementación calcio y vitamina D en adultos mayores, tanto en la disminución de la pérdida ósea como en la prevención de fracturas no vertebrales.

Sin embargo, ha sido difícil demostrar en estudios individuales el beneficio de la suplementación de calcio sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas. Así, un estudio hecho en 9.700 mujeres mayores de 65 años, que fueron seguidas un promedio de 6,6 años, demostró que ni el aumento dietético de calcio ni los suplementos de calcio determinaron una reducción en la tasa de fracturas.<sup>7</sup>

Resultados similares se obtuvieron en una muestra de hombres en los cuales se estudió el rol protector del calcio respecto de la incidencia de fracturas de antebrazo-cadera. No se demostró que la ingesta de calcio tuviera ninguna relación con ello.<sup>8</sup>

Sin embargo, la combinación de cinco ensayos clínicos, con un total de 576 pacientes, demostró una tendencia hacia una reducción en la tasa de fracturas vertebrales con un riesgo relativo de 0,77 (IC 95% 0,54 a 1,09, p = 0,14).<sup>9</sup>

En cuanto a las fracturas no vertebrales, existen sólo dos estudios con un total de 222 pacientes. En ellos hubo un limitado número de eventos, por lo que el intervalo de confianza es extremadamente amplio: RR = 0,86 (IC 95% 0,43 a 1,72, p= 0,66).<sup>10</sup>

En un metaanálisis recientemente aparecido en *Jama*<sup>10</sup> se observan resultados positivos en la reducción de fracturas de cadera en los grupos con adecuada dosificación y con buena adherencia a la suplementación de calcio y vitamina D.

Aunque el calcio y la vitamina D solos no son suficientes como terapia de la osteoporosis posmenopáusica, sí son componentes esenciales de ella, y como ya vimos, son importantísimos en la adquisición de masa ósea y en su mantención durante toda la vida.

La mejor fuente de calcio son los productos lácteos que además contienen proteínas, vitaminas y otros nutrientes. Cuando no es posible la ingesta de lácteos se debe recurrir a la suplementación con preparados farmacéuticos.

Tipos de calcio y su absorción: El preparado farmacéutico de calcio más común y más barato es el carbonato

de calcio. La absorción de éste es mala en pacientes que tienen aclorhidria, a menos que se tome con las comidas. Como es difícil saber quién tiene aclorhidria y quién no, es recomendable indicar el carbonato de calcio con las comidas, prefiriendo aquellas de bajo contenido en hierro (desayuno), ya que el calcio puede disminuir la absorción del hierro. Otro aspecto importante en cuanto al carbonato de calcio es la solubilidad del preparado. Muchas formas farmacéuticas son pobremente solubles, por lo que sería recomendable preferir formas masticables.

Otro tipo de calcio es el citrato, que se absorbe bien con el estómago vacío y que tiene una mejor absorción que el carbonato, aun tomándolo con las comidas.

### Recomendación de ingesta diaria de calcio (\*)

#### Niños

0 – 6 meses	300 – 400
7 – 12 meses	400
1 – 3 años	500
4 – 6 años	600
7 – 9 años	700

#### Adolescentes

10 – 18 años	1300
--------------	------

#### Mujeres

19 años hasta la menopausia	1000
Posmenopausia	1300
3er trimestre de embarazo	1200
Lactancia	1000

#### Hombres

19 – 65 años	1000
65 + años	1300

(\*) FAO / WHO: Human Vitamin and Mineral Requirements 2002, Reference 5.

### Recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D (\*)

Grupo etario	RNI (IU/d)	RNI (microg/d)
0 – 9 años	200	5
10 – 18 años	200	5
19 – 50 años	200	5
51 – 65 años	400	10
65 + años	600	15
Embarazo	200	5
Lactancia	200	5

RNI se define como la ingesta diaria que cumple con los requerimientos nutritivos de la mayoría (97,5%) de los individuos aparentemente sanos ajustados por sexo y edad.

(\*) FAO / WHO: Human Vitamin and Mineral Requirements 2002, Reference 5.

### 5.2.2 Otros factores dietéticos

Vitamina K: Es necesaria para la síntesis de osteocalcina, y se ha sugerido que su déficit estaría involucrado en el aumento del riesgo de fracturas en adultos mayores.<sup>11-13</sup>

En todo caso, se aconseja el consumo adecuado de vegetales verdes.

Vitamina A: Estudios poblacionales sugieren que el exceso de vitamina A puede aumentar el riesgo de fractura;<sup>14</sup> aunque faltan datos para precisar dosis tóxicas, se recomienda no consumir preparados que contengan dosis altas de vitamina A y preferentemente consumirla en dosis adecuadas a través de los alimentos.

### 5.2.3 Ejercicio

Hay estudios prospectivos y observacionales que muestran que el sedentarismo es un factor de riesgo para osteoporosis y para fracturas.<sup>15-18</sup>

Más importante que esto son los estudios que muestran que caminar es efectivo para aumentar la densidad ósea en columna y caderas en mujeres posmenopáusicas,<sup>19</sup> aunque no está bien determinado cuánto es necesario caminar para obtener estos efectos benéficos.

### 5.2.4 Caídas

Se ha definido caída como la ocurrencia de un evento que provoca inadvertidamente la llegada al suelo, o a un nivel inferior al que se encontraba, de la persona. Algunos autores no incluyen en la definición aquellas caídas que son secundarias a hechos médicos mayores, tales como un accidente cerebrovascular, una convulsión o un síncope por bajo débito; sin embargo, creemos que al no existir claridad absoluta de la etiología de uno de estos eventos, deben considerarse como caídas estas situaciones para contemplarlas en el estudio posterior de su origen.

La caída es un síntoma común, asociado a una elevada morbimortalidad, en el adulto mayor y conduce a la internación en clínicas u otras instituciones. Un quinto de los adultos mayores de entre 65 a 69 años, y hasta dos quintos de los mayores de 80, relatan al menos una caída en el último año. El 80% de las caídas se producen en el hogar y el 20% restante fuera de él; la gran mayoría de ellas no son reportadas. Un 30% son consideradas como inexplicables por el paciente y observador.

En EE.UU. los accidentes constituyen la séptima causa de muerte en ancianos, y el 50% de las muertes están relacionadas de alguna forma u otra con caídas. El gasto que se produce por este concepto en el sistema de salud de dicho país es de 12.600 millones de dólares al año. Se sabe, por ejemplo, que en la década de los 90 en

el estado de Washington el 5% de los gastos totales de los hospitales correspondió a lesiones secundarias a caídas en adultos mayores que requirieron manejo intrahospitalario; quienes se institucionalizaron estuvieron una media de ocho días en estos centros asistenciales.

En Chile los accidentes y traumatismos ocupan el sexto lugar como causa de muerte en el adulto mayor, según informe del Ministerio de Salud en 1993, y aproximadamente el 10% de las caídas conducen a fracturas, siendo las más frecuentes antebrazo, cadera y húmero.

**Dentro de los conceptos de importancia en torno a este tema es necesario señalar que la mayoría de las caídas en el adulto mayor traducen un síntoma de enfermedad o trastorno subyacente (incluyendo iatrogenia), por lo que no es apropiado atribuir la caída solamente a peligro ambiental o a la edad.**

Es sabido que las caídas son más frecuentes en personas con más años, ya que existen cambios propios del envejecimiento que predisponen a estos eventos y suelen anteceder a un período de declinación gradual de las funciones de la vida diaria y, en algunos casos, al desarrollo de estados confusionales agudos.

Las caídas pueden ocasionar fracturas, hemorragias internas, neumonía aspirativa, lesiones de tejidos blandos y pérdida de la funcionalidad e independencia, entre otros. Además del miedo a caerse de nuevo.

En el estudio SABE-OPS en Chile, realizado en una muestra representativa de adultos mayores (n = 1330) que viven en Santiago (no institucionalizados) se encontraron los siguientes datos:

Caídas en los seis meses previos **35,2%** (mujeres **39%**)  
Necesidad de atención médica por la caída **35,7%**  
Fractura de cadera por la caída **2%**  
Fractura de muñeca por la caída **4,4%**.

Cambios atribuidos al envejecimiento que predisponen a las caídas: El proceso de envejecimiento se asocia con varios cambios que predisponen a las caídas. Estos cambios se pueden clasificar en dos categorías: los responsables de la estabilidad postural y los que afectan la homeostasis de la presión arterial o que pueden producir mareos o síncope.

- Reducción del control muscular y aparición de rigidez músculo-esquelética (pérdida de neuronas dopaminérgicas de ganglios basales, pérdida de dendritas en células de BETZ de la corteza motora encargadas de la inervación de músculos proximales antigravitatorios del brazo, tronco, espalda y miembros inferiores).
- Aumento de inestabilidad y balanceo al andar.

- Cambios en la marcha.
- Alteración de reflejos posturales (laberínticos, tónicos del cuello, visuales de la retina, pérdida de la información propioceptiva desde articulaciones por degeneración progresiva de sus mecanorreceptores).
- Alteración de barorreceptores y reducción de flujo cerebral.
- Alteraciones - disminución auditivas.
- Alteraciones visuales con disminución de la agudeza visual, sobre todo nocturnas.
- Alteraciones neuroendocrinas, como disminución de renina, aldosterona, que alteran el manejo del sodio y volumen intravascular (fragilidad y mayor frecuencia de deshidratación frente a enfermedades).

Etiología: Las caídas en el anciano suelen ser de etiología multifactorial, asociando factores ambientales, patologías y/o medicamentos.

#### **Factores predisponentes:**

A) Peligros ambientales: Suelos resbaladizos, camas altas, escaleras sin barandillas, escalones altos y estrechos, iluminación deficiente, muebles u objetos mal ubicados (obstáculos para el desplazamiento seguro), ropa y calzado inapropiados.

B) Enfermedades: El adulto mayor puede presentar en promedio 3 a 4 enfermedades coexistentes, tales como osteoporosis, osteomalacia, osteoartritis de rodilla, de cadera, espondiloartrosis, alteraciones del pie, amiotrofias. Otras alteraciones osteoarticulares, alteraciones neuromusculares (parkinsonismo, polineuropatías) y alteraciones de los órganos de los sentidos, alteraciones que afectan la presión arterial, cardiovasculares, neuroendocrinas, demencias.

C) Fármacos (posible iatrogenia): Hipotensores (recordar que existe menor compensación cronótrópica del corazón por disminución de sensibilidad de barorreceptores), Beta bloqueadores, Diuréticos, Hipoglicemiantes, Hipnóticos, Antidepresivos, Neurolépticos, Alcohol, otros.

Factores de riesgo para caídas recurrentes no sincopales: Dificultad para levantarse de una silla, incapacidad para caminar a paso rápido en tándem (sobre una línea), reducción de agudeza visual, ciertas enfermedades crónicas, como síndrome de Parkinson y osteoartritis, múltiples caídas durante el año anterior; otras que aparecen como menos importantes son las alteraciones cognitivas y estado depresivo y síndrome post caída (susto).

#### **Factores etiológicos determinantes:**

**Causas cardiovasculares:** Generalmente provocan síncope o mareos: Arritmias, bloqueos, enfermedad del nodo, taquicardia supraventricular o ventricular, fibrilación auricular, alteraciones de la presión arterial, ortostatismo, hipotensión esencial, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica, mixoma auricular, embolia pulmonar, infarto del miocardio, disfunción de marcapasos, hipersensibilidad del seno carotídeo.

**Causas neurológicas:** AVE, TIA, drop attack, epilepsia u otras convulsiones, trastornos laberínticos (isquémicos, infecciosos, traumáticos), secuelas de AVE u otros con trastornos de la marcha, Parkinson, hidrocefalo normotensivo, miopatías, mielopatías, alteraciones cognitivas, cuadros confusionales.

**Causas diversas:** Hipoglicemia, anemia, infecciones, intoxicaciones, alteraciones endocrinas (tiroides), etc.

Dentro de los factores de riesgo que han podido ser identificados como significativos destacan en la literatura internacional:

Sexo femenino

Edad (> de 75 años)

Historia de caídas previas

Debilidad de extremidades inferiores – alteración de la marcha

Problemas de equilibrio

Artritis u osteoartritis

Uso de drogas psicotrópicas – sedantes.

#### **Consecuencias de las caídas en el adulto mayor:**

– 80% son lesiones leves o no existen

– 1% presentan fractura de fémur y luego, en orden de frecuencia, fracturas de antebrazo, húmero y pelvis. A mayor edad más riesgo de caídas y, al menos, 20 veces más de fracturas costales, traumatismo encefalocraneano, hematoma subdural crónico.

– pero es muy frecuente el **síndrome post caída** o miedo a volver a caer que incapacita al anciano.

#### **Evaluación del paciente caído**

##### **Anamnesis**

Debe consignar por lo menos: Enfermedades previas, Uso de medicamentos (incluyendo automedicación y de uso oftálmico), Descripción detallada de la caída, inicio, pérdida o no de conciencia, etc., complementada por observaciones de familiares tanto del estado previo como de cambios recientes que puedan orientar al mecanismo de la caída. Factores ambientales contribuyentes (causas externas: en el hogar, etc.).

### Examen físico

Debe ser completo y cuidadoso, destacando:

PA y pulso con paciente en decúbito luego de reposo de 5 minutos, si la PA se toma 3 minutos después, al ponerse de pie, y hay descenso de presión sistólica mayor a 20 mmHg = existe **ortostatismo**. Si no hay cambio en frecuencia cardíaca puede sospecharse **alteración de barorreceptor**.

Corazón: detección de soplos, Enf. Aórtica; Infarto Miocárdico, Miocardiopatía Hipertrófica.

Masaje de seno carotídeo sólo bajo estricta vigilancia y en aquellos pacientes sin enfermedad cerebrovascular ni anomalías de conducción CV. Se define como **Síndrome del Seno enfermo** si se verifica asistolia o pausa sinusal mayor a 3 segundos o una caída de presión sistólica superior a 50 mmHg.

Signos de anemia

Examen neurológico cuidadoso.

Marcha y equilibrio; es útil observar la **capacidad y forma de levantarse desde una silla** (con brazos cruzados por delante si es posible) y caminar 6 metros, giro de 180 hacia ambos lados y luego probar Romberg. La dificultad para levantarse sugiere disminución de fuerzas, y la dificultad para el resto, incompetencia postural y predisposición para caídas.

### Exámenes de laboratorio

Deben estar enfocados a patologías sospechadas. Sin embargo, dada la alta frecuencia de presentación atípica de enfermedades en ancianos, se recomienda siempre realizar Hto, Recuento de blancos, BUN, Electrolitos, creatinina, glicemia, niveles de fármacos (digoxina, litio) que requieran control y, por supuesto, un **Electrocardiograma**. Si existen síntomas sugerentes de enfermedad coronaria o Electrocardiograma alterado, medir enzimas cardíacas. El **Holter** o monitorización continua se utiliza en aquellas caídas o síncope en que se sospeche arritmia, pero es de difícil interpretación por el alto número de arritmias asintomáticas en el adulto mayor.

**Electroencefalograma y tomografía axial (TAC)** computada de cerebro son de escaso valor a menos que existan alteraciones focales al examen físico, se soliciten en relación a la clínica en busca de un tumor o lesión cerebral que se manifieste como Epilepsia tardía u otro síntoma neurológico focal que es causa de las caídas.

**Ecocardiograma:** En pacientes con soplo para evaluar su importancia hemodinámica o diagnosticar Miocardiopatía Hipertrófica (tan frecuente en adulto mayor y que no se toma en cuenta).

**Audiometría y VIII:** En pacientes sólo con vértigo asociado a caída.

**Radiografía de columna cervical:** Útil en pacientes con alteraciones de la marcha, espasticidad de miembros inferiores e hiperreflexia que sugieren espondilosis cervical o estrechez de canal raquídeo.

Radiografías de las zonas dolorosas osteoarticulares que trastornan la marcha (evaluación ortopédica o reumatológica).

**Pronóstico:** Depende de las consecuencias físicas, de la capacidad funcional previa y si la caída se produce en una persona aislada socialmente. Un tercio de las personas con estas características fallecen en un año.

**Tratamiento:** Hay que establecer un diagnóstico que identifique los factores predisponentes (internos y externos). Se debe actuar tanto sobre la enfermedad como sobre el medio ambiente. Se deberá entrenar al paciente y ver la posibilidad de utilizar aparatos auxiliares si existe trastorno en la marcha. El apoyo kinésico también ayudará a reducir los temores a las caídas.

Se recomienda entregar buenas condiciones visuales, luz adecuada, tratamiento de patologías oftalmológicas. Utilización de audífonos si es necesario y extracción de cerumen. Evitar el uso de drogas tóxicas para el sistema vestibular, polifarmacia y de drogas que actúen a nivel de SNC. Uso de calzado adecuado. Realización de ejercicio programado para equilibrio y reeducación de la marcha en situaciones viciosas. Manejo de enfermedades de base. Consideración cuidadosa del uso de antidepresivos, ya que estos fármacos pueden aumentar el riesgo en 1,2 a 2 veces en aquellos adultos mayores que han tenido una caída.

## 5.3 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS EN OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

### 5.3.1 Introducción

Para cada una de las opciones terapéuticas, y siempre que la evidencia lo permita, se resumirá la información en términos de los beneficios aportados por el tratamiento específico en cuanto al incremento de la DMO y la reducción en la tasa o el número de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales.

Una nota de precaución general se debe tener para la lectura y análisis de la información que se entrega en las siguientes páginas. Las poblaciones estudiadas (edades, años de menopausia, comorbilidad, etc.) así como las

metodologías empleadas en los estudios individuales, hacen difícil el establecer comparaciones directas entre distintos tipos de fármacos.

Varias intervenciones farmacológicas muestran efectividad tanto en el aumento de la masa ósea como en la prevención de fracturas, especialmente en los grupos de alto riesgo; no hay suficiente evidencia de los resultados en la práctica clínica de rutina y por esto el médico clínico debe poner especial atención en el control y evaluación de cada terapia en su paciente individual.

### 5.3.2 Estrógenos

Por décadas la terapia hormonal fue prescrita en mujeres perimenopáusicas como agente antirreabsortivo sin disponer de evidencias respecto a su eficacia en prevenir fracturas atribuibles a osteoporosis; lo mismo podemos decir de diferentes estudios con diferentes terapias estrogénicas a dosis bajas con o sin progestinas. Hasta la comunicación de los resultados del estudio WHI<sup>20, 21</sup> sólo el ensayo clínico HERS había evaluado el efecto de la terapia hormonal en la incidencia de fracturas atribuibles a osteoporosis.<sup>22</sup> Éste incluyó 2.763 mujeres seleccionadas por antecedentes de cardiopatía coronaria y seguidas por tres años. Posteriormente algunas de ellas continuaron en un estudio de cohortes conocido como HERS II por otros seis años.<sup>23</sup> Aunque el HERS no tuvo demasiados casos de suspensión de tratamiento, la edad avanzada y la comorbilidad de sus participantes redujeron el tamaño muestral por mortalidad, restándoles precisión a los resultados.

Hasta el año 2002 se habían comunicado tres ensayos clínicos de buena calidad y dos metaanálisis que evaluaban el efecto de terapia hormonal en la densidad ósea,<sup>24-28</sup> un metaanálisis referente a fracturas no vertebrales,<sup>29</sup> un estudio de cohortes para fracturas vertebrales<sup>30</sup> y cinco para fracturas de fémur proximal.<sup>31-34</sup> La mayor parte de estos estudios, por razones inherentes a su diseño, no representaron una evidencia de óptima calidad.

El ensayo clínico WHI fue diseñado para evaluar el efecto de TH en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en mujeres predominantemente sanas y se consideró entre los desenlaces la incidencia de fracturas atribuibles a osteoporosis, aunque ésta no representó un criterio de inclusión. Por ello la incidencia de fracturas vertebrales en la rama terapia hormonal combinada continua y en la rama de terapia estrogénica fue sólo 123 y 82 casos por 100.000/año, respectivamente. La incidencia de fracturas de fémur proximal en las ramas terapia hormonal y terapia estrogénica fueron 117 y 81 casos por 100.000/año, respectivamente. Finalmente, la incidencia de otras fracturas distintas a las vertebrales y de fémur proximal fue de 1.347 casos por 100.000/año.<sup>20, 21</sup> Si bien el estudio

WHI perdió casi el 50 % de su muestra por suspensión de tratamiento, con la consiguiente pérdida de precisión en sus resultados, fue la primera evidencia tipo I de la eficacia de la terapia hormonal en prevenir fracturas atribuibles a osteoporosis.

**Fracturas vertebrales:** En 1995 Maxim, en un estudio de cohortes,<sup>25</sup> comunicó que el uso de terapia hormonal se asociaba con una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales incidentes de 40% (RR 0,6, IC 95% 0,36-0,99). Posteriormente Hulley, en los estudios HERS y HERS II<sup>16-17</sup> no encontró efectos significativos de terapia hormonal (RR 0,74, IC 95% 0,37-1,48; RR 1,1, IC 95% 0,49-2,5). En el estudio WHI el uso de terapia hormonal combinada continua se asoció con una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales incidentes de 34% (RR 0,66, IC 95% 0,44-0,98) y el NNT fue 333. El uso de terapia estrogénica redujo el riesgo de fracturas vertebrales en 38% (RR 0,62, IC 95% 0,42-0,93) y el NNT 222.<sup>20, 21</sup>

**Fracturas de fémur proximal:** En el estudio WHI el uso de terapia hormonal combinada continua se asoció con una reducción en el riesgo de fracturas de cadera incidentes de 34% (RR 0,66, IC 95% 0,45-0,98), y el NNT fue 400. El uso de terapia estrogénica se asoció a una reducción del riesgo de fracturas de cadera de 39% (RR 0,61, IC 95% 0,42-0,93) y el NNT 218.

**Otras fracturas:** Torgerson y colaboradores comunicaron en un metaanálisis<sup>25</sup> que terapia hormonal reducía el riesgo de fracturas no vertebrales incidentes en 27% (RR 0,73, IC 95% 0,56-0,94). Un efecto protector de la terapia hormonal en fractura de radio distal fue comunicado en dos estudios de cohortes (RR 0,39, IC 95 % 0,24-0,64; RR 0,44, IC 95% 0,23-0,84),<sup>30, 31</sup> sin embargo, los estudios HERS y HERS II no confirmaron estos hallazgos. El estudio WHI consideró el efecto de la terapia hormonal combinada continua en otras fracturas atribuibles a osteoporosis (excluyendo vertebrales y de fémur proximal), encontrando una reducción de riesgo de 23% (RR 0,77, IC 95% 0,69-0,86) y NNT 53,9.

**Aumento en la densidad ósea:** Existe abundante evidencia que confirma que la terapia hormonal aumenta la densidad ósea, y se encuentra condensada en la conferencia de consenso de Bethesda el año 2000.<sup>22</sup> El aumento en la densidad ósea observado fue 6,98% para columna vertebral (5,53-8,43%), 4,07% en cuello femoral (3,3-4,84) y 4,53% en radio distal (3,68-5,36%). Posteriormente un metaanálisis de 57 estudios señaló que la terapia hormonal aumentaba la densidad ósea en relación al control, al cabo de dos años, 6,76% en columna lumbar, 4,53% en radio distal y 4,12% en cuello femoral.<sup>23</sup>

**LOS RESULTADOS EN CUANTO A RIESGO DE FRACTURAS SON LOS SIGUIENTES:**

Sitio	HR (IC 95% nominal)	E+P Riesgo absoluto/ 10.000 personas/año	Placebo Riesgo absoluto/ 10.000 personas/año
Cadera	<b>0,67</b> (0,47 - 0,96)	11	16
Muñeca/ antebrazo distal	<b>0,71</b> (0,59 - 0,85)	44	62
Vertebral (clínica)	<b>0,65</b> (0,46 - 0,92)	11	17
Fracturas totales	<b>0,76</b> 152 (0,69 - 0,83)		199

Otros efectos: No existe ninguna duda respecto a los beneficios de la terapia hormonal en aliviar los síntomas del climaterio. Aunque metaanálisis de estudios observacionales le asignaban algún efecto favorable en prevención primaria de eventos coronarios,<sup>30</sup> el estudio HERS no encontró efectos significativos en prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas mayores.<sup>22, 23</sup> El estudio WHI comunicó que el uso de terapia hormonal combinada continua producía un 29% de exceso de eventos coronarios, lo que no se observó en la rama de la terapia estrogénica.<sup>20, 21</sup> Los metaanálisis de estudios observacionales y las dos ramas del WHI comunicaron un exceso de eventos cerebrovasculares con terapia hormonal.<sup>20, 21, 35</sup> Aún mayor fue el incremento en el riesgo de eventos venosos tromboembólicos, a lo que hace excepción la rama de terapia estrogénica del estudio WHI.<sup>21</sup> Finalmente, la mayoría de los estudios observacionales y metaanálisis le asignan a la terapia hormonal un aumento en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama invasor.<sup>35</sup> En el estudio WHI el uso de terapia hormonal combinada continua se asoció con un aumento en la incidencia de cáncer de mama invasor de 26%, lo que no ocurrió con terapia estrogénica. El análisis de tendencia señala que el aumento en la incidencia de cáncer de mama es significativo a partir de los cinco años de uso.<sup>20, 21</sup>

### 5.3.3 Bifosfonatos

La osteoporosis es producida en parte por el predominio de la reabsorción ósea por sobre la formación. Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea con mínimos efectos colaterales, por lo que se usan ampliamente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

De los diferentes bifosfonatos, dos son los más usados en la actualidad en Chile: alendronato y risedronato, aunque desde hace poco está disponible en nuestro país el Ibandronato. Diversos ensayos clínicos han demostrado la superioridad del alendronato sobre el placebo en cuanto a DMO y prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales.

#### ALENDRONATO

Entre las investigaciones más relevantes en esta área está el estudio FIT.

En él se estudiaron mujeres de entre 55 y 81 años que tenían baja DMO en cuello femoral y fueron incorporadas a dos estudios diferentes según la existencia previa o no de fracturas vertebrales. En el primero<sup>36</sup> se siguió por 36 meses a 2.027 mujeres con a lo menos una fractura vertebral previa que habían sido aleatorizadas a recibir placebo (1.005) o alendronato (1.022). La dosis inicial de alendronato fue de 5 mg y, manteniendo el doble ciego, se aumentó a 10 mg a partir de los 24 meses.

De acuerdo a morfometría, la frecuencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 8% en las mujeres tratadas con alendronato vs 15% entre las que recibieron placebo (RR 0,53 IC 95% 0,41-0,68). En cuanto a fracturas clínicamente evidentes, éstas fueron de 2,3% en el grupo con alendronato y 5,0% en el placebo (RR 0,45 [0,27-0,72]). El riesgo de cualquier tipo de fractura (fue un resultado secundario) fue menor en el grupo con alendronato que con placebo (13,6% vs 18,2%; RR 0,72 [0,58-0,90]). El RR de fracturas de cadera y de muñeca para el grupo con alendronato versus placebo fue 0,49 (0,23-0,99) y 0,52 (0,31-0,87).

Considerando, además, que los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, ello representó un fuerte respaldo al uso de esta opción terapéutica.

La otra parte del estudio FIT fue la evaluación de la terapia en mujeres con DMO baja, pero que no habían tenido fracturas vertebrales.<sup>37</sup> En este estudio, 4.432 mujeres entre 54 y 81 años con baja DMO y sin fracturas vertebrales previas fueron aleatorizadas a recibir alendronato (5 mg por 24 meses y luego 10 mg/día) o placebo y fueron seguidas en promedio por 4,2 años. Todas las que ingerían menos de 1.000 mg de calcio recibieron un suplemento de 500 mg de calcio y 250 mg de colecalciferol.

Las tratadas con alendronato tuvieron un aumento de la DMO y redujeron la frecuencia de fracturas de 312 en el grupo placebo a 272 en las tratadas, lo que representa una reducción del 14%, con un RR de 0,86 (IC 95% 0,73-1,01), lo que, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. El efecto sí fue estadísticamente significativo en un subgrupo de mujeres que al inicio tenían osteoporosis del cuello femoral. En ellas el alendronato redujo las fracturas

clínicas en 36% (RR 0,64; IC 95%, 0,50-0,82); la diferencia entre el tratamiento y el control fue de 6,5%. Este estudio demostró que el tratar durante cuatro años reducía el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis, pero no en las con osteopenia.

Algunos estudios han demostrado la utilidad del alendronato en la prevención de la osteoporosis. Así, el uso de 5, 10 y 20 mg/día de alendronato en mujeres que tenían una menopausia de entre seis y 36 meses, aumentó la DMO entre 1% a 4%, mientras que las que recibían placebo redujeron la DMO entre 2% y 4% (columna y cadera).<sup>38</sup> Otro estudio similar en el que se usaron 5 mg/día de alendronato en mujeres menores de 60 años durante dos años, detectó un aumento de la DMO de 3,5% en columna y de 1,9% en cadera.<sup>39</sup>

Una publicación reciente combina los resultados de varios ensayos clínicos en una revisión sistemática y meta-análisis de los efectos del alendronato sobre la densidad de masa ósea y las fracturas en mujeres posmenopáusicas.<sup>40</sup>

Para este estudio se realizó una búsqueda sistemática de todos los ensayos clínicos sobre alendronato, se revisaron las referencias relevantes de esos artículos y además las publicaciones de resultados de congresos médicos relevantes.

En el metaanálisis se incluyeron 11 estudios en los que se aleatorizaron mujeres a recibir alendronato o placebo y en los cuales se midió la DMO por lo menos durante un año. Para cada estudio la extracción de la información fue realizada en forma independiente por tres evaluadores que revisaron la metodología y su calidad.

La estimación combinada del RR para fracturas vertebrales en pacientes que recibieron 5 mg o más de alendronato fue de 0,52 (IC 95%: 0,43 a 0,65). El RR para fracturas no vertebrales en pacientes que tomaron 10 mg o más de alendronato fue de 0,51 (IC 95%: 0,38 a 0,69), lo que implica un efecto mayor que con la dosis de 5 mg.

Se observó una reducción similar del RR para los diferentes tipos de fracturas no vertebrales; en particular, la reducción de RR para fracturas que se conocen tradicionalmente como osteoporóticas, tales como la de cadera y antebrazo, fueron muy similares a las reducciones de RR para fracturas no osteoporóticas.

Los resultados de diferentes estudios individuales fueron similares entre sí, lo que se refleja en un valor de *p* para la evaluación de heterogeneidad de 0,99 para las fracturas vertebrales y 0,88 para las fracturas no vertebrales.

El alendronato produjo efectos positivos en cuanto al cambio en la DMO, con un aumento que dependía de la dosis y del tiempo. Después de tres años de tratamiento con 10 mg de alendronato o más, la estimación combinada de la diferencia en el porcentaje de cambio entre el alendronato y placebo fue de:

- a) columna lumbar: 7,48% (IC 95%: 6,12 a 8,85) a los 2 o 3 años,
- b) cadera: 5,60% (IC 95%: 4,80 a 6,39) a los 3 o 4 años,
- c) antebrazo total: 2,08% (IC 95%: 1,53 a 2,63) a los 2 a 4 años, y
- d) cuerpo entero: 2,73% (IC 95%: 2,27 a 3,20) a los 3 años.

En cuanto a los eventos adversos, el riesgo relativo del RR de discontinuar la terapia debido a eventos adversos para los que usaron 5 mg o más del alendronato, fue de 1,15 (IC 95% 0,93 a 1,42). Por otro lado, el RR combinado de suspender el medicamento debido a eventos adversos gastrointestinales para 5 mg o más, fue de 1,03 (IC 95% 0,81 a 1,3, *p* = 0,83); el RR combinado de eventos adversos gastrointestinales en quienes continuaban con el medicamento fue de 1,03 (IC 95% 0,98 a 1,07, *p* = 0,23).

Los resultados anteriores permiten concluir que el alendronato aumenta la DMO, tanto en mujeres posmenopáusicas como aquellas que tienen osteoporosis establecida, reduciendo además la tasa de fracturas vertebrales a los dos o tres años de tratamiento.

Las reducciones en el número de fracturas no vertebrales son evidentes en las mujeres posmenopáusicas que no tienen fracturas prevalentes y tienen niveles de densidad de masa ósea en el rango de osteoporosis de acuerdo a la definición de la OMS.

El impacto sobre las fracturas parece consistente a través de todos los tipos de fracturas, lo que establece una cierta duda en la tradicional distinción que se hace entre fracturas osteoporóticas y no osteoporóticas.

Eventos adversos: Diferentes ensayos clínicos de mujeres que tomaban alendronato en forma diaria o semanal han demostrado que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales es similar al placebo.<sup>41, 42</sup>

Sin embargo, se debe considerar que en la mayoría de los estudios con alendronato se excluían las pacientes con molestias digestivas y, por tanto, de mayor riesgo de tener EA gastrointestinales. Por ello es probable que este tipo de eventos adversos pudiera ser más frecuente en el uso común del medicamento y por ello se recomiendan cuidados tales como el evitar su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa, suspenderlo en quienes tengan síntomas de esofagitis, tomarlo con el estómago vacío y un vaso grande de agua, con la paciente sentada o de pie, manteniéndose de esa forma y sin ingerir alimentos por a lo menos 30 minutos. Todo lo anterior minimiza el riesgo de reflujo y mejora la absorción del medicamento.

#### RISEDRONATO

El risedronato es un bifosfonato de tercera generación. Una revisión sistemática reciente evaluó el efecto sobre DMO y fracturas del risedronato en mujeres menopáusicas.<sup>43</sup>

Se realizó una búsqueda de la bibliografía entre el año 1966 y finales del año 2000 y se chequearon también todas las referencias de los artículos relevantes, así como las publicaciones originadas en congresos de la especialidad. Se incluyeron en total ocho estudios aleatorizados que eran controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas que recibieron risedronato o placebo con un seguimiento de a lo menos un año y en los cuales existían datos suficientes sobre DMO y tasa de fracturas. Para cada uno de los estudios individuales dos evaluadores independientes chequearon la metodología y recogieron los datos.

Una limitación importante de los estudios fue una pérdida de seguimiento superior a un 20% en la mayoría de los estudios y de un 35% en los estudios más grandes. Sin embargo, la magnitud del efecto del tratamiento no estuvo relacionada a la pérdida de seguimiento; por otro lado, en uno de los estudios más grandes se perdieron más pacientes de alto riesgo en el grupo control que en el grupo de tratamiento.

El risedronato produce un efecto positivo en el porcentaje de cambio de la DMO en la columna lumbar, antebrazo y cuello femoral, que en general fue mayor con la dosis de 5 mg diarios que con la administración cíclica de 2,5 mg.

La estimación combinada de la diferencia en el cambio de porcentaje en los que tomaron 5 mg vs placebo después de completar el tratamiento (1,5 a 3 años) fue de 4,54% (IC 95% 4,12 a 4,97) en el caso de la columna lumbar, y de 2,75% (IC 95% 2,32 a 3,17) en el cuello femoral.

El RR combinado para fracturas vertebrales en mujeres que recibieron 2,5 mg o más de risedronato fue de 0,64 (IC = 95% 0,54 a 0,77). El RR combinado para fracturas no vertebrales en pacientes que recibieron 2,5 mg o más de RISD fue de 0,73 (IC = 95% 0,61 a 0,87).

De acuerdo a estos resultados, el risedronato reduce sustancialmente el riesgo tanto de fracturas vertebrales como no vertebrales. Esta reducción de fracturas se acompaña de un aumento de la DMO en columna lumbar y cuello femoral, tanto en mujeres posmenopáusicas tempranas como aquellas que tienen una osteoporosis establecida.

**Fracturas:** Cinco ensayos clínicos evaluaron la eficacia del risedronato sobre fracturas vertebrales radiológicas (2.604 pacientes). El RR ponderado fue de 0,65 (IC 95% 0,54 a 0,77,  $p < 0,01$ ). Usando sólo la dosis de 5 mg, resultó en una reducción similar con RR de 0,62 (IC 95% 0,51 a 0,76) (RRR 35% a 38%).

Siete ensayos clínicos evaluaron el efecto sobre fracturas no vertebrales (12.958 pacientes). El RR combinado para estos estudios fue de 0,73 (IC 95% 0,61 a 0,87  $p < 0,01$ ). Si los resultados se restringen sólo a la dosis de 5 mg, el RR combinado fue de 0,68 (IC 95% 0,53 a 0,87),

consistente con una reducción de un 32% (RRR 27% a 32%)

**Eventos adversos:** Los eventos adversos no son muy importantes, y dentro de los más frecuentes están los gastrointestinales. Un estudio endoscópico realizado en mujeres que tomaban risedronato 5 mg/día o alendronato 10 mg/día por dos semanas, demostró menor frecuencia de úlceras gástricas en las tratadas con risedronato (4,1% vs 13,2% en las con alendronato).<sup>44</sup> Sin embargo, otro estudio similar no demostró diferencias entre los dos fármacos.<sup>45</sup>

El análisis combinado de nueve ensayos clínicos (10.068 pacientes) en que se comparaba risedronato con placebo por hasta tres años, no demostró diferencias en la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales en ambos grupos (29,8% vs 29,6%).<sup>46</sup>

#### IBANDRONATO

El ibandronato se probó clínicamente en mujeres posmenopáusicas, al comienzo en dosis diaria, y se consideró que 2,5 mg diarios eran la mejor dosificación para aumentar la densidad ósea.<sup>47, 48</sup>

Posteriormente se llevó a cabo el estudio The oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture in North America and Europe (BONE).<sup>49, 50</sup> Se trató de un estudio randomizado, doble ciego, placebo-control para investigar la eficacia y seguridad de la dosificación intermitente. Las pacientes recibieron o placebo o ibandronato oral 2,5 mg diarios o ibandronato 20 mg día por medio por 12 dosis cada tres meses. El objetivo primario era evaluar nuevas fracturas vertebrales a tres años. El resultado fue disminución significativa de nuevas fracturas vertebrales en ambos grupos de Ibandronato vs placebo.

Luego el estudio The Monthly Oral iBandronate In Ladies (MOBILE)<sup>51</sup> comparó la eficacia y seguridad de varias dosificaciones mensuales de ibandronato (50+50 mg, 100 mg y 150 mg) con dosis diaria (2,5 mg), fue un estudio randomizado, doble ciego, paralelo en mujeres de 55 a 80 años con a lo menos cinco años de menopausia, con T score L2-L4  $< -2.5$  y  $> -5$ .

El objetivo primario del estudio fue mostrar la equivalencia de la dosificación mensual con la dosificación diaria basados en la demostración de no inferioridad. Se midió a través de variación de DMO en columna lumbar.

1.609 pacientes se randomizaron a 2,5 mg diarios (402), a 50+50 mg mensuales (404), a 100 mg mensuales (402), a 150 mg mensuales (401); los análisis al año demostraron no inferioridad de todas las dosificaciones mensuales respecto de la diaria en el aumento de DMO de columna lumbar; esto se mantuvo a los dos años cuando

además aumentó la DMO de fémur proximal, especialmente para la dosificación de 150 mg mensuales. Comparando 100 mg y 150 mg con el régimen diario, se observó mayor aumento para cadera total ( $p < 0,0001$ ), cuello femoral ( $p < 0,029$ ) y trocánter ( $p < 0,0001$ ).

En todas las ramas se observó disminución significativa de marcadores de reabsorción a los tres meses, lo que se mantuvo durante todo el periodo del estudio.

El análisis a dos años confirmó la mayor eficacia del Ibandronato 150 mg mensuales comparado con Ibandronato 2,5 mg diarios. Se espera, por lo tanto, que la reducción del riesgo de fractura de 62% del ibandronato diario<sup>49</sup> sea incluso superado por ibandronato 150 mg mensuales.

Es conocida la importancia de la adherencia a largo plazo al tratamiento para lograr efectos terapéuticos adecuados. Las mujeres posmenopáusicas han mostrado preferencia de bifosfonatos semanales sobre los diarios, y encuestas realizadas en mujeres que toman bifosfonatos semanales han señalado la preferencia por un hipotético bifosfonato mensual en 67% de los casos.<sup>52</sup>

### 5.3.4 Calcitonina

Existen varios ensayos clínicos que han evaluado el uso de calcitonina de salmón inhalatoria en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y sus complicaciones, tanto en mujeres pre y posmenopáusicas,<sup>53-56</sup> sin embargo, como lo señala un excelente metaanálisis<sup>50</sup> sólo el estudio PROOF tiene las condiciones metodológicas para ser considerado como evidencia clase I.<sup>56</sup> Este estudio incluyó 1.251 mujeres posmenopáusicas aleatorizadas a placebo, 100, 200 y 400 U de calcitonina inhalatoria. Se trataba de voluntarias con densidad ósea inferior a t score -2, con fracturas vertebrales prevalentes y edad promedio similar a la del estudio HERS. Por lo anterior, la incidencia de fracturas vertebrales, de fémur proximal y radio distal llegó a ser 7.250, 589 y 3.935 casos por 100.000/año, respectivamente. Uno de los aspectos más negativos de este ensayo clínico fue la pérdida del 58,8% de las voluntarias asignadas a placebo y 34% de las asignadas a calcitonina, lo que afectó la significación estadística de los resultados y produjo diferencias postaleatorización.<sup>57</sup>

**Fracturas vertebrales:** El tratamiento con 200 UI de calcitonina de salmón inhalatoria redujo el riesgo de fracturas vertebrales incidentes en 33% (RR 0,67 IC 95% 0,47-0,97). El NNT fue 12,3.<sup>57</sup>

**Fracturas no vertebrales:** El tratamiento con 200 UI/día de calcitonina de salmón inhalatoria no redujo el riesgo de la incidencia de fractura de fémur proximal ni el de radio distal significativamente.<sup>57</sup>

**Aumento en la densidad ósea:** Una gran cantidad

de ensayos clínicos de metodología muy heterogénea evaluaron el efecto en la densidad ósea de la calcitonina, utilizando diversos esquemas terapéuticos y vías de administración. Estos datos fueron condensados en un excelente metaanálisis que concluyó que la hormona aumentaba significativamente la densidad en columna lumbar (3,74%,  $n = 2.260$ ). Sin embargo, el efecto no fue preciso en cuello femoral y radio distal.<sup>56</sup>

**Otros efectos:** Existen varios ensayos clínicos que sugieren que la calcitonina, por diferentes vías de administración, reduce el dolor en la etapa aguda de las fracturas vertebrales. El efecto se inició a los siete días de tratamiento y perduró por 28 días. Las dosis utilizadas fueron 100 UI/día por vía percutánea y 200 UI/día por inhalación. No hubo alivio al dolor en otros tipos de fracturas.<sup>58</sup>

La reacción adversa al tratamiento con calcitonina inhalatoria más frecuente fue la irritación nasal (30%), en tanto que su uso percutáneo se asoció con náusea y vómito (40%), crisis vasomotoras (35%) y enrojecimiento de la piel en el sitio de inyección (5%).<sup>56, 57</sup>

### 5.3.5 Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos (SERM)

El raloxifeno es el único SERM que ha sido aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. A diferencia de la TH, el efecto del raloxifeno en el tratamiento de la osteoporosis y sus complicaciones estaba sustentado por evidencia antes de su uso clínico. El propósito del ensayo clínico MORE fue determinar el efecto del raloxifeno en el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales incidentes. Para ello se evaluó a 6.828 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis definida con una densidad ósea inferior al t score - 2,5 y algunas de las cuales tenían fracturas vertebrales prevalentes. La edad de las voluntarias fue similar a la del estudio WHI, pero al ser seleccionadas por padecer osteoporosis, la incidencia de fracturas vertebrales se elevó a 2.455 casos por 100.000/año y la de fracturas de cadera, a 283 casos por 100.000/año. Es interesante considerar que en el MORE, a diferencia de lo observado en el WHI, la incidencia de fracturas vertebrales fue 8,6 veces mayor que la de fémur proximal. El estudio MORE se extendió por tres años y tuvo una pérdida de voluntarias de 23,7%.<sup>59</sup>

**Fracturas vertebrales:** El uso de 60 mg de raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales incidentes en 50% en mujeres sin fracturas prevalentes RR 0,5 (IC 95% 0,4-0,8) y en 30% en aquellas con fracturas previas (RR 0,7, IC 95% 0,6-0,9). El NNT en mujeres sin fracturas prevalentes fue 46 y 16 en aquellas con fracturas previas.<sup>58</sup>

**Fracturas no vertebrales:** El raloxifeno no tuvo efectos significativos en el riesgo de fracturas de fémur proximal RR 1,1 (IC 95% 0,6-1,9), radio distal RR 0,9 (IC 95% 0,6-1,1) y tobillo RR 0,6 (IC 95% 0,4-1,0).<sup>59</sup>

**Aumento en la densidad ósea:** En relación al placebo y luego de 36 meses de terapia con raloxifeno 60 mg/día, la densidad ósea aumentó 2,4% en columna lumbar y 2,1% en cuello femoral.<sup>59</sup>

**Otros efectos:** En diversos estudios el uso del raloxifeno se asoció con un aumento significativo en la frecuencia de crisis vasomotoras y de calambres en las piernas.<sup>59, 60</sup> Aunque el raloxifeno produce cambios favorables en el perfil lipídico, no se ha podido demostrar que afecte la incidencia de eventos coronarios RR 0,82 (IC 95% 0,56-1,22).<sup>61</sup>

En mujeres con riesgo cardiovascular elevado el raloxifeno redujo la incidencia de eventos cerebrovasculares en 62% RR 0,38 (IC 95% 0,15-0,94).<sup>55</sup> Al igual que con TH, el uso de raloxifeno se asoció con riesgo elevado de eventos venosos tromboembólicos RR 3,1 (IC 95% 1,5-6,2).<sup>59</sup>

Recientemente ha sido publicado el estudio RUTH,<sup>62</sup> estudio randomizado en 10.101 mujeres posmenopáusicas (edad promedio 67,5 años) con enfermedad coronaria o con múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria tratadas con raloxifeno 60 mg al día o con placebo, seguidas por un promedio de 5,6 años. No se encontró diferencia entre raloxifeno y placebo para el riesgo de eventos coronarios primarios (533 vs 533 eventos HR 0,95; 95% IC 0,84-1,07). No hubo diferencias significativas en la proporción de muertes por cualquier causa, pero el raloxifeno se asoció con un aumento en el riesgo de accidente vascular fatal (59 vs 39 eventos HR 1,49 95% CI 1,00-2,24; aumento del riesgo absoluto: 0,7 por 1.000 mujeres-años); se asoció también con aumento de riesgo de tromboembolismo (103 vs 71 eventos HR 1,44 95% CI 1,06-1,95; aumento del riesgo absoluto: 1,2 por 1.000 mujeres-años).

Finalmente, el uso de raloxifeno se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de mama invasor con receptores de estrógeno positivo, de sangrados vaginales y cáncer de endometrio.<sup>59, 61</sup> En el estudio RUTH<sup>62</sup> se vio reducción del riesgo de cáncer de mama invasor (40 vs 70 eventos HR 0,56, 95% CI 0,38-0,83, reducción del riesgo absoluto 1,2 cánceres invasores por 1.000 mujeres tratadas por un año).

### 5.3.6 Tibolona

La Tibolona es un esteroide sintético que se liga como tal, y a través de metabolitos, a receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos. Existe alguna evidencia que

aumenta la densidad ósea,<sup>63, 64</sup> pero no de que reduzca el riesgo de fracturas atribuibles a osteoporosis. Gallagher comunicó el efecto de varias dosis de Tibolona vs placebo en la densidad ósea de columna lumbar y cuello femoral en 656 mujeres seguidas por dos años. Lamentablemente no se mencionó la precisión de los resultados (IC 95%) y a pesar del seguimiento relativamente breve se perdió el 20,8% de la muestra.<sup>65</sup>

**Aumento en la densidad ósea:** Mientras el uso del placebo se asoció a una disminución en la densidad ósea en columna lumbar de 2,3%, el uso de Tibolona en dosis de 2,5 mg produjo un aumento de 2,6% respecto al basal. La densidad ósea en cadera total aumentó más de 2% con Tibolona 2,5 mg, en tanto que con placebo se redujo 1,5%.<sup>65</sup>

**Otros efectos:** La Tibolona reduce los síntomas de menopausia, no parece afectar endometrio ni produce mastodinia; sin embargo, sus efectos definitivos en útero, mama y enfermedad cardiovascular no se conocen plenamente.<sup>66-68</sup>

### 5.3.7 Metabolitos de vitamina D

Un metaanálisis que incluyó ocho ensayos clínicos con un total de 1.130 pacientes, evaluó el efecto de vitamina D sobre las fracturas vertebrales. En la mayoría de los estudios se usó vitamina D hidroxilada (1-alfa o 1,25). La estimación combinada del efecto determinó una reducción del 37% en el RR de fracturas vertebrales (RR = 0,63 (IC 95% 0,45 a 0,88, p > 0,01).<sup>69</sup>

En este último estudio se hizo una estimación del NNT para fracturas vertebrales, tanto para cinco años como para el resto de la vida.

Resultado fracturas vertebrales	Riesgo de fractura en población NO tratada	Riesgo en población tratada	RR con tratamiento	NNT 1/RAR
A 5 años	7,1%	4,5%	0,63	38
Para toda la vida	9,6%	6,0%	0,45-0,88	28

Otros seis estudios con un total de 6.187 pacientes evaluaron el efecto de vitamina D sobre fracturas no vertebrales. La estimación combinada del efecto fue de 0,77 (IC 95% 0,57 a 1,04, p = 0,09), lo que sugiere una RRR de un 23%. Se debe notar en este caso que la estimación del intervalo de confianza para el RR incluye uno, lo que pudiera implicar una reducción no significativa.

En cuanto a la DMO, el efecto de la vitamina D parece ser pequeño, siendo más marcado a nivel de la columna lumbar, donde la combinación de cuatro estudios muestra una diferencia promedio ponderada de 0,86 (IC 95% 0,17 a 1,54,  $p = 0,01$ ). A nivel de cuello femoral hay cinco estudios que muestran promedio de reducción de 0,98 (IC 95% 0,10 a 1,85,  $p = 0,03$ ).

### 5.3.8 Tiazidas

El uso prolongado de diuréticos tiazídicos se ha asociado con mayor densidad ósea y menor riesgo de fractura.<sup>70</sup>

Algunos ensayos randomizados han mostrado efectos benéficos en la densidad ósea (alrededor de 1% de ganancia en periodo de dos años) en mujeres añosas sanas<sup>71,72</sup> y por este motivo puede tener un rol como coadyuvante en la prevención.

Las tiazidas tienen un rol fundamental en el tratamiento de la hipercalcemia idiopática, patología relativamente frecuente, y que cuando no se diagnostica puede agravar la osteoporosis u osteopenia posmenopáusicas.

### 5.3.9 Hormona paratiroidea

Desde hace algunas décadas que se conocía el efecto anabólico en el hueso de la PTH utilizada en forma intermitente.<sup>73</sup> Actualmente está aprobado el uso subcutáneo del fragmento 1-34 de rPTH para el tratamiento de la osteoporosis y sus complicaciones, al disiparse las dudas respecto a tumorigénesis en el hueso.

La mayor parte de la evidencia del efecto clínico del fragmento 1-34 depende de un ensayo clínico cooperativo comunicado por Neer y colaboradores.<sup>74</sup> Se incluyeron 1.637 mujeres cuya menopausia había ocurrido por lo menos cinco años antes del tamizaje, con una fractura vertebral prevalente no traumática y densidad ósea inferior al t score -1 o bien más de una fractura sin requisitos de densidad ósea. Las voluntarias fueron aleatorizadas a placebo, 20 y 40 µg/día subcutáneo de rPTH 1-34. El estudio se extendió por 24 meses y la incidencia de fracturas vertebrales, de fémur proximal y radio distal fue 3.559, 275 y 916 casos por 100.000/año, respectivamente. Lamentablemente no es posible estimar los NNT del estudio, porque los autores no comunicaron la cantidad de voluntarias agrupadas según el número y características de las fracturas prevalentes. Aunque el número promedio de fracturas prevalentes fue el mismo en el grupo placebo, 20 y 40 µg de 1-34 rPTH, habría sido mejor manejar la fractura prevalente como variable politómica (proporción de individuos con una o más de una fractura prevalente).

Fracturas vertebrales: El uso diario de 20 µg de 1-34

rPTH en mujeres con una o más fracturas prevalentes se asoció a un reducción del riesgo de fracturas vertebrales incidentes de 65% RR 0,35 (IC 95% 0,22-0,55). El uso de 40 µg en el mismo grupo de voluntarias se asoció a una reducción de riesgo de 69% RR 0,31 (IC 95% 0,19-0,5). Si consideramos el efecto de 1-34 rPTH en voluntarias con más de una fractura prevalente moderada a severa, el riesgo de fracturas incidentes se reduce en 90% con 20 µg RR 0,1 (IC 95% 0,04-0,27) y en 78% con 40 µg RR 0,22 (IC 95% 0,11-0,45).<sup>74</sup>

Fracturas no vertebrales: El uso diario de 20 µg de 1-34 rPTH en mujeres con una o más fracturas prevalentes se asoció a un reducción del riesgo de fracturas no vertebrales incidentes de 53% RR 0,47 (IC 95% 0,25-0,88). El uso de 40 µg en el mismo grupo de voluntarias se asoció a una reducción de riesgo de 54% RR 0,46 (IC 95% 0,25-0,86).<sup>74</sup>

Aumento en la densidad ósea: La muestra seleccionada tenía una densidad ósea basal promedio equivalente al t score -2,6 y no había diferencias entre los grupos de tratamiento. Durante los dos años del estudio la densidad ósea en columna lumbar aumentó 1,1 % en el grupo placebo, que recibía como tratamiento estándar calcio y vitamina D. En el grupo con 20 µg/día de 1-34 rPTH el incremento fue 9,7% y con 40 µg 13,7%. La densidad ósea en cuello femoral se redujo 0,7 % con placebo y aumentó 2,8 y 5,1% con 20 y 40 µg, respectivamente.<sup>74</sup>

Otros efectos: Durante el período de seguimiento no se observaron casos de osteosarcoma y la frecuencia de cáncer fue mayor en el grupo placebo. La proporción de voluntarias que suspendió el estudio por efectos adversos fue la misma en el grupo placebo y con 20 µg; sin embargo, con 40 µg la proporción se duplicó (6 vs 11%). Los efectos adversos que motivaron la suspensión fueron cefalea y náusea. El 28% de las voluntarias con 40 µg/día de 1-34 rPTH desarrollaron hipercalcemia luego de la inyección versus 2% del grupo placebo y 11% del grupo 20 µg. La mayor parte de las veces la calcemia no superó 11,2 mg/dl con 20 µg y 11,8 mg/dl con 40 µg. Nueve voluntarias del grupo con 40 µg debieron ser suspendidas del estudio por hipercalcemia persistente. Aunque el nivel de 1-25 OHD3 aumentó significativamente en las mujeres tratadas con 1-34 rPTH, no se observó mayor proporción de hipercalcemia.<sup>74</sup>

#### REFERENCIAS

1. National Institutes of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001; 285:785-795.
2. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al. Calcium-enriched foods and bone-mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Invest 1997; 99:1287-94.

3. Jonhston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
4. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Am J Med* 1995; 98:331-35.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-76.
6. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-42.
7. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, et al. Calcium intake and fracture risks: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997; 145:926-34.
8. Owusu W, Willett WC, Feskanich D, et al. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 1997; 127:1782-7.
9. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-59.
10. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, et al. Effects of calcium supplements on density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete femoral bone mineral elderly patients. *Osteoporos Int* 1994; 4:245-52.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257-64.
12. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fractures but not with mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1201-08.
13. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of vitamin K2 on osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2004; 10:2557-76.
14. Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:47-54.
15. Cummings SR, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-773.
16. Coupland C, Wood D, Cooper C. Physical inactivity is an independent risk factor for hip fracture in the elderly. *J Epidem Community Health* 1993; 47(6):441-443.
17. Forsen L, et al. Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994; 9(11):1671-1678.
18. Espallargues M, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteopor Int* 2001; 12:811-822.
19. Bonaiuti D, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 2 (Art. N°:CD000333.DOI:10.1002/14651858.CD000333).
20. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *The Women's Health Initiative randomized trial. JAMA* 2003; 290:1729-38.
22. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
23. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:58-66.
24. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; 2:1151-54.
25. The Writing Group for the PEPI Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276:1389-96.
26. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal on estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1:459-61.
27. Cranney A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. In: Abstracts of the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy Program; March 27-29, 2000; Bethesda, Md.
28. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruck N, Robinson V, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23:529-39.
29. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-7.
30. Maxim P, Ettinger B, Spinalny GM. Fractures protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteopor Int* 1995; 5:23-9.
31. Cauley JA, Seeley DG, Esrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women: Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *Ann Int Med* 1995; 122:9-16.
32. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317:1169-74.
33. Grondstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fractures in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999; 10:476-80.
34. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference and risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 1999; 149:933-1001.
35. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsh S, Allan JA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *Scientific Review JAMA* 2002; 288:872-880.
36. Fracture Intervention Trial Research Group. Black DM, Cummings SR; Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
37. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 (30); 280: 2077-82.
38. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women with osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:253.
39. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338:485.
40. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-Analysis of Alendronate for the treatment of Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews* 2002; 23:508-516.
41. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000 (28);160:517-25.
42. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1044-529.
43. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of Risedronate for the treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23:517-523.
44. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119:631-8.

45. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3112-7.
46. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:262-70.
47. Ravn P, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996; 19:527-33.
48. Schimmer RC, Bauss F. Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies. *Clin Ther* 2003; 25:19-34.
49. Chesnut CH, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
50. Delmas PD, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15:792-98.
51. Miller PD, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-22.
52. Simon JA, et al. The female patient 2005; 30:31-36.
53. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Juspin I, Longueville M, Franchimont P. A double-blind placebo-controlled, dose finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine loss. *Am J Med* 1995; 98:452-8.
54. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rate in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305:556-61.
55. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, Fusi L, Gonnelli S, Ferrara R, Zacchei F. Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985; 38:455-62.
56. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23:540-51.
57. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109:267-76.
58. Brown JP, Josse RC for: The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada 2002. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10 suppl): S1-S34.
59. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
60. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93:558-65.
61. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox A, Hozosowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. The MORE Investigators. *JAMA* 2002; 287:847-57.
62. Raloxifene Use for The Hearth (RUTH) Trial Investigator. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2):125-137.
63. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in the late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2419-22.
64. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of Tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19:395-9.
65. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, and McClung M. Prevention of bone loss with Tibolone in postmenopausal women: Results of two-randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717-26.
66. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boeoes J, Rud T, Garre K. A double blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904-11.
67. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with Tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000; 20:101-7.
68. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJTC, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1752-6.
69. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. *Endocrin Rev* 2002; 23:560-9.
70. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10:106-111.
71. La Croix Z, Ou SM, Ichikawa LE, et al. Low-dose thiazide prevents bone loss in older adults: results of a 3-year randomized, double-blind controlled trial. *Bone* 1998; 23(suppl):S151.
72. Reid IR, Arnes RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazida reduces bone loss of cortical bone in normal postmenopausal women - a randomized controlled trial. *Bone* 1998; 23(suppl):S584.
73. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: A multicentre trial. *BMJ* 1980; 280:1340-4.
74. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince RP, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.

## 5.4 INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS PARA OTROS TIPOS DE OSTEOPOROSIS

### 5.4.1 Osteoporosis inducida por glucocorticoides

No obstante los beneficios de la terapia con glucocorticoides (GC), son frecuentes sus efectos colaterales, particularmente con tratamientos prolongados. Un importante efecto adverso es la pérdida ósea, que aumenta significativamente el riesgo de fractura.<sup>1,2</sup>

Estudios han revelado gran variabilidad en el conocimiento de los médicos acerca de la osteoporosis inducida por GC (OPIG),<sup>3</sup> y muchos no indican de rutina agentes que previenen la pérdida ósea asociada a la terapia con GC.

El análisis de la base de datos de Investigación de la práctica general en el Reino Unido<sup>4</sup> reveló que alrededor de 40% de los que recibieron GC tenían enfermedades respiratorias, y que alrededor de 40% de los usuarios de GC eran hombres. Con el aumento de la dosis diaria hubo un riesgo aumentado de fractura de cadera. Con dosis superiores a 7,5 mg/d de equivalente prednisolona, el riesgo relativo aumenta a 2,27 en fractura de cadera y a 5,18 para fractura vertebral. El riesgo de fractura aumenta pronto después del inicio de la terapia y disminuyó hacia la línea

de base poco después de suspender la terapia. Esto implica que aun el paciente que recibe GC en forma intermitente puede estar en riesgo de osteoporosis.

Por otra parte, quienes reciben GC por vía inhalatoria<sup>5</sup> tienen densidad ósea mineral (DMO) inferior que los no expuestos a GC inhalatorios.

**Patogenia:** El hueso experimenta un ciclo de remodelación, en el que inicialmente los osteoclastos reabsorben hueso en un periodo de dos semanas. Posteriormente aparecen los osteoblastos y rellenan el área reabsorbida en tres a cuatro meses.

En la osteoporosis posmenopáusica, la reabsorción y formación ósea están aumentadas, pero la formación es incapaz de igualar la reabsorción.

En la OPIG, mientras la reabsorción puede estar o no aumentada, la formación ósea está muy disminuida.<sup>6-10</sup> Ésta puede ser la razón que la OPIG pueda originar tan rápidamente pérdida ósea y aumento del riesgo de fractura.

Otros mecanismos son también importantes. GC causan aumento de la excreción de calcio urinario y disminución de la absorción intestinal de calcio, pudiendo inducir hiperparatiroidismo secundario y pérdida mineral ósea. Además, los efectos catabólicos generales de los GC pueden disminuir la masa muscular y ósea. La terapia glucocorticoidea puede afectar la secreción de gonadotropinas hipofisiarias, causando un hipogonadismo funcional en hombres y mujeres.<sup>11</sup> Adicionalmente, la supresión de las glándulas suprarrenales por GC exógenos disminuye la secreción de andrógenos suprarrenales (como dehidroepiandrosterona), lo que también puede inducir pérdida ósea<sup>12</sup> (Tabla 3).

**TABLA 3.**  
**MECANISMOS DE OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES<sup>13</sup>**

- rápida disminución de la formación ósea
- posible aumento de la reabsorción ósea
- absorción intestinal de calcio disminuida
- excreción urinaria de calcio aumentada
- hiperparatiroidismo secundario
- masa muscular disminuida
- matriz ósea disminuida
- supresión de la función gonadal
- supresión de la secreción de andrógenos suprarrenales
- inactividad del paciente por enfermedad subyacente
- efectos posibles de condiciones inflamatorias.

Estos mecanismos están complicados por la condición que motivó la indicación de GC; por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las artritis inflamatorias disminuyen la capacidad de hacer ejercicio, determinando disminución de la masa ósea.

En resumen, el paciente que recibe GC tiene múltiples razones para estar en riesgo de fractura.

**Determinación del riesgo de fractura:**

Todas las dosis de GC aumentan el riesgo de fractura, y éste aumenta a mayores dosis. Los pacientes con OPIG se fracturan aparentemente con la misma DMO que en otras formas de osteoporosis,<sup>14</sup> aunque algunos estudios<sup>15</sup> sugieren que la fractura puede ocurrir con DMO mayores.

Antecedentes de fractura por fragilidad y edad son importantes factores de riesgo de futuras fracturas. Un reciente estudio<sup>16</sup> sugiere que los mayores de 70 años tratados con GC tienen riesgo de fractura vertebral tan alto que el tratamiento puede iniciarse sin medición de DMO.

**Exámenes de laboratorio en sangre y orina:**

Algunos exámenes pueden ayudar al manejo de pacientes tratados con GC.

La excreción de calcio urinario en 24 horas o estimado desde una muestra aislada, o el índice calcio/creatinina en orina, pueden ser útiles en el seguimiento de la respuesta a la suplementación de calcio y vitamina D.

Algunos han sugerido<sup>17</sup> la medición de 25-hidroxivitamina D en sangre para decidir quiénes necesitan vitamina D adicional a dosis superiores a las usuales (400-800 UI/d).

Calciurias bajas pueden ser por malabsorción, cuya evaluación debería incluir niveles de 25-hidroxivitamina D.

Calciurias elevadas pueden verse en algunos pacientes con osteoporosis, y en aquellos con ingesta excesiva de calcio y/o vitamina D.

Los marcadores séricos de formación ósea, como osteocalcina,<sup>18</sup> pueden disminuir incluso con la primera dosis de prednisona, pero son escasamente usados en la práctica clínica. Los marcadores séricos o urinarios de resorción ósea son de escasa utilidad clínica en la OPIG.<sup>19</sup>

La evaluación del estatus gonadal que mide niveles séricos de testosterona o estradiol, FSH y LH, puede ayudar a decidir qué pacientes se beneficiarían con terapia de reemplazo hormonal.

En muchos hombres con terapia glucocorticoidea prolongada está indicada la medición de las hormonas sexuales para los candidatos a reemplazo con testosterona (Ej.: aquellos sin hiperplasia o carcinoma de próstata).

Para las mujeres premenopáusicas puede ser adecuada la evaluación clínica del estatus estrogénico.

## Prevención y tratamiento:

### Ajuste de la terapia glucocorticoidea

Puede ayudar a prevenir la osteoporosis la utilización de GC de acción corta (Ej.: prednisona en vez de dexametasona), la terapia en días alternos, y el uso de GC tópicos o inhalatorios. No obstante, la aplicación de GC en la piel (particularmente con vendajes oclusivos) y las dosis habituales de esteroides inhalatorios pueden tener efectos deletéreos en la DMO.<sup>5</sup>

### Calcio y vitamina D

La suplementación oral de calcio y vitamina D puede prevenir la pérdida ósea en pacientes con dosis bajas de GC (prednisona < 20 mg/d).

En estudios controlados de otros agentes,<sup>20</sup> los pacientes del grupo placebo que recibieron calcio 800-1.000 mg/d (calcio elemental) + vitamina D 250-400 UI/d no perdieron hueso de columna y cadera, pese a recibir prednisona  $\leq$  15 mg/d. Estos datos corroboran los de un estudio de prevención de pérdida ósea con calcio y vitamina D, de dos años de duración,<sup>21</sup> en artritis reumatoide que recibían dosis promedio de prednisona 6 mg/d. En consecuencia, en los pacientes con dosis bajas de prednisona, la suplementación de calcio y vitamina D parece ser costo-efectiva<sup>22</sup> para prevención de la OPIG.

### Calcitonina

Aunque algunos estudios han mostrado que calcitonina subcutánea<sup>23</sup> o intranasal<sup>24</sup> puede usarse en el tratamiento de la OPIG, estudios ciegos más grandes<sup>25, 26</sup> no han mostrado efecto superior al de calcio + vitamina.

### Bifosfonatos

Los agentes antirresortivos, como los bifosfonatos, rellenan el espacio en remodelación.

Varios estudios demuestran la efectividad de la terapia con bifosfonatos en prevención y tratamiento de la OPIG en hombres y mujeres.

Dos estudios randomizados<sup>27, 28</sup> mostraron que etidronato disódico administrado en forma cíclica (400 mg/d oral por dos semanas c/tres meses) puede prevenir pérdida ósea y FV en pacientes que iniciaban prednisona  $\geq$  7,5 mg/d.

Estudios más recientes con alendronato sódico<sup>29, 30</sup> y risedronato sódico<sup>31, 32</sup> muestran éxito en la prevención y tratamiento de la OPIG. En el estudio de alendronato,<sup>29</sup> el riesgo relativo de FV definida por análisis morfométrico de radiografías fue 0,6 en hombres y mujeres que tomaban alendronato. En la extensión ciega a dos años,<sup>30</sup> la terapia continuada de alendronato mostró disminución notable de la incidencia de FV morfométricas.

En un estudio con risedronato en terapia glucocorticoidea prolongada,<sup>31</sup> la tasa de FV disminuyó 70% en un año en hombres y mujeres que recibieron risedronato. Esto fue confirmado por otro estudio randomizado, controlado, doble ciego, de risedronato<sup>32</sup> en pacientes que iniciaban terapia glucocorticoidea.

En suma, existe evidencia sólida que la terapia con bifosfonatos puede disminuir el riesgo de fractura y aumentar la densidad ósea en pacientes que inician terapia glucocorticoidea y en aquellos que ya la están recibiendo.

La FDA aprobó al alendronato para el tratamiento de la OPIG. La dosis aprobada es 5 mg/d, excepto en mujeres posmenopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal, en quienes la dosis aprobada es 10 mg/d.

Risedronato sódico 5 mg/d está aprobado por la FDA para prevención y tratamiento de la OPIG. Actualmente están en marcha estudios en la OPIG con alendronato sódico 70 mg en dosis única semanal, y de risedronato sódico 35 mg en igual dosis.

Un estudio reciente<sup>33</sup> sugiere que pamidronato disódico intravenoso 30 mg c/tres meses puede usarse como alternativa a los bifosfonatos orales para prevenir la OPIG, pero no está aprobado por la FDA.

### Agentes anabólicos

Los agentes anabólicos, que aumentan la formación ósea, podrían ser útiles en una afección caracterizada por disminución de la formación ósea como la OPIG.

El fluoruro tiene efectos anabólicos en el hueso. Aunque aumenta la DMO en pacientes con OPIG, no disminuye el riesgo de fractura.<sup>34</sup>

Recientemente, el fragmento 1-34-PTH intermitente se ha usado como agente anabólico en mujeres posmenopáusicas<sup>35</sup> con osteoporosis y en la OPIG.<sup>36</sup> En el estudio de mujeres posmenopáusicas con terapia glucocorticoidea + terapia de reemplazo de hormonas sexuales<sup>35</sup> a quienes se les administró fragmento 1-34-PTH en inyección diaria, las que recibieron el fragmento de PTH tuvieron un aumento notable de la DMO. Aunque no hay datos sobre fractura en el estudio de PTH en pacientes con OPIG, una preparación diferente del mismo fragmento (teriparatide) disminuyó el riesgo de FV en mujeres con osteoporosis posmenopáusica.<sup>37</sup> Teriparatide también ha mostrado marcado aumento de la DMO en hombres con osteoporosis idiopática.<sup>38</sup>

En un reciente estudio en osteoporosis posmenopáusica<sup>39</sup> las pacientes recibieron un año de terapia con hormona paratiroidea seguido de un año de terapia con alendronato, lográndose un aumento dramático de la DMO.

Teriparatide está aprobado para osteoporosis posmenopáusicas y para hombres con osteoporosis primaria o por hipogonadismo.

### Terapia de reemplazo de hormonas sexuales

En el hombre que desarrolla hipogonadismo por terapia glucocorticoidea tiene sentido el reemplazo de andrógenos. En un estudio de hombres con OPIG y enfermedades pulmonares<sup>40</sup> se encontraron niveles disminuidos de testosterona, y el reemplazo de testosterona resultó en aumento de DMO.

En mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide, la terapia de reemplazo hormonal aumentó la DMO.<sup>41</sup>

En suma, la terapia de reemplazo hormonal (testosterona o estrógenos con o sin progestin) está indicada en muchos pacientes con OPIG. Sin embargo, la especial cautela que debe tenerse con estos agentes debe aplicarse a los pacientes con OPIG.

Una alternativa en la mujer a la terapia de reemplazo hormonal es el raloxifeno, modulador selectivo de receptores estrogénicos, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.<sup>42</sup> No se dispone de datos sobre el uso de raloxifeno en mujeres posmenopáusicas con OPIG.

### Estrategia de manejo sugerida<sup>13</sup>

**Pacientes que toman GCS > tres meses: Medir DMO por DXA:**

1. Si es normal: terapia de calcio + vitamina D (monitorear calciuria)
2. Si es baja: terapia de calcio + vitamina D + bifosfonatos

**Pacientes que toman GCS + antecedentes de fractura:**

1. Terapia de calcio + vitamina D (monitorear calciuria)
2. Bifosfonatos
3. DXA para determinar respuesta al tratamiento

**Pacientes próximos a iniciar GCS > tres meses:**

1. Terapia de calcio + vitamina D (monitorear calciuria)
2. DXA
3. Agregar bifosfonatos si dosis de prednisona > 5 mg equivalente, a menos que DMO sea normal (rechequear DXA en seis-12 meses)
4. Si no hay disponibilidad de DXA, tratar con alendronato o risedronato

**Para mujeres posmenopáusicas:** considerar terapia hormonal o raloxifeno

**Para mujeres premenopáusicas y hombres:** evaluar estatus gonadal y considerar reemplazo estrogénico o testosterona

**Para todos los pacientes:** fomentar el ejercicio y prevenir caídas.

El Grupo de Consenso del Reino Unido publicó en 1998 guías de manejo de OPIG;<sup>43</sup> y en 2001 lo hizo el Colegio Americano de Reumatología.<sup>44</sup>

### REFERENCIAS

1. Saag K, Koehnke R, Caldwell J, et al. Low-dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96:115-123.
2. LoCasio V, Bonnucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss alter glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1984; 36:435-438.
3. Buckley LM, Marquez M, Hudson JO, et al. Variations in physicians judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician speciality. *J Rheumatol* 1998; 25:2125-2202.
4. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
5. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-1909.
6. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:641-654.
7. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352-364.
8. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, et al. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:801-806.
9. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1001-1005.
10. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5681-5685.
11. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104:648-651.
12. Zeillissen PMJ, Croughs RJM, van Rijk PP, et al. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120:207-210.
13. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the department of veterans affairs. *Arch Intern Med* 2003; 163:2619-2624.
14. Selby PL, Halsey JP, Adams KR, et al. Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2000; 15:952-956.
15. Luengo M, Picado C, del Rio L, et al. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46:803-806.
16. Naganathan V, Jones G, Nash P, et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000; 160:2917-2925.
17. Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Chest* 1992; 102:1426-1435.
18. Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 1988; 13:113-115.
19. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, et al. Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1863-1867.
20. Amin S, LaValley MP, Simms RW, et al. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1512-1526.
21. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corti-

- costeroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:961-968.
22. Buckley LM, Hillner BE. A cost-effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 2003; 30: 132-138.
  23. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 73-80.
  24. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, et al. Salmon calcitonin nasal spray and the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:255-259.
  25. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328:1747-1752.
  26. Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active RA receiving low-dose glucocorticoids? *J Rheumatol* 1996; 23:1875-1879.
  27. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387.
  28. Roux C, Oriente P, Laan R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1128-1133.
  29. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339:292-299.
  30. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
  31. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1006-1013.
  32. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2309-2318.
  33. Boutsens Y, Jamart J, Esselinx W, et al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001; 16:104-112.
  34. Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 575-582.
  35. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomized controlled study of the effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.
  36. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627-1633.
  37. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
  38. Kurland ES, Cosman F, McMahon, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3069-3076.
  39. Rittmaster MS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2129-2134.
  40. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156:1173-1177.
  41. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1499-1505.
  42. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617.
  43. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244:271-292.
  44. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503.

### 5.4.2 Osteoporosis en el hombre

Aunque las fracturas osteoporóticas son menos frecuentes en el hombre que en la mujer, cuando se presentan se asocian con mayor morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup>

La incidencia de fractura varía de un lugar a otro, pero, al igual que en la mujer en países en desarrollo como el nuestro, ha ido aumentando con el tiempo y se espera que siga aumentando de aquí al año 2050 en forma explosiva. (Ver capítulo 2.) Alrededor de 1/3 de las fracturas de cadera y un 1/2 de las fracturas vertebrales se presentan en el hombre (incluyendo las fracturas vertebrales que se ven en la osteoporosis idiopática del hombre joven).

La osteoporosis es menos común en el hombre que en la mujer por varias razones: el hombre tiene un esqueleto más grande (masa ósea alrededor del 20% mayor que la mujer), la pérdida ósea comienza más tarde en la vida y además es más lenta que en la mujer, sin que el hombre presente la pérdida rápida que afecta a la mujer después de la menopausia.

En el hombre, lo óptimo de densidad ósea se obtiene alrededor de los 20 años, y a lo largo de la vida pierde más o menos un 30% de hueso trabecular y 20% de hueso cortical<sup>2,3</sup>

Con respecto al real impacto de la osteoporosis en el hombre, aún no se ha dicho todo; probablemente es mayor al que conocemos por el momento.<sup>4,5</sup>

Variadas hormonas y vitaminas juegan un rol importante en la mantención del esqueleto; destacamos la testosterona, “hormona masculina”, y los estrógenos, “hormona femenina”; esta última está presente también en el hombre, aunque en menor cantidad y juega un rol importante en la mantención del esqueleto masculino.

La disminución de ambas hormonas se asocia con pérdida de masa ósea en el hombre (la disminución de estrógeno con disminución de hueso trabecular, al igual que en la mujer).

Es sabido que al disminuir la producción de andrógenos, disminuye la 17- Betaestradiol E2; la alteración estaría a nivel de la conversión de la testosterona a estradiol por anomalía de la aromatización de la testosterona.

Se ha reportado pérdida de masa ósea en hombres después de los 50 años que se asocia a disminución de andrógenos. La dihidroepiandrosterona y su metabolito, el sulfato de dihidroepiandrosterona, son los más abundantes andrógenos adrenales circulantes y se les ha relacionado con disminución de masa ósea con la edad.

La disminución en la absorción del calcio de la dieta en el intestino, que se ve con la edad, produce aumento de la hormona paratiroidea, disminución de 25OH vitamina D sérica y disminución de factores de crecimiento IGF-1.<sup>6-8</sup>

Hay estudios que sugieren que la disminución de la IGF-1 está asociada con osteoporosis idiopática y ello se relaciona muy bien con disminución de densidad ósea a nivel vertebral; esto tendría un efecto negativo sobre la función osteoblástica y sobre la formación ósea.<sup>9</sup>

En el hombre, al igual que en la mujer, la disminución de actividad física es un factor de riesgo; se ha descrito que en el hombre este factor tiene mayor impacto en la disminución de masas musculares y la consecuente disminución del efecto trófico de las fuerzas mecánicas al esqueleto.<sup>10, 11</sup>

La única forma de identificar a los hombres en riesgo de fractura es medir su densidad ósea; se acepta que los niveles de densidad ósea bajo los límites normales del hombre joven, deben ser tomados como patológicos y deben ser estudiados y tratados. (Ver capítulo 4.)

Entre los hombres se puede identificar 40% a 60% de las causas de osteoporosis; se dice que frente a un hombre con osteoporosis siempre se deben buscar potenciales causas, tales como malos hábitos dietéticos, tabaco, ingesta exagerada de alcohol, enfermedades crónicas renales, hepáticas, hiperparatiroidismo primario, hipogonadismo, etc.

### **Prevención y tratamiento**

Al igual que en la mujer, el tratamiento no farmacológico de la osteoporosis implica evitar los factores de riesgo como el sedentarismo, el tabaco, el consumo exagerado de alcohol y tener un consumo adecuado de calcio y vitamina D. (Ver capítulo 2.2 y capítulo 5.2.)

### **Calcio y vitamina D**

The National Institutes of Health (NIH) recomienda 1.000 mg de calcio por día entre los 24 y 65 años y 1.500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D en hombres mayores de 65 años.

No se ha demostrado aún el efecto de calcio y vita-

mina D en la prevención de osteoporosis en hombres bajo 65 años. Dawson-Hughes *et al.*<sup>12</sup> demostraron una reducción en la incidencia de fracturas no vertebrales en hombres y mujeres sobre 65 años que viven en sus hogares y que fueron intervenidos con 500 mg de calcio y 700 UI de vitamina D por día durante tres años. Otros estudios han mostrado que la vitamina D en combinación con calcio disminuye el riesgo de caídas en hombres y mujeres añosos.<sup>13</sup>

### **Testosterona**

Se podría suponer que como una de las probables causas es la deprivación androgénica, el uso de testosterona podría ser una buena alternativa y de hecho se ha probado que aumenta la masa ósea en niños y adultos jóvenes cuando aún no se han cerrado las epífisis; también existen trabajos randomizados y controlados en los cuales se demuestra un efecto beneficioso de la testosterona en osteoporosis inducida por esteroides.

Aun así, su uso es controversial, no se ha demostrado que disminuya el riesgo de fractura y tiene riesgo de policitemia, de cáncer de próstata y alteraciones del perfil lipídico.

Hay trabajos que demuestran en hombres eugonadales tratados con testosterona éster un 5% de aumento de la DMO a nivel vertebral y mejoran sus marcadores de recambio óseo a los seis meses.<sup>14</sup>

### **Bifosfonatos**

Los estudios indican que los bifosfonatos son un efectivo tratamiento para la osteoporosis, son un potente inhibidor de la reabsorción osteoclástica a dosis que no alteran la mineralización normal de esqueleto. Un estudio a dos años randomizado controlado en 241 hombres con 10 mg diarios de alendronato aumentó la DMO significativamente tanto a nivel lumbar, caderas y cuerpo total. alendronato ha demostrado también una eficacia anti-fractura con disminución importante a nivel de fracturas vertebrales. Con respecto a alendronato en el hombre: en un estudio prospectivo abierto y controlado en 20 centros en EE.UU. y otros 10 países, se demuestra un aumento de DMO a los dos años en los que usaron alendronato y también disminución de la incidencia de fracturas  $p < 0,03$  con 10 mg al día de alendronato. Se compara con alfacalcidol y se demuestra que el aumento de DMO en el hombre es superior con alendronato que con alfacalcidol en estudio a dos años. Aumenta la DMO tanto a nivel lumbar como disminuye la incidencia de fracturas vertebrales.

Tanto el risedronato como el alendronato aumentan la DMO y disminuyen el riesgo de fractura. También, al igual que en la mujer, se ha probado que alendronato en

70 mg una vez a la semana es tan efectivo como los 10 mg diarios. En pacientes que reciben terapia para deprivación androgénica en cáncer de próstata ha demostrado un rol protector.<sup>15-17</sup>

### Calcitonina

La calcitonina, hormona secretada por las células C de la tiroides, no demostró disminuir el número de fracturas. Tiene indicación en el período perifractura, porque da otra posibilidad de formar callo óseo más rápido y tiene, además, efecto analgésico (revisar Bibliografía).

### Hormona paratiroídea

La hormona paratiroídea tiene efecto anabolizante, el fragmento 1-34. Teriparatide también ha demostrado ser efectiva en aumentar la densidad ósea de columna en el hombre;<sup>18</sup> tiene la desventaja del costo y no debe ser usada en hombres en etapa de crecimiento.

Teriparatide es el primer agente que actúa sobre la formación ósea aprobado para la osteoporosis, tiene una acción dual sitio-específico en el hueso como anabolizante y catabólica; a dosis bajas e intermitentes estimula el osteoblasto a nivel trabecular; a dosis bajas y continuas estimula al osteoclasto a nivel de superficie cortical.

#### REFERENCIAS

- Center JR, Nguyen TV, Schneider D. et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-82.
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ. et al. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255-63.
- Ross A. Osteoporosis in men. *J Urol* 2002; 176:1952-6.
- Bilezikian J. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3431.
- Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:62-66.
- Benito MJ. Deterioration of trabecular architecture in hipogonadal men. *Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1497
- Szulec P.; Claustrat, B.; Munoz, F.; Marchand, F.; Delmas, P. D. Assessment of the role of 17 beta-oestradiol in bone metabolism in men: does the assay technique matter? The MINOS study. *Clin Endocrinol* 2004; 61(4):522
- Sundeep Kohsla S. Relationship of serum sex steroid level to longitudinal bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 3555
- Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2799-2805.
- Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:62-66.
- Tai S. Physical activity for preventing and treating osteoporosis in men. *Cochrane Musculoskeletal Group Systemic Review* 3, 2003.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337:670-676.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713-716.
- Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone* 1996; 18:171-1720.

- Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E. et al. Weekly Oral Alendronic Acid in Male Osteoporosis. *Clin Drug Invest* 2004; 24(6):333-341.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
- Ringe JD. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2 year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5252.
- Bilezikian JP, Kurland ES. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:248-251.

## 6. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

### 6.1 ASPECTOS GENERALES DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Los recursos, aun en las sociedades más ricas, siempre serán inferiores a las necesidades de la población. En salud esto es particularmente relevante, lo que obliga a considerar en la toma de decisiones no sólo aspectos científicos sobre la utilidad de diferentes estrategias de diagnóstico o manejo, sino también aspectos económicos. Esto es igualmente relevante cuando se deben tomar decisiones para grupos de personas y definir políticas de salud. Llevar esta información concebida para grupos de personas con una condición dada a la toma de decisiones con un paciente individual, es aún parte del arte de ejercer la Medicina.

En el caso de las inversiones en cuidados en salud, los resultados no se miden en dinero, sino en mejoras en la salud. Estos aspectos económicos requieren de un análisis estructurado y sistemático, en el que de manera explícita se considera la perspectiva o el punto de vista desde el que se hace el análisis económico. Por ejemplo, una evaluación puede parecer poco atractiva desde la perspectiva de un grupo particular interesado en un problema, pero ser del todo relevante si es que se mira desde la perspectiva del interés comunitario en general.

La definición de quién debería hacer qué para quién o quiénes, con qué recursos de atención en salud y con qué relación con otros servicios de salud, es una necesidad permanente en salud.<sup>1</sup>

Hay aspectos fundamentales a toda evaluación económica.

#### 6.1.1 Naturaleza de los costos

Pocas personas estarían dispuestas a pagar una cierta cantidad por recibir un tratamiento cuyos riesgos y beneficios desconocen, así como también pocas estarían dispuestas a que se les someta a un tratamiento sin conocer los costos, riesgos y beneficios que ello puede implicar. De los costos, los más habituales son:

- a) Costos médicos directos (el valor de un examen, medicamento, día-cama, etc.)

- b) los costos médicos indirectos (pérdida de salario, producción, etc.)
- c) costos no médicos directos (atención en el hogar), y los costos intangibles (sufrimiento, dolor).

El segundo aspecto tiene que ver con el punto de vista que se considere:

- a) el que entrega el cuidado
- b) el que paga por los cuidados
- c) el paciente
- d) la sociedad en su conjunto.

Este aspecto es importante, porque un mismo ítem puede ser un costo desde un punto de vista y un beneficio desde otro.

### 6.1.2 Tipos de evaluación

Otro aspecto de importancia es la metodología que se emplee. Así podrá haber estudios de:

- a) Costo-beneficio: donde ambos elementos se expresan en términos monetarios (dinero).
- b) Costo-minimización: donde se comparan dos intervenciones que pudieran ser equivalentes sólo en términos de sus costos financieros.
- c) Costo-efectividad: donde los resultados son expresados en términos de unidades naturales (años de vida ganados, número de ataques evitados).
- d) Costo-utilidad: donde los resultados son expresados en términos de una medida de utilidad o preferencia del paciente (por ejemplo, años de vida ajustados por calidad).<sup>2</sup>

Conceptualmente, la evaluación económica corresponde a un análisis comparativo de las acciones alternativas, tanto en términos de los costos como los beneficios. Ello implica, como acciones fundamentales de una evaluación económica, el identificar, cuantificar, valorar y comparar los costos y beneficios de alternativas que se estén considerando.

En Reumatología, donde ha existido un notable avance en cuanto a la aparición de nuevas opciones terapéuticas, cada vez se hace más evidente que la sola prueba de eficacia y/o efectividad no son suficientes y se hace necesario considerar si los beneficios que ellas determinan justifican los costos implicados.

La importancia relativa de esta área se puede dimensionar en parte al considerar que, en Reumatología, en 25 años (1970-1995) se publicaron 57 evaluaciones económicas, mientras que entre 1996 y 2001 se publicaron 78 evaluaciones.

Específicamente en osteoporosis, entre 1970 y 2001 se publicaron 34 evaluaciones económicas, de las cuales 18 corresponden a terapia de reemplazo hormonal. En los últimos 30 meses (enero 2002-junio 2004) se han publicado ya otros 37 estudios económicos en osteoporosis.

El realizar comparaciones directas entre diferentes estudios económicos es extremadamente difícil debido a las muchas diferencias entre los estudios, que incluyen, entre otras, poblaciones diversas, estrategias y duración de terapias diferentes, metodologías de análisis económicos disímiles. Todo lo anterior ha hecho evidente la necesidad de estandarizar los métodos empleados.

## 6.2 IMPACTO DE LA ENFERMEDAD

### 6.2.1 Costos económicos

#### Ejemplos seleccionados:

Bendich y cols. publicaron en 1999 una evaluación económica del suplemento de calcio en cuanto a la prevención de fracturas de cadera. Concluyen que al comparar los costos con el N° de fracturas evitadas, es costo-efectivo suplementar con calcio por 34 meses a mujeres de 75 años o más en EE.UU. y que de acuerdo a los resultados de algunos estudios ello pudiera ser incluso costo-efectivo en todas las personas de 65 años o más.<sup>3</sup>

Una evaluación económica más reciente del mismo aspecto, basó sus estimaciones en los resultados de un ensayo clínico que evaluó a 3.270 mujeres adultas mayores independientes que vivían en 180 hogares de ancianos. Ellas fueron aleatorizadas a recibir 1.200 mg/día de fosfato tricálcico más 800 UI/día de vitamina D3 versus placebo. Al final de los 36 meses de seguimiento se observaron 138 fracturas de cadera en el grupo tratado (1.176 mujeres) y 184 en el grupo placebo (1.127 mujeres). Ajustando a 1.000 mujeres, se evitaron 46 fracturas de cadera por el suplemento de calcio y vitamina D. Los costos fueron estimados para siete países europeos, y en todos ellos los costos en el grupo placebo fueron más altos, calculándose un ahorro neto de entre 79.000 y 711.000 euros por cada 1.000 mujeres tratadas. Se plantea, además, que los beneficios pudieran estar subestimados, ya que la misma estrategia puede reducir las fracturas no vertebrales, que no se consideraron en este análisis.<sup>4</sup>

Jonsson y colaboradores publicaron un análisis económico en que hacían una simulación de costo-efectividad usando un modelo computacional. En dicho estudio demostraron que los costos por año de vida ajustado por calidad ganado eran similares para tratar una paciente con osteoporosis que otra con una hipertensión arterial leve.<sup>5</sup>

Basados en los resultados del estudio FIT, que mostró

una reducción del riesgo de fracturas de caderas, vertebrales y muñecas a casi la mitad, se diseñó un modelo en una cohorte sueca con riesgo de fractura comparable (edad 71 años, baja DMO y al menos una fractura vertebral previa). De acuerdo a los resultados de este estudio, el costo por cada año de vida ajustado por calidad ganado fue de 76.000 coronas suecas, muy por debajo del punto de corte mínimo para considerar una intervención como costo-efectiva (300.000 coronas). Para mujeres de 65 años el costo aumentó a 173.000 y para mujeres de 77 años bajó a 52.000. De lo anterior se desprende que es más costo-efectivo tratar mujeres osteoporóticas mayores que las más jóvenes, pero que en todos los casos el costo por año de vida ajustado por calidad ganado está por debajo del valor aceptado para considerar una intervención costo-efectiva.<sup>6</sup>

El costo-efectividad del risedronato, uno de los nuevos bifosfonatos, fue evaluado en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas. El modelo empleado consideró el tratamiento de mujeres con osteoporosis establecida, tratada por tres años con risedronato. Esta estrategia determinaría el ahorro de 786.000 libras por cada 1.000 mujeres tratadas; sin embargo, el IC 95% fue entre 1,55 millón de libras de ahorro a 47.000 libras de gastos extra. Considerando la calidad de vida como resultado de interés, se estimó que el costo por cada año de vida ganado ajustado por calidad era de 8.625 por cada mujer tratada durante tres años. Los autores concluyen que el uso de risedronato en mujeres de 75 años determina una mejoría en la calidad de vida y posibles ahorros en los costos.<sup>7</sup>

Revisión sistemática de la literatura: Ejemplos como los anteriores existen numerosos y resulta difícil que el clínico habitual, revisando publicaciones individuales, pueda tener una visión general de la situación. En estas circunstancias, las revisiones de la literatura, cuando son hechas en forma sistemática y estructurada, son de gran ayuda.

Existe una amplia revisión sistemática de la literatura en este campo, que fue publicada recientemente.<sup>8</sup> En ella se incluyeron todos los ensayos clínicos controlados en que se consideraran las fracturas como el principal resultado de interés.

Aspectos metodológicos: De las variadas opciones terapéuticas revisadas, en el análisis económico final sólo se incluyeron las alternativas de tratamiento en las que los resultados de los ensayos clínicos demostraran reducción en la tasa de fracturas en a lo menos uno de los sitios de interés. Las opciones terapéuticas que se describen a continuación son: el suplemento de calcio (con o sin vitamina D), TRH, sales de flúor, calcitonina, alendronato, otros bifosfonatos, raloxifeno, y alfacalcidol.

El riesgo anual de fracturas osteoporóticas fue con-

siderado para mujeres inglesas, donde las fracturas de cadera, vertebrales, antebrazo distal y húmero fueron consideradas osteoporóticas. En conjunto, ellas son responsables del 70% de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas y de más del 70% de la morbilidad.

En el modelo económico empleado se simuló cohortes a edades fijas (50, 60, 70 y 80 años) con osteoporosis establecida, considerando las diferentes tasas de fracturas conocidas para cada grupo de edad y tipo de fractura. Los tratamientos fueron administrados por cinco años, usando un período de mantención del efecto postsuspensión del medicamento de cinco años, excepto para el calcio y la calcitonina, donde la mantención del efecto se consideró de sólo tres años. Tomando en cuenta las muchas incertezas existentes, se incluyeron amplios análisis de sensibilidad.

#### Resultados principales:

Calcio y vitamina D: El tratamiento con calcio solo, asumiendo un efecto sólo en las fracturas vertebrales, a partir de los 60 años de edad fue costo-efectivo comparado con el de no administrar terapia. Al considerar también las fracturas no vertebrales, el suplemento de calcio con vitamina D fue costo-efectivo a toda edad. El alfacalcidol comparado con no tratar sólo fue costo-efectivo en personas de 70 años o más.

Terapia hormonal: La TRH sólo fue costo-efectiva en menores de 60 años y podría serlo a partir de los 50 si se consideraran resultados de estudios observacionales sobre el efecto en fracturas no vertebrales.

Calcitonina: El tratamiento con calcitonina no fue costo-efectivo a ninguna edad; ello debido en gran medida a su costo.

Bifosfonatos: En cuanto a los bifosfonatos, el alendronato es costo-efectivo a partir de los 70 años de edad, mientras que el etidronato fue costo-efectivo a partir de los 60 años de edad. En cuanto al raloxifeno, su uso no fue costo-efectivo dentro de los parámetros empleados en el modelo de análisis económico. Si se consideran los posibles beneficios cardiovasculares, sería costo-efectivo en mayores de 70 años.

Sales de flúor: El uso de sales de flúor no fue costo-efectivo, principalmente por su alto riesgo de fractura de cadera. Si se asumiera que no hay evento adverso de fractura de cadera, el tratamiento sería costo-efectivo a partir de los 60 años de edad.

### 6.3 DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

#### 6.3.1 Aspectos económicos

Aunque no existen estudios nacionales al respecto, en nuestro país una gran proporción de los casos de osteoporosis son diagnosticados en el momento de su complicación con fracturas. En 1991 Contreras y colaboradores comunicaron, en un estudio de corte transversal mediante certificados de defunción y egresos hospitalarios, una tasa de egresos por fracturas de caderas de 18,8 y 28,2 casos por 100.000 hab/año para varones y mujeres, respectivamente.<sup>9</sup>

Considerando la morbilidad, mortalidad y costos de las fracturas atribuibles a osteoporosis, es deseable diagnosticar esta condición más tempranamente. En 1998 la OMS definió osteoporosis sobre la base de la densidad mineral ósea,<sup>10</sup> considerando riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas caucásicas para establecer los valores de corte. Esta definición de osteoporosis limitada a un género, etnia y grupo etario específico no puede ser aplicada sin restricciones.

Si aceptamos la definición de la OMS, la absorciometría bifotónica radiológica es la mejor prueba diagnóstica para establecer el riesgo de fractura en mujeres, aunque todas las técnicas para establecer la densidad ósea permiten predecir el riesgo de fracturas atribuibles a osteoporosis.<sup>11-13</sup>

El tamizaje con absorciometría parece justificado en todos los individuos mayores de 65 años.<sup>14</sup> La determinación de densidad ósea en otras circunstancias debe sustentarse en la presencia de otros factores de riesgo de fractura (Tabla 2) o cuando sea importante en tomar decisiones terapéuticas.<sup>14</sup>

La ecografía cuantitativa se considera una buena técnica para tamizaje en mujeres mayores de 65 años; sin embargo, no hay evidencias de su utilidad en varones o mujeres de otros grupos etarios.<sup>15</sup> La ecografía no cuenta con la suficiente reproducibilidad para seguimiento en intervalos clínicamente relevantes.<sup>16</sup> Es recomendable el seguimiento con absorciometría bifotónica radiológica cada uno o dos años, luego de iniciar terapia.

Se recomienda, además, realizar radiografías de columna vertebral si hay dolor dorsolumbar o pérdidas de estatura > 2 cm/año o acumuladas > 4 cm.<sup>17</sup>

Por otra parte, existe evidencia que sustenta el uso de marcadores bioquímicos de recambio esquelético para establecer el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada en estudios poblacionales;<sup>18</sup> sin embargo, la calidad de la evidencia no permite recomendar estos indicadores en la toma de decisiones individual.

Finalmente, existe un conjunto de exámenes destinados a reconocer osteoporosis secundaria, aplicables

rutinariamente en varones, mujeres premenopáusicas o cuando antecedentes clínicos lo hagan recomendable. Adicionalmente, en mujeres posmenopáusicas es necesario obtener exámenes relacionados con problemas de salud prevalentes que podrían condicionar la elección de una terapia particular.

Estudio complementario para iniciar terapia hormonal de reemplazo en la posmenopausia:<sup>19</sup>

- Evaluación ginecológica
- Citología cervical (Papanicolaou)
- Ecotomografía transvaginal
- Mamografía
- Perfil lipídico
- Glicemia.

En conclusión, de acuerdo a la evidencia disponible se recomienda la absorciometría bifotónica radiológica para tamizar casos de osteoporosis en individuos mayores de 65 años. Si existen factores de riesgo, el tamizaje es sustentable en individuos menores de 65 años.

La radiografía de columna es recomendable en individuos con dolor dorsolumbar y con reducción de estatura. Si la radiografía informa osteopenia, debe complementarse con absorciometría.

La evidencia disponible no permite recomendar aún el uso de marcadores bioquímicos de remodelación ósea para el diagnóstico y manejo rutinario de pacientes con osteoporosis.

En varones y mujeres premenopáusicas es recomendable descartar osteoporosis secundaria, aun en ausencia de elementos clínicos sugerentes.

Finalmente, en mujeres posmenopáusicas deben considerarse algunos exámenes frente a la posibilidad de utilizar terapia hormonal de reemplazo.

Los costos de la evaluación tienen amplias diferencias, dependiendo del sitio donde sean realizados. Sin embargo, y como una información referencial, se indica el costo del tamizaje en varias circunstancias de acuerdo al arancel FONASA cuando la prestación está codificada.

#### COSTOS DEL TAMIZAJE EN OSTEOPOROSIS (ARANCEL FONASA 2004). WWW.FONASA.CL

##### Tamizaje general

Prestación	Código	Nivel 1	Nivel 3
Consulta médica	0101003	8.290	
Densitometría ósea	0501134	25.000	40.000
<b>Total</b>		<b>33.290</b>	<b>48.290</b>

### Tamizaje Osteoporosis Secundaria

Prestación	Código	Nivel 1	Nivel 3
Hemograma	0301045	1.660	2.660
Calcemia	0302015	750	1.200
Fosfatemia	0302042	970	1.550
PTH i	0303018	4.170	7.150
Perfil hepático	0302076	5.860	9.380
Glicemia	0302047	720	1.150
Creatininemia	0302023	730	1.170
TSH	0303024	2.510	4.020
FSH	0303015	2.880	4.610
Testosterona/estradiol	0303022/30	2.970/2.880	4.750/4.610
Prolactina	0303020	2.880	4.610
Cortisol libre urinario	0303035	3.230	5.170
Calcio en orina 24 h	0309008	1.090	1.740
Creatinina en orina 24 h	0309010	820	1.310
<b>Total</b>		<b>31.240/31.050</b>	<b>50.470/50.330</b>

### Tamizaje Climaterio

Prestación	Código	Nivel 1	Nivel 3
Consulta ginecológica	0101003	8.290	
Citología cervical (PAP)	0801001	3.500	5.600
Ecotomografía TV	0404005	7.860	12.580
Mamografía	0401010	12.010	19.220
Perfil lipídico	0302034	3.440	5.500
Glicemia	0302047	720	1.150
<b>Total</b>		<b>35.620</b>	<b>52.340</b>

#### REFERENCIAS

1. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Conceptos básicos de evaluación económica. En: Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Atención en Salud. Ediciones Díaz Santos 1991.
2. Kremers HM, Gabriel SE. Economics. En: Evidence-Based Rheumatology. BMJ Publishing Group 2004.
3. Bendich A, Leader S, Muhuri P. Supplemental calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits. Clin Ther 1999; 21: 1058-72.
4. Lilliu H, Pamphile R, Chapuy MC, Schulten J, Arlot M, Meunier PJ. Calcium-vitamin D3 supplementation is cost-effective in hip fractures prevention. Maturitas 2003; 25:299-305.
5. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. Osteoporos Int 1995; 5: 136-42.
6. Johnell O, Jonsson B, Jonsson L, Black D. Cost-effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. Pharmacoeconomics 2003; 21:305-14.
7. Iglesias CP, Torgerson DJ, Bearne A, Bose U. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. QJM 2002 (May); 95: 305-11.
8. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess 2002; 6(29):1-146.
9. Contreras L, Kirschbaum A, Pumarino H. Epidemiología de las fracturas en Chile. Rev Méd Chile 1991; 119:92-8.

10. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998; 59.
11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predicts occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312:1254-9.
12. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. J Bone Miner Res 1996; 11:293-7.
13. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneus quantitative ultrasound devices: precision and hip fractures. Osteoporosis Int 2000; 11:1051-62.
14. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int 1998; 8(suppl 4):S7-80.
15. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cornier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348:511-4.
16. Rosenthal L, Caminis J, Tenenhouse A. Calcaneal ultrasonometry: Response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. Calcif Tissue Int 1999; 64:200-4.
17. Brown JP, Josse RC for The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada 2002. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167(10 suppl):S1-S34.
18. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996; 11:1531-8.
19. Adaptado de U.S. Preventive Services Task Force Summaries for Patients. Postmenopausal hormone replacement therapy to prevent chronic conditions. Ann Intern Med 2002; 137:834-9.

## 7. RECOMENDACIONES

### 7.1 RECOMENDACIONES PARA EL MÉDICO

Es importante que el médico no especialista tenga presente que todos jugamos un rol importante en la prevención de la osteoporosis, incluido el pediatra; algunos puntos importantes de tener en cuenta:

- a) La prevención de la osteoporosis comienza con la adquisición de una masa ósea adecuada durante el periodo de crecimiento del niño y del adolescente
- b) Hacer uso de densitometría ósea cuando sea necesario
- c) Investigar factores de riesgo conocidos para riesgo de osteoporosis y fracturas
- d) Indicar suplementación de calcio y vitamina D en casos de ingesta inadecuada y especialmente en adultos mayores
- e) Recordar que el uso prolongado de glucocorticoides requiere prevención de osteoporosis
- f) Prevenir riesgo de caídas en el adulto mayor
- g) Recordar que todos los pacientes con osteoporosis requieren tratamiento y que también es necesario tratar algunos casos con osteopenia más factores de riesgo importantes para fracturas.

## 7.2 RECOMENDACIONES PARA LA POBLACIÓN

La educación dirigida a la población en general puede ayudar en forma importante en la prevención de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas:

- a) Mantener vida activa con ejercicios adecuados incluso en el adulto mayor
- b) Mantener ingesta adecuada de calcio
- c) Exponerse al sol en forma apropiada
- d) Mantener peso correcto; en todo caso, no menor a IMC 19 kg/m<sup>2</sup>
- e) Evitar factores de riesgo, como tabaco y consumo excesivo de alcohol.

## 7.3 RECOMENDACIONES PARA LAS AUTORIDADES DE SALUD

El conocimiento de las investigaciones costo-beneficio en osteoporosis permitirá que las autoridades de salud refuercen algunos planes en el área.

- a) Apoyar planes de educación para médicos generales y para profesionales de la salud en general
- b) Facilitar el acceso a la medición de densidad ósea en individuos en riesgo
- c) Considerar medidas generales, como enriquecimiento de alimentos de uso masivo con calcio y/o vitamina D
- d) Apoyar planes de educación a la población en general, especialmente en lo que dice relación con evitar factores de riesgo.