



OSTEOPOROSIS . ACTUALIZACION EN EL ENFOQUE DIAGNOSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. José Sanfélix Genovés
Dr. Vicente Giner Ruíz
Grupo de Trabajo de Reumatología de la SVMFIC

INTRODUCCION

La alta prevalencia, el fácil manejo del arsenal terapéutico disponible y las características de la Atención Primaria (AP), que facilitan hechos tan importantes como: la accesibilidad del paciente, el diagnóstico precoz y el cumplimiento terapéutico, hacen de la AP, el nivel asistencial óptimo para prevenir, diagnosticar y tratar al paciente osteoporótico. Hecho ya señalado por organismos de gran prestigio, como la NOF¹.

No obstante, en un estudio reciente² se constata que el abordaje en AP es deficiente; en parte condicionado por la dificultad en el acceso a las pruebas diagnósticas (que en nuestro ámbito es pobre y heterogéneo) y en parte, a la falta de sistematización en su cribado. En ambas situaciones este déficit en la atención a este problema de salud desde AP es modificable, en el primer caso, la administración debe facilitar el acceso a los medios diagnósticos, hoy esencialmente la densitometría; en el segundo caso, la formación, la concienciación de los profesionales de AP y la puesta en marcha de protocolos específicos diagnóstico-terapéuticos deberían influir de forma definitiva en mejorar este problema de salud con gran repercusión en la morbimortalidad de nuestros pacientes. El presente artículo pretende, de forma modesta, contribuir a este fin.

El objetivo de diagnosticar la osteoporosis es identificar a los pacientes que van a tener más probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica (FO) para evitar que se produzca, y si ya se ha producido (osteoporosis establecida u osteoporosis clínica), evitar que se vuelva a fracturar.

LA DENSITOMETRIA (DM)

A pesar de que de todos es conocido que las FO tienen un origen multifactorial, que la Densidad Mineral Ósea (DMO) es un factor de predicción modesto de la incidencia de las mismas (el incremento en la DMO como resultado de las intervenciones terapéuticas

explica menos del 50% de las reducciones observadas en el porcentaje de fracturas³, e incluso que en algunos casos, los factores de riesgo no densitométricos pueden ser más importantes que los densitométricos^{4;5}) es indudable el papel actual que juega el conocimiento de la DMO de un paciente concreto en la toma de decisiones terapéuticas.

El metaanálisis de Marshall⁶ confirmó el papel predictivo de fractura de la DMO, estableciendo que el descenso de 1 DS en columna o cadera aumentaba en más del doble la probabilidad de fractura. También, el referido estudio, señalaba que esta capacidad predictiva era similar a la de un incremento de 1 DS en la tensión arterial respecto a ictus y mayor que un incremento de 1 DS en el colesterol sérico para las enfermedades cardiovasculares. Actualmente el valor de la DEXA central en el diagnóstico de osteoporosis y como predictor de fracturas en individuos concretos no se cuestiona.

El diagnóstico de la osteoporosis densitométrico de la OMS⁵, se basa en medición de la DMO mediante absorciometría radiológica de doble fotón (DEXA), en columna lumbar y en cadera, que se han convertido en el patrón oro de referencia de todas las técnicas de evaluación. De esta forma se compara la DMO obtenida con la media de la población adulta joven del mismo sexo (T-score), diagnosticándose de osteopenia si la DMO está entre -1 y -2,5 DE, osteoporosis si es inferior a -2,5 DE y de osteoporosis establecida en caso de osteoporosis más fractura por fragilidad.

La precisión de los DEXAs centrales (cadera y columna lumbar) es de 0.5-2%. En la cadera se ha recomendado siempre la determinación de la masa ósea en el cuello del fémur; hoy la tendencia es a la valoración conjunta de la extremidad proximal del fémur para mejorar la precisión. En la columna lumbar se realiza la medición en L1-L4 o L2-L4 según los modelos; se debe valorar el valor global L2- L4 o L1-L4 y no debemos observar diferencias importantes en ninguna vértebra. En esta localización la probabilidad de artefactos es muy alta (osteofitos, calcificaciones, partes blandas, etc.), lo que nos puede dar falsos negativos o diferencias de densidad en alguna vértebra, especialmente en edades avanzadas. No obstante su realización es de gran importancia en especial en menores de 60-65 años.

En un 20-25 % de los casos no hay una adecuada correlación entre la DO de columna y la de cadera; en estos casos para el diagnóstico debemos utilizar la de valores más bajos. En mujeres posmenopáusicas menores de 65 años los cambios en la DMO son generalmente mejor detectados en la DO de columna



lumbar; no es así en las más mayores, donde los cambios degenerativos de la columna lumbar y otros factores (calcificación de la aorta, etc.) pueden alterar los resultados; en estos casos, la DMO de la cadera será de elección⁷.

La baja sensibilidad de la técnica para cualquier valor de riesgo, su pobre valor predictivo positivo, los errores de exactitud (mediciones en el mismo sujeto y con el mismo aparato), los de precisión de los diferentes aparatos, los diferentes métodos de medición y la variabilidad de los aparatos utilizados, hacen que la DM no sea recomendada como método de cribado sistemático en la población general^{6,8,9}, especialmente en menores de 50 años. Sin embargo, mediciones en poblaciones de hombres y mujeres mayores de 65 años donde la prevalencia de osteoporosis es mayor, podría estar justificado^{1:10}

Es pues, una técnica con limitaciones y se debe manejar en el contexto de cada paciente con una situación clínica determinada para poder discriminar quién precisará tratamiento y quién no¹¹. Se debe solicitar la DM a aquellas personas con riesgo de presentar una baja masa ósea patológica (BMOP), no obstante, no existen unas normas claras consensuadas por no existir evidencias suficientes, se podría asumir basándonos en las recomendaciones nacionales e internacionales^{1:3;10;12-14;14-19} que se debería solicitar una DM en caso de que la mujer presente cualquier factor de riesgo duro, o menopausia fisiológica y además algún otro factor de riesgo blando (tabla 1). Se debería considerar su realización en toda mujer que lo solicitara razonadamente. Otras posibles indicaciones podrían ser: disminución de la altura vertebral superior o igual al 15%, mujer fértil o varón con dos o más factores de riesgo blandos.

Si la decisión de tratar al sujeto no va a influirse por la medida de la masa ósea o la medición de la misma se hace de manera o con un método impreciso, la densitometría no se debe realizar. Por tanto, no se debe realizar ante la oferta gratuita de realizar una densitometría en un centro sanitario como oferta de servicios a la población de mujeres que han pasado la menopausia sin ningún criterio de selección.

En relación al papel de la DM en la monitorización o seguimiento de los pacientes con tratamiento farmacológico, no hay resultados consistentes referentes al peso que tienen los cambios en la DMO para explicar el efecto antifractura de los fármacos antirresortivos. Algunos metaanálisis^{20:21} asocian incrementos en la DMO con grandes reducciones en fracturas óseas, sin embargo análisis basados en datos individuales de pacientes (IPD) parecen indicar que solo

Tabla 1. Factores de riesgo de baja masa ósea patológica.

Factores de riesgo duros o de riesgo elevado

- 1.- Déficit de estrógenos:
 - Menopausia precoz: antes de 45 años
 - Menopausia quirúrgica: a cualquier edad de la vida fértil de la mujer
 - Amenorrea primaria o secundaria superior al año (anorexia, deportistas)
- 2.- Otras circunstancias:
 - Fractura osteoporótica previa o fractura por trauma mínimo
 - Disminución de la altura vertebral
 - Tratamiento con corticoides (5 mg/día durante 3 o más meses de prednisona o equivalente)
 - Hipertiroidismo e hiperparatiroidismo
 - Hipogonadismo en el varón

Factores de riesgo blandos o de riesgo moderado

- 1.- Menopausia fisiológica
- 2.- Historia de fractura osteoporótica en familiar de primer grado
- 3.- Baja ingesta de calcio (< 500-850 mg/día) en periodos prolongados de tiempo
- 4.- Bajo peso (< 57.5 Kg o IMC < 19 Kg/m²)
- 5.- Tabaquismo (> 1 paquete / día)
- 6.- Enfermedades:
 - Gastrointestinales:
 - Gastrectomía
 - Resección intestinal
 - Enfermedad inflamatoria
 - Síndromes de malabsorción
 - Tiroidectomía
 - Diabetes mellitus tipo 1
 - Hepatopatía crónica
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Artritis reumatoide
 - Transplantados
 - Alcoholismo
 - Insuficiencia renal crónica
- 7.- Fármacos:
 - Litio
 - Anticonvulsivos
 - Tiroxina a altas dosis

IMC: Índice de Masa Corporal

entre el 4 y el 28% de la reducción del riesgo de fractura podría ser explicada por un incremento de la DMO^{4:22:23}.

Muy recientes comunicaciones^{24:25} parecen confirmar que el análisis basado en IPD parece más apropiado para estimar la proporción explicada de las variables en la reducción de fracturas y este parece confirmar que la DMO explica solo una pequeña proporción de la reducción del riesgo de fractura (4-28%). Otros factores: efecto en el recambio óseo, microarquitectura, parecen estar implicados.

Por tanto, la utilidad de la DMO en la



monitorización del tratamiento está muy cuestionada. La decisión de mantener el tratamiento farmacológico, deberá estar basada en el correcto diagnóstico, en la valoración adecuada de los factores de riesgo, en la tolerancia del mismo y en la evidencia disponible sobre el efecto antifractura de los distintos fármacos, pero no en la respuesta exclusiva de la mejora (y menos de la cantidad) en la DMO. De realizar una DM de control no estaría justificado realizarla hasta pasados 2 años de la primera.

Todo lo referido es válido para DEXAs centrales y mujeres caucásicas posmenopáusicas; para hombres, mujeres premenopáusicas y otras razas, la evidencia es menor. Actualmente también disponemos de otros sistemas en el esqueleto periférico para evaluar la DMO, tanto DEXA en radio, calcáneo y falange, como ultrasonidos cuantitativos (QUS).

El QUS se basa en la emisión de ondas de alta frecuencia a través del hueso periférico hacia un receptor de señales; la más utilizada es la de calcáneo. Se utilizan dos parámetros: el más utilizado es el BUA que cuantifica la atenuación del sonido a través de hueso; también se puede utilizar el VOS que mide la velocidad de transmisión del ultrasonido o el stiffness, que es una combinación matemática de los dos anteriores. A menor BUA o VOS menor atenuación o menor velocidad de transmisión, es decir, menor DMO. Tiene ventajas como su manejabilidad, su bajo coste y su carencia de exposición radiológica.

Se han realizado estudios prospectivos, sobre todo en mujeres de edad avanzada^{26,27-30} que demuestran que el QUS de calcáneo predice el riesgo de fractura en cadera y columna lumbar. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica en individuos concretos está todavía cuestionada por no conocerse con exactitud el punto de corte para evaluar el riesgo (T-score entre < -1.5 y < -2.5 según aparatos) sobre todo en individuos jóvenes, por la falta de estandarización entre los diversos aparatos, por las variaciones intraindividuo (posición del pie, pie edematizado, temperatura ambiente, etc), por alteraciones regionales, etc. Su evidencia como predictor de fracturas osteoporóticas en mujeres jóvenes y en hombres es más limitada.

Por otra parte, el QUS no es útil para el seguimiento del paciente^{21,29,31,32}; aunque la precisión del QUS es alta, su coeficiente de variación es muy alto (3-10%) lo que no permite detectar cambios en la mineralización ósea en periodos de 1-3 años¹⁰.

En el caso de los DEXA periféricos su valor predictivo del riesgo de fractura no está del todo bien clarificado y menos su utilidad para monitorizar los tratamientos. La justificación de su uso sería en lugares donde no hay acceso a DEXA centrales¹⁰. La DMO que

mejor predice el riesgo de fractura en determinado lugar del esqueleto es aquella que se realiza en esa localización anatómica.

MARCADORES BIOQUIMICOS

La pérdida estrogénica de la mujer aumenta el remodelado óseo y disminuye la DMO. La DMO es un predictor de riesgo de fracturas, si los marcadores bioquímicos de resorción y/o de formación ósea, de forma independiente o a través de la disminución de la masa ósea, nos permitieran predecir el riesgo de fractura serían de gran utilidad en la práctica clínica.

En el estudio EPIDOS³³ se analizó la relación entre los marcadores bioquímicos y el riesgo de fractura, tanto los de reabsorción como los de formación, y encontraron que la excreción urinaria de C-telopéptidos (CTX) y Deoxipiridinolinas (DPD) libre era mayor en las pacientes con fractura de cadera, con diferencias significativas con los controles, y que los valores por encima del límite superior de los valores de las premenopáusicas incrementaba el riesgo de fractura de cadera. Relación que no se encontró con los marcadores de formación ósea. También mostraron que la valoración conjunta de los marcadores y valores de DMO iguales o por debajo de 2.5 DS predecían mejor el riesgo de fractura que cualquiera de ellos sólo, no existe confirmación en otros estudios de estos últimos resultados.

En el estudio prospectivo OFELY³⁴ se observó que niveles altos de marcadores urinarios: CTX, DPD libre y N-telopéptidos (NTX) y de séricos: Fosfatasas Alcalinas Óseas (FAO) están asociados al riesgo de fracturas, independientemente de la DMO. Ross et al³⁵ en 512 mujeres participantes del estudio Hawai, encuentra niveles altos de FAO y CTX urinaria asociado significativamente a fracturas y observa que esta asociación no desaparecía si se ajustaba por DMO, por tanto era independiente de la misma.

Vergnaud et al³⁶ en el estudio EPOS no demostró relación entre los niveles de los marcadores bioquímicos y fractura excepto con la Osteocalcina (OC). También esta asociación era independiente de la DMO. La asociación de OC y riesgo de fractura, es como la de todos los marcadores controvertida, ningún marcador o grupo de marcadores cuenta con la suficiente evidencia para predecir el riesgo de fractura de forma consistente en individuos concretos (gran variabilidad entre individuos).

En relación a la monitorización de los tratamientos, el valor de los marcadores bioquímicos sería que discriminaran a los pacientes a los que sería recomendable un cambio de tratamiento y que estos



cambios de tratamiento en pacientes concretos supusieran una mejora de los resultados antifractura comparados con otro grupo de pacientes a los que de forma aleatoria y ciega se le hubiera asignado una monitorización estándar (ej. Densitometría cada 2 años). Todo ello diseñado de forma longitudinal y con un periodo de tiempo largo. Estudios de estas características no los hemos encontrado en la literatura revisada.

No obstante, si se confirmara que en pacientes de forma individual, algunos marcadores bioquímicos de remodelado predijeran de forma temprana los cambios en la DMO o predijeran qué pacientes se van a fracturar y quienes no después de una intervención terapéutica nos podrían proporcionar una herramienta útil en el seguimiento post-tratamiento.

Diversos marcadores óseos han sido analizados en su capacidad de predecir fracturas en pacientes en tratamiento con calcitonina, bifosfonatos, THS y raloxifeno^{37,38-53}.

Algunos autores³⁹ encuentran correlación con la ganancia en DMO⁴⁰⁻⁴³, pero con gran variabilidad en los marcadores analizados y en la significación de los resultados, y aunque la asociación sea fuerte, es insuficiente para predecir ganancia en masa ósea, en pacientes concretos⁴³, solo es válida para grupos de pacientes. Tampoco es útil para identificar a las no respondedoras³⁹ por su valor predictivo negativo bajo. Overgaard et al³⁷ encuentran disminución significativa de marcadores en los que no se habían fracturado, incluso Bjarnason et al⁵³ señalan que el valor predictivo en la aparición de fracturas de los cambios en algunos marcadores es de la misma magnitud que los cambios en la DMO de la que parten al inicio del tratamiento.

En definitiva los datos no son concluyentes y no existe suficiente evidencia que refrende que el descenso de ningún marcador ni grupo de marcadores sea útil en la práctica clínica para monitorizar el tratamiento antirresortivo. Esencialmente porque no está demostrado que la monitorización con ellos disminuya la incidencia de fracturas en relación a la monitorización clásica con DMO y porque su correlación con los cambios de masa ósea es pequeña y heterogénea en los ensayos analizados, no quedando clara su utilidad en individuos. No obstante, es una línea de investigación interesante que puede tener resultados prometedores. Su uso en la práctica clínica hoy se limita a identificar a perdedoras rápidas (alto remodelado óseo), y valorar este hecho como factor de riesgo para la instauración o no de tratamiento farmacológico. El cociente calcio/creatinina y deoxipiridinolina/creatinina en orina de 2 horas son dos de los más utilizados. Un cociente > 0.18 en el primer caso y >7 en el segundo indican

remodelado alto.

RADIOLOGIA SIMPLE

La radiología simple de la columna puede ser de gran utilidad para detectar trastornos y fracturas óseas localizadas, pero su valor es limitado para estimar la masa ósea, pues no es patente hasta que la pérdida de masa ósea es del 20-30%. No es útil para el diagnóstico de osteoporosis, salvo en el caso de fractura (osteoporosis establecida de la OMS). Las fracturas vertebrales en cuña, cóncava o bicóncava y por aplastamiento son las formas de presentación de la FO vertebral y son fáciles de diagnosticar^{54,55}.

La disminución de la altura vertebral (borde anterior o posterior o de la línea media del cuerpo de la vértebra) igual o mayor del 20 % indican una fractura vertebral⁵⁴. Tiene el mismo valor la reducción de la altura de la vértebra, en cualquier localización, superior a 4 mm en relación con controles previos. Valores de disminución del 15% o superiores podrían considerarse como un signo precoz de OP⁵⁵.

La existencia de FO previa es el mejor predictor de riesgo de sufrir nuevas fracturas^{56,57}.

La radiología de columna también es útil para valorar nuevas fracturas vertebrales y para valorar "artefactos" que puedan influir en la lectura de la DM. Se debe solicitar antero posterior y perfil de columna dorsal centrada en T7 y de columna lumbar en L2. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes se localizan en T9, T12 y L1.

Tabla 2. Analítica a solicitar ante baja masa ósea patológica para descartar que sea secundaria

En sangre
Hemograma
Velocidad de sedimentación globular
Proteína C reactiva
Creatinina
Calcio y fósforo
Transaminasa glutámico-oxalacético (GOT)
Transaminasa glutámico-pirúvico (GPT)
Gammaglutamil-transpeptidasa (GGT)
Fosfatasa alcalina
Proteinograma
Tirotrofina (TSH), T4 libre
Otras opciones según sospecha diagnóstica:
Testosterona y testosterona libre
Hormona luteinizante (LH)
Vitamina D (25-OH D ₃)
Paratohormona (PTH)
En orina de 24 horas
Calcio



OSTEOPOROSIS PRIMARIA O SECUNDARIA

Una vez diagnosticada la BMOP u osteoporosis se debe establecer si es primaria (posmenopáusica o senil) o secundaria. En la tabla 2 se detalla una relación de las pruebas complementarias a solicitar en el estudio de los pacientes con BMOP y en la tabla 3 se pueden encontrar las enfermedades más frecuentes con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial.

Tabla 3. Enfermedades relacionadas con baja masa ósea patológica¹

Endocrinas

Hipogonadismo
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Síndrome de Cushing
Diabetes mellitus tipo 1
Hiperprolactinemia

Fármacos

Corticosteroides
Litio
Anticonvulsivantes
Tiroxina a altas dosis
Heparina
Citostáticos

Amenorrea (superior al año)

Deportistas
Anorexia nerviosa

Neoplasias

Mieloma múltiple
Metástasis (pulmón, próstata, mama, riñón, tiroides)

Otras

Gastrointestinales:
Gastrectomía
Resección intestinal
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndromes de malabsorción
Tiroidectomía
Hepatopatía crónica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Artritis reumatoide
Transplantados
Alcoholismo
Insuficiencia renal crónica
Osteomalacia

BIBLIOGRAFIA

1. National Osteoporosis Foundation. Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. 1998.
2. Aragones Fores R, Orozco Lopez P. [Diagnosing osteoporosis in primary care in Spain (ABOPAP 2000 study)]. *Aten Primaria* 2002; 30(6):350-6.
Notes: CORPORATE NAME: Grupo de Osteoporosis de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria.
3. American Association of Clinical Endocrinologist. 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2001; 7(4):293-312.
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-73.
5. WHO Study Group. WHO Technical Report Series 8, editor. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Ginebra, World Health Organization.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-9.
7. Yuen CK, Kendler D, Khan A, Brown J, Fortier M. Osteoporosis. Conference on Menopause and Osteoporosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2001; 23(10):978-988.
8. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Bone density measurement -a sistematic reviews-. Report from SBU. *J Intern Med* 1997;241 (Supl 739):1-60.
9. Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF, Mahon S, Carney N, Nygren PM et al. Osteoporosis in Postmenopausal Women: Diagnosis and Monitoring. File inventory, Evidence Report/Technology Assesment: Number 28. AHRQ Publication Number 01-E032. January 2001.
10. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10suppl):S1-S34.
11. Genant HK. Current state of bone densitometry for osteoporosis. *Radiographics* 1998; 18(4):913-8.
12. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286(22):2815-22.
13. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12(7):519-28.
14. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12(10):811-22.
15. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
16. Foundation for osteoporosis Research and Education. Guidelines of care on osteoporosis for the primary care physician. 1998.
17. Royal College of Physicians. Bone and Tooth Society of Great Britain. Osteoporosis. Clinical Guidelines for prevention and treatment. 1999(update 2001).
18. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. 2002.
19. Sociedad Española de Reumatología (panel de expertos). Documento de la SER sobre osteoporosis postmenopáusica. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:148-53.
20. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1586-92.



21. Frost ML, Blake GM, Fogelman. Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(3):138-46.
22. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17(1):1-10.
23. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med* 2001; 20(21):3175-88.
24. Delmas PD, Hangartner TN, Li Z, Cooper C. Individual Patients Data (IPD) analysis is appropriate in evaluating the relationship between BMD and vertebral fracture risk reduction with bisphosphonates. 30th European Symposium on Calcified Tissues, Rome, Italy 2003.
25. Felsenberg D, Watts N, Johnson T, Li Z, Eastell R. BMD increases explain only a small proportion of non-vertebral fracture risk reduction. 30th European Symposium on Calcified Tissues, Rome, Italy 2003.
26. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157(6):629-34.
27. Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(5):380-4.
28. Faulkner K, Abbot TA, Furman WD, Panish J, Siris E, Miller P. Fracture risk assessment in NORA is comparable across peripheral sites. *J Bone Miner Res* 2001; 16(suppl 1):S144.
29. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11(12):1051-62.
30. Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a metaanalysis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(suppl 1):S145.
31. Van Daele PL, Burger H, De Laet CE, Hofman A, Grobbee DE, Birkenhager JC et al. Longitudinal changes in ultrasound parameters of the calcaneus. *Osteoporos Int* 1997; 7(3):207-12.
32. McCarthy I, Goodship A, Herzog R, Oganov V, Stussi E, Vahlensieck M. Investigation of bone changes in microgravity during long and short duration space flight: comparison of techniques. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(12):1044-54.
33. 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(10):1531-8.
34. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(8):1526-36.
35. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):76-82.
36. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3):719-24.
37. Overgaard K, Christiansen C. A new biochemical marker of bone resorption for follow-up on treatment with nasal salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(1):12-6.
38. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13(9):1431-8.
39. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2363-8.
40. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(6):1693-700.
41. Kyd PA, Vooght KD, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of bone alkaline phosphatase in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 6):717-25.
42. Garnero P, Dart C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999; 24(6):603-9.
43. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone* 1999; 24(3):237-44.
44. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18(6):1051-6.
45. Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102(1):29-37.
46. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas C et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999; 14(9):1583-95.
47. Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6):1904-10.
48. Dresner-Pollak R, Mayer M, Hochner-Celiniker D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(2):104-7.
49. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 26(6):561-9.
50. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26(6):553-60.
51. Heikkinen AM, Parviainen M, Niskanen L, Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H et al. Biochemical bone markers and bone mineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2476-82.
52. Chen JT, Hosoda K, Hasumi K, Ogata E, Shiraki M. Serum N-terminal osteocalcin is a good indicator for estimating responders to hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(11):1784-92.
53. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(11):922-30.
54. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9):1137-48.
55. Ziegler R, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G. What is a vertebral fracture? *Bone* 1996; 18(3 Suppl):169S-177S.
56. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, 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(4):721-39.
57. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3):320-3.



OSTEOPOROSIS . ACTUALIZACIÓN EN EL ENFOQUE TERAPÉUTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. José Sanfélix Genovés
Grupo de Trabajo de Reumatología de la SVMFIC
CAP Nazaret (Valencia)

Antes de tomar una decisión terapéutica se ha de valorar adecuadamente su necesidad, la evidencia científica que apoya las diferentes opciones terapéuticas y adecuarla a las características del paciente. Se debería tener en cuenta que, algunos fármacos empleados tienen una dudosa eficacia, algunas pautas de tratamiento son inadecuadas, existen fármacos muy caros y con una presión comercial elevada, no existen controles adecuados de la respuesta al tratamiento y no existen controles adecuados de la aparición de efectos secundarios.

Por tanto la primera pregunta que nos tendríamos que hacer es ¿a quien tratar?

La osteoporosis en nuestro medio está inframedicalizada, no obstante algunos autores^{1,2} estiman que se podrían medicalizar excesivamente al supervalorar el valor obtenido en los ensayos clínicos por algunos medicamentos en la reducción del riesgo relativo (RRR). Se debería prestar mayor atención a las características de la población que entra en el ensayo y a la reducción absoluta del riesgo (RAR) o al número de personas necesarias para tratar (NNT) para obtener la reducción de las fracturas. A la hora de comparar resultados de diferentes tratamientos en los distintos ensayos, se deberían comparar teniendo en cuenta las diferentes características de los sujetos de la muestra (riesgo basal de presentar fractura) y compararlos con el riesgo basal de nuestros pacientes sujetos a nuestra decisión terapéutica (tabla 1). Se debería prestar especial atención a las características del fármaco, su inocuidad, su idoneidad en el paciente concreto al que queremos iniciar el tratamiento y, la experiencia acumulada del fármaco en su uso en la comunidad.

Una vez tomada la decisión farmacológica entre las opciones disponibles se debe prestar especial atención al cumplimiento terapéutico.

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO³⁻⁷

Antes de entrar en el tratamiento antirresortivo parece necesario señalar algunas medidas de gran interés por ser inocuas, baratas y de demostrada

eficacia para evitar la fractura osteoporótica: asegurar el calcio necesario por edad y sexo, evitar fármacos osteoporizantes (corticoides, anticonvulsivantes, heparina y citostáticos), prevenir las caídas, protectores de cadera⁸.

Otras medidas, sin evidencia concluyente que las respalde, pero no exentas de interés podían ser: evitar dietas hipo e hiperproteicas, evitar las dietas ricas en sodio y el sedentarismo. En relación al impacto de las dietas proteicas, una reciente revisión⁹ señala que podían ser favorables en las personas mayores que tomaran los adecuados requerimientos en calcio y no en las que la ingesta de calcio fuera deficitaria. El ejercicio es recomendable, adaptándolo a la edad y a las características físicas del paciente, y recordando que en términos de Densidad Mineral Ósea (DMO) los recomendados son con carga o contra resistencia. También se debe evitar el tabaquismo que podría actuar indirectamente sobre la DMO, el abuso de alcohol por su posible influencia en la DMO y sobre todo por el riesgo de caídas y no recomendar mas de 4 tazas de café porque aumenta la calciuria.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Calcio y Vitamina D

Ensayos Clínico Randomizados (ECR) han demostrado que la ingesta adecuada o suplementos de Ca y vit D reducen las fracturas de cadera y no vertebrales en ancianos con déficit de calcio y vitamina D^{10,11}. Existe evidencia que muestra que los suplementos de vitamina D en la vejez reducen significativamente las fracturas no vertebrales¹². Los resultados de un estudio piloto muy reciente¹³ muestran que dosis de 100.000 UI de vitamina D3 (colecalfierol), administradas como suplementos a hombres y mujeres entre 65 y 85 años, vía oral, cada 4 meses y durante 5 años podían prevenir las fracturas osteoporóticas. Estos resultados requieren estudios más amplios que los confirmen.

Los estudios que evidencian la eficacia antifractura del calcio en monoterapia son pocos y de resultados contradictorios. Al parecer la eficacia es en población de mayor riesgo con muy baja ingesta <400 mg/día) y/o con Fracturas previas^{14,15}.

Con la evidencia disponible, la adecuada ingesta de calcio y vitamina D en la dieta o con suplementos, si son necesarios, son esenciales para la prevención de la osteoporosis^{3,4,6,7,16,17}. Aunque su evidencia antifractura no es concluyente es recomendado utilizarlos junto al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis^{6,17}.



Tabla 1. Ensayos clínicos más relevantes de los antirresortivos sobre reducción del riesgo de fractura vertebral y de cadera.

Fármaco	Sujetos de la muestra	RRR	NNT
Alendronato Black, 1996 "FIT"	2027 mujeres voluntarias postmenopausicas de 55 a 81 años. última regla > 2 años. DMO: T-score < -1.6 DS. con una o más Fx vertebrales radiográficas estudio a tres años.	de nuevas Fx vertebrales morfométricas en un 47% si tenían una o más Fx previas en Fx de cadera en un 51%	15 90
Alendronato Cummings, 1998 "FIT"	4432 mujeres voluntarias postmenopausicas de 55 a 81 años. última regla > 2 años. DMO: T-score < -1.6 DS. sin Fx vertebrales. estudio a tres años.	de nuevas Fx vertebrales morfométricas en un 45% en las mujeres con T-score < -2.5 había una RRR de todas las Fx clínicas diagnosticadas del 33%	64 15
Risedronato Harris, 1999 "VERT"	2458 mujeres postmenopausicas última regla > 5 años. edad < 85 años (69 de media). con una Fx vertebrales radiográfica y una DMO baja (T-score col. Lumbar < -2) o mínimo 2 Fx vertebrales. seguimiento a 3 años.	de nuevas Fx vertebrales en un 41% (con las perdidas en un 36%) de nuevas Fx no vertebrales sintomáticas (muñeca, cadera, pelvis, humero, pierna y clavícula) en un 39%	20 43
Risedronato Reginster, 2000 "VERT"	1226 mujeres postmenopausicas. última regla > 5 años. y tuviesen < 85 años (71 de media). como mínimo 2 Fx vertebrales.	de nuevas Fx vertebrales en un 49% (con las perdidas en un 40%) de nuevas Fx no vertebrales sintomáticas (muñeca, cadera, pelvis, humero pierna y clavícula) en un 33% (sin significación estadística, muestra pequeña).	10
Risedronato McClung, 2001 "HIP"	GRUPO 1: 5545 mujeres, edad 70-79 años T-score < -4DS o < -3DS y al menos un factor de riesgo (clínico) de Fx de cadera (H ^a materna, falta de coordinación, etc) GRUPO 2: 3886 mujeres, edad > 80 años Con al menos un factor de riesgo no esquelético de Fx de cadera (58%), una T-score < -4DS o < -3DS y una longitud de axis de cadera de 11.1 cm o mayor.	GRUPO 1: de Fx de cadera en mujeres de 70-79 años con Fx vertebral previa es del 55% Sin Fx vertebral previa la RRR fue no significativa GRUPO 2: No reducción del riesgo de Fx de cadera en el grupo > 80 años	42
Raloxifeno Ettinger, 1999 "MORE"	7705 mujeres postmenopausicas voluntarias. última regla > 2 años. 67 (31-80) años de media. durante 3 años (resultados similares a los 4 años) GRUPO 1: T-score < -2.5, sin Fx vertebrales radiográficas. GRUPO 2: T-score < -2.5 y con una o más Fx vertebrales radiográficas moderadas o severas, o dos o más Fx leves (reducción del 20-25% de la altura) o al menos dos Fx moderadas (reducción del 25-40%) independientemente de la DMO.	GRUPO 1 de Fx vertebrales radiográficas del 50% GRUPO 2 de Fx vertebrales radiográficas del 30% (Reducción del riesgo de Fx vertebrales clínicas del 60% en ambos grupo 1 y 2 combinados)	47 15
Calcitonina Chesnut, 2000 "PROOF"	1255 mujeres postmenopausicas última regla > 1 año, edad media 68 años con DMO < -2 DS con de una a cinco Fx vertebrales . estudio a 5 años.	La dosis de 200 UI reduce el riesgo de nuevas Fx vertebrales un 33% comparado con placebo	12

RRR: Reducción del riesgo relativo; NNT: Número Necesario de personas a Tratar;
Fx: Fractura; DMO: Densidad Mineral Ósea; DS: Desviación Estándar



Los suplementos de calcio y vitamina D también son recomendados, junto a los bifosfonatos, en pacientes que requieren glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo (5 mg o más de prednisona durante tres meses o más)¹⁸.

Bifosfonatos

Ácido alendrónico

Hay ECR con resultados positivos desde 1995, que posteriormente se han confirmado en estudios más recientes, y que han demostrado que el alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopausicas^{19,21}. El incremento de la DMO con alendronato continua después de 7 años de utilización²².

Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en hombres²³ (único aprobado por la FDA). Es de elección junto al risedronato en el tratamiento de la osteoporosis por corticoides¹⁸. Posiblemente es el fármaco disponible con el mejor balance riesgo/beneficio en el tratamiento de la osteoporosis.

Ácido Risedrónico

ECR recientes muestran la buena tolerabilidad (similar a placebo), la rapidez de acción y los resultados positivos en fracturas vertebrales y no vertebrales^{24,25}. En fracturas de cadera el estudio "Hip fracture"²⁶ muestra una reducción del riesgo en el grupo de mujeres de 70-79 años con fractura vertebral previa, que no se confirmó en las mayores de 80 años, ni en aquellas que no tenían fractura vertebral previa. Es el fármaco de elección junto al alendronato, en tratamiento de la osteoporosis corticoidea¹⁸.

Ácido etidrónico

El ac. etidrónico es una opción terapéutica que solo aventaja al alendronato y risedronato en el precio. Hay evidencia menos concluyente y solo en fracturas vertebrales²⁷, tiene menor eficacia antirresortiva y menor potencia como inductor de la mineralización que los nuevos bifosfonatos. Actualmente su uso en la osteoporosis ha quedado relegado.

Otros bifosfonatos

El ibandronato ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con

fractura vertebral previa y T-score inferior a -2 DS, tanto en tratamiento oral diario, como en dosis intermitentes con intervalos libres de tratamiento superiores a 2 meses²⁸. En un subgrupo de pacientes con T-score inferior a -3 DS redujo la incidencia de fracturas clínicas y fracturas no vertebrales²⁹.

Tanto con el ibandronato como el zoledronato, se está investigando su utilización en bolos intravenosos en mujeres postmenopausicas con DMO baja, con resultados de incremento de la misma tanto en columna lumbar como en cuello de fémur^{30,31}. El ibandronato en bolos también se ha estudiado en osteoporosis establecida inducida por corticoides y ha demostrado ganancia significativa en DMO y tendencia (no suficiente poder estadístico del estudio) en la reducción de fracturas vertebrales³².

Raloxifeno

El estudio MORE³³ puso de manifiesto la eficacia del raloxifeno en la reducción en las fracturas vertebrales radiográficas y clínicas en mujeres postmenopausicas con y sin fractura previa, aunque no reducía el riesgo de fractura no vertebral. También, en este mismo estudio, se observó que el tratamiento con raloxifeno estaba asociado al riesgo de episodios tromboembolicos venosos (RR 3,1 IC 95 % 1,5 6.2), por lo que se recomienda suprimirlo en casos o situaciones de mayor riesgo de tromboembolismo.

El efecto antifractura del raloxifeno se ha confirmado en los resultados del mismo ensayo a los 4 años(34) y se ha puesto recientemente de manifiesto que no reduce el riesgo cardiovascular de la cohorte global, pero si lo hace en el subgrupo de mujeres con riesgo basal cardiovascular mayor³⁵ lo que sugiere posibles efectos beneficiosos cardiovasculares que se deben confirmar en posteriores estudios. Por otra parte, raloxifeno reduce significativamente la incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (84%)³⁶, lo que hace que junto con sus posibles efectos beneficios cardiovasculares (pendientes de confirmar) sea un fármaco de primera línea a considerar en el tratamiento de la osteoporosis.

Calcitonina

Después de haber sido utilizada ampliamente en el tratamiento de la osteoporosis basándose en estudios poco concluyentes cuyo end-point era mejora de la densidad ósea en lugar de eficacia antifractura o que se analizaban número de fracturas en lugar de pacientes con fractura, el Prevent Recurrence of Osteoporotic



Fractures (PROOF) Study³⁷ viene a demostrar que la calcitonina a dosis de 200UI de forma continua en presencia de fracturas vertebrales reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales (33%).

Basándose en la evidencia disponible la recientemente guía clínica publicada por Scientific Advisory Council of the Osteoporosis of Canada⁶ recomienda la calcitonina a dosis de 100UI inyectada o 200UI nasal en el tratamiento agudo de la fractura vertebral. No existen suficientes datos para recomendarla en fracturas en su fase crónica o en otro tipo de fracturas.

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La THS se ha mostrado eficaz en el control de los síntomas vasomotores en la postmenopausia, pero su utilización probablemente se ha generalizado excesivamente para controlar la pérdida acelerada de la masa ósea que se produce en los primeros años después de la menopausia, y también como tratamiento de elección en la osteoporosis postmenopáusica.

Esta utilización se ha basado esencialmente en estudios observacionales y algunos ECR que apoyan que su uso disminuye el riesgo de fracturas vertebrales (pocas y con n pequeñas) y no vertebrales (sobre todo en mujeres < de 65 años) y no llegan a aportar suficiente evidencia en la reducción de la fractura de cadera.

Algunos de los resultados del Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial de reciente publicación³⁸ contribuyen a clarificar esta situación y demuestran que el uso de estrógenos-progestágenos de forma continuada (tiempo medio de seguimiento 5 años) disminuye el riesgo de fractura en la cadera (RR:0.66) y el riesgo de cáncer colorrectal.

No obstante, esta rama de estudio se tiene que interrumpir al encontrar un incremento significativo de enfermedad coronaria (RR:1.29) de cáncer invasivo de mama (RR:1.26), infarto (RR:1.41) y tromboembolismo venoso (RR:2.11). Estas estimaciones de riesgo aunque son bajas son importantes por la naturaleza de los eventos y significan que por cada 10.000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar enfermedad coronaria son siete, ocho desarrollarían cáncer de mama, ocho embolismo pulmonar y ocho infartos cerebrales; en contrapartida, se evitarían seis casos de cáncer colorrectal y cinco fracturas de cadera.

La menopausia quirúrgica, la precoz (< 40 años) o temprana (< 45 años) serían pues las más indicadas para la utilización de THS, pero si tenemos en cuenta que su efecto desaparece al interrumpir el tratamiento,

que se necesitan periodos prolongados de tiempo para obtener beneficios antifractura, que se vuelve paulatinamente a la situación pretratamiento al interrumpir este, y que en mujeres jóvenes la posibilidad de fractura es pequeña aunque se encuentren en situación de osteopenia (pues hay otros factores que intervienen en la fractura aparte de la DMO), su uso, con la evidencia disponible, para evitar fracturas está muy limitado y obliga a un exhaustivo control de nuestras pacientes para que el balance riesgo beneficio sea satisfactorio.

CRITERIOS DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Se estructura partiendo de un esquema similar al planteado por Orozco³⁹ y desde el enfoque de paciente que acude a atención primaria.

1. En la osteoporosis secundaria a enfermedades

- ▶ Si se sospecha secundarismo y no se identifica la causa derivar al reumatólogo.
- ▶ Si se identifica la causa y es susceptible de tratamiento en otro nivel asistencial, derivar al especialista que corresponda.
- ▶ Si la causa es susceptible de tratar en atención primaria, tratarla.

2. En la osteoporosis secundaria a fármacos

En general, se debe suprimir el fármaco osteoporizante si es posible, en otros casos como la osteoporosis secundaria a anticonvulsivantes, el empleo de vitamina D puede corregir el secundarismo.

Sin duda, la más relevante desde el punto de vista clínico es la osteoporosis secundaria a corticoides. Las recomendaciones del American College of Rheumatology¹⁸ incluyen tratar:

- ▶ A los pacientes que comienzan a tratarse con glucocorticoides (a partir de 5 mg de prednisona por día o equivalente) por un periodo de 3 o más meses con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D (para corregir el déficit de absorción de calcio) y bifosfonatos (con precaución en mujeres fértiles) mientras dure el tratamiento.
- ▶ En los pacientes que ya toman glucocorticoides (a partir de 5 mg por día o equivalente) por periodos prolongados de tiempo, tratar con medidas no farmacológicas, con suplementos de calcio y vitamina D y tratamiento hormonal si hay deficiencia o clínicamente se requiere. Realizar densitometría y si la T-score esta por debajo de lo normal (menor de 1)

- instaurar tratamiento con bifosfonatos (de primera elección) o calcitonina si no se toleran.

3. En la premenopausia

Criterio de derivación a otro nivel asistencial, en general la causa es hipoestrogenismo y por tanto susceptible de THS.

4. En la postmenopausia temprana (hasta los 65 años)

Se debe, descartar secundarismos, instaurar medidas no farmacológicas, garantizar el calcio, y corregir la hipovitaminosis D si existe.

4.1. ¿A quien tratar farmacológicamente con antirresortivos?

- A todas las pacientes con fractura osteoporótica previa.
- A las pacientes con T-score inferior a -2/2.5.

Los casos con T-score de entre 2 y 3 DS suscitan controversia en cuanto a iniciar tratamiento, debido a que, como sabemos, las fracturas están fuertemente relacionadas con la densidad mineral ósea, pero no de forma exclusiva dependen de ella. En el momento actual, en este grupo de pacientes lo más racional sería tomar decisiones de intervención farmacológica

Tabla 2. Eficacia antifractura de las intervenciones en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas.

	VERTEBRAL		NO VERTEBRAL		CADERA		Comentarios (‡)
	NE/GR(*)	GR(†)	NE/GR(*)	GR(†)	NE/GR(*)	GR(†)	
Alendronato	1a/A	A	1a/A	A	1a/A	A	Probablemente el fármaco con mejor balance Riesgo/beneficio
Calcitonina	2b/B	A	3b/B-ND	B	ND	B	Valorar en c. lumbar en ausencia de otras alternativas. Doble precio que los bifosfonatos
Calcitriol	2a/B	A	-	A	-	ND	Poco interés en atención primaria
Calcio	1b/A	A	B-C	B	2a/B-C	B	-
Ca+vit D	ND	ND	2a/B	A	2a/B	A	La adecuada ingesta de calcio y vitamina D en la dieta o con suplementos son esenciales para la prevención de la osteoporosis. Aunque su evidencia antifractura no es concluyente es recomendado utilizarlos junto al resto de los antiresortivos en el tratamiento de la Osteoporosis.
Étidronato	1a/A	A	ND	B	ND	B	Evidencia menos concluyente que con alendronato y risedronato. Mejor precio
Protec. cadera	-	-	-	-	A	A	Futuro en pacientes concretos
THS	2b/B	A	1a/A (incluye fémur)	A	ND	B	Quizá la evidencia antifractura en cadera es hoy grado A pero balance riesgo/beneficio pobre
Ejercicio físico	B o C	ND	-	B	B	B	-
Raloxifeno	1b/A	A	ND	ND	ND	ND	De interés en pacientes sin fractura previa y sus efectos beneficiosos extraóseos
Risedronato	1b/A	A	1b/A	A	1b/A	A	Una buena opción
Tibolona	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
Vitamina D	-	ND	-	B	-	B	-

NE/GR: Niveles de Evidencia /Grado de recomendación; GR: Grado de Recomendación; ND: No demostrado

(*)Fuente: Osteoporosis. Clinical Guidelines For Prevention And Treatment. Royal College of Physicians (1999-Update 2001).

(†)Fuente: Guía Clínica para el manejo de la Osteoporosis. Sociedad Española para la Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) 2002.

(‡)Comentarios del autor del artículo.



individualizadas teniendo en cuenta: perdedoras rápidas (alto remodelado), evolución, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas y otros factores de riesgo asociados.

4.2 ¿Con qué tratar?

De acuerdo a la tabla 2 todos los antirresortivos tiene grado A de evidencia para la columna vertebral. La elección del mismo dependerá de las características y patología asociada del paciente, de la relación coste/beneficio (la calcitonina cuesta el doble que los bifosfonatos) y de la relación riesgo/beneficio (riesgo alto con la THS en tratamientos prolongados y en mayores de 60 años).

5. En la postmenopausia tardía y en el anciano

5.1 ¿A quien tratar?

Orozco³⁹ propone tratar basándose en la z-score, en lugar de la t-score, fundamentándolo en que la z predice mejor el riesgo de fractura en ese grupo de edad. Este supone no tratar a pacientes con osteoporosis, si la z score es mayor de 1DS, con independencia de otros riesgos de fractura y cualquiera que sea su calidad y esperanza de vida. De esta forma se evitaría medicalizar a algún sector de la población de forma innecesaria, pero probablemente también se podría privar de tratamiento farmacológico a un sector de población de alto riesgo de fractura. No hemos encontrado ninguna recomendación clara a este respecto, ni evidencia concluyente en la bibliografía revisada. Es evidente, la importancia del tratamiento de los factores de riesgo extraóseos en este grupo de pacientes.

Por tanto, la recomendación de tratamiento sería similar a la de la mujer postmenopáusica precoz teniendo en cuenta que la fractura más importante a evitar sería la cadera, que como ya se ha indicado está más relacionada con mortalidad y calidad de vida. Sería recomendable tratar farmacológicamente:

- A todas las pacientes con fractura osteoporótica previa.
- A las pacientes con T-score inferior a -2.5.

Los pacientes con T-score próximos a 2,5 DS suscitan controversia en cuanto a iniciar tratamiento, en este grupo de edad pueden ocupar un lugar muy importante otros factores distintos de la densidad mineral ósea, como los asociados al riesgo de caída; pero, por otra parte, el tratamiento farmacológico puede ser más eficiente en este grupo de pacientes⁴⁰. Lo más sensato también sería, como en la postmenopausia temprana, tomar decisiones de intervención farmacológica individualizadas teniendo en cuenta en

este caso: calidad de vida, patología asociada, z-score, esperanza de vida, evolución, antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas y otros factores de riesgo asociados.

5.2 ¿Con qué tratar? ¿Qué antirresortivos utilizar?

Se debe descartar secundarismos previamente e instaurar medidas no farmacológicas, garantizar el calcio y corregir la hipovitaminosis D.

De acuerdo a la tabla 2 el alendronato y el risedronato tienen grado A de recomendación para la fractura de cadera y son los de primera elección. La evidencia en fractura no vertebral es superior para alendronato (evidencia 1A). En el varón el único antiresortivo aprobado por la FDA es el alendronato.

OTROS TRATAMIENTOS

La PTH administrada por vía subcutánea ha demostrado que estimula más la formación que la resorción ósea; en mujeres posmenopáusicas, con fracturas vertebrales, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales e incrementa la DMO en columna lumbar y cuello femoral⁴¹. PTH recombinante humana (teriparatide) ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis por la FDA en noviembre de 2002. No se recomienda un uso superior a 2 años debido a que estudios en ratas han mostrado un incremento de osteosarcoma en tratamientos prolongados.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bailon Munoz E, del Cura Gonzalez I, Gutierrez Teira B, Landa Goni J, Lopez Garcia-Franco A, Blasco Lobo A. [The consensus that could not be]. *Aten Primaria* 2002; 30(6):341-2.
- (2) Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11(3):192-202.
- (3) National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis*. 1998.
- (4) NIH Consensus Development Panel. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy*. *JAMA* 2001; 285:785-95.
- (5) Sociedad Española de Reumatología (panel de expertos). Documento de la SER sobre osteoporosis postmenopáusica. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:148-53.
- (6) Brown JP, Josse RGFtSACotOSoC. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(10suppl):S1-S34.
- (7) American Association of Clinical Endocrinologist. 2001



- Medical Guidelines for Clinical Practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2001; 7(4):293-312.
- (8) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001255.
- (9) Dawson-Hughes B. Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr* 2003; 133(3):852S-854S.
- (10) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23):1637-42.
- (11) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10):670-6.
- (12) Reid IR. The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27(2):389-98.
- (13) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387):469.
- (14) Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 132(5):345-53.
- (15) Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12):1961-6.
- (16) Royal College of Physicians. Bone and Tooth Society of Great Britain. Osteoporosis. Clinical Guidelines for prevention and treatment. 1999(update 2001).
- (17) Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society. *Journal of The North American Menopause Society* 2001; 8:84-95.
- (18) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1496-503.
- (19) Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348(9041):1535-41.
- (20) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24):2077-82.
- (21) Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4118-24. Notes: CORPORATE NAME: Fracture Intervention Trial.
- (22) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3109-15.
- (23) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9):604-10.
- (24) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282(14):1344-52.
- (25) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):83-91.
- (26) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-40.
- Notes: CORPORATE NAME: Hip Intervention Program Study Group.
- (27) Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(2):140-51. Notes: CORPORATE NAME: Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG).
- (28) Delmas P, Recker R, Stakkestad JA et al. Oral ibandronate significantly reduces fracture risk in postmenopausal osteoporosis when administered daily or with a unique drug-free interval: results from pivotal phase III study. *Osteopor Int* 2002; 13:S15.
- (29) Recker R, Stakkestad JA, Weber T, et al. Non-vertebral fracture benefit from ibandronate administered daily or with unique drug free interval: results from a pivotal phase III study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17:S134.
- (30) Adami S, Delmas P, Felsenberg Dea. Three-monthly 2 mg intravenous ibandronate bolus injections significantly increase bone mineral density in women with menopausal osteoporosis. *Osteopor Int* 2002; 13:S14.
- (31) Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9):653-61.
- (32) Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(6):743-9.
- (33) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637-45.
- (34) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3609-17. Notes: CORPORATE NAME: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators.
- (35) Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287(7):847-57. Notes: CORPORATE NAME: MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation).
- (36) Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2):125-34.
- (37) Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109(4):267-76.
- (38) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33. Notes: CORPORATE NAME: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.
- (39) Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001 25(5):117-147.
- (40) Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, de Laet C, Jonsson B. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001; 12(5):356-61.
- (41) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19):1434-41.