

### Definición

La osteoporosis es el trastorno caracterizado por deterioro de la microarquitectura del hueso, con la consiguiente reducción de la resistencia y de la masa ósea que aumenta el riesgo de fracturas. Es el trastorno metabólico del hueso más frecuente y generalmente es asintomática hasta la aparición de complicaciones (fracturas).

### Epidemiología

- Afecta a más de 200 millones de personas. La incidencia a lo largo de la vida en mujeres posmenopáusicas se estima en 30% a 50%.
- En Latinoamérica **la fractura más frecuente en pacientes osteoporóticas es la vertebral** (prevalencia en Argentina: 17%), pero **la fractura de cadera es la que genera mayor mortalidad** (20% en el primer año de ocurrencia y permanece elevada aún luego de 10 años).
- En los varones, más del 50% de los casos corresponde a osteoporosis secundaria, sobre todo por ingesta de alcohol, tabaquismo y/o uso crónica con glucocorticoides o terapia de privación androgénica.

### Etiología

ETIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	
<b>OSTEOPOROSIS PRIMARIA, FISIOLÓGICA O INVOLUCIONAL</b>	<p>Aparece espontáneamente sin patología asociada que la explique.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Osteoporosis tipo I.</i> Asociada al déficit estrogénico en la mujer y androgénico en el varón. Afecta principalmente al hueso trabecular.</li> <li>• <i>Osteoporosis tipo II.</i> En relación con la edad a partir de la 4ª década, la causa básica es desconocida y afecta fundamentalmente al hueso cortical.</li> </ul>
<b>OSTEOPOROSIS SECUNDARIA</b>	<p>Aparece como consecuencia de otras patologías.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Congénitas:</i> trastornos genéticos del colágeno.</li> <li>• <i>Endocrinológicas:</i> hipercortisolismo, hipogonadismo, tirotoxicosis, déficit de GH, diabetes mellitus, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo.</li> <li>• <i>Por inmovilización.</i></li> <li>• <i>Por enfermedades malignas:</i> mielomas y linfomas.</li> <li>• <i>Farmacológicas:</i> heparina, ciclosporina, corticoides y metotrexate.</li> <li>• <i>Por malnutrición o malabsorción.</i></li> <li>• <i>Asociada a enfermedades reumatológicas:</i> artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética</li> </ul>

Botellera Carretero y colaboradores, 2008

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<u>Firma</u>		
<u>Fecha</u>	05/09	20/09

### Factores de Riesgo

- **SEXO FEMENINO:** por menor contenido mineral óseo total y menor masa muscular.
- **EDAD:** pérdida de masa ósea de 0.3% a 0.5% por año a partir de los 35 años y del 2% al 5% en los 4 a 6 años posteriores a la menopausia con estabilización posterior.
- **RAZA:** la raza negra tiene valores más elevados de densidad mineral ósea (DMO) que los sujetos de raza blanca del mismo sexo y edad
- **MENOPAUSIA PRECOZ** (antes de los 40 años).
- **BAJO PESO** (sobre todo un índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m<sup>2</sup>) y trastornos de la conducta alimentaria, ya que suelen acompañarse de hipoestrogenismo.
- **ANTECEDENTES HEREDITARIOS/FAMILIARES** de osteoporosis (componente genético de la DMO)
- **SEDENTARISMO:** el ejercicio en etapas de crecimiento aumenta la masa ósea y, en los adultos jóvenes, ayuda a mantenerla. La actividad física es un estímulo de sobrecarga muscular que estimula la formación y remodelado del hueso.
- **TABAQUISMO Y ALCOHOL:** con el humo de cigarrillo se liberan radicales libres que incrementan los procesos resorptivos. El consumo de alcohol moderado a grave produce acción antiproliferativa sobre los osteoblastos, con disminución de la DMO.
- **GLUCOCORTICOIDES:** reducen la absorción intestinal de calcio e incrementan la calciuria. Disminuyen la actividad de osteoblastos y aumentan la de los osteoclastos.
- **DIABETES:** en pacientes diabéticos tipo 1, la DMO suele ser baja con aumento del riesgo de fractura entre los 9 y los 12 meses.

Corticoides > 2.5 mg prednisona/día  
Hormona tiroidea a dosis supresivas de la TSH  
Análogos de la GnRH  
Antiandrógenos  
Inhibidores de la aromatasas  
Anticonvulsivantes  
Anticoagulantes  
Furosemida  
Tiazolidindionas  
Litio  
Inhibidores de la bomba de protones: ranitidina, omeprazol y otros  
Antiácidos conteniendo aluminio  
Colestiramina  
Antiretrovirales

*Fármacos que se Asocian con Disminución de la DMO  
(Consenso Iberoamericano de Osteoporosis, SIBOMM 2009)*

### **Puntaje FRAX**

El algoritmo **FRAX** (disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX>) es una herramienta que evalúa el riesgo de fracturas, combinando factores de riesgo clínicos (según cada país) con los valores de DMO. Se usa como instrumento de ayuda en la toma de decisiones. De acuerdo con este sistema, se indica tratamiento específico cuando:

- La probabilidad a 10 años de fractura de cadera es mayor de 3%
- La probabilidad a 10 años de cualquier otra fractura es mayor de 20%

Las **fracturas por fragilidad** son aquellas causadas espontáneamente o por alguna fuerza ejercida sobre el hueso que sería insuficiente para fracturar un hueso normal. Son el **objetivo principal del tratamiento**. Los sitios más comunes de fracturas por edad incluyen:

- 50 años: fractura de muñeca
- A partir de los 60: fracturas vertebrales
- A partir de los 70: fractura de cadera

### **Métodos Diagnósticos**

#### **Radiografías**

- Si bien el diagnóstico de osteoporosis se realiza sobre la base del *T-score* de la DMO, es conveniente realizar radiografías de columna lumbar (frente y perfil) y panorámica de cadera. Se advierte que la escoliosis, la artrosis u otras alteraciones anatómicas sobreestiman el valor de la DMO.
- La detección de osteopenia es insegura porque está influida por varios factores como exposición radiográfica, tejidos blandos etc. Es necesaria una *perdida mayor al 40%* de la masa ósea para que pueda ser detectada en la radiografía.
- La radiología es imperativa ante la posibilidad de una fractura.

### Determinación de la DMO

- Las áreas de elección son la **columna lumbar anteroposterior y la cadera no dominante**. En caso de escoliosis, osteoartritis grave, piezas metálicas, aplastamientos vertebrales múltiples o algún artefacto que invalide la medición se recomienda la evaluación de ambas caderas.
- Cuando la medición de la columna y cadera no es posible (ej.: obesidad), se medirá la DMO en el radio ultradistal.
- Los aparatos de medición de densitometría ósea más usados y aceptados en el mundo son los **DXA** (*dual energy x-ray absorptiometry*, absorciometría de rayos X de energía dual en la bibliografía biomédica en castellano).
- Se recomienda realizar DMO con el mismo equipo (marca y modelo).

### **Indicaciones de DMO** (*International Society for Clinical Densitometry, 2007*)

- Mujeres mayores de 65 años.
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- Hombres mayores de 70 años.
- Hombres menores de 70 años con factores de riesgo de fracturas.
- Adultos con antecedente de fractura por fragilidad.
- Adultos con enfermedades o condiciones asociadas con baja masa ósea o pérdida de masa ósea.

### **Expresión de los Resultados de la DMO**

- **T-SCORE:**
  - **Puntos de desviación estándar** en que el valor absoluto de DMO medido en un individuo se aleja del valor promedio de DMO de una población de **individuos jóvenes, del mismo sexo, sanos, sin antecedentes de fracturas por fragilidad**.
  - No considera raza ni peso del paciente.
  - **Expresa el riesgo del paciente de sufrir una fractura en relación con la población joven que alcanzó el pico de masa ósea. Es de utilidad para el diagnóstico en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años.**
  - Se considera **osteoporosis** un **T-score**  $\leq -2.5$ .
  - Se considera **osteopenia** un **T-score** entre -1 y -2,49.

- **Z-SCORE**

- **Puntos de desviación estándar** en que el valor absoluto de DMO medido en un individuo se aleja del valor promedio de DMO de una **población de individuos sanos del mismo sexo, edad, peso y raza**, sin antecedentes personales de fracturas por fragilidad. Expresa el riesgo del paciente de sufrir una fractura en relación a sus pares. Se usa para diagnóstico en mujeres premenopáusicas, hombres menores de 50 años, niños, adolescentes y ancianos.
- En mujeres premenopáusicas y hombres jóvenes no se habla de osteoporosis, sino de baja masa ósea.
- *En una mujer postmenopáusica con Z-score < -2, pensar en **causas secundarias** de osteoporosis.*
- *En niños y adolescentes (hasta 20 años) se utiliza software pediátrico.*

**Consideraciones para la Lectura de la DMO de la Columna Lumbar**

- Descartar vértebras que tengan mayor densidad.
- No puede haber una diferencia > **10%** entre vértebra y vértebra
- Como mínimo se tienen que evaluar 2 vértebras y siempre incluir la que está peor.
- **Debe incluir:** D12, últimas 2 costillas, espacio L4-L5, crestas ilíacas, apófisis espinosas alineadas.

Laboratorio

No es útil para el *screening*, pero es de utilidad para definir causas secundarias en pacientes con Z-score menor a -2.

- **Sangre:** hemograma, urea, creatinina, glucemia, *proteinograma electroforético*, hepatograma, vitamina D, calcemia, fosfatemia, magneemia, parathormona (sospecha de hiperparatiroidismo 1<sup>ro</sup>), testosterona en varones.
- **Orina de 24 h:** calciuria, creatininuria, natriuria
- **Marcadores del remodelado Óseo:**
  - De formación: fosfatasa alcalina total y ósea, osteocalcina, PNP1
  - De resorción: desoxipiridinolina urinaria (DPD), beta-crosslaps (telopéptido C-terminal)
  - **No son útiles para el diagnóstico**, sino para orientar cuál es la dinámica del remodelado óseo y ayudar a identificar los pacientes con un mayor riesgo de fracturas. Su principal utilidad es **valorar la respuesta al tratamiento**, para lo cual se solicitan valores basales y a los 3 a 6 meses de iniciada la terapia.

### **Tratamiento: Indicaciones**

- Pacientes con antecedente de fractura por fragilidad.
- Mujeres posmenopáusicas sin fractura previa, pero con uno o más factores de riesgo, con  $T\text{-score} \leq -2$  por DXA de una región esquelética axial (columna o cadera).
- Hombres y mujeres posmenopáusicas sin fractura previa ni factores de riesgo detectables, con  $T\text{-score} \leq -2.5$  por DXA de al menos una región esquelética axial.
- Pacientes en tratamiento con dosis  $> 5$  mg diarios de prednisona (o equivalente) durante más de 3 meses, con  $T\text{-score} \leq -1.0$
- Individuos mayores de 80 años, con  $Z\text{-score} < -1.5$ .
- Pacientes con cáncer de mama o próstata que reciben terapia con drogas inductoras de pérdida de masa ósea.
- Según criterio FRAX.

### **Tratamiento: Medidas Generales**

- Ejercicio moderado de resistencia: provee estímulo para mantener y mejorar la salud musculoesquelética. Reduce el riesgo de osteoporosis y un 25% de las caídas.
- Prevención de caídas: las fracturas no vertebrales suelen asociarse con caídas por causas prevenibles.
- Reducir el consumo de alcohol, cafeína; suprimir hábito tabáquico.
  - Requerimientos diarios de calcio: 1200 a 1500 mg/día, preferiblemente con la dieta. Los suplementos incluyen el carbonato de calcio (lejos de las comidas) y el citrato y pidolato de calcio (absorción no afectada por las comidas).
- Vitamina D:
  - Exposición solar
  - Reposición de déficit: se sugiere una dosis de 800 UI diarias para pacientes de alto riesgo, para lograr reducción la incidencia de fractura de cadera (30%) y fracturas no vertebrales (14%).
  - *Sugerencia:*
    - En déficit grave (25-hidroxi-vitamina D  $< 10$  pg/ml): 100 mil UI de vitamina D3 cada 15 días durante primer mes, luego continuar con 100 mil UI/mes hasta alcanzar niveles mayores de 30 pg/ml.
    - Mantenimiento: vitamina D3 100 mil UI cada 2 a 3 meses o vitamina D2 24 mil UI por semana (10 gotas).



**Tratamiento Específico**



**Bisfosfonatos**

	POTENCIA
PAMIDRONATO	10
ALENDRONATO	100
RISEDRONATO	100 – 1000
IBANDRONATO	1000 – 100000
ZOLEDRONATO	1000000

*(A red arrow points downwards from the top of the table to the bottom, indicating increasing potency.)*

- Los bisfosfonatos actúan al ser fagocitados por los osteoclastos, induciendo su apoptosis y disminuyendo la resorción ósea. Se depositan en un 20% en el hueso (con efecto residual hasta por 10 años).
- Se contraíndican en paciente con *clearance* de creatinina < 30 ml/min (para niveles entre 30 y 50 ml/min se recomienda consulta con Nefrología)

**Osteoporosis**

*Dra. M. Guilligan, A. Lisdero y C. Verna*

Revisión: 2 – Año 2012

Página 8 de 14

- Todos los bisfosfonatos disminuyen el riesgo de fractura vertebral, mientras que el riesgo de fractura de cadera se reduce con el uso de risedronato, alendronato y zoledronato.
- El pamidronato y el zoledronato administrados por vía intravenosas tienen además efecto analgésico.

**Vía oral:** se indica en ayunas con abundante agua, no acortarse ni ingerir nada por 90 minutos.

RSD: 35 mg/sem

150 mg/ mes

ALN: 70 mg/sem

IBN: 150 mg/ mes

**Vía endovenosa:** en caso de gastritis, intolerancia digestiva o efecto analgésico.

IBN: 3 mg

APD: 30-60 mg

Ambos trimestrales en 300 ml de Dxa 5% a pasar en 90 minutos.

ZLD: 5 mg a pasar en 15 minutos, anual.

*RSD: risedronato; ALN: alendronato; IBN: ibandronato; APD: pamidronato; ZLD: zoledronato*

- Efectos adversos de los bisfosfonatos:
  - Vía oral: digestivos (náusea, dispepsia, dolor abdominal y erosión esofágica)
  - Vía intravenosa:
    - Fiebre, síntomas pseudogripales, reacciones en la zona de administración y alteraciones renales.
    - Trastornos inflamatorios oculares (uveítis)
    - Osteonecrosis mandibular: Más frecuente en pacientes oncológicos o con infección dental concomitante (se recomienda autorización odontológica previa infusión de bisfosfonatos).
    - Riesgo de fibrilación auricular (evidencia no concluyente).
    - Fracturas atípicas de fémur (evidencia no concluyente).

En relación con la **duración del tratamiento**, se aconseja administrar bisfosfonatos por un período de 3 a 5 años; en caso de riesgo elevado de fractura, podrían continuarse de forma indeterminada.



### Otras Opciones de Tratamiento

- **Terapia Hormonal de Reemplazo**
  - Se utiliza según los criterios actuales para el síndrome climatérico. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en un 50%.
  - En hombres **hipogonádicos** se puede usar testosterona en lugar de tratamiento específico cuando no hay riesgo elevado de fractura. Ante riesgo alto, se asocia testosterona con alguna de los bisfosfonatos aprobados en varones (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico)
- **Tibolona**: aumenta la DMO en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o sin ella. Disminuye el riesgo de fracturas a 3 años (45% vertebrales, 26% no vertebrales).
- **Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)**: el único aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis es el **raloxifeno**. Puede ser tenido en cuenta en mujeres con riesgo de fractura vertebral y riesgo elevado de cáncer de mama.
- **Calcitonina**: no es tratamiento de primera línea en la osteoporosis posmenopáusica. Tiene efectiva acción analgésica, especialmente en casos de dolor asociado con fractura vertebral aguda.
- **Denosumab**
  - Es un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL): los osteoclastos no activados entran en apoptosis.
  - La dosis es de 60 mg cada 6 meses.
  - No anula el remodelado óseo y evita el hueso adinámico que aumenta la fragilidad ósea.
  - El efecto rápido, dependiente de la dosis, sostenido y reversible a los 6 meses.
  - Puede indicarse con *clearance* de creatinina menor de 30 ml/min.
- **PTH 1-34 (teriparatida)**
  - Especial recomendación para osteoporosis grave en pacientes de ambos sexos, con más de una fractura por fragilidad y *T-score* < -3.5, o nuevas fracturas luego de 2 años o más de tratamiento con bisfosfonatos.
  - **No se recomienda su utilización por más de 2 años.**
  - **Contraindicada** en hiperparatiroidismo, tumores malignos preexistentes, litiasis renal, gota, insuficiencia renal.
  - Tratamiento combinado o secuencial con bisfosfonatos: luego de indicar teriparatida, si no se implementa otra terapia se pierde la masa ósea ganada.

• **Ranelato de estroncio**

- Acción anabólica y antirresortiva por mecanismos complejos
- Incrementa la DMO en columna vertebral y cadera en parte por depósito de estroncio en el hueso (dividir la variación [delta-DMO] por 2). Reduce el 50% el riesgo de fracturas vertebrales y el 16% el de las no vertebrales al año de terapia.

**Tratamiento: Monitoreo**

DMO Control

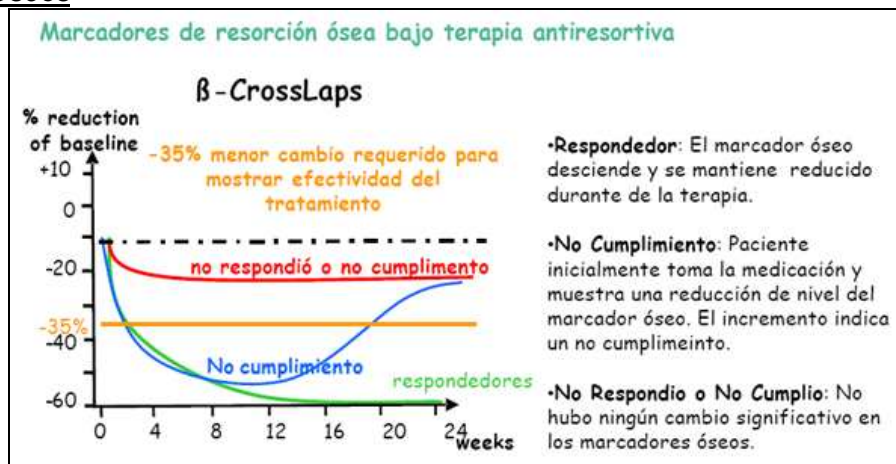
- En pacientes sin necesidad de tratamiento específico: cada 2 años o más.
- Pacientes en tratamiento: al año de iniciada la terapia, luego cada 2 años.
- En situaciones especiales (corticoides, trasplantes, fractura de cadera): se puede repetir a los 6 a 12 meses.
- Evaluación de la variación de DMO:

$$\Delta\text{DMO} = \frac{(\text{DMO actual} - \text{DMO basal}) \times 100}{\text{DMO basal}}$$

(DMO en g/cm<sup>2</sup>)

**Se considera significativa** una variación del 4% en el cuello femoral, el 3% en la columna lumbar y el 2% de cadera total.

Marcadores Óseos



### **Éxito Terapéutico**

- Ausencia de fracturas.
- Preservación de la talla (pérdida < 1 cm): valor predictivo negativo de fractura de 97%.
- DMO sin cambios o con mejoría.
- Disminución de marcadores de resorción (30% a 35%).
- Los bisfosfonatos reducen el riesgo de fractura incluso cuando no hubo incremento en la DMO ni descenso de marcadores de resorción ósea. Las fracturas dentro del primer año de tratamiento no se consideran falla de la terapia.

### **Fracaso de Tratamiento con Bisfosfonatos**

Se define como la aparición de fracturas luego de 12 ó más meses de tratamiento con bisfosfonatos, o bien como la pérdida significativa de DMO luego de 12 a 24 meses de terapia. Se advierte que los bisfosfonatos sólo disminuyen el riesgo de fracturas óseas en un 50% a 70% y muchos pacientes sufrirán fracturas a pesar de su correcto uso.

### **Esclerostina**

- Es una proteína secretada por los osteocitos que inhibe la vía WNT de formación ósea. La presencia de niveles elevados se asocia con mayor riesgo de fractura (individuos con mutaciones del gen *SOST* con niveles de esclerostina indetectables no sufren fracturas aún ante trauma grave).
- El dosaje de esclerostina sérica sería de utilidad para determinar el riesgo de fractura en pacientes con DMO no concluyente. Se encuentra en curso un estudio en fase 2 de prueba de anticuerpos anti-esclerostina para el tratamiento anabólico de la osteoporosis.

### **Bibliografía**

1. Clifford J. R. Vitamin D Insufficiency; N Engl J Med 2011; 364:248-54.
2. Heike A. Bischoff-Ferrari y col. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. N Engl J Med 2012; 367:40-9.
3. Sirola J, Díaz Curiel M y col. New issues in the management of osteoporosis. J Osteoporos 2011; doi:10.4061/2011/582789.
4. Claus-Hemberg H, Negri AL. Cálculo, significado e interpretación del número necesario a tratar. Rev Arg Osteol. 2008; 7 (1): 4-9
5. Sundeep K, Bilezikian J, et al. Benefits and risks of Bisphosphonates in Osteoporosis. JCEM 2012; 97(7):2222-282.
6. Claus-Hemberg H, Negri AL, Schurman L, Sanchez A. FRAX: un nuevo instrumento para calcular el riesgo absoluto de fractura a 10 años. Medicina. 2009;69:571-5



**Osteoporosis**

Revisión: 2 – Año 2012

*Dra. M. Guilligan, A. Lisdero y C. Verna*

Página 12 de 14

7. Faustino R. Pérez-López, y col. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas*. 2012 Jan;71(1):83-8
8. Tripkovic, L, y col. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357–64.
9. Nelson B Watts et al. Osteoporosis in men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2012;97(6):1802-1822
10. Aarthi Arasu et al. Serum Sclerostine and Risk of Hip Fracture in Older Caucasian Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2012;97(6):2027-2032
11. Consenso Iberoamericano de Osteoporosis SIBOMM, Osteoporosis: prevención diagnóstico y tratamiento. *Rev Arg Osteol* 2010;9:6-44



### Algoritmo diagnóstico

