



Osteoporosis

M. Sosa Henríquez^{*,a,b} y M.J. Gómez de Tejada Romero^{a,c}

^aGrupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España. ^bUnidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España. ^cDepartamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

Palabras Clave:

- Osteoporosis
- Fractura
- Tratamiento

Keywords:

- Osteoporosis
- Fracture
- Treatment

Resumen

Introducción. La osteoporosis es una patología compleja cuyos mecanismos etiopatogénicos llevan a una alteración estructural o una baja masa ósea como consecuencia de cambios en el remodelado óseo que aumentan la fragilidad del hueso. Estos cambios pueden ser originados por trastornos endocrinos, metabólicos e inmunológicos, entre otros.

Manifestaciones clínicas. Es una enfermedad asintomática, cuya única manifestación clínica es su complicación: la fractura osteoporótica, única causante de su morbimortalidad. Las fracturas más frecuentes, las vertebrales, pueden pasar desapercibidas. Las fracturas de cadera y de Colles son, casi siempre, consecuencia de una caída. En ausencia de fractura, la sospecha clínica se realizará valorando los factores de riesgo.

Diagnóstico. Su diagnóstico se fundamenta en los criterios densitométricos de la OMS, basados en la medición de la DMO en columna lumbar o fémur proximal mediante DXA. Hecho el diagnóstico, se deben descartar que sea secundaria.

Tratamiento. Nuevas estrategias terapéuticas ofrecen mejoras en el tratamiento de la enfermedad.

Abstract

Osteoporosis

Introduction. Osteoporosis is a complex disease whose aetiopathogenic mechanisms lead to a structural disorder or low bone mass as a result of changes in bone remodelling that increase bone fragility. These changes can be caused by endocrine, metabolic and immunologic disorders, among others.

Clinical manifestations. Osteoporosis is an asymptomatic disease, whose only clinical manifestation is its complication: osteoporotic fracture, the only cause of its morbidity and mortality. The most common fractures, occurring in the vertebrae, can go unnoticed. Hip and Colles' fractures are almost always the result of a fall. In the absence of a fracture, clinical suspicion will be reached by assessing the risk factors.

Diagnosis. The diagnosis of osteoporosis is based on the densitometric criteria of the World Health Organisation, which are based on the bone mineral density in the lumbar spine or proximal femur using dual energy X-ray absorptiometry. Once the diagnosis has been made, osteoporosis should be ruled out as secondary.

Treatment. New therapeutic strategies offer improved treatment of the disease.

*Correspondencia
Correo electrónico: msosah@hotmail.com

Concepto y etiopatogenia

La osteoporosis (OP) es una patología cuya complejidad se refleja en las distintas definiciones que de ella se han hecho a lo largo de los años. La actualmente vigente (aunque no satisfactoria del todo) es la realizada en 2001 por *The National Institute of Health* (E.E. UU.): «enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil, con el consecuente incremento del riesgo de fracturas»¹. De otra manera, podríamos decir que hablar de OP es equivalente a hablar de un elevado riesgo de fractura con mínimo traumatismo, denominada fractura por fragilidad u osteoporótica, debido a alteraciones cuantitativas y cualitativas del tejido óseo.

La falta de un aspecto clínico en esta definición (debido a su carácter asintomático) hace que la identificación del paciente que la padece no sea tan fácil como se desearía.

Su complejidad viene determinada por los múltiples mecanismos etiopatogénicos que la producen, y que confluirían en estos 3 últimos: a) fallo para producir un esqueleto de óptimas masa y fuerza durante el crecimiento; b) excesiva resorción ósea con el resultado de una masa ósea disminuida y un deterioro de la microarquitectura ósea y c) una inadecuada formación como respuesta a la resorción aumentada durante el remodelado óseo; los cuales causarían la pérdida de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura que caracteriza a la enfermedad².

La clasificación clásica de OP (tabla 1) refleja esta diversidad etiopatogénica. En último término, la alteración estructural o la baja masa ósea son consecuencia de cambios en el remodelado óseo. La manera de producirse estos cambios es diversa, debido a la participación ósea en la actividad metabólica, endocrina e incluso inmunológica de nuestro organismo, cuya complejidad fisiopatológica es objeto continuo de investigación.

Siendo así, la OP posmenopáusica y la senil, al ser las más frecuentes, han sido las más estudiadas. La falta de estrógenos de la menopausia y el lento remodelado óseo de carácter involutivo que se produce por la edad fueron los primeros mecanismos etiopatogénicos asociados a la OP.

La OP secundaria, si bien menos frecuente, comprende una gran variedad de patologías capaces de producir OP, y que no son más que una prueba de las conexiones sistemáticas del hueso. Los mecanismos patogénicos son diversos: déficits hormonales (muchos de los cuales son de importante participación en el remodelado óseo), deficiencias nutricionales (en especial aquellas que afectan al metabolismo fosfocálcico), alteraciones estructurales óseas, alteraciones metabólicas, etc.; e incluso algunas de ellas implican mecanismos mixtos, todos los cuales, como ya hemos indicado, producen una alteración del remodelado óseo, causa definitiva de la OP. La inflamación crónica se considera también un mecanismo patogénico de OP, ya que lleva a un incremento de la resorción ósea y a una supresión de la formación³, lo cual explica la aparición de OP en enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus o la artritis reumatoide, independientemente del papel que en su aparición pudiera tener el tratamiento corticoideo o inmunosupresor. Los mecanismos

TABLA 1

Clasificación de la osteoporosis (OP)

OP primarias

OP posmenopáusica (mujeres)

OP senil (ambos sexos)

OP secundarias

Déficits de hormonas sexuales: hipogonadismo, menopausia precoz, amenorrea

Déficits nutricionales y malabsorción (anorexia nerviosa, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, celiaquía, hepatopatías)

Déficit de vitamina D (osteomalacias, insuficiencia renal, hepatopatías)

Artritis reumatoide

Diabetes mellitus (tipo 1 y 2)

Enfermedades que afectan a la médula ósea: mieloma, betatalasemia

Neoplasias (metástasis óseas)

Conectivopatías (osteogénesis imperfecta, enfermedad de Ehler-Danlos, enfermedad de Marfan, etc.)

Inmovilización

Hiperparatiroidismo

Hipertiroidismo

Fármacos

Glucocorticoides

Tiazolidinedionas

Heparina

Anticonvulsivantes

Tiroxina

Quimioterapia

Inhibidores de la bomba de protones

Antirretrovirales

Inhibidores de la aromatasa

Medroxiprogesterona

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Inhibidores de la recaptación de serotonina

patogénicos de la OP que se produce en la diabetes mellitus (tanto la tipo 1 como la 2) no son del todo conocidos, aunque parece ser que en su aparición están implicados diversos mecanismos, como el déficit de insulina/IGF1 (que se muestra como el principal mecanismo patogénico implicado), junto con la toxicidad de la glucosa, la adiposidad de la médula, la inflamación, la adipoquina y otras alteraciones metabólicas^{4,5}.

De entre las OP secundarias destaca, por ser la más frecuente, la producida por el tratamiento con glucocorticoides, tanto que ha adquirido entidad clínica: la OP glucocorticoides (OG). Es generalmente aceptado que un tratamiento glucocorticoides prolongado (más de 6 meses) y con dosis orales equivalentes a 7,5 mg/día de cortisona producirá una afectación ósea, aunque se está observando en estudios epidemiológicos un incremento del riesgo de fractura en dosis menores, tales como 2,5-5 mg/día^{6,7}.

Por último, hay que señalar las recientes conexiones que se han ido observando en los estudios de los últimos años entre la OP y patologías metabólicas como la obesidad (que durante años se consideró que confería un efecto protector, rebatido en la actualidad)⁸ y la hipercolesterolemia⁹.

La mejor comprensión de la fisiología del tejido óseo, como detallamos en una actualización anterior¹⁰ y su participación en procesos generales, como el metabolismo, la inflamación-sistema inmune y el sistema endocrino, permite reconocer los mecanismos por los que la OP ocurre en un gran

número de enfermedades, bien por la propia patología o bien por el tratamiento que se realiza.

Manifestaciones clínicas

La OP es una enfermedad asintomática. Ya hemos comentado que este es su principal motivo de dificultad a la hora de identificarla. Es su complicación, la fractura osteoporótica, la que nos evidencia clínicamente la enfermedad, y es la causa de que consideremos a la OP como un serio problema de salud mundial, no solo por su alta prevalencia, sino también por su importante morbilidad e incluso mortalidad.

La fractura osteoporótica

La fractura osteoporótica tiene dos especiales características bien conocidas: primero, son originadas por mínimos traumatismos; segundo, suelen producirse en unas localizaciones específicas (vértebras dorso-lumbares, fémur proximal y tercio distal de antebrazo), aunque esto no significa que no puedan afectar a otros huesos (húmero, pelvis, costillas). Otra característica es que se produce mayoritariamente en edades superiores a 50 años, aunque ante la presencia de una OP secundaria puede ocurrir antes (dependiendo de la enfermedad causal).

La fractura vertebral es la más frecuente, y en un alto porcentaje de casos es asintomática o su principal síntoma, el dolor, se presenta con intensidad leve o moderada y ante actividades cotidianas, por lo que es atribuido por el paciente a trastornos musculares e incluso articulares (artrosis), motivo por el cual no busca atención médica. A esto se añade el hecho de que, en muchas ocasiones, es difícil de identificar mediante radiografía. Efectivamente, su particular forma de presentarse como deformidad hace que su presencia pueda pasar desapercibida en los casos leves, lo cual retrasa el diagnóstico de la enfermedad e impide el beneficio del tratamiento precoz. Conocer estas dificultades y saber valorar las radiografías (adecuadas proyecciones –radiografía lateral dorsal centrada en D7 y lumbar centrada en L2– y el conocimiento de métodos semicuantitativos de medición de las deformidades vertebrales, como el de Genant) puede facilitar al facultativo la detección de estas fracturas^{11,12}.

La fractura de fémur proximal (o de cadera) y la de tercio distal de antebrazo (o de Colles) son, sin embargo, fácilmente identificables, porque ocurren como consecuencia de una caída (más identificable para el paciente como causa de fractura) y porque las manifestaciones clínicas (dolor intenso, deformidad del miembro afectado e impotencia funcional) llevan al paciente a acudir a Urgencias, donde el estudio radiográfico mostrará, casi siempre, la existencia de la fractura.

En una actualización anterior detallamos las características clínicas de las fracturas osteoporóticas¹⁰.

Es absolutamente necesario saber que la presencia de una fractura osteoporótica aumenta considerablemente el riesgo de sufrir otra: así, en una mujer posmenopáusica, en los 4 años posteriores a la aparición de una fractura vertebral, el riesgo de sufrir otra se cuadruplica, y se duplica el riesgo de

sufrir una de cadera¹¹; por otro lado, es igualmente importante conocer que, ya que las caídas son las causantes de las fracturas de cadera y de Colles, prevenirlas implica también evitar estas fracturas, por lo que los factores de riesgo de caída (trastornos de la vista, dificultad de movilidad y coordinación, fármacos hipotensores, relajantes, hipnóticos, etc.) deben ser valorados y evitados (en la medida de lo posible) en un paciente con OP para impedir la producción de fracturas.

Criterios de sospecha

Como veremos en el siguiente apartado, la densitometría ósea (DXA) es, hoy por hoy, el método diagnóstico de la OP. Muchos investigadores consideran que la simple presencia de una fractura por fragilidad (ante mínimo traumatismo) permite el diagnóstico de la enfermedad, aunque llegado a este punto se consideraría muy tardío.

Sin embargo, son necesarios unos criterios de sospecha que lleven al médico a indicar la realización de una densitometría ósea. Estos criterios vienen determinados por la presencia de una serie de factores de riesgo que se han relacionado con una mayor incidencia de fractura (y, por tanto, de OP), o la existencia de patologías o tratamiento con fármacos causantes de OP, vistos anteriormente. Mientras que la presencia de estas patologías o fármacos justifican *per se* la indicación, no es tan clara la decisión cuando se trata de los factores de riesgo.

Los principales factores de riesgo son la edad y la menopausia, aunque es cierto que, por sí mismos, no son suficientes para originar la enfermedad. La presencia de otros factores de riesgo durante o con anterioridad a esas situaciones favorece que la enfermedad aparezca. Estos factores de riesgo han sido suficientemente estudiados e incluso ponderados, y son bien conocidos por los clínicos. Entre ellos, y además de la edad y la menopausia, destaca por su potencia la baja masa ósea (medida como densidad mineral ósea –DMO–) y los antecedentes personales y familiares de fractura osteoporótica, pero el bajo índice de masa corporal (IMC), hábitos no saludables, como el tabaco, el alcohol en elevadas cantidades, la escasa exposición al sol, la vida sedentaria (o, por contra, la actividad física vigorosa en la mujer que origina una amenorrea), y la dieta baja en lácteos (especialmente durante la época de crecimiento) son factores desde hace mucho tiempo bien reconocidos¹³. Otros, como la elevada ingesta diaria de cafeína o de proteínas, la nuliparidad o la menarquia tardía han sido motivo de controversia a lo largo de los años, pero siguen considerándose a la hora de valorar a un paciente. Es importante remarcar de nuevo cómo la obesidad, clásicamente considerada como un «protector» del hueso al asociarse a una elevada masa ósea, está mostrando en recientes estudios ser un factor de riesgo por mecanismos diferentes e independientemente de la DMO^{8,9}.

Estos factores, junto con un mayor riesgo de caídas, contribuyen a un alto incidencia de fracturas por fragilidad en pacientes con OP.

Sin embargo, en muchas ocasiones los facultativos tienen dificultad a la hora de valorar los factores de riesgo presentes

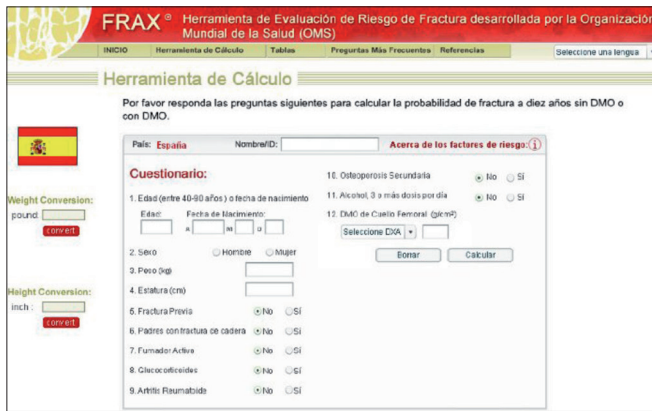


Fig. 1. Escala de riesgo absoluto de fractura FRAX. Disponible en internet en: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>

en un paciente para establecer la sospecha de OP. Para facilitar la labor, se crearon herramientas basadas en la recogida de determinados factores de riesgo (unas más y otras menos) y que, mediante una ecuación matemática, son ponderados, ayudando al médico a considerar o no la indicación de densitometría ósea: son las llamadas escalas de riesgo.

Escalas de riesgo

Son muchas las escalas de riesgo que han sido desarrolladas a lo largo de los años para valorar el riesgo absoluto de fractura (y por tanto de OP) en un paciente¹⁴. En la actualidad, la escala FRAX[®] (fig. 1), propiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la más utilizada en los estudios de investigación, si bien su alcance en la práctica clínica de nuestro país no llega a ser del todo satisfactorio¹⁵. El motivo es la falta de consenso general en cuanto a su utilidad clínica y, sobre todo, las dudas en cuanto a su aplicación en nuestra población, ya que los resultados obtenidos no se corresponden con la realidad que refleja la epidemiología de las fracturas en nuestro país^{16,17}. Para más controversia, no parece ofrecer mejores resultados predictivos que otras escalas más simples¹⁸.

Independientemente de la cuantificación del riesgo, la valoración de los factores de riesgo en sí, al igual que en otras patologías como la enfermedad cardiovascular, es la forma clínica de realizar un diagnóstico de sospecha de OP que confirmaremos con la realización de una DXA¹⁹.

Diagnóstico

Densitometría ósea

Hoy por hoy, el único método aceptado para el diagnóstico de la OP es la medición de la DMO mediante la DXA (absorciometría por rayos X de doble energía). Existen otros métodos que cuantifican la DMO (ultrasonografía cuantitativa –QUS–, tomografía cuantitativa computadorizada –QCT–, etc.), pero ninguno ha sido validado para establecer el diagnóstico de OP, y además sus resultados no son equivalentes a los de la DXA, por lo que los criterios diagnósticos de la OMS no pueden ser aplicados a los mismos.

La DXA permite realizar mediciones en las localizaciones donde más frecuentemente se producen las fracturas osteoporóticas, es decir, en columna vertebral y fémur proximal (mediciones centrales) (figs. 2 y 3) y en antebrazo (mediciones periféricas). Todas ellas predicen adecuadamente el riesgo de fractura general, pero mejora ostensiblemente la predicción del riesgo en el propio lugar medido. Sin embargo, es necesario conocer que los criterios diagnósticos establecidos por la OMS solo pueden ser aplicables a las mediciones hechas con DXA en columna lumbar (L1-L4 o L2-L4) y en fémur proximal (en las subregiones de cuello femoral o de cadera total). Dichos criterios, basados en la T-score (valor obtenido tras comparar la DMO del paciente con la DMO media del pico de masa ósea poblacional), bien conocidos, son: T-score menor de -2,5: OP; T-score entre -2,5 y -1: baja masa ósea u osteopenia (término en desuso) y T-score mayor de -1: normal.

La presencia de una T-score menor de -2,5 más una fractura se considera OP severa o complicada.

Cuando se realicen mediciones en ambas localizaciones centrales (columna y fémur) basta con que una de las regiones (L2-L4, cuello femoral o cadera total) cumpla los criterios de OP para hacer el diagnóstico de la enfermedad. Finalmente, hay que saber que la DXA en columna puede mostrar valores erróneos debido a la presencia de artefactos (artrosis,

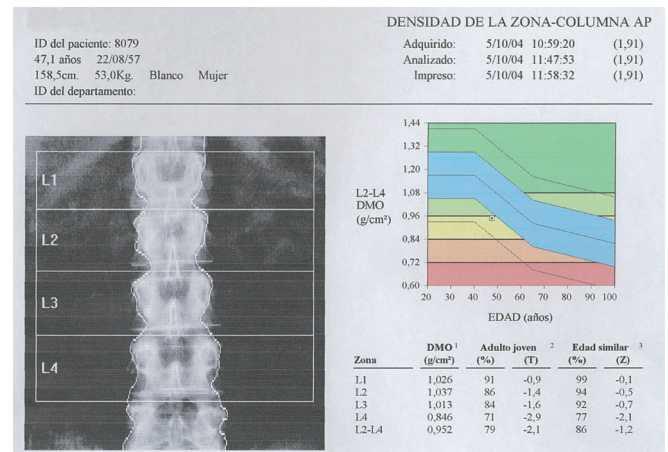


Fig. 2. Densitometría ósea de columna lumbar realizada por DXA.

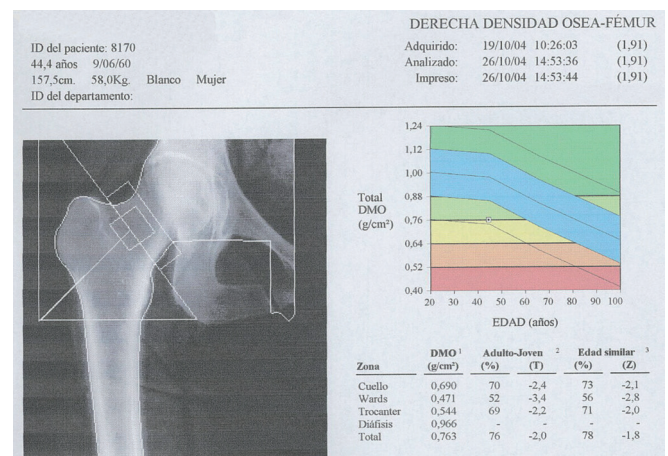


Fig. 3. Densitometría ósea de fémur proximal realizada por DXA.

calcificaciones aórticas, escoliosis importantes, fracturas, etc.), por lo que es recomendable realizar mediciones en ambas localizaciones, columna y fémur, para mayor fiabilidad⁶.

Aunque es el único método validado para el diagnóstico de OP, en los últimos años se cuestiona su verdadero alcance en la identificación de los pacientes osteoporóticos, ya que es una técnica que mide masa ósea (aspecto cuantitativo de la enfermedad), pero no alcanza a valorar la microarquitectura (aspecto cualitativo), y ya hemos visto al inicio que ambos son importantes en la determinación de la fragilidad ósea. Intentando solventar esta cuestión, recientemente se ha desarrollado una técnica derivada de la DXA (realmente es un programa informático adaptado a ella) denominada *Trabecular Bone Score* (TBS), que es un análisis textural de niveles de grises que puede ser extraído de la imagen bidimensional que se obtiene de la DXA de columna. El TBS se relaciona con la microarquitectura ósea y, por tanto, da una información esquelética que no se adquiere con la medición estándar de la DXA²⁰. Actualmente están realizándose estudios poblacionales que permitan establecer los valores de normalidad y patológicos, pero hay una gran expectativa sobre los resultados, ya que complementaría la información cuantitativa que ofrece la DXA convencional con un análisis microestructural óseo.

Marcadores de remodelado óseo

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) no deben ser utilizados para el diagnóstico, y tampoco se recomienda su determinación sistemática en la evaluación del paciente con OP, aunque en múltiples estudios han demostrado su capacidad para detectar a los pacientes con alto riesgo de fractura. Para facilitar la uniformidad y evitar confusiones entre resultados de diversos marcadores, se recomienda el uso del péptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) como marcador de formación y del telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX) sérico como marcador de resorción en los estudios clínicos²¹.

Actualmente su utilidad reside en valorar la efectividad del tratamiento, tanto el antirresortivo como el osteoformador. Sin embargo, su variabilidad biológica y el estar sujetos a un ritmo circadiano dificultan la interpretación de sus mediciones. Un tema controvertido es el cambio óptimo que debe experimentar un marcador tras instaurar un tratamiento. En los últimos años, se ha definido con claridad que el mínimo cambio significativo del PINP se sitúa en torno al 20-25%, y el del CTX en torno al 27-30%⁶.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado el diagnóstico de OP mediante DXA, hay que descartar que sea secundaria a otra patología. Así pues, se realizará al paciente una detallada historia clínica y una exploración, en busca de aquellas patologías que causan OP. Los métodos complementarios dependerán del resultado obtenido, pero un análisis bioquímico de sangre (que debe incluir calcio, albúmina –para corregir la calcemia–,

fosfatasa alcalina, parámetros renales y hepáticos, TSH, vitamina D y PTH) y de orina (con calciuria de 24 horas), un hemograma, un proteinograma y radiografías laterales de columna en busca de posibles fracturas vertebrales asintomáticas deben realizarse en todos los pacientes⁶.

Tratamiento

Indicación terapéutica

No existe acuerdo sobre en qué momento debe instaurarse el tratamiento. Cuando el paciente tiene una fractura por fragilidad, el tratamiento debe iniciarse sin necesidad de realizar una densitometría. Cuando nos encontramos con pacientes sin fracturas y con OP diagnosticadas por DXA, suele recomendarse iniciar el mismo cuando la DMO en la columna o en la cadera está por debajo de una puntuación del T-score de -2,5; pero el hecho de que la edad por sí misma sea un factor de riesgo de fractura hace que en mujeres por debajo de los 60 años se pueda ser más laxo y aceptar cifras algo inferiores, mientras que por encima de los 70 años se debe ser más estrictos e instaurar el tratamiento incluso con valores un poco más altos²².

Las fracturas constituyen la complicación clínica de la OP y el objetivo fundamental en su tratamiento es evitar la aparición de las mismas, tanto la primera como las siguientes. Todas las demás cuestiones, como el aumento de la DMO o la normalización de los MRO deben considerarse subrogados y, por lo tanto, secundarios²³.

En este sentido, es importante insistir en que la osteopenia no debe ser considerada como una categoría diagnóstica, que no es una situación clínica «previa a la OP»²⁴ y que es preferible no utilizar este término, empleando en su lugar el recomendado por la OMS «masa ósea baja o inadecuada». Además, tanto uno como otro deben utilizarse solamente con fines epidemiológicos, no diagnósticos y ni mucho menos terapéuticos. Por otra parte, el tratamiento correcto de la OP requiere una serie de actuaciones, algunas de ellas no farmacológicas, y la coordinación e integración de distintos profesionales: médicos de Atención Primaria, rehabilitadores, traumatólogos, geriatras, enfermeros, además de los especialistas que quieran implicarse en su manejo como los internistas, reumatólogos, ginecólogos, etc.²⁵.

Medidas no farmacológicas, válidas para todos los pacientes

Ejercicio físico

Es aconsejable que los pacientes con OP realicen ejercicio físico adecuado a su estado de salud, siendo lo ideal caminar en llano al menos durante 1 hora diaria. Realizado con asiduidad, el ejercicio físico mejora la calidad de vida de los pacientes con OP, particularmente en los dominios de función física, dolor, mejorando la fuerza muscular y el equilibrio²⁶. Existen estudios que demuestran que el ejercicio moderado reduce el riesgo de fractura de cadera²⁷, pero este

debe ser continuo, porque el efecto beneficioso se pierde al suspender el mismo²⁸.

Nutrición

En cualquier etapa de la vida, una dieta equilibrada con una adecuada cantidad de calcio, vitamina D y proteínas contribuye a mantener un hueso sano y a reducir el riesgo de desarrollar OP y fracturas en edades más avanzadas. No existe ningún argumento comprobado científicamente que avale el eliminar sistemáticamente de la dieta los productos lácteos. Por el contrario, de acuerdo con la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) es recomendable la ingesta diaria de 600 mg de calcio en la mujer posmenopáusica junto con 1.000 UI de vitamina D. Los productos lácteos constituyen la fuente más sencilla y segura de obtener calcio²⁹. Cuando sea posible, una adecuada exposición al sol, durante unos 10-15 minutos diariamente, evitando las horas de máxima irradiación solar (antes de las 11 de la mañana o después de las 5 de la tarde) constituye la mejor manera de obtener vitamina D por medio de la piel³⁰.

Café

Se debe aconsejar a los pacientes que limiten el café a 1-2 al día, dado que varios estudios observacionales han mostrado una asociación entre el consumo de cafeína y el riesgo de fracturas^{31,32}. La ingesta de café produce un descenso en la absorción intestinal de calcio e incrementa su excreción urinaria y es posible que el efecto más importante de las bebidas con cafeína sea que, al reemplazar a la leche en la dieta, puede contribuir a una menor ingesta global de calcio.

Abandono del hábito tabáquico y disminución del consumo de alcohol

No solo los pacientes con OP deben hacerlo. Dejar de fumar es probablemente la única norma sanitaria que es recomendable y aplicable a toda la población. El uso del tabaco aumenta el riesgo de padecer OP y fracturas por fragilidad³³. Asimismo, debe moderarse el consumo de alcohol y detectar los casos de alcoholismo.

Prevención de las caídas

Como ya hemos indicado, las caídas son la causa más importante en la producción de las fracturas por fragilidad. Existe un buen número de factores de riesgo que a su vez se asocia con el riesgo de sufrir fracturas como las alteraciones en la visión, las enfermedades neurológicas (secuelas de ictus, Parkinson, demencia), enfermedades musculares, alteraciones en la marcha y el equilibrio, además de la edad en sí misma. Es prioritario actuar sobre estos factores, cuando pueda hacerse.

¿A quién tratar y con qué?

El objetivo fundamental en la prevención y el tratamiento de la OP es evitar la aparición de las fracturas por fragilidad. Por ello, en lo que respecta a la prevención, puede realizarse en toda la población, aplicando la base de la pirámide del tratamiento de la OP, previamente publicado en una monografía²⁵ y adecuándola a las circunstancias particulares de

cada persona: dieta equilibrada con abundante cantidad de lácteos con poca grasa, ejercicio físico adecuado a su estado físico, eliminar el tabaco, moderar el consumo de alcohol y cafeína, tomar el sol 10 minutos diarios en horas que no sean de máxima insolación, etc., desarrollar un programa para la prevención de la caídas y administrar suplementos de calcio y vitamina D tal y como hemos indicado.

Deberíamos centrar nuestra atención en identificar a los pacientes ya fracturados y que no están tratados, los cuales desgraciadamente constituyen una parte muy importante de ellos³⁴, especialmente entre aquellos que han sufrido una fractura de cadera³⁵. Con respecto a la elección del fármaco, deben tenerse en cuenta varios factores como la edad (a mayor edad, más riesgo de fractura de cadera), las preferencias del paciente (vía oral, subcutánea, intravenosa), los efectos secundarios previsibles, etc.

De acuerdo con las guías de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)⁶ el tratamiento de la OP debe iniciarse siguiendo las siguientes premisas:

1. Pacientes con riesgo de fractura vertebral elevado (equivalente a 2 o más fracturas vertebrales). Se recomienda comenzar con teriparatida durante 24 meses, seguida de un bifosfonato o denosumab. Si no se desea utilizar teriparatida, puede administrarse desde el principio uno de estos últimos.

2. Pacientes jóvenes con riesgo moderado de fractura vertebral y escaso de fractura de cadera (ausencia de antecedente de fracturas y valores densitométricos de OP exclusivamente en columna). Se aconseja administrar un fármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM).

3. En pacientes con otras situaciones de riesgo se dispone de 4 fármacos: alendronato, risedronato, zoledronato y denosumab. Los dos primeros son más baratos y se administran por vía oral. Los segundos se administran mediante inyección (intravenosa en el caso de zoledronato y subcutánea en el de denosumab). La elección entre los primeros y los segundos debe hacerse en función de la ausencia o presencia de una serie de factores que de forma global podemos denominar «factores restrictivos para la administración de bifosfonatos orales», como son la intolerancia oral, la polimedización (comorbilidad), la falta de adherencia o la edad avanzada. Cuantos menos de estos factores estén presentes, más se aconseja alendronato o risedronato; cuantos más lo estén, zoledronato o denosumab.

En la tabla 2 se resumen los fármacos más utilizados en el tratamiento de la OP.

Combinación de fármacos. Tratamiento secuencial

El tratamiento de la OP debe establecerse, en principio, muy a largo plazo. Debe tenerse en cuenta que es una enfermedad que no se cura, y que con el paso de los años y al aumentar la edad del paciente, el riesgo de fractura asimismo aumenta. Por ello se está desarrollando la tendencia a programar el tratamiento farmacológico de la OP combinando varios fármacos secuencialmente en el tiempo (no de manera simultánea).

TABLA 2

Fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

Fármaco	Dosis/intervalo día/vía	FV	FNV	FC	OPV	OG	Otros
Alendronato	70 mg/oral/semanal	Sí	Sí	Sí	No	No	Fármaco de referencia
Risedronato	75 mg/día oral/2 días consecutivos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Cubre todos los tipos de osteoporosis. Reduce todas las fracturas
Zoledronato	5 mg /i.v./anual	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Cubre todos los tipos de osteoporosis. Reduce todas las fracturas. Uso hospitalario
Denosumab	60 mg/sc/ semestral	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Cómodo y seguro
Teriparatida	20 ug/sc/día	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Único anabólico disponible
Bazedoxifeno	20 mg/oral/día	Sí	Sí	No	No	No	Reduce riesgo de cáncer de mama

FC: fractura de cadera; FNV: fractura no vertebral; FV: fractura vertebral; i.v.: intravenoso; OG: osteoporosis glucocorticoidea; OPV: osteoporosis en el varón; sc: subcutáneo.

Existen algunos estudios efectuados con combinación secuencial de fármacos, como teriparatida con diversos bifosfonatos, teriparatida con raloxifeno, la PTH 1-84 con bifosfonatos, bifosfonatos con denosumab, etc.

Sin embargo, ninguna guía clínica ha establecido las pautas a seguir en el tratamiento secuencial de la OP, si es que este está indicado. No obstante y a nivel personal, consideramos esta posibilidad como muy interesante y con posibilidades y, de entre todas las combinaciones posibles, en los pacientes afectados de OP severa, el tratamiento secuencial más adecuado podría ser comenzar con teriparatida durante 2 años y continuar con denosumab, con el que se podría seguir durante al menos 10 años más, puesto que disponemos de datos sobre eficacia y seguridad a tan largo plazo.

Combinación de fármacos. Administración simultánea

No disponemos de datos que demuestren que la asociación de dos fármacos antirresortivos sea más eficaz que uno solo en la reducción del riesgo de fractura. Además de incrementar el costo del tratamiento, probablemente aumente el riesgo de presentar efectos secundarios. La excepción a esta norma son los suplementos de calcio y vitamina D que deben acompañar a todos los tratamientos indicados en la OP establecida, ya que todos los estudios de referencia se han realizado añadiendo calcio y vitamina D, tanto la rama que recibía el tratamiento como la que recibía el placebo. Aunque se ha sugerido que el calcio puede suplirse por la dieta, tomando una adecuada cantidad de productos lácteos y la vitamina D podría obtenerse con una adecuada exposición solar, lo cierto es que, en líneas generales, los pacientes no suelen cumplir con estas recomendaciones.

La combinación de un fármaco anabólico como teriparatida, con un antirresortivo como denosumab ha demostrado en algún estudio unos incrementos en la DMO muy superiores a los observados con los dos fármacos por separado, tanto en la columna lumbar como en la cadera, aunque no disponemos de datos sobre la reducción del riesgo de fractura. Este tratamiento combinado es prometedor pero, por una parte, su uso no está aprobado y, por otra, su costo (teriparatida y denosumab son los dos fármacos más caros del mercado) limitaría su indicación a casos de OP grave con fracturas por fragilidad previas y elevado riesgo de nuevas fracturas.

El tratamiento de la osteoporosis a largo plazo: la osteonecrosis de maxilares, las fracturas diafisarias y las vacaciones terapéuticas

Una situación observada con cierta frecuencia en la práctica clínica diaria es la negativa por parte de los odontólogos a la realización de cualquier tipo de tratamiento odontológico en pacientes que reciben tratamiento para la OP por el temor a que el paciente desarrolle una osteonecrosis de los maxilares (ONM). Dicho temor es injustificado, porque la mayor parte de las ONM se producen en paciente afectados de cáncer, en los que los bifosfonatos o denosumab se utilizan a unas dosis muy superiores a las utilizadas en el tratamiento de la OP, sin olvidar el posible efecto de la neoplasia y otros tratamientos oncológicos en el desarrollo de esta complicación. Aunque se han descrito casos de ONM en pacientes tratados con bifosfonatos o con denosumab con las dosis utilizadas en la OP, su incidencia en estos pacientes es ínfima, calculándose en un caso por cada 100.000 tratamientos, siendo potencialmente más peligroso para el paciente la suspensión del tratamiento para la OP, sobre todo en aquellos casos de alto riesgo de fractura o con fracturas previas³⁶. Existe un documento de consenso realizado conjuntamente con todas las sociedades científicas de nuestro país relacionadas con la OP y la patología bucal y oral que establece la pauta a seguir sobre este tema, acordadas unánimemente³⁷.

Otra complicación atribuida al uso prolongado sobre todo de bifosfonatos (menos con denosumab) es la aparición de las llamadas fracturas atípicas o diafisarias³⁸. Aunque el uso de bifosfonatos se ha asociado a estas fracturas, su incidencia es muy escasa y no justifica la corriente de opinión que se ha desarrollado en los últimos años al respecto, considerándolas como una complicación que obliga a plantearse la suspensión del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos, la cual se debe, en nuestra opinión, a estrategias comerciales de la industria farmacéutica.

En este sentido, las presuntas «complicaciones observadas» (osteonecrosis de maxilares, fracturas diafisarias) han llevado a la recomendación de que el médico se plantee una suspensión del tratamiento para la OP transcurridos unos años desde su inicio, con el fin de prevenir estas complicaciones: son las denominadas «vacaciones terapéuticas». En nuestra opinión, no existe ninguna razón documentada con estudios científicos que justifique la implantación de estas «vacaciones» (que constituyen en realidad una suspensión del tratamiento) con el fin de prevenir una complicación que

todavía no se ha presentado, y cuando el paciente es de mayor edad y, por lo tanto, tiene más riesgo de fractura. Lo que sí se ha observado al suspender la medicación es que los MRO aumentan casi inmediatamente y la DMO baja, perfectamente documentado con denosumab. No obstante, el debate sobre este tema continúa abierto³⁹.

Tratamiento de la osteoporosis glucocorticoidea y del varón

Aunque a lo largo de esta revisión nos hemos referido a la OP de una manera global, lo hasta aquí recogido se refiere a OP posmenopáusicas. Debe tenerse en cuenta que existe también la OP en el varón y las OP secundarias.

En el caso de la OP del varón, disponemos de mucha menos evidencia, los estudios son escasos y muchos de ellos tienen como objetivo final la DMO en vez de la reducción del riesgo de fractura. Sin embargo, los resultados son similares a los obtenidos en mujeres y, por esta razón, cabe plantearse para el varón una estrategia de elección del fármaco similar a la de la mujer. Los fármacos aprobados para la OP en el varón son risedronato, zoledronato, denosumab y ranelato de estroncio. Los demás no tienen indicación y, de tener que utilizarse, debería solicitarse la autorización como tratamiento compasivo y obtener el consentimiento informado del paciente.

Las OP secundarias que se producen como complicación de otra enfermedad subyacente, como se indicó en el apartado de etiopatogenia, deben tratarse a la vez que la patología causal. Ya indicamos que de ellas la más frecuente es la producida por los glucocorticoides, la llamada OP glucocorticoidea. Para el tratamiento de la OP glucocorticoidea ocurre lo mismo que para la OP en el varón, y es que existe mucha menos evidencia y menos fármacos aprobados para su utilización. Debe comenzarse con bifosfonatos, risedronato o zoledronato, y en el caso de riesgo elevado con fracturas vertebrales existentes con teriparatida. Es aconsejable también la administración de calcio y vitamina D⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115:3318-25.
3. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. En prensa 2016.
4. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:127-38.
5. Dedeo AD, Tournis S, Dontasb I, Trovasb G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metab Clin Exper*. 2014;63:1480-90.
6. ●● González-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral [3ª versión actualizada]. *Rev Clin Esp*. 2015;215(9):515-26.
7. Karine Briot, Christian Roux. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1:e000014.
8. Greco EA, Andrea Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(6):273-86.
9. Mandal CC. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms. *Front Endocrinol*. 2015;6:165.
10. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Osteoporosis: definición, tendencia epidemiológica, avances en la fisiopatología y clínica. *Medicine*. 2014;11(60):3527-34.
11. Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(4):592-602.
12. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral fractures: clinical importance and management. *Am J Med*. 2016;129(2):221.e1-221.e10.
13. ●● Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27:1281-6.
14. Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2Supl3:S12-S21.
15. Juliet Compston. FRAX—Where are we now? *Maturitas*. 2015;82:284-7.
16. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D, Espallargués Carreras M. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;3(2):85-94.
17. González-Macias J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.
18. Hass Rubin K, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JVB, Bech M, Pernille Hermann A, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAL, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone*. 2013;56:16-22.
19. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1958-67.
20. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29(3):518-30.
21. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garner P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391-420.
22. González Macías J, Riancho Moral JA. Avances en el tratamiento de la osteoporosis. Estrategias de aplicación práctica. *Medicine*. 2007;9:5950-8.
23. Sosa-Henríquez M, Gómez-Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2Supl5:S3-7.
24. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:23-57.
25. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Tratamiento de la osteoporosis. *Medicine*. 2014;11:3545-54.
26. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of

- postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocrine Pract.* 2010;16(6):1016-9.
27. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of C. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002;167(10) Suppl:S1-34.
 28. Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):694-702.
 29. Sosa-Henríquez M, Gómez de Tejada-Romero M, Recker RR, Cannata-Andía JB, Del Pino Montes J, Díaz-Curiel M, et al. Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2:61-72.
 30. Quesada JM, Sosa M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;3:165-82.
 31. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1990;132:675-84.
 32. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int.* 2006;17:1055-64.
 33. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:155-62.
 34. Teede HJ, Renouf DA, Jayasuriya IA, Barrie D. STOP fracture study: southern health osteoporotic fracture screening project. *Intern Med J.* 2012;42:e74-9.
 35. Gregory PC, Lam D, Howell P. Osteoporosis treatment following hip fracture: how rates vary by service. *South Med J.* 2010;103:977-81.
 36. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1917-21.
 37. ●● Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E, et al. Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2009;1:41-51.
 38. ●● Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;3:16-35.
 39. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Malouf Sierra J. Caso clínico a debate: vacaciones terapéuticas, ¿sí o no? *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014 6;2:63-9.