

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **12**
Volume

Número **3**
Number

Julio-Septiembre **2004**
July-September




Artículo:

Osteoporosis




**Posición de la Sociedad Mexicana de
Nutrición y Endocrinología**

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Osteoporosis

Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Alfredo A Reza Albarrán, * Alma Vergara López, Victoria Mendoza Zubieta,
Cristina Martínez Sibaja, Sergio Zúñiga González, Hans Leo Porias Cuéllar,
Rosario Arechavaleta Granel

* Coordinador del Grupo.

Correspondencia:

E-mail: a_reza_albarran@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 1-Noviembre-2004.

Fecha de aceptación: 4-Noviembre-2004.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se ha definido como una enfermedad caracterizada por una disminución en la fortaleza ósea que incrementa el riesgo de fracturas. La fortaleza ósea está determinada por la densidad mineral ósea y por el estado de la microarquitectura.

A medida que la expectativa de vida de la población se incrementa, la prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas aumenta de manera paralela. La osteoporosis es una de las condiciones que es muy frecuente en la población de edad avanzada y especialmente en mujeres.

El conocimiento en el campo de la osteoporosis ha avanzado considerablemente en la última década y se ha acompañado de la incorporación al uso clínico de varios tipos de fármacos de utilidad en su manejo.

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología establece en este documento una posición que pretende introducir los elementos básicos del campo de la osteoporosis. El documento se ha dividido en 4 secciones; la primera sección se refiere a la fisiopatogenia de la enfermedad; la segunda parte hace una revisión del diagnóstico de la osteoporosis, enfocándose al uso de la densitometría ósea;

el abordaje del estudio de la osteoporosis secundaria se trata en la tercera sección; finalmente, la cuarta sección se refiere al abordaje terapéutico de la osteoporosis.

El objetivo de este documento de posición es servir de guía inicial a los médicos que tratan pacientes con osteoporosis y no ser una revisión enciclopédica del tema.

El médico debe conocer que los conocimientos en biología crecen a una velocidad considerable. El grupo de consenso alienta al médico clínico a tratar de mantenerse actualizado en los campos clínicos relacionados con el tipo de enfermedades a las que se enfrenta; la osteoporosis es sin duda un ejemplo típico de las áreas cuyo conocimiento avanza tan rápidamente que coloca al clínico en una situación difícil ante la abrumadora cantidad de elementos de información a la que se enfrenta; como en el caso de la atención clínica ante el paciente, el disecar la información que recibe para elegir la que puede serle de utilidad y aplicable en su labor diaria es tarea del propio médico; el éxito en esta tarea seguramente se reflejará en su práctica clínica.

Alfredo A. Reza Albarrán

Coordinador del Grupo de Consenso de Osteoporosis de la SMNE.

FISIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una disminución en la masa ósea debida a un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, con un consecuente aumento en el riesgo de fractura.

Las 3 alteraciones que pueden conducir a esta enfermedad ósea son: 1) falla para alcanzar un pico de masa ósea óptimo en las fases de formación y consolidación óseas, 2) aumento en la resorción ósea y 3) inadecuada formación ósea (Figuras 1A y 1B). Estas alteraciones son resultado de influencias genéticas y ambientales y pueden actuar en las diferentes etapas de la integración de la masa ósea a lo largo de la vida: formación, consolidación, mantenimiento y pérdida ósea (Figura 2).

Después de que se ha alcanzado el pico de masa ósea (a los 35 años), existe un relativo equilibrio entre la resorción y la formación ósea; a la secuencia de esta actividad ósea se le conoce como remodelación. Los cambios en la masa ósea siempre son secundarios a un desequilibrio entre la resorción y la formación ósea; la osteoporosis se presenta cuando la resorción aumenta y/o la formación disminuye y actúan sobre una masa ósea que no alcanzó un nivel óptimo en la fase de formación y consolidación.

Durante los últimos años ha habido importantes avances en el estudio de los mecanismos patogenéticos responsables de la pérdida ósea asociada a la deficiencia de esteroides sexuales y al envejecimiento. Estas condiciones no causan pérdida ósea por iniciar un proceso nuevo, sino que causan un desequilibrio en el proceso normal de regeneración ósea; por tanto para explicar la patogénesis de la osteoporosis, es importante primero revisar los principios básicos de la remodelación del tejido óseo.

UNIDAD MULTICELULAR BÁSICA: OSTEOLASTOS Y OSTEOLASTOS

La resorción de tejido óseo antiguo y su sustitución por tejido nuevo es un proceso constante que mantiene la integridad del esqueleto. Este proceso de remodelación se lleva a cabo por la unidad multicelular básica (BMU). Una BMU completamente desarrollada está formada por un grupo de osteoclastos en el frente, un grupo de osteoblastos en la retaguardia, un capilar vascular central, suplemento nervioso y tejido conectivo asociado. La vida media de la BMU es de 6 a 9 meses, por lo que se requiere un suplemento continuo de nuevos osteoblastos y osteoclastos de sus respectivos progenitores en la médula ósea.

Osteoblastos: Los osteoblastos son células altamente diferenciadas derivadas de células mesenquimatosas, multipotenciales, conocidas como células osteoprogeni-

toras inducibles. Las células precursoras de los osteoblastos llegan al tejido óseo por migración de sus osteoprogenitoras del tejido conectivo vecino.^{1,2}

La osteoblastogénesis puede ser inducida por las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), que son miembros de la familia de las proteínas de los factores de transformación del crecimiento β (TGF- β). Las BMPs fueron descubiertas por su capacidad para inducir formación ósea de novo. Esta acción es una combinación de osteoinducción y osteogénesis. Las BMPs están involucradas en la formación del esqueleto en la vida embrionaria, y en la reparación de fracturas durante la vida. Las BMPs estimulan la transcripción del gen que codifica el factor de transcripción específico de osteoblastos conocido como Osf 2 o Cbfa1 (core binding factor a1), que a su vez activa genes específicos de los osteoblastos tales como el de la osteopontina, la colágena tipo I y la osteocalcina.³ En resumen, la BPPMs inducen la formación de osteoblastos a partir de sus células progenitoras y una vez formados los estimulan para que sintetizen las proteínas osteoespecíficas.

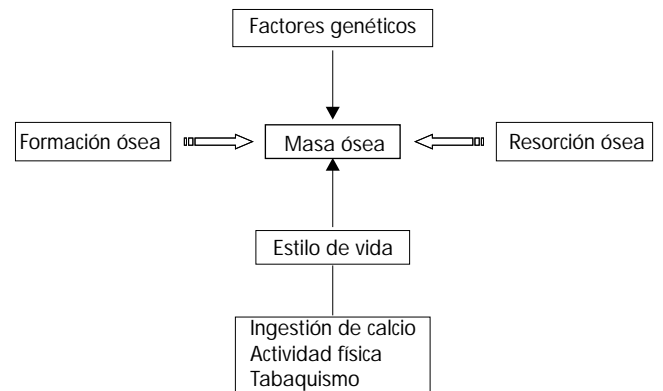


Figura 1A.

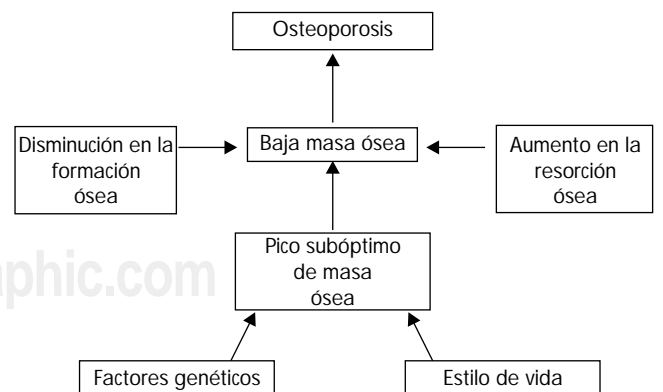


Figura 1B.

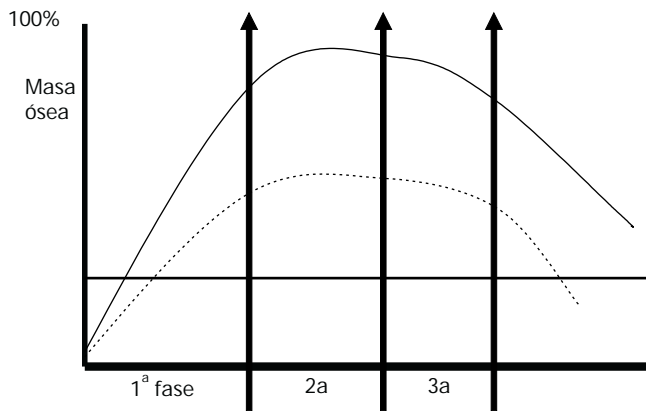


Figura 2. Fases de integración y pérdida de masa ósea en mujeres. La primera fase o fase de formación termina cuando cierran los cartilagos de crecimiento. La segunda fase o fase de consolidación o mantenimiento termina entre los 30 y 40 años; después inicia la fase de pérdida lenta en hombres y mujeres, pero al llegar la menopausia, en la mujer, se inicia una fase de pérdida rápida. La línea delgada esquematiza la evolución de la masa ósea de una mujer, que por factores genéticos y ambientales alcanzó un pico óptimo de masa ósea, de tal manera que, en la fase de pérdida rápida que tiene una duración de 4 a 8 años, quizá no alcance una masa ósea tan baja que llegue a tener riesgo de fractura. La línea gruesa representa el umbral de riesgo de fractura. En la línea punteada se esquematiza la masa ósea de una mujer que no alcanzó un pico de masa ósea óptimo en sus fases de formación y consolidación y que por tanto, al llegar a las fases de pérdida lenta y rápida, inmediatamente alcanza una masa ósea tan baja que le representa un riesgo alto de fractura.

Otros factores que pueden estimular la diferenciación de los osteoblastos son: el TGF- β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), los factores de crecimiento semejantes a insulina (IGFs), miembros de la familia del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y la interleucina 6 (IL-6).³

Las principales funciones de los osteoblastos son: 1) la secreción de colágena tipo 1 y otras proteínas óseas, 2) la mineralización de la matriz orgánica no mineralizada conocida como osteoide y 3) los osteoblastos también regulan el reclutamiento, diferenciación y estimulación de los osteoclastos a través de la expresión y secreción de citoquinas.¹⁻³

Los osteoblastos producen las siguientes citoquinas:

1. factor estimulante de colonias de macrófagos-monocitos (M-CSF)
2. factor de diferenciación de osteoclastos (ODF) o RANK-L (ligando del receptor activador del NF κ B)
3. osteoprotegerina (OPG)
4. interleucina 11 (IL-11), interleucina 6 (IL-6).

El M-CSF se expresa en los osteoblastos de 2 formas, como una proteína secretada soluble y como una proteína de superficie celular; ambas formas aumentan su ex-

presión por estímulo de la hormona paratiroidea (PTH). La función del M-CSF es inducir la diferenciación de las células osteoprogenitoras de los osteoclastos en pre-osteoclastos.

El ligando RANK, producido por los osteoblastos, es una proteína que se encuentra en la superficie celular, y no una proteína soluble como podríamos pensar. Este ligando es esencial para la estimulación de la osteoclastogénesis. Su receptor se encuentra en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros.

La OPG por el contrario, es un receptor señuelo, es decir es una proteína de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), pero que en este caso, a pesar de ser un receptor, no está fija a la membrana celular, sino que es soluble.

Interleucinas: los osteoblastos producen interleucinas 6 y 11. La IL-6 ha atraído especialmente la atención, entre otras cosas porque estimula la hematopoyesis desde estadios tempranos, así como la osteoclastogénesis. La IL-6 sinergiza con la IL-3 la estimulación y el desarrollo de las unidades formadoras de colonias de macrófagos y granulocitos (CFU-GM) y promueve la formación de los precursores de los osteoclastos. La IL-6 se produce en cantidades nanomolares por células del estroma y por células osteoblásticas en respuesta a la estimulación de hormonas tales como la hormona paratiroidea (PTH), el péptido relacionado a la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxi-vitamina D3.¹⁻³

En el cuadro I se resumen el origen, las funciones y las influencias reguladoras de los osteoblastos.

Osteoclastos: Los osteoclastos son células multinucleadas derivadas de células hematopoyéticas (unidades formadoras de colonias de macrófagos y granulocitos o CFU-GM) que bajo la dirección del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) pueden diferenciarse o en monocitos-macrófagos o pre-osteoclastos, estos últimos se fusionan para formar osteoclastos multinucleados que se encargan de la resorción ósea. Los precursores de los osteoclastos llegan al hueso de la circulación.

En el cuadro I se resumen el origen, las diferentes funciones de estas células y las influencias reguladoras a las que se someten los osteoclastos.

La principal función de los osteoclastos es la resorción ósea y para llevarla a cabo tienen en su superficie receptores para algunas de las citoquinas que producen los osteoblastos; uno de los receptores que tiene un papel muy importante es el RANK. El receptor activador de NF κ B (RANK) es expresado en la superficie de los precursores de los osteoclastos, los monocitos de sangre periférica y también por los osteoclastos maduros. La estimulación del RANK es esencial para el reclutamiento, diferenciación, supervivencia y activación de los osteoclastos. El RANK activa NF κ B (un factor de transcripción) a través de

Cuadro I. Orígenes, tipos, principales funciones y reguladores de las células óseas.

Origen celular	Tipo celular y localización	Principales funciones	Reguladores
Células osteoprogenitoras (células mesenquimatosas) todos los derivados son células mononucleares	Osteoblastos (ubicados en las superficies óseas)	Depósito de hueso nuevo; secreción de colágena tipo I y otras proteínas, mineralización del osteoide depositado	Estimulación del crecimiento: GH, IGF-1, FGFs Inhibición del crecimiento: glucocorticoides
	Osteoblastos en reposo y osteocitos de superficie (no secretores de proteínas) ubicados en las superficies óseas, incluyendo el endosteo; forman la interfase entre el líquido óseo y el líquido extracelular	Regulación del reclutamiento, diferenciación y estimulación de osteoclastos por expresión de osteoclastos por secreción de citoquinas (ligando RANK, OPG, M-CSF, IL-11, IL-6) Regular el flujo de minerales entre el líquido óseo y el líquido extracelular	Estimulación de la diferenciación: BMPs Estimulación de la producción de citoquinas: PTH, calcitriol, IL-1 y TNF- α .
	Osteocitos: osteoblastos atrapados en la matriz ósea; se conectan unos con otros y con los osteoblastos de superficie		Estimulación de la resorción mineral: PTH
Precusores de osteoclastos: (CFU-GM y probablemente PBM: mientras los precusores son mononucleares, los derivados osteoclasticos maduros son siempre multinucleares)	Osteoclastos: células multinucleares: reemplazan células de superficie y excavan hueso en áreas llamadas lagunas de Howship	Resorción ósea: liberación de minerales solubles de cristales de hidroxiapatita por acidificación e hidrólisis de la matriz orgánica	Estimulación: citoquinas (L-RANK, OPG, M-CSF, IL-11, IL-6); PTH actúa sólo indirectamente via movilización de citoquinas de los osteoblastos Inhibición: CT, estrógenos, IFN- γ , IL-18

Abreviaciones: GH: hormona de crecimiento; FGF: factor de crecimiento semejante a insulina; BMP: proteínas morfogenéticas; PTH: hormona paratiroidea; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; L-RANK: ligando RANK o factor de la diferenciación de osteoclastos; OPG: osteoprotegerina; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; CFU-GM: unidad formadora de colonias de macrófagos-granulocitos; CT: calcitonina; IFN: interferón; IL: interleucina; PBM: monocitos de sangre periférica.

mecanismos que incluyen a miembros transductores de señal de la familia del factor asociado al receptor del TNF o factor de necrosis tumoral.

Unidad multicelular básica (BMU): La formación y la resorción ósea pueden ser revisadas como dos procesos independientes, pero en realidad, a través de la BMU, están estrechamente acopladas tanto estructuralmente como en tiempo; la base de este acoplamiento es la interacción célula a célula entre los osteoblastos y los progenitores de los osteoclastos. Todavía no se conocen bien los factores responsables del inicio de actividades de una BMU; los osteocitos que son osteoblastos que han quedado atrapados en la matriz ósea mineralizada, se encuentran en una localización estratégica que los hace excelentes candidatos para

funcionar como células mecanosensoriales, capaces de detectar la necesidad de aumento o reducción de tejido óseo y de reparación de microdaños. Los osteocitos detectan cambios en el flujo del líquido intersticial (producido por fuerzas mecánicas) y también detectan cambios en los niveles de hormonas circulantes; en estos casos los osteocitos transmiten señales que finalmente pondrán en actividad a la BMU sobre la que también actúan influencias tanto hormonales como de las citoquinas locales.⁴

Un prerrequisito para que haya depósito de hueso durante el proceso de remodelación, es la resorción del hueso pre-existente por los osteoclastos cuya diferenciación y actividad depende de los osteoblastos. Los osteoblastos bajo la influencia de la PTH, la 1,25-dihidroxi-vi-

Cuadro II. Citoquinas que intervienen en la regulación de la BMU.

Origen	Citoquina	Células blanco Estimuladores locales de la resorción ósea	Función
Células mesenquimatosas y osteoblastos	Ligando-RANK (sinónimos ODF, TRANCE, SOFA)	CFU-GM, monocitos de sangre periférica, precursores de osteoclastos y osteoclastos	Promueve la interacción célula-célula para reclutar precursores de osteoclasto, inducen su diferenciación y activación al unirse al RANK
Células mesenquimatosas, osteoblastos, endotelio	M-CSF	CFU-GM	Reclutamiento de células precursoras de osteoclastos e induce su diferenciación
Células mesenquimatosas y osteoblastos	IL-11	CFU-GM	Reclutamiento de células precursoras de osteoclastos e induce su diferenciación vía prostaglandinas
Macrófagos tisulares y monocitos de sangre periférica	IL-1, TNF- α	Células del estroma de la MO, osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos	Potentes inductores de resorción ósea vía activación de osteoblastos y por acción directa sobre osteoclastos
Macrófagos tisulares, monocitos de sangre periférica, células mesenquimatosas, osteoblastos y osteoclastos	IL-6	Células del estroma de la MO, osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos	Reclutamiento de células precursoras de osteoclastos, induce su diferenciación y activación. (está involucrada en el patomecanismo de la enfermedad de Paget)
Células de estroma de la MO y osteoblastos	Osteoprotegerina (OPG)	Células del estroma de la MO y osteoblastos	Antagoniza la interacción célula a célula entre osteoblastos y precursores de osteoclastos, pues sirve como receptor señuelo
Células del estroma de la MO y osteoblastos	TGF- β y precursor de TGF- β	Precursores de osteoclastos y osteoclastos	Inhibe la proliferación y fusión de precursores de osteoclastos, inhibe la actividad de osteoclastos; los osteoclastos pueden activar precursores del TGF- β
Células del estroma de la MO y osteoblastos	IL-18	Precursores de osteoclastos	Inhiben la proliferación y fusión de los precursores de osteoclastos
Células NK y linfocitos T	IFN- γ	Precursores de osteoclastos	Inhibe la proliferación y fusión de precursores de osteoclastos inducidas por IL-1 y TNF- α

Abreviaturas: L-RANK: ligando del receptor activador del NkB, TRANCE: citoquina activadora e inductora relacionada al factor de necrosis tumoral; SOFA: actividad del estoma formadora de osteoclastos, RANK receptor activador del NkB, M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; CFU-GM: unidad formadora de colonias de macrófagos y granulocitos, TNF: factor de necrosis tumoral, IL: interleucina, OPG: osteoprotegerina, TGF: factor de transformación del crecimiento, NK: natural killer, IFN: interferón.

tamina D3 y la IL-6 y 11 inician la producción del M-CSF que favorecerá la formación de pre-osteoclastos y éstos se fusionarán para formar los osteoclastos. Los osteoblastos además expresan en su superficie al ligando RANK; la interacción del ligando RANK con el RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos o de sus progenitores, también es esencial en el reclutamiento,

diferenciación, supervivencia y activación de los osteoclastos, como ya se mencionó. El aparato resortivo del osteoclasto consiste de un borde ondulado central, que secreta iones de hidrógeno y enzimas proteolíticas. La acidificación del tejido óseo disuelve el calcio de la superficie ósea y las enzimas proteolíticas se encargan de la digestión de la matriz de colágena.¹⁻⁴

La liberación de factores de crecimiento de la matriz ósea, durante el proceso de resorción, activa la diferenciación de osteoblastos y su función. Los osteoblastos entonces van a producir colágena y otras proteínas como fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteopontina. Una vez que se formó la matriz ósea (osteóide) se lleva a cabo su mineralización, en los siguientes 12 a 15 días después de su depósito. En el *cuadro II* se resumen las citoquinas que intervienen en la regulación de la BMU.²

Los osteoblastos, como ya se mencionó, producen además la osteoprotegerina que tiene propiedades anti-osteoclastogénicas, esto se debe a su capacidad para actuar como un receptor señuelo, que se une al ligando RANK y bloquea la interacción del ligando con el RANK, evitando así la activación del osteoclasto o de sus progenitores. En la *figura 3A* se esquematizan estas interacciones.

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS

El término osteoporosis primaria se usa para definir la baja masa ósea en la mujer postmenopáusica o en el hombre anciano, en los que no se ha identificado ningún factor patogenético diferente al de la deficiencia de estrógenos, la deficiencia de calcio y la edad. El término osteoporosis secundaria se usa cuando está presente un mecanismo patogenético específico. Sin embargo en muchas ocasiones la aplicación de estos términos puede ser difícil debido a que muchos individuos con osteoporosis secundaria tiene factores genéticos o se encuentran en condiciones relacionadas con el desarrollo de una baja masa ósea. Como ya se mencionó la osteoporosis es resultado de:

- 1) Falla para alcanzar el pico óptimo de masa ósea. La capacidad para alcanzar una masa ósea óptima al final de las fases de formación y consolidación depende principalmente de factores genéticos, aunque también influyen aspectos del estilo de vida como la ingestión de calcio y la actividad física.
- 2) Aumento en la resorción ósea: la deficiencia de esteroides sexuales, específicamente de estrógenos, es el factor que más frecuentemente se identifica cuando el aumento en la resorción ósea es el factor causal de la osteoporosis.
- 3) Inadecuada formación ósea: La cantidad de hueso formado durante cada ciclo de remodelación disminuye con la edad en ambos sexos, así que el envejecimiento es uno de los factores más frecuentemente relacionados con la inadecuada formación ósea.

A continuación revisaremos los factores que se han relacionado con mayor frecuencia con el desarrollo de la osteoporosis.

FACTORES GENÉTICOS

Los factores genéticos explican entre el 75 y 80% de la variación interindividual de la masa ósea.⁵⁻⁷ Estas estadísticas están basadas en estudios realizados en gemelos; en estos estudios se demuestra una mayor concordancia de la densidad mineral ósea (DMO) entre gemelos monocigotos, que entre gemelos dicigotos;⁸ también se puede observar el peso de los factores genéticos en estudios en los que se realiza un análisis de segregación, relacionando la DMO con influencias ambientales en grandes familias⁹ y cuando se hacen estudios clínicos en los que se demuestra una DMO baja en hijos de madres osteoporóticas y se comparan con controles.

Todavía no se han definido con exactitud los genes que regulan la masa ósea; los resultados de algunos estudios realizados en grandes familias son consistentes con un modelo en el que la masa ósea está bajo el control de varios genes, con relativamente poco efecto y no necesariamente bajo el control de pocos genes con un gran efecto.^{9,11}

Los genes que han demostrado una relación con la DMO y que son candidatos para intervenir en el desarrollo de la osteoporosis son los siguientes:

El gen del receptor de la vitamina D (VDR): En los primeros estudios realizados se encontraron 3 polimorfismos comunes del VDR y una correlación entre éstos y los niveles circulantes de osteocalcina, lo que sugiere que la variación alélica del VDR puede condicionar una variación fisiológica en los niveles de osteocalcina que a su vez, es un reflejo de la actividad de la 1,25 dihidroxi-vitamina D3 sobre los osteoblastos.^{12,13} En otros estudios¹⁴ se encontró relación entre los polimorfismos del VDR y la masa ósea en gemelos y en otras poblaciones estudiadas, lo que sugiere que la variación alélica del VDR explica cerca del 75% de la contribución genética de la masa ósea. Los resultados de estos estudios todavía causan controversia, pues como en el caso de otras enfermedades, las asociaciones genéticas pueden enmascarse por la interacción de factores ambientales como la ingestión de calcio en la dieta, o bien el polimorfismo identificado puede estar en desequilibrio de unión y enmascarar así el efecto de otros genes.

En un estudio realizado en mujeres mexicanas se reportó un polimorfismo en el exon 2 del gen del VDR, que se relacionó con la DMO. Este polimorfismo da lugar a una isoforma diferente de la proteína del VDR.¹⁵ Este polimorfismo no se ha estudiado en otras poblaciones.

También en estudios recientes se sugiere que los polimorfismos del gen del VDR pueden modificar la respuesta al tratamiento con calcio oral, con o sin suplementos de vitamina D, con terapia de reemplazo hormonal o con bifosfonatos. Como muestran algunos de estos estudios,

algunos genotipos del VDR se asocian con una mejor respuesta al tratamiento.¹⁶⁻¹⁸

El gen del receptor de estrógenos (ER): Por la relación que existe entre la deficiencia de estrógenos y la

Cuadro IIIA. Genes candidatos que han sido estudiados en relación a la masa ósea.

Categoría	Gen candidato	
Hormonas calciotrópicas y sus receptores	VDR	
	ER	
	Aromatasa	
	PTH	
	PTHr1	
	Receptor de calcitonina	
	Receptor de glucocorticoides	
Citoquina, factores de crecimiento y receptores	Receptor de sensor de calcio	
	TGF-β1	
	IGF-I	
	IL-6	
	IL-1β	
	IL-1RA	
	TNFR2	
	BMP-4	
	Matriz ósea	COLIA1
		Osteocalcina
Colagenasa		
Misceláneos	α HS2 glucoproteína	
	ApoE	
	MTHFR	
	P57 Kip	
	HLA	
	PPARγ	
	Gen Werner Helicase	

PTHr1: receptor de PTH tipo 1; IL-1RA: antagonista del receptor de la IL-1, TNFR2: receptor de TNF tipo 2, BMP-4: proteína morfogenética tipo 4, MTHFR: metilen tetrahidrofolato reductasa.

Cuadro IIIB. Genes candidatos y sus loci, identificados por análisis de asociación con enfermedades raras.

Enfermedad	Locus	Gen
Osteopetrosis/acidosis tubular renal	8q22	Anhidrasa carbónica II
Picnodisostosis	1q21	Catepsina K
Enfermedad de Camurati Engelman	9q13	TGFβ1
Osteopetrosis autosómica recesiva	11q12	TCIRG1
Esclerosteosis/ enfermedad de Van Buchem	17q12	SOST
Osteoporosis-pseudoganglioma	11q12	LRP5
Masa ósea alta	11q12	LRP5
Osteopetrosis, autosómica dominante	16p13	CLCN7
Osteopetrosis, autosómica recesiva	16p13	CLCN7

Resorción ósea: el osteoblasto recluta y activa osteoclastos.

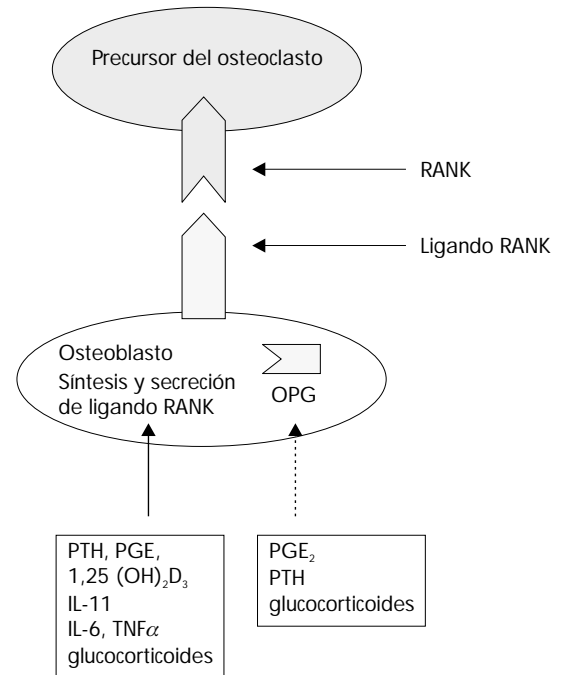


Figura 3A. Interacción entre reguladores sistémicos y locales de la remodelación ósea.

Las líneas sólidas indican estimulación o aumento y la línea punteada indica inhibición o disminución. Se requiere de un contacto celular directo a través del ligando RANK, que como vemos se encuentra ubicado en la superficie del osteoblasto, con su receptor, que se encuentra en la superficie de las células precursoras de los osteoclastos y en los osteoclastos maduros. La osteoprotegerina (OPG) es sintetizada por el osteoblasto y su síntesis es inhibida por PTH, glucocorticoides y prostaglandinas.

pérdida ósea, el gen del ER(alfa) es uno de los candidatos más fuertes a participar en la génesis de la osteoporosis. Las células óseas tienen receptores tanto ER(alfa) como ER(beta); ER(alfa) media la mayoría de las acciones de los estrógenos en hueso, mientras que ER(beta) puede actuar como un antagonista negativo para el ER(alfa). Tanto en Estados Unidos, como en Asia y Europa se han reportado asociaciones entre el polimorfismo XbaI y PvuII en el primer intron del gen del ER(alfa) con la masa ósea;^{19,20} los mecanismos moleculares por los que estos polimorfismos influyen en la masa ósea no son claros y, como sucede con los estudios del VDR, no es simple comparar los resultados de los diferentes estudios pues se han realizado en diferentes poblaciones, con pacientes de diferentes edades y empleando diferentes sitios de medición de la DMO.

Cuando se han realizado estudios en hombres también se ha encontrado asociación entre la masa ósea y los polimorfismos del gen ER(alfa).²¹

Inhibición de la resorción ósea: el osteoblasto produce osteoprotegerina

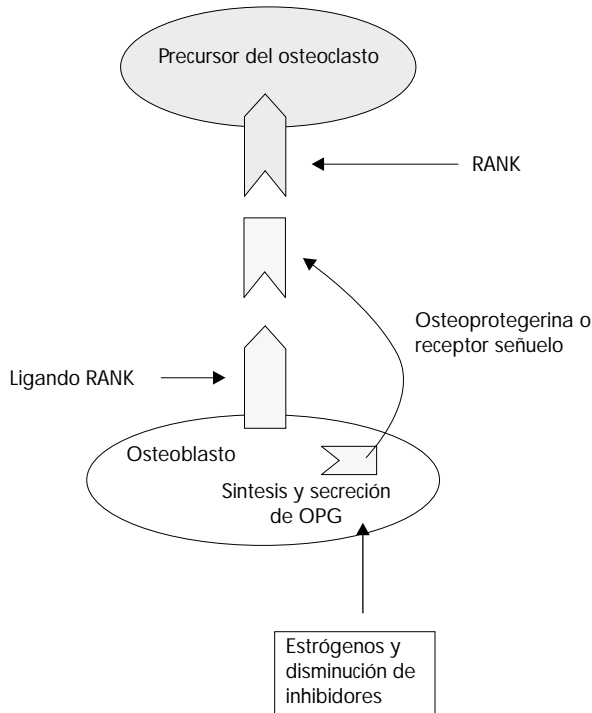


Figura 3B. Interacción entre reguladores sistémicos y locales de la remodelación ósea.

La osteoprotegerina es un receptor señuelo, que evita la interacción entre el ligando RANK y su receptor (RANK). Cuando en el osteoblasto predomina la producción de osteoprotegerina se inhibe la resorción ósea. Los estrógenos aumentan la producción de osteoprotegerina.

El gen de la IL-6: También se han descrito asociaciones entre varios polimorfismos en el locus de la IL-6, la DMO y el recambio óseo. La mayor parte de los estudios se han enfocado en el polimorfismo funcional en el promotor del gen de la IL-6, que se ha asociado con la masa ósea y el recambio óseo. La IL-6 juega un papel importante en el desarrollo de los osteoclastos, tanto que se ha sugerido que puede mediar algunos de los efectos de los estrógenos sobre el hueso.^{19,22}

Los genes de la colágena tipo I (COLIA1 y COLIA2): En varios estudios se ha demostrado la asociación positiva entre el polimorfismo Sp1 del COLIA1, la masa ósea y las fracturas osteoporóticas. El alelo Sp1 del gen COLIA1 se ha asociado en otros estudios con otros fenotipos relevantes de la osteoporosis, incluyendo pérdida ósea postmenopáusica, geometría del cuello femoral y respuesta al tratamiento con etidronato. El mecanismo por el cual el polimorfismo Sp1 predispone a osteoporosis se relaciona al hecho de que el alelo "s" tiene una alta afinidad por la proteína Sp1, lo que se asocia a una elevada transcripción alelo específica. Estas variantes se acompañan

de aumento en la producción de la cadena alfa I de la colágena por los osteoblastos cultivados de heterocigotos "Ss", resultando en un aumento en la relación de las cadenas alfa 1/alfa 2. Cuando se realizan pruebas biomecánicas de tejido óseo de heterocigotos Ss, se observa menor fuerza ósea al compararse con homocigotos SS y una ligera reducción en la mineralización ósea. En resumen, los datos sugieren que el polimorfismo COLIA1 Sp1 es una variante funcional que tiene efectos adversos en la composición ósea y en la fuerza mecánica.^{5,19}

El gen del TGF- β : Se han hecho múltiples estudios con los alelos de este gen debido a que la displasia ósea esclerótica se debe a una mutación en este gen. Se han descrito varios polimorfismos que también se han relacionado con la DMO, el riesgo de fractura y con marcadores bioquímicos de recambio óseo.^{5,19}

Otros genes: Algunos estudios han relacionado la osteoporosis con los alelos de la apolipoproteína (Apo E). No queda claro por qué algunos alelos de la ApoE pueden influir en la masa ósea, pero algunos estudios sugieren que puede haber variaciones en la hidroxilación de la osteocalcina indirectamente por efectos en el transporte de la vitamina K.

Se han estudiado otros polimorfismos en genes candidatos y estos se enlistan en el *cuadro III*.^{19,23}

FACTORES HORMONALES

En esta sección hablaremos especialmente de la deficiencia de estrógenos, y sus consecuencias óseas y en otros sistemas hormonales pero durante el envejecimiento, del que se hablará en la siguiente sección, también ocurren cambios hormonales que serán tratados en ese segmento.

Esteroides sexuales

Entre la cuarta y quinta décadas de la vida tanto el hombre como la mujer empiezan a perder masa ósea, en una proporción de 0.3 a 0.5% por año. Después de la menopausia la pérdida ósea aumenta tanto como 10 veces y aunque todavía no se aclara del todo el mecanismo de acción de los estrógenos sobre el esqueleto, es evidente que su efecto es contundente.

Los esteroides sexuales regulan la formación de osteoclastos y osteoblastos en la médula, regulando su producción a través de las citoquinas que son responsables de la osteoclastogénesis y la osteoblastogénesis. Tanto los estrógenos como los andrógenos suprimen la producción de IL-6 y la expresión de las 2 subunidades del receptor de la IL-6 en las células del estroma de la médula ósea, de la línea osteoblástica. La deficiencia de estrógenos resulta entonces en un aumento en la osteoblastogénesis y la osteoclastogénesis; esto causa

una aceleración transitoria de la pérdida ósea debido a que la resorción ósea es más rápida que la formación y el hueso nuevo es menos denso que el antiguo. Además el aumento en la remodelación ósea por deficiencia de esteroides sexuales conduce a anomalías cualitativas: los osteoclastos van a aumentar la profundidad de su actividad resortiva produciendo un hueso trabecular biomecánicamente menos competente, pues el número de trabéculas disminuye y están ampliamente separadas y desconectadas entre sí. Este aumento en la profundidad de la erosión ósea se explica porque los estrógenos actúan sobre el osteoclasto maduro para promover su apoptosis tanto *in vivo* como *in vitro*, por tanto, la disminución en el nivel de estrógenos conduce a la prolongación de la vida media de los osteoclastos. En contraste con su efecto pro-apoptótico sobre los osteoclastos, los estrógenos ejercen un efecto antiapoptótico sobre los osteoblastos y los osteocitos; consecuentemente, la disminución de estrógenos disminuye la vida media de los osteoblastos y aumenta la vida media y la actividad de los osteoclastos. Además al disminuir la vida media del osteocito se produce mayor fragilidad del esqueleto por alteración de la red mecanosensorial de canalículos-osteocitos presentándose incluso una acumulación de osteocitos apoptóticos, con aumento en la fragilidad ósea, aun antes de una significativa pérdida en la masa ósea, debido a la falta de detección de microdaño y de reparación ósea.

Los estrógenos también suprimen la producción de TNF y M-CSF; la deficiencia de estrógenos puede aumentar la sensibilidad de los osteoclastos a IL-1. Finalmente, se ha demostrado que los estrógenos estimulan la producción de OPG en células osteoblásticas y, como sabemos, ésta tiene una acción anti-osteoclastogénica, de tal manera que la deficiencia de estrógenos disminuye este efecto protector^{3,24-26} (Figura 3B).

Los estrógenos pueden tener además efectos extraesqueléticos, que influyen en el metabolismo del calcio: aumentan la absorción intestinal de calcio, a través del ER intestinal y aumentan la conservación renal de calcio por aumentar la reabsorción tubular.

Al igual que los estrógenos, la testosterona reduce la resorción ósea; gran parte de su efecto es indirecto a través de la aromatización de testosterona a estrógenos. A diferencia de éstos, la testosterona tiene un modesto efecto sobre la proliferación de los osteoblastos. Ambos efectos (estimulación de la proliferación e inhibición de la apoptosis) contribuyen a su efecto en aumentar la formación ósea. Además la testosterona actúa en diferentes estadios de la diferenciación de los osteoblastos y la acción puede variar dependiendo de la localización esquelética. La testosterona aumenta la aposición perióstica de hueso, mientras que los estrógenos

no. Este efecto diferencial puede explicar en parte, porqué durante la pubertad el hombre consigue una mayor masa ósea. En el hombre la declinación en la función testicular no es tan temprana y tan brusca como en la mujer, por tanto, la pérdida ósea masculina secundaria al déficit de testosterona no representa un problema serio de salud.

Fase temprana y acelerada de pérdida ósea: Como ya se mencionó, después de la menopausia la pérdida ósea aumenta tanto como 10 veces. Los marcadores de recambio óseo que reflejan resorción ósea aumentan 90% en la menopausia, mientras que los marcadores de formación aumentan 45%. Aunque la menopausia induce una rápida pérdida ósea, parte de la disminución en la DMO que se mide en la densitometría se relaciona a un aumento en el espacio de remodelación inducido por un gran aumento en el número de BMU. La pérdida ósea rápida en esta fase aumenta el flujo de calcio óseo al pool extracelular, pero no se produce hipercalcemia pues hay un aumento compensatorio en la excreción urinaria de calcio, una disminución en la absorción intestinal y una supresión parcial en la secreción de PTH.

Es posible que esta fase rápida de pérdida ósea sea resultado de una disminución de la percepción del estrés biomecánico (disminución en el número de osteocitos) inducida por la deficiencia aguda de estrógenos. Si este concepto es correcto también es fácil explicar por qué esta fase rápida de pérdida ósea dura solamente de 4 a 8 años; cuando la masa ósea ha disminuido a determinado nivel, el mecanostato otra vez empieza a sensar el estrés óseo de una forma similar al periodo premenopáusico y la pérdida ósea rápida cesa.²⁶

Paratohormona (PTH)

Los receptores de PTH se encuentran en preosteoblastos, osteoblastos y osteocitos. La PTH aumenta la proliferación celular por disminuir la apoptosis de los preosteoblastos y los osteoblastos, aumentando en forma secundaria el número de osteocitos. La PTH también cambia la actividad de los osteoblastos maduros por varios mecanismos; cuando se añade PTH a osteoblastos aislados *in vitro*, los osteoblastos disminuyen la síntesis de colágena y otras proteínas. *In vivo*, sin embargo el efecto más obvio de la PTH es aumentar la formación ósea, probablemente por acciones indirectas tales como la estimulación de la síntesis de factor de crecimiento tisular semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1) por las células osteoblásticas.

La PTH no tiene receptores en los osteoclastos, es a través del M-CSF y el ligando RANK que estimula la osteoclastogénesis, y la PTH estimula la producción de ambas proteínas. Además la PTH disminuye la síntesis y se-

creación de la OPG por los osteoblastos, por lo que al estimular por un lado la osteoclastogénesis y por otro disminuir la síntesis de osteoprotegerina, se obtiene como efecto final un aumento en la resorción ósea¹ (Figura 3A).

Fase tardía y lenta de pérdida ósea. Esta fase se asocia a un progresivo aumento en los niveles de PTH y en los marcadores bioquímicos de recambio óseo. Esta elevación de PTH se debe a un hiperparatiroidismo secundario causado por anomalías extraesqueléticas en la homeostasis del calcio, relacionadas con el envejecimiento. Una de estas alteraciones es la disminución en la absorción de calcio y especialmente una alteración en capacidad para adaptarse a una menor ingestión de calcio. El envejecimiento también altera la conservación renal de calcio. Las dos anomalías producen pérdidas de calcio, de tal forma que si no aumenta substancialmente el calcio dietario para compensar las pérdidas, aumentará la secreción de PTH para mantener normales los niveles de calcio iónico sérico, a expensas de resorción de hueso. La hipótesis de que las pérdidas de calcio son el origen del hiperparatiroidismo secundario se apoya con los estudios que demuestran que aumentar la ingestión de calcio en la postmenopausia, reduce los niveles de PTH sérica y de los marcadores de recambio óseo en mujeres postmenopáusicas de edad avanzada.²⁶

La PTH sérica empieza a aumentar en la mujer 10 a 15 años después de la menopausia, lo cual es 5 a 10 años después de que ha terminado la fase rápida de pérdida ósea; el aumento en la PTH sérica a lo largo de la vida también puede deberse, por lo menos en parte, a una función anormal de las paratiroides; las mujeres ancianas tienen una secreción de PTH basal y máxima mayor a la de las mujeres jóvenes, sin alteración en el umbral de secreción, semejante a lo que se presenta en etapas tempranas de la insuficiencia renal asociada a hiperparatiroidismo secundario e hiperplasia de paratiroides; las alteraciones histopatológicas encontradas en ambos casos también son semejantes.²⁶

También participan otras hormonas en la pérdida ósea, pero como su influencia es más importante durante el envejecimiento, las revisaremos en el siguiente apartado.

ENVEJECIMIENTO

La cantidad de hueso formado durante cada ciclo de remodelación disminuye con la edad en ambos sexos, lo que se comprueba histopatológicamente, especialmente en el hueso trabecular. En las mujeres el recambio óseo está aumentado tanto por el hiperparatiroidismo secundario como por el continuo efecto de la deficiencia de estrógenos.

Algunos cambios en la producción de células óseas en la médula ósea ayudan a explicar la contribución en la pérdida ósea del envejecimiento. En humanos se ha demostrado una disminución en la osteoblastogénesis en la médula ósea; esta disminución se acompaña de un aumento en la adipogénesis y en la mielopoiesis; también disminuye la osteoclastogénesis probablemente por la reducción de células del estroma de la línea osteoblástica, que apoyan la formación de osteoclastos. Esto sugiere que el envejecimiento se relaciona con cambios en la expresión de genes que favorecen la diferenciación de células mesenquimatosas multipotenciales, que ahora se diferenciarán a adipocitos a expensas de osteoblastos.

Existe evidencia de que el receptor γ activador de la proliferación de los peroxisomas (PPAR γ) induce la diferenciación terminal de las células de la médula ósea hacia adipocitos y al mismo tiempo suprime la expresión de genes que promueven la diferenciación terminal a osteoblastos. Por tanto existe la posibilidad de que en la senectud aumente la expresión del PPAR γ o sus ligandinas.²⁶

Masa muscular: La disminución de la masa muscular que ocurre con el envejecimiento es en parte responsable de la osteoporosis involucional. Algunos estudios han demostrado que la reducción en la actividad física en un 34 y 38%, se relacionó con una declinación del 18 y 17% en la masa muscular, en hombres y mujeres respectivamente. También se ha demostrado que la disminución en la fuerza del músculo del cuádriceps en una desviación estándar, se asocia con un aumento de 3 veces en el riesgo de fractura. Como los esteroides sexuales tienen influencia en la masa muscular, es muy difícil separar los efectos de la masa muscular, de los efectos de la declinación en la producción de los esteroides sexuales.^{24,26}

CAMBIOS HORMONALES EN EL ENVEJECIMIENTO QUE MODIFICAN LA MASA ÓSEA

PTH: Los cambios en los niveles de PTH se encuentran referidos en la sección anterior, como se mencionó, se presenta un hiperparatiroidismo secundario que es responsable, en gran parte, de la fase lenta de pérdida ósea en la mujer, y también explica en parte la pérdida ósea del hombre anciano.

Vitamina D: La 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo y por tanto para la mineralización ósea. Esta forma de la vitamina D también tiene efectos en el esqueleto pues aumenta la producción de ligando RANK por los osteoblastos, es un potente estimulador de la formación de osteoclastos en cultivos celulares, y a altas concentraciones aumenta la síntesis de osteocalcina por los osteoblastos e inhibe la síntesis de colágena.¹

Los cambios en la 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ que ocurren con el envejecimiento también participan en el proceso de pérdida ósea. Las concentraciones de 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ y sus metabolitos disminuyen con el paso de la edad; además puede contribuir en este descenso, una deficiencia nutricional de vitamina D, como ocurre en las poblaciones de ancianos que viven en asilos, que tienen una exposición inadecuada a la radiación UV y una nutrición deficiente.

También se ha demostrado que en mujeres ancianas no se observa la misma elevación de la 1,25 dihidroxi-vitamina D₃ después de la infusión de PTH, debido a que existe una reducción en la actividad en la 1 α hidroxilasa, la enzima renal que se encarga de la conversión de la 25 hidroxil-vitamina D₃ a la 1,25 dihidroxi-vitamina D₃.

IGF-I y hormona de crecimiento (GH): Con el envejecimiento disminuye la amplitud y frecuencia de secreción de GH, con disminución en la producción hepática de IGF-I. Los niveles de IGF-I disminuyen 60% en la mujer anciana, por lo que es muy probable que esto contribuya a una disminución en la formación del hueso.

Proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG): Mientras que en la mujer la disminución de estrógenos es secundaria a la falla ovárica, en el hombre la disminución de hormonas es producida por un aumento progresivo de la SHBG relacionada con la edad, aunque también hay una disminución en la reserva secretora testicular que ocurre de una forma muy paulatina. El aumento de SHBG disminuye los niveles de estrógenos y la secreción pulsátil de GH y esto disminuye la producción de IGF-I y de IGFBP3 (una de sus proteínas transportadoras), que a su vez promoverá el aumento en la síntesis de SHBG aún más. En la mujer anciana los niveles de SHBG no se elevan como lo hacen en el hombre; esto se debe a que la testosterona disminuye la síntesis de SHBG mientras que los estrógenos la aumentan. En el hombre al declinar la producción de testosterona se va incrementando la síntesis de SHBG dejando menos testosterona libre.²⁶

Dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfatada (DEA-SO4): Estos andrógenos débiles disminuyen alrededor de un 80% en el envejecimiento. Por el contrario la secreción de cortisol queda constante o incluso aumenta a través de la vida, así es que la relación catabolismo/anabolismo dada por la relación de hormonas esteroideas adrenales aumenta con la edad, favoreciéndose la pérdida ósea.²⁶

FACTORES AMBIENTALES

Pico de masa ósea

La cantidad de tejido óseo en el esqueleto a cualquier edad, es el resultado de la cantidad de hueso ganado

durante el crecimiento, desde la vida uterina hasta la maduración del esqueleto, y la pérdida de hueso que ocurre durante la vida. Muchos factores van a contribuir en el pico de masa ósea que consiga un individuo. El pico de masa ósea puede considerarse como el banco de tejido óseo, del que vamos a disponer el resto de la vida. Si adquirimos una cuenta sólida de tejido óseo, podremos disponer de ella para contrarrestar la inevitable pérdida causada por la edad, enfermedades y otras agresiones. En el esqueleto axial el valor pico se alcanza hacia el final de la segunda década de la vida. En el esqueleto apendicular los rangos de edad publicados en los diferentes estudios transversales varía desde los 17 a 18 años de edad, hasta los 35 años de edad.

La cantidad de tejido óseo que se obtiene durante la adolescencia es el principal contribuyente del pico de masa ósea.³²

Como ya revisamos previamente, los factores genéticos son determinantes en la adquisición del pico de masa ósea, pero existen otros factores, predominantemente ambientales que pueden influir en la magnitud de esta adquisición. Estos factores son la actividad física, la ingestión de calcio y la nutrición proteico-calórica, el alcoholismo, el tabaquismo y el uso de ciertos fármacos como los glucocorticoides. Todos van a influir en el proceso de remodelación ósea, sin importar el momento en la vida del individuo en el que empiezan a intervenir.

Actividad física: El papel de las fuerzas biomecánicas, especialmente la ejercida por la contracción muscular, es determinante en el nivel de masa ósea. Como ya mencionamos previamente, la masa muscular depende también de la influencia de los esteroides sexuales y por esta razón resulta difícil valorar la contribución directa de la actividad física sobre la masa ósea; pero es evidente que la inmovilización, aun en presencia de un sistema hormonal intacto, disminuye la masa ósea. En estudios en los que se compara el efecto de diferentes tipos de deportes sobre el hueso, indican que el ejercicio de alto impacto resulta en una mayor ganancia en la masa ósea en adolescentes.³¹ En estudios epidemiológicos en adultos y ancianos, se demuestra que una actividad física alta, está asociada con aumento en la masa ósea y disminución en la incidencia de fracturas; sin embargo en estudios prospectivos el ejercicio ha producido efectos muy leves en la masa ósea. Es probable que un programa apropiado de ejercicio disminuya el riesgo de fractura por disminución en el riesgo de caídas.^{25,26}

Calcio en la dieta: Uno de los primeros reportes que sugirió una influencia positiva del calcio dietario en el pico de masa ósea, es un estudio realizado en dos poblaciones croatas con una ingestión de calcio sustancialmente diferente. La diferencia en la masa ósea

Cuadro IV. Causas secundarias de osteoporosis.**Alteraciones genéticas**

Ehlers-Danlos
 Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
 Enfermedad de Gaucher
 Hemocromatosis
 Homocistinuria
 Hipofosfatasa
 Síndrome de Marfán
 Síndrome de cabello acerado Menkes
 Osteogénesis imperfecta
 Porfiria
 Síndrome de Riley-Day
 Estados hipogonádicos

Alteraciones endocrinológicas

Acromegalia
 Insuficiencia adrenal
 Síndrome de Cushing
 Diabetes mellitus
 Hiperparatiroidismo primario y secundario
 Enfermedad tiroidea
 Cirrosis biliar primaria

Alteraciones hematológicas

Enfermedad de células falciformes
 Talasemia
 Hemofilia
 Mieloma múltiple
 Linfomas y leucemias
 Mastocitosis sistémica

Enfermedades reumatológicas

Artritis reumatoide
 Espondilitis anquilosante

Estados hipogonádicos

Insensibilidad a andrógenos
 Anorexia nerviosa/bulimia
 Amenorrea del atleta
 Hiperprolactinemia
 Panhipopituitarismo
 Menopausia prematura
 Sx de Turner y de Klinefelter

Deficiencias nutricionales

Calcio
 Magnesio
 Vitamina D

Fármacos

Anticoagulantes (heparina y warfarina)
 Anticonvulsivantes
 Ciclosporinas y tacrolimus
 Drogas citotóxicas
 Glucocorticoides
 Hormona liberadora de las gonadotropinas
 Metrotexate
 Tiroxina

Misceláneos

Alcoholismo
 Amiloidosis
 Acidosis metabólica crónica
 Insuficiencia cardíaca congestiva
 Fibrosis quística
 Enfisema
 Enfermedad renal terminal
 Hipercalciuria idiopática

Escoliosis idiopática
 Inmovilización
 Esclerosis múltiple
 Trasplante de órganos
 Nutrición parenteral
 Sarcoidosis

se hizo francamente evidente alrededor de los 30 años de edad, lo que indica que el efecto del calcio en la dieta ocurre durante el crecimiento más que en la edad adulta. Algunos estudios epidemiológicos demuestran un aumento en la prevalencia de osteoporosis en regiones donde la ingestión de calcio es extremadamente baja. Las evidencias más convincentes de que el consumo de calcio influye en la masa ósea, proviene de estudios controlados, administrando suplementos de calcio en sujetos jóvenes. Estos estudios demuestran que los sujetos que recibieron calcio adicional por 1 a 3 años tuvieron mayor ganancia de masa ósea que los sujetos control. Todavía no sabemos si los cambios conseguidos en la densidad mineral en estos estudios se reflejarán en una reducción clínicamente relevante en el riesgo de osteoporosis.

La nutrición total y específicamente, la ingestión adecuada de proteínas y calorías, es importante de varias maneras; una deficiencia de vitamina K se asocia con un aumento en el riesgo de fractura.²⁷ Hay una correlación positiva entre

la grasa corporal, la masa magra y la densidad ósea. Un mecanismo de protección de la densidad ósea en personas con sobrepeso es la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos en el tejido adiposo. Otra vía puede ser la disminución en la globulina transportadora de hormonas sexuales, asociada con altos índices de masa corporal. Además ya se habló de la relación entre la masa muscular y el estrés mecánico en el hueso.^{1,25,26,28,29}

Otros factores del estilo de vida: En la infancia y en la adolescencia pueden presentarse otras influencias que, si bien no son exclusivas de estas etapas, pueden influir en la adquisición del pico de masa ósea. Las horas que transcurren frente al televisor o la computadora han aumentado en los últimos años y el tiempo invertido en la actividad física ha disminuido.

Otra influencia importante puede ser la del tabaquismo. El uso del tabaco en la adolescencia se asocia con una DMO reducida. Esta reducción es generalmente moderada, sin embargo el tabaquismo iniciado en edades tempranas generalmente continúa y el efecto sobre la

DMO es acumulativo.³¹ El tabaquismo aumenta el catabolismo de los estrógenos.²⁶

Aunque se sabe poco acerca del efecto del uso y abuso del alcohol en la ganancia de masa ósea, en hombres y mujeres adultos, el exceso de alcohol parece tener un efecto adverso en la preservación de la masa ósea, principalmente por supresión de la formación ósea. Estos datos se pueden transpolar al adolescente y se puede afirmar que el abuso de alcohol tiene un efecto adverso en el desarrollo del esqueleto en los adolescentes.³¹

Muchos estados patológicos son causa de osteoporosis secundaria. Los mecanismos por los que estas enfermedades conducen a una baja masa ósea son muy variados, pero siempre inciden en algunos de los aspectos previamente revisados, por ejemplo en la disponibilidad de calcio (disminución en la absorción o aumento en las pérdidas renales), en la disponibilidad o en el metabolismo de la vitamina D o bien en la producción de hormonas (esteroides sexuales, PTH, glucocorticoides). Por ejemplo la anorexia nerviosa o el ejercicio excesivo resultan en amenorrea hipotalámica, al igual que la hiperprolactinemia. Obviamente los defectos en las síntesis de colágena y otros trastornos del tejido conectivo afectarán la estructura ósea, al igual que los desórdenes hematopoyéticos afectarán la diferenciación de las células progenitoras en células del tejido óseo. En el *cuadro IV* se enlistan las causas de osteoporosis secundaria.^{1,32}

BIBLIOGRAFÍA

1. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 1303.
2. Kacsóh B. The physiology of bone and the homeostasis of calcium and phosphate. In: Kacsóh B, ed. *Endocrine Physiology*. 1st ed. New York: McGraw Hill, 2000: 173.
3. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
4. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 182-185.
5. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *QJM* 1997; 90: 247-251.
6. Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C et al. Environment and genetics factors affecting bone mass. Similarity of bone density among members of healthy families. *Arthritis Rheumatism* 1995; 38: 61-67.
7. Kannus P, Palvanen M, Kaprio J et al. Genetics factors and osteoporotic fractures in elderly people: prospective 25 year follow up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. *Br Med J* 1999; 319: 1334-1337.
8. Kelly PJ, Hopper JL, Macskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808-813.
9. Karasik D, Hannan MT, Cupples LA et al. Genetic contribution to biological aging: The Framingham Study. *Journal Gerontol* 2004; 59A(218-33).
10. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1-9.
11. Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J, Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res* 1995; 12: 2017-2022.
12. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
13. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1294-1297.
14. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1289-1293.
15. Gross C, Eccleshar TR, Malloy PJ et al. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1850-1856.
16. Palomba S, Numis FG, Mossetti G et al. Effectiveness of alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis: relationship with Bsm1 vitamin D receptor genotypes. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 365-371.
17. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita A et al. Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese woman. *Am J of Obstet and Gynecol* 1999; 180: 1115-1120.
18. Deng HW, Li J, Li JL et al. Change of bone mass in postmenopausal Caucasian women with and without hormone replacement therapy is associated with vitamin D receptor and estrogen receptor genotypes. *Human Genetics* 1998; 103: 576-585.
19. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis (The impact of the human genome on endocrinology: special features: perspective). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2460-2466.
20. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003; 423: 349-355.
21. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S et al. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 803-809.
22. Ferrari SL, Garnerio P, Emond S et al. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1999; 44: 196-201.
23. Cauley JA, Zmuda JM, Jaffe K et al. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk. The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1175-1181.
24. Manolagas SC, Jilka RL. Mechanisms of diseases: bone marrow, cytokines, and bone remodeling emergency insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.

25. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin* 2003; 32: 1-8.
26. Riggs LB, Khosla S, Melton L et al. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
27. Luukinen H, Kakonen SM, Pettersson K et al. Strong prediction of fractures among older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2473-2478.
28. Semba RD, Garret E, Johnson BA et al. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1529-1534.
29. Centrella M, Rosen V, Wozney JM et al. Opposing effects by glucocorticoid and bone morphogenetic protein-2 in fetal rat bone cell cultures. *J Cell Biochem* 1997; 67: 528-40.
30. Canalis E. Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? *Endocrinology* 1998; 139: 3041-3042.
31. Mora S, Gilsang V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 1-6.
32. Stein E, Shane E, Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 1-9.

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

La pérdida de masa ósea es un proceso de envejecimiento normal.¹ La osteoporosis "primaria" es la que se presenta por pérdida normal de la masa ósea y se debe al envejecimiento, en la mujer se produce una pérdida adicional con la menopausia natural.

La pérdida de la masa ósea puede ser exacerbada por otras enfermedades o por exposición a medicamentos y producen la "osteoporosis secundaria" (*Cuadro I*). Los factores que producen la osteoporosis secundaria, se encuentran presentes con mucha frecuencia en la mujer premenopáusica y en el hombre con osteoporosis. En el hombre la osteoporosis secundaria se encuentra hasta en el 64%. En la mujer postmenopáusica con osteoporosis las otras condiciones que incrementan la pérdida de la masa ósea se encuentra hasta en el 30% de los casos.^{1,2}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En general la osteoporosis es asintomática. Una de cada 3 mujeres mayores de 50 años y uno de cada 8 hombres presentarán fracturas por osteoporosis en algún momento de su vida.³

Las fracturas vertebrales son las manifestaciones clínicas más frecuentes, la sospecha clínica surge frecuentemente en forma incidental durante la realización de estudios radiográficos de tórax. Sólo un 10 al 30% de las fracturas vertebrales presentan dolor. Las múltiples fracturas vertebrales producen disminución de la estatura, dolor dorsal crónico, xifosis dorsal progresiva, en los ca-

sos severos produce disminución de la altura toracolumbar, las costillas llegan hasta las crestas ilíacas, produce alteraciones de la configuración corporal, compresión pulmonar y de órganos abdominales, asociado a disnea y trastornos gastrointestinales.^{3,4}

La fractura de cadera (subcapital del cuello femoral, intertrocantérica o subtrocantérica), ocurre en el 15% en la mujer y en el 5% en el hombre mayor de 80 años.^{4,5} El tratamiento quirúrgico, la rehabilitación, la prolongada o permanente incapacidad y la elevada morbimortalidad asociada a este tipo de fractura, elevan en gran manera los costos en la atención médica.⁵

La fractura distal del radio (fractura de Colles), produce incapacidad funcional temporal, tiene menor morbilidad y se presenta en forma más temprana en la menopausia.⁵

HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO

El diagnóstico de osteoporosis en la mujer postmenopáusica se realiza por exclusión. Una historia clínica completa y una exploración física cuidadosas, deben permitir identificar los factores de riesgo de osteoporosis secundaria como enfermedades subyacentes o la administración de medicamentos (*Cuadro I*) que incrementan la pérdida de masa ósea, así mismo los factores de riesgo que aumentan el riesgo de fracturas^{1,6} (*Cuadro II*).

Los estudios de laboratorio básicos con un análisis completo de sangre, calcio, fósforo en suero y en orina, depuración de creatinina en orina de 24 horas, pruebas de función hepática y velocidad de sedimentación globular, nos permite realizar una evaluación inicial. Si encontramos datos clínicos de hipercortisolismo, la determinación de cortisol libre urinario y la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona puede estar indicado.⁷ Si el calcio está elevado, la determinación de PTH (paratohormona) nos ayuda a distinguir entre hiperparatiroidismo primario si la PTH está elevada e hipercalcemia por malignidad si la PTH está suprimida.⁸ Las concentraciones de PTHrP elevadas, corroboran el diagnóstico de hipercalcemia humoral maligna.⁸ La determinación sérica de los metabolitos de la vitamina D, nos permite identificar deficiencias nutricionales y nos ayuda a complementar el diagnóstico de otras enfermedades renales o hepáticas. El calcio urinario mayor de 300 mg/24 horas orienta a realizar los estudios de hipercalciuria.⁹ En los pacientes mayores de 60 años, el hipertiroidismo subclínico y clínico puede acompañarse de taquiarritmias y pérdida de peso, podemos corrobo-

* (Fractura producida por caída de su altura o menos, o por un mínimo traumatismo)

rar el diagnóstico con la determinación de T4 Libre y TSH.¹⁰ El mieloma múltiple puede enmascarar una osteoporosis generalizada, se acompaña de dolor óseo, proteinuria y anemia, las imágenes radiográficas de los huesos presentan lesiones líticas en "sacabocado", la

electroforesis en suero y orina y la determinación de cadenas ligeras en orina pueden confirmar o excluir el diagnóstico.¹¹

De acuerdo a la sospecha clínica es necesario corroborar el diagnóstico definitivo con los estudios y procedimientos específicos como la biopsia de médula ósea o de hígado en caso de sospecha de procesos infiltrativos.^{12,13}

El antecedente de historia familiar de fractura de cadera en uno de los padres, el antecedente personal de fractura por osteoporosis, el tabaquismo (> 20 cigarrillos al día), la pérdida de peso, las alteraciones visuales, las caídas frecuentes y la inactividad física incrementan el riesgo para fracturas por osteoporosis. La deficiencia de las hormonas gonadales se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en ambos sexos. La menarca tardía, la menopausia prematura y la amenorrea prolongada de cualquier etiología (más de 12 meses), son fuertes determinantes de la pérdida de masa ósea e incrementan el riesgo de fractura.¹²

Densidad mineral ósea: El análisis densitométrico del componente mineral óseo, nos permite:^{14,15}

1. Diagnosticar la osteoporosis antes de la presencia de fracturas
2. Predecir el riesgo de fractura
3. Monitorizar el tratamiento

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha categorizado la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) mediante la desviación estándar (DE) del puntaje T (DMO de mujeres jóvenes normales) más que la densidad ósea absoluta, esto ha logrado minimizar las diferencias de los diferentes equipos que determinan la DMO. La distribución del contenido mineral óseo de mujeres adultas sanas de 20 a 39 años de edad (pico de masa ósea) tiene una distribución que sigue la curva Gausiana, esto permite ex-

Cuadro I. Causas de osteoporosis secundaria.

1. Enfermedades hereditarias Osteogénesis imperfecta Hipofosfatasa Síndrome de Marfan Osteoporosis familiar Ehlers-Danlos Hemocromatosis y otras	5. Enfermedades hematológicas Mieloma múltiple Leucemia, linfoma Mastocitosis Hemofilia Talasemia
2. Estados de hipogonadismo Síndrome de Turner y Klinefelter Anorexia nerviosa/bulimia Amenorrea hipotalámica Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo	6. E. Reumatológicas Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante
3. Enfermedades endocrinas Enfermedad de Cushing Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Insuficiencia adrenal Diabetes mellitus tipo 1 Acromegalia	7. Deficiencias nutricionales Calcio, vitamina D y magnesio
4. E. Gastrointestinales Gastrectomía Cirrosis biliar primaria Malabsorción Nutrición parenteral	8. Medicamentos Glucocorticoides Anticonvulsivos Heparina y warfarina Quimioterapia Análogos GnRH
	9. Otras causas Alcoholismo Inmovilización crónica Hipercalcemia Insuficiencia renal crónica Enfermedad pulmonar obstructiva c. Esclerosis múltiple Sarcoidosis, amiloidosis Embarazo y lactancia

Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 115-134.

Cuadro II. Factores de riesgo para fracturas por osteoporosis.

No modificables	Potencialmente modificables
Antecedente de fractura de cadera (padres)	Tabaquismo > 20 cigarrillos al día
Historia personal de fractura osteoporótica	Pérdida de peso < 56 kg
Sexo femenino	Disminución de la estatura > 3 cm
Edad avanzada	Deficiencia de estrógenos
Demencia	Menopausia < 45 años u ooforectomía bilateral
Complexión física delgada y pequeña	Amenorrea prolongada (> 1 año)
Raza blanca	Ingesta baja de calcio
	Alcoholismo
	Disminución de la agudeza visual
	Caídas frecuentes
	Tratamiento con sedantes
	Inadecuada actividad física

presar la DMO en unidades de DE del promedio o puntaje T. El reporte técnico de la OMS ha definido los conceptos de normalidad, osteopenia y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas blancas, mediante la densitometría por DEXA (absorciometría de energía dual de rayos X) en columna, cadera o antebrazo.^{14,16}

Osteoporosis: Densidad ósea inferior a 2.5 DE o más por debajo del promedio de la mujer adulta joven (puntaje T < o igual a - 2.5)

Osteopenia: Densidad ósea entre 1 y 2.5 DE por debajo del promedio de la mujer adulta joven (Puntaje T > - 2.5 y < - 1)

Densidad ósea normal: Densidad ósea 1 DE o más del promedio de la mujer adulta joven (puntaje T > o igual a -1)

Osteoporosis establecida: Densidad ósea inferior a 2.5 DE por debajo del promedio de la mujer adulta joven en presencia de una fractura por fragilidad*.

La OMS ha definido la osteoporosis sobre la base del puntaje T de -2.5 DE porque la prevalencia de osteoporosis en la mujer postmenopáusica con este puntaje en alguno de los tres sitios: columna, cadera o antebrazo es del 30%, muy similar al riesgo de presentar fractura osteoporótica en alguno de estos sitios en algún momento de la vida. Así el puntaje T se basa en la prevalencia y no en el riesgo de fractura.^{14,17}

El puntaje Z, utiliza la DE por abajo o por arriba del promedio de la DMO ajustada para edad y sexo en vez de la DMO de las mujeres adultas jóvenes. Usando el puntaje Z, podríamos sugerir que la osteoporosis no se incrementa con la edad y podríamos realizar diagnósticos de DMO "normal" u "osteopenia" en pacientes que ya presentan fracturas osteoporóticas. Cuando un puntaje Z se encuentra a 2 DE o más por debajo del valor esperado para la edad y sexo, sugiere que existen otros factores que están incrementando la pérdida de masa ósea no atribuidos al envejecimiento normal.¹⁴

La densitometría central (columna, cadera o antebrazo) por DEXA es considerado el "gold standard" para la determinación de la masa ósea. Los equipos DEXA más frecuentemente disponibles son el Hologic, Norland y Lunar que emplean en su base de datos diferentes poblaciones de normales jóvenes y presentan pequeñas diferencias en el promedio y la DE; esto podría modificar el puntaje T al ser aplicado en otras poblaciones. La IOF (International Osteoporosis Foundation) con el fin de uniformizar la aplicación en las diferentes poblaciones ha recomendado el puntaje T mediante la determinación de la DMO con el densitómetro DXA central empleando la base de datos del estudio NAHNES III (National Health and Nutritional Examination Survey III) que estudió a más

de 14,000 hombres y mujeres con igual número de blancos, negros y mexicano-americanos.^{14,18}

Los aparatos DEXA periféricos, miden la DMO de segmentos como el calcáneo, antebrazo, tobillo, el dedo medio. Los estudios periféricos no pueden ser utilizados para el diagnóstico de osteoporosis ni para la monitorización de la evolución o del tratamiento. Reportes por DEXA periférico como "normal" pueden corresponder a osteopenia u osteoporosis por DEXA central. Esta inconsistencia se debe a la falta de estandarización de la base de datos de normales jóvenes en el DEXA periférico. Sin embargo al igual que el ultrasonido son estudios con un menor costo y pueden ser útiles en estudios de escrutinio.^{14,19}

FACTORES QUE PRODUCEN ERROR EN LA INTERPRETACIÓN DE LA DMO

1. Osteomalacia
2. Osteoartritis del segmento estudiado
3. Calcificación de tejidos blandos
4. Laminectomía
5. Sobreposición de objetos de metal
6. Medios de contraste
7. Fracturas previas
8. Severa escoliosis
9. Extrema obesidad o ascitis
10. Rangos inadecuados de la población de referencia
11. Error en la calibración y posición

Una correcta posición en AP de columna y la cadera con rotación interna de la articulación manteniendo la posición del eje femoral es necesaria para una correcta evaluación. Una alternativa para evitar estos artefactos son los estudios en la posición lateral o en la cadera.^{14,16,20}

INDICACIONES PARA LA DENSITOMETRÍA ÓSEA

1. Mujeres mayores de 65 años
2. Mujeres jóvenes postmenopáusicas con factores de riesgo para osteoporosis
3. Antecedente de fractura por fragilidad ósea
4. Tratamiento con glucocorticoides \geq 7.5 mg de prednisona o más de 3 meses)
5. Hiperparatiroidismo primario
6. Vigilancia de la respuesta al tratamiento (intervalos de más de 23 meses)

Crterios de la FDA y la NOF (National Osteoporosis Foundation)

En el hombre, las indicaciones de la densitometría ósea son controversiales. La IOF (International Osteoporosis

Foundation) y la ISCD (International Society for Clinical Densitometry), recomiendan los mismos criterios diagnósticos establecidos en mujeres postmenopáusicas. El estudio de la DMO se recomienda en los hombres mayores de 75 años, cuando presentan antecedente de fractura por fragilidad ósea o alguno de los factores de riesgo para osteoporosis (hipogonadismo, alcoholismo, tratamiento con corticoides, hiperparatiroidismo, uso de anti-convulsivos o gastrectomía).²¹

DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

La determinación de la DMO con equipos DEXA central y periféricos ha demostrado que la disminución de la densidad mineral ósea incrementa el riesgo de fracturas. La pérdida de cada DE en la densidad mineral ósea incrementa el riesgo de fractura al doble en forma independiente del sitio medido.^{22,23}

Además de la pérdida de la masa ósea existen otros factores que contribuyen en el incremento del riesgo de fractura (*Cuadro II*).

La edad y el antecedente de fractura por fragilidad son los factores de riesgo independientes para futuras fracturas por osteoporosis.²⁴

MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Es la tercera aplicación más importante de la densitometría ósea. Ya sea la monitorización de la evolución de alguna enfermedad como el hiperparatiroidismo primario, o la monitorización de la eficacia del tratamiento con algún fármaco.¹⁴ Sólo la densitometría por el densitómetro DXA central debe utilizarse para este fin. Las densitometrías periféricas no deben emplearse ya que otros sitios del esqueleto responden pobremente al tratamiento.

La monitorización del tercio distal del antebrazo puede ser útil en la evaluación del hiperparatiroidismo asintomático aunque en el último consenso se recomienda la evaluación de la DMO en la columna y cadera. Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides deben ser valorados por DMO antes de los 12 meses.^{14,23}

MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO EN EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

El hueso es un tejido metabólicamente activo y sufre un continuo proceso de remodelación que consiste primero en una destrucción por activación de los osteoclastos (resorción ósea) seguido de la reparación o síntesis de hueso nuevo por los osteoblastos (formación). Los marcadores de la remodelación ósea son enzimas o proteínas estructurales sintetizadas por los osteoblastos u osteo-

clastos y liberados al torrente sanguíneo durante la formación ósea (marcadores de formación: osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, propéptico carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I) o productos de degradación de la matriz ósea liberados durante la resorción (marcadores de resorción: hidroxiprolina, fosfatasa ácida resistente a tartrato, sialoproteína ósea, enlaces cruzados del colágeno tipo I).²⁵

Los marcadores de recambio óseo miden la tasa global de remodelación y proporcionan una información dinámica del estado del proceso de remodelación ósea. Debido a su variabilidad biológica (ritmo circadiano), así como a su variabilidad analítica, su aplicación clínica es limitada. Estudios prospectivos muestran que el incremento de la resorción ósea se asocia con un incremento del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.^{24,25} Los marcadores de resorción ósea en personas de edad avanzada pueden ayudar a predecir el riesgo de fracturas.²⁵ La principal aplicación de los marcadores bioquímicos de recambio óseo es vigilar la respuesta al tratamiento, durante el tratamiento antiresortivo pueden predecir precozmente la respuesta al tratamiento y las variaciones en la masa ósea.^{24,25}

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 115-134.
2. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 349-367.
3. Nicholson PT, Haddaway MW, Davie MWJ, Evans SF. Vertebral deformity, bone mineral density, back pain, and height loss in unscreened women over 50 years. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 300-318.
4. Melton U, Chrischiller EA, Cooper C et al. How many women have osteoporosis? *J of Bone Mineral Research* 1992; 7: 1005-1010.
5. Eddy D, Jhonston C, Cummings SR et al. Osteoporosis review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (suppl 4): S1-80.
6. Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003; 79: 133-138.
7. Price NJ, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudocushing state. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
8. Potts JT. Hyperparathyroidism and other hypercalcemic disorders. *Advan Inter Med* 1996; 41: 165-196.
9. Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, Pak CY. Pathogenesis of hypercalciuric nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 869-884.
10. Harper KD, Weber TL. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 325-348.
11. Kapadia SB. Multiple mieloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. *Medicine* 1980; 59: 380-392.
12. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990; 323: 1221-1227.

Cuadro I. Causas secundarias de osteoporosis.

Causas endocrinas	<p>Síndrome de Cushing Hipogonadismo (primario o secundario) Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Hipocalcitoninemia Hiperprolactinemia Diabetes tipo 1 Acromegalia</p>
Fármacos	<p>Corticosteroides Heparina Exceso de hormonas tiroideas Antiepilépticos (difenilhidantoinato, carbamazepina) Ciclosporina A Metotrexate Análogos de GnRH (leuprolide) Litio</p>
Otras enfermedades	<p>Enfermedades gastrointestinales ¿Cirrosis biliar primaria? Enfermedades inflamatorias del intestino (enteritis regional) Sprue heliaco Estado postgastrectomía Enfermedades del tejido conectivo Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Espondilitis anquilosante Neoplasias y enfermedades medulares Mieloma múltiple Mastocitosis sistémica Enfermedades linf y mieloproliferativas Enfermedades pulmonares Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Tuberculosis pulmonar Fibrosis quística Cáncer pulmonar Hemocromatosis Enfermedades congénitas Osteogénesis imperfecta Homocistinuria Síndrome de Ehler-Danlos Síndrome de Marfán Síndrome de McKusick Anemias congénitas (talasemias, células falciformes) Enf. Por almacenamiento de glucógeno, hipofosfatasa</p>
Factores genéticos y "ambientales"	<p>Historia familiar Raza (caucásica, asiática) Factores nutricionales Anorexia nerviosa Ingesta baja de calcio Deficiencias vitamínicas Consumo excesivo de alcohol o café Consumo excesivo de proteínas animales Tabaquismo Ejercicio excesivo o inactividad física ¿Embarazo y lactancia? Intoxicación por cadmio</p>

13. Chines A, Pacifici R, Avioli LA et al. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: A clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 140-144.
14. Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 159-179.
15. Kanis JA and the WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: a synopsis of the WHO report. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 368-81.
16. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-1936.
17. Cummins S, Black D, Nevitt M et al. Bone density at various sites for prediction of hip fracture. The study of osteoporotic fractures research group. *Lancet* 1993; 341: 72-75.
18. Faulkner KG, Roberts L, McClung M. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporosis Internat* 1996; 6: 432-436.
19. Picard D, Couturier M, Rosentall L et al. Peripheral bone mass, a helpful tool for the diagnosis of osteoporosis in areas where central DXA is not available. *J Bone Miner Res* 2001; 16: S341.
20. Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Position statement: executive summary. The Writing Group for the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) Position. Development Conference. *J Clin Densitom* 2004; 7: 7-12.
21. Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 349-367.
22. Miller PD, Siris ES, Barret-Conner E et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal Caucasian women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2222-2230.
23. Cumming SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288: 1889-1897.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Oglesby AK, De Late CE. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnosis threshold. *J Bone Miner Res* 2001; 16: S194.
25. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83-114
26. Garnerio P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fractures in elderly women. The EPIDOS study. *J Bone Miner Res* 1996b; 11: 1531-1538.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Existen diversos padecimientos que pueden producir una disminución de la densidad de masa ósea. Entre ellos hay enfermedades metabólicas, endocrinas, neoplásicas, traumáticas, infecciosas, vasculares, congénitas, genéticas¹ y por medicamentos (*Cuadro 1*). La forma más común de osteoporosis secundaria es la debida al uso de corticosteroides. Con cierta frecuencia ocurre una forma de osteoporosis primaria asociada a una forma secundaria.

Cabe comentar que es común que el médico y el paciente hagan caso omiso de la probable ocurrencia de la osteo-

porosis asociadas a estas patologías, aún cuando están informados de ello, por lo que se requiere hacer un mejor uso de la información acerca de la prevención y el tratamiento.²

OSTEOPOROSIS POR CORTICOSTEROIDES

El exceso de corticoides es de origen endógeno o exógeno. El síndrome de Cushing puede ser la primera evidencia clínica, antes de descubrir la afección ósea, que como manifestación produzca fracturas evidentes (periféricas) o dolor secundario al aplastamiento vertebral e irritación de las raíces nerviosas.

La causa más frecuente de osteoporosis por exceso de corticoides es el de fuente exógena, por uso de esteroides sistémicos a largo plazo, como en los casos de enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, etc.), granulomas, respiratorias, dérmicas, neurológicas y en pacientes trasplantados.^{3,4} La afección ósea también se presenta en aquellos pacientes que reciben esteroides vía inhalada, que suponen un menor efecto sistémico.⁵

Se reconoce que los efectos a corto y largo plazo del tratamiento con corticoides en neonatos, niños y adultos, incluyen la osteoporosis profunda y el síndrome de Cushing y otros trastornos metabólicos y psicológicos.⁶

La susceptibilidad individual es muy variable ya que la pérdida de mineral óseo puede darse en algunos con dosis tan pequeñas como las llamadas "fisiológicas" (por ejemplo, prednisona 5 a 7.5 mg/día) o no ocurrir con dosis altas de corticoides. En la mayoría, la pérdida ósea es rápida (de hasta 15%) en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento.⁷

Suele afectar más al hueso trabecular que al cortical. Más de la tercera parte de los pacientes tratados con corticosteroides a largo plazo tienen fracturas vertebrales, y existe un riesgo mayor de 50% de fractura de cadera que en los pacientes controles.

La fisiopatología de la osteoporosis por corticoides incluye la inhibición de actividad y reclutamiento de los osteoblastos, disminución del depósito de minerales y disminución del ancho de las trabéculas con aumento de la resorción ósea.⁸ Los niveles de osteocalcina sérica se reducen tan pronto se inicia el tratamiento con corticoides (con dosis tan bajas como 2.5 mg de prednisona) y permanecen así en tanto dure el tratamiento. Puede presentarse hiperparatiroidismo secundario y aumentar la resorción ósea dado que los glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio, aumentan su eliminación urinaria y pueden reducir el número de receptores celulares de 1,25(OH)₂D. Además los corticosteroides pueden disminuir los niveles circulantes de estradiol o testosterona por inhibición de la glándula suprarrenal y probablemente por efecto directo sobre el ovario y el intestino, así

como sobre la secreción de GnRH, además de tener efectos negativos sobre la secreción de GH, IGF-1 y TGF- β .⁸

Los principios del tratamiento para la osteoporosis por corticoides son similares a los de la osteoporosis postmenopáusicas. Es importante limitar la dosis y la duración del tratamiento con corticoides y pueden ser útiles los esquemas de días alternos de administración. Los pacientes que toman corticoides deben recibir suplementos de calcio a razón de 1.2- 1.5 g por día y vitamina D en dosis de 800 U por día. En lo posible debe promoverse la actividad física para evitar la pérdida ósea por inmovilización. El uso de bifosfonatos puede preservar la masa ósea. La terapia hormonal de reemplazo puede ser apropiada para las mujeres postmenopáusicas que usan corticoides, excepto en contraindicaciones como lupus eritematoso sistémico.

Algunos pacientes son candidatos para el uso de agentes anabólicos que estimulen la actividad osteoblástica. Los estudios del tratamiento con PTH han demostrado un aumento en la masa ósea en pacientes con varios trastornos reumatológicos. El uso de tiazidas puede disminuir la hipercalciuria.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Aunque la enfermedad ósea clásica en el hiperparatiroidismo primario es la osteítis quística fibrosa, también puede ocurrir una desmineralización generalizada sin osteítis. Con frecuencia se encuentra una pérdida generalizada sobre todo en hueso cortical,⁹ con aumento en la tasa de fracturas de la porción distal del antebrazo.

HIPOCALCITONINEMIA

La calcitonina, secretada por las células C de la tiroides produce una inhibición directa de la degradación del hueso, sin embargo su importancia fisiológica permanece incierta. Algunos autores han demostrado una reducción de masa ósea en pacientes tiroidectomizados, con la probabilidad que la deficiencia de osteocalcina juegue un papel en el incremento de la resorción ósea.¹⁰ En estos pacientes se ha encontrado osteopenia y valores de calcio y PTH en percentilas más bajas que en pacientes controles, con marcadores de osteoformación menores y aumento de los marcadores de resorción.

HIPERTIROIDISMO

En el hipertiroidismo y en el uso excesivo de hormonas tiroideas, se encuentra aumentado el recambio óseo, con reducción de la duración del ciclo de remodelación y acortamiento del periodo de formación ósea, ocurriendo incluso una hipercalcemia leve en el 10% de los pacientes, con elevación de marcadores de formación y resorción ósea.

En los pacientes que reciben supresión de TSH por carcinoma tiroideo bien diferenciado, se ha observado afectación de la masa ósea sólo cuando la TSH está completamente suprimida (TSH < 0.2 mIU/mL).¹¹

HIPOGONADISMO

Los estados hipogonádicos están asociados con osteoporosis. Esto incluye los trastornos gonadales primarios como el síndrome de Turner y de Klinefelter, y las fallas gonadales secundarias como en el hipopituitarismo por tumores, falla hipofisiaria primaria o hipotalámica. Esta última puede estar asociada a la amenorrea inducida por estrés o ejercicio excesivo como en las corredoras, bailarinas de ballet o gimnastas. Cabe mencionar que en las pacientes que realizan ejercicio, sin cambios en la esfera gonadal, existe incremento de la masa ósea.¹²

Cuando hay deficiencia de estrógenos en mujeres jóvenes, se presenta una pérdida rápida y profunda de masa ósea, incluyendo aquellas pacientes que reciben tratamiento con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina.¹³ También se observa una pérdida rápida en las pacientes con amenorrea inducida por ejercicio intenso. En las pacientes con anorexia nerviosa, la pérdida de masa ósea está relacionada a la amenorrea, acompañante, pero no se corrige totalmente con el tratamiento con estrógenos, lo que indica la importancia de factores nutricionales y quizá genéticos.

Aproximadamente 30% de los hombres mayores de 60 años desarrollan hipogonadismo, caracterizado por niveles bajos de testosterona libre. En ellos la ocurrencia de osteoporosis es parte probable del cuadro clínico.¹⁴ Existen otras probables causas de hipogonadismo secundario, como la hemocromatosis, que afecta mediante este mecanismo la densidad del hueso.

HIPERPROLACTINEMIA

Como la hiperprolactinemia suele asociarse con infertilidad e hipogonadismo, el manejo también debe considerar estos problemas concomitantes y el aumento en el riesgo de osteoporosis.¹⁵ Se sugiere que haya incluso un efecto negativo directo de la prolactina en el hueso, independiente de la presencia de hipogonadismo. En las pacientes con microadenomas no tratados asociados con amenorrea u oligomenorrea, se debe dar tratamiento con un anticonceptivo oral que contenga estrógenos.

DIABETES TIPO 1

Se ha encontrado una reducción en la masa ósea en los pacientes con diabetes tipo 1. Esto puede detectarse a los 2 o 3 años del inicio evidente de la diabetes. Es común la

hipercalcemia, pero los niveles de PTH y los metabolitos de la vitamina D generalmente son normales. Sin embargo se han reportado cambios sutiles en algunos pacientes que sugieren una deficiencia relativa de metabolitos de vitamina D y posiblemente una malabsorción de calcio.¹ La deficiencia de insulina puede reducir la formación de hueso por medio de la disminución de la síntesis de colágeno por los osteoblastos. El control estricto de la glucosa mejora la hipercalcemia y la reabsorción tubular de fosfato.

No se observa una reducción de masa ósea equivalente en los pacientes diabéticos tipo 2.

ACROMEGALIA

En el paciente con acromegalia la osteoporosis está relacionada en parte con el estado hipogonádico concomitante. Los niveles séricos elevados de GH, probablemente a través de IGF-1, provocan un incremento del recambio óseo, predominantemente en el hueso cortical. En las radiografías se encuentra una formación de hueso perióstico nuevo y un aumento del diámetro anteroposterior característico en los cuerpos vertebrales, con formación evidente de osteofitos. Si no hay hipogonadismo, es poco común la afectación del hueso trabecular.¹² La hiperfosfatemia, que es característica de la acromegalia, probablemente resulta de la estimulación de la reabsorción renal de fosfato, inducida por la hormona de crecimiento. La GH también estimula la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y la absorción de calcio, lo que puede conducir a hipercalcemia.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad hereditaria de los huesos, que ocurre en 1 a 20,000 nacidos vivos. Esta puede diagnosticarse por una biopsia de piel seguida de cultivo de fibroblastos y análisis de colágeno. También está disponible una prueba de sangre para diversos fenotipos. Hay formas de la enfermedad (tardía) que no manifiesta anomalías hasta etapas tardías de la vida. Otras características fenotípicas pueden incluir escleróticas azules, arcos seniles, y trastornos dentales y de la audición.¹⁵ La desaparición de la protección de las hormonas sexuales en la menopausia puede causar un segundo pico en la incidencia de fracturas en las mujeres con la enfermedad. Estas mujeres pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

OTROS TRASTORNOS GENÉTICOS

Algunos trastornos genéticos que implican defectos en la síntesis o en la ligadura cruzada del colágeno, pueden asociarse con osteoporosis. Estos incluyen la homocistinuria, el síndrome de Ehler-Danlos, el síndrome de Mar-

fan y el síndrome de McKusick. Las anemias congénitas que causan hiperplasia de médula ósea como las talasemias y la anemia de células falciformes, frecuentemente se acompañan de osteoporosis. Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno, la hipofosfatasa, hemocromatosis y la disautonomía familiar (como el síndrome de Riley-Day) se asocian con osteoporosis.

MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS NEOPLASIAS

El mieloma múltiple con frecuencia se asocia a osteoporosis generalizada. Las fracturas espinales por aplastamiento, dolor de espalda y la desmineralización difusa vista en las radiografías muchas veces son las características clínicas iniciales de la enfermedad. La producción de citoquinas (IL-1, IL-6, FNT), que activan los osteoclastos y disminuyen la actividad osteoblástica, puede mediar la desmineralización. También puede ocurrir osteoporosis difusa como resultado de la infiltración de la médula ósea por células de carcinoma de otros tipos de cáncer.¹

En la mastocitosis sistémica se produce un recambio óseo acelerado. Se piensa que la proliferación anormal de mastocitos produce heparina, aunque no se ha excluido la probabilidad de participación de otros mediadores como histamina. Debido a sus diversas presentaciones (como la urticaria pigmentosa), el diagnóstico puede retardarse.

DISCRASIAS SANGUÍNEAS

La osteoporosis representa una causa importante de morbilidad en los pacientes adultos con talasemia mayor.¹⁶ La patogénesis en la talasemia es multifactorial e incluye expansión de la médula ósea, disfunción endocrina y sobrecarga de hierro. Factores genéticos adicionales como el polimorfismo del gen COLIA 1, parece tener un rol importante en el desarrollo de una baja masa ósea. Hay un aumento de la función osteoclástica y una disminución de la función osteoblástica. Se ha reconocido recientemente la vía del activador de receptor de factor nuclear kappa-B (RANK)/ligando RANK (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), como el mediador dominante de la proliferación y activación de los osteoclastos.¹⁵

Los niños con hemofilia severa tienen un riesgo alto de pérdida de masa ósea, debido a la inactividad física y la infección por hepatitis C. La artropatía hemofílica es un factor importante. Esto implica un riesgo de osteoporosis en etapas posteriores, por lo que se recomienda la búsqueda intencionada.¹⁷

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se ha asociado un tipo específico y raro de osteoporosis con el embarazo y lactancia, que puede asociarse a fracturas.

El embarazo y la lactancia son periodos en los que el calcio pasa de la madre al feto y al infante. Sin embargo, en el embarazo mecanismos compensadores incluyen un aumento de la absorción del calcio y posiblemente un incremento en la secreción de calcitonina. No se sabe si esto mismo ocurre durante la lactancia, pero la masa esquelética materna puede aumentar durante el embarazo, preparándose para las demandas de la lactancia. La nuliparidad y la lactancia prolongada son conocidos como factores de riesgo para osteoporosis. Cuando se presenta osteoporosis por lactancia y embarazo, se ha sugerido una deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, dado que no hay evidencia de aumento de recambio óseo. Sin embargo este estado suele ser autolimitado y no ocasionar fracturas, aún con embarazos subsecuentes.

Las mujeres con dolor de espalda durante o inmediatamente posterior a embarazo, son sospechosas de osteoporosis postparto.¹⁸ Generalmente el diagnóstico es tardío, si se hace. Los criterios comunes incluyen dolor de espalda, fracturas vertebrales, ocurrencia tardía en embarazo, pérdida de peso, lactancia, madres con osteoporosis, densidad de masa ósea baja, osteopenia preexistente y alguna recuperación de masa ósea con los años.

ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Existen varias enfermedades gastrointestinales asociadas a osteoporosis u osteomalacia, debido a la malabsorción de vitamina D o de calcio. En el caso de malabsorción de calcio, se produce hiperparatiroidismo secundario que conduce a osteopenia u osteoporosis. Si hay trastornos en la absorción, metabolismo o circulación enterohepática de metabolitos de vitamina D, puede producirse osteomalacia. El predominio de uno u otro estado depende de la severidad de la malabsorción.

La gastrectomía subtotal, principalmente la tipo Billroth II, está asociada a desarrollo de osteomalacia y osteoporosis en 5 a 10% de los casos, años después de la cirugía. El mecanismo es la deficiente absorción de calcio, como ocurre en la aclorhidria y la edad avanzada, con estimulación de producción de PTH.

El papel de la deficiencia de lactosa, con intolerancia a la leche y la deficiencia de calcio resultante, también pueden ser factores para el desarrollo de osteoporosis, sin embargo, esto permanece controversial.¹⁹ En muchos casos con diagnóstico de osteoporosis "idiopática", se ha demostrado estados de malabsorción subclínicos como enteropatía por gluten y sprue.

En enfermedades que afectan el intestino, por inflamación o daño como en la enteritis regional o la cirugía de yeyuno-ileon proximal, puede producirse osteomalacia u osteoporosis dada la malabsorción de

calcio o vitamina D. Los esteroides usados para el tratamiento, pueden sumarse al efecto. En la enfermedad intestinal inflamatoria crónica la prevalencia de osteoporosis es de 15%, con predominio en sujetos mayores y con peso bajo.²⁰ En la enfermedad celíaca atípica, es frecuente encontrar osteoporosis en pacientes jóvenes.²¹

ENFERMEDAD HEPÁTICA OBSTRUCTIVA

La enfermedad hepática obstructiva crónica puede interferir con la circulación enterohepática de los metabolitos de la vitamina D y predisponer al paciente a osteomalacia. La osteoporosis está más asociada a cirrosis biliar primaria, al producirse una disminución en la formación de hueso, y aumento en los ciclos de remodelación, aunque en otros estudios no se ha encontrado tal relación.²²

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

La pérdida de masa ósea en la artritis reumatoide es un hallazgo frecuente, ya sea en forma periarticular o generalizada. La osteoporosis generalizada está relacionada con pérdida en etapas tempranas (AR juvenil), pero que puede acentuarse por la postmenopausia. La reducción de la actividad física, la duración de la enfermedad son factores que impactan la pérdida ósea. Cuando hay actividad de la AR, se liberan citoquinas que pueden incrementar la pérdida ósea. El tratamiento con corticoides está obviamente involucrado en la afección de la masa ósea y se conocen los efectos nocivos del uso prolongado de metotrexate o ciclosporina A.

La osteoporosis se encuentra en 12 a 25% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). En la fisiopatología se encuentran implicados el hiperparatiroidismo secundario, la insuficiencia renal, la protección a la luz solar, la inmovilización por artritis, amenorrea, menopausia precoz, hipoandrogenismo, corticoterapia y la actividad de la propia enfermedad. Los principales factores asociados con la pérdida de masa ósea son la edad y el mayor daño causado por la enfermedad.²³ En varios estudios, no se encuentra relación entre el uso de esteroides en LES, con la osteoporosis, a pesar de que los marcadores bioquímicos de resorción ósea aumentaron.^{23,24}

La espondilitis anquilosante es una enfermedad inflamatoria crónica en la que ocurre una osificación local y anquilosis en la columna. Datos recientes aseveran que la osteoporosis difusa causa fragilidad ósea en este estado. La pérdida ósea es predominante en la columna y pueden causar fracturas vertebrales, con morbimortalidad en el curso tardío de la enfermedad.²⁵

TRASTORNOS PULMONARES

En pacientes con problemas pulmonares como cáncer, tuberculosis y sarcoidosis, se encontró disminución de la densidad de masa ósea, con afección más profunda en los pacientes con cáncer,²⁶ tal vez debido también a los problemas concomitantes. Los pacientes con tuberculosis tuvieron mayor afección ósea que los casos clasificados como enfermedades palomares no específicas.

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se encuentra comúnmente pérdida de densidad ósea, pero puede ser subclínica, con incremento de marcadores de ruptura de colágeno y mediadores inflamatorios.²⁷ y la pérdida es mayor en relación a la severidad de la EPOC. En los pacientes con fibrosis quística, se presentan deformidades vertebrales en 26.7%, con ligero predominio en varones. La densidad ósea estuvo relacionada con el peso, volumen espiratorio forzado (FEV1), pubertad y dosis acumulativas de esteroides.²⁸

OTROS MEDICAMENTOS

HEPARINA

La administración crónica de heparina en cantidades mayores a 15,000 U diarias, por 6 meses o más, se ha asociado con el desarrollo de osteoporosis y aumento de ocurrencia de fracturas. Los cambios pueden detenerse al interrumpir el tratamiento.²⁹ Se sabe que la heparina activa la resorción ósea por lisosomas y también puede inhibir la formación ósea.

Se piensa que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular tiene menos efectos adversos en el hueso.²⁹

La warfarina reduce los niveles de osteocalcina en hueso.

QUIMIOTERÁPICOS

El uso de agentes quimioterápicos como metotrexato y otros antimetabolitos, se han asociado con el desarrollo de osteoporosis. La ciclosporina A reduce la remodelación ósea.³ El metotrexato también produce un efecto de disminución del recambio óseo, con baja formación de osteoide.

En el caso de trasplantes e inmunosupresión, la introducción o inducción de protocolos usando Campath 1-H ha permitido disminuir las dosis promedio usadas de inhibidores de calcineurinas y casi evitar el uso de esteroides,³ sin embargo, deberá estudiarse si los resultados a corto plazo serán válidos a largo plazo, lo que permitirá las consecuencias asociadas al uso de estos inhibidores como diabetes, osteoporosis y nefrotoxicidad.

ANTICONVULSIVANTES

El uso de difenilhidantoína se asocia con un síndrome de osteomalacia, relacionado al incremento en el metabolismo de la vitamina D en el hígado. Se ha reportado un pequeño efecto semejante con fenobarbital. La fenitoína y la carbamazepina pueden tener un efecto directo en las células óseas, produciendo osteopenia, sobre todo en la región de la cadera, relacionado a un aumento de la formación y resorción ósea.

FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES

De todos conocidos, los factores de riesgo para osteoporosis se designan así porque su presencia aumenta la probabilidad de ocurrencia de la desmineralización ósea.

El tabaquismo acelera la depuración del estradiol, a través de la 2-hidroxilación hepática, lo que reduce sus niveles séricos disponibles, además las fumadoras tienen una tendencia a presentar la menopausia antes que las no fumadoras. El tabaquismo parece tener un efecto independiente negativo sobre la masa ósea.

El cadmio puede causar osteomalacia y osteoporosis, y estos efectos pueden estar asociados a neuropatía por cadmio.³⁰ Existe una relación dosis-respuesta entre la exposición y la prevalencia de osteoporosis.

En un estudio con mujeres mayores de 65 años, los niveles séricos bajos de vitamina B-12 (menores a 280 pg/mL) se asociaron a una mayor pérdida de hueso en la cadera, pero no en el calcáneo.³¹ En un estudio con adolescentes, las bajas concentraciones de cobalamina, a juzgar por las concentraciones de ácido metilmalónico, se asociaron con una disminución en la densidad ósea, principalmente en adolescentes sometidos a dieta macrobiótica durante los primeros años de vida.³² Las concentraciones bajas de zinc (< 11.3 micromol/L) estuvieron asociadas a osteoporosis en cadera y vértebras en hombres.³³

Se ha encontrado una asociación entre el consumo excesivo de alcohol y el desarrollo de osteoporosis, al causar una malabsorción de calcio o vitamina D, secundaria a enfermedad pancreática o hepática y puede inhibir la absorción de calcio directamente. Esto también puede producir hipercalcemia debido a un efecto renal directo. Los malos hábitos alimentarios de los alcohólicos, frecuentemente se asocian a un bajo consumo de calcio. Las alteraciones en el funcionamiento del hígado, pueden producir anomalías en el metabolismo de la vitamina D, con niveles reducidos de 25(OH)D y 1,25(OH)₂D. La secreción o función de PTH puede estar alterada directamente por el alcohol o indirectamente por una hipomagnesemia concomitante. Además la función gonadal está afectada con frecuencia en los alcohólicos, con una producción deficiente de testosterona en los hombres.³⁴

El alcohol parece ejercer un efecto tóxico depresivo en la función osteoblástica. Se ha demostrado una reducción en la masa esquelética, sobre todo en hueso trabecular. La osteomalacia, habitualmente ocurre en los casos de malnutrición severa. En los alcohólicos sin otra enfermedad, hay una reducción profunda de la formación y la resorción, lo cual sugiere un efecto directo del alcohol en las células óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker KL. Osteoporosis. En: Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Nueva York, Lippincott. 2001: 456-467.
2. Sharts-Hopko NC, Smeltzer S. Perceptions of women with multiple sclerosis about osteoporosis follow-up. *J Neurosci Nurs* 2004; 36(4): 189-94, 199.
3. Selvaggi G, Weppler D, Tzakis A. Liver and gastrointestinal transplantation at the University of Miami. *Clin Transpl* 2003: 255-66.
4. Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients : focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004; 64(18): 2047-73.
5. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M, Carpenter PC et al. The lung health study research group. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in lung health study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004.
6. Raff H. Neonatal dexamethasone therapy: short- and long-term consequences. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(8): 351-2.
7. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J* 2004; 97(6): 555-8.
8. Reza A. *Osteoporosis por esteroides*. En: PAC Endocrinología, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. México; Intersistemas, 2001: 92-94.
9. Khan A. Primary hyperparathyroidism. Diagnosis and management. *Endocr Pract* 1997; 3(1): 22-26.
10. Cappelli C, Cottarelli C, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Rizzoni D et al. Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(1): 1-10.
11. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2004; 103(6): 442-7.
12. Kudlac J, Nichols DL, Sanborn CF, DiMarco NM. Impact of detraining on bone loss in former collegiate female gymnasts. *Calcif Tissue Int* 2004.
13. Reza A. *Osteoporosis secundaria*. En: PAC Endocrinología, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. México; Intersistemas, 2001: 88-91.
14. Hijazi RA, Cunningham GR. Andropause: Is androgen replacement therapy indicated for the aging male? *Annu Rev Med* 2004.
15. Fraga A, Cons F. *Causas varias de osteoporosis secundarias*. En: Fraga Antonio, Medina Francisco, Cons Fidencio eds. *Avances en osteoporosis*. México; Corporativo Intermedica, 1998: 6-18.
16. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004; 127(2): 127-39.
17. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G et al. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics* 2004; 114(2): e177-81.
18. Babbitt AM. Post-pregnancy osteoporosis (PPO). *J Clin Densitom* 1998; 1(3): 269-74.
19. Enattah N, Valimaki VV, Valimaki MJ, Loytyniemi E, Sahi T, Jarvela II. Molecularly defined lactose malabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young finnish men. *Calcif Tissue Int* 2004.
20. Schulte CM. Bone disease in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 43-9.
21. Puri AS, Garg S, Monga R, Tyagi P, Saraswat MK. Spectrum of atypical celiac disease in North Indian children. *Indian Pediatr* 2004; 41(8): 822-7.
22. Boulton-Jones JR, Fenn RM, West J, Logan RF, Ryder SD. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(5): 551-7.
23. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus* 2004; 13(6): 436-41.
24. Korcowska I, Olewicz-Gawlik A, Hrycaj P, Lacki J. The effect of long-term glucocorticoids on bone metabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption. *Yale J Biol Med* 2003; 76(2): 45-54.
25. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2004; 71(4): 291-5.
26. Anónimo. Bone mineral density in some lung diseases. *Probl Tuberk Bolezni Legk* 2004; (7): 45-7.
27. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD et al. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004.
28. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004; 35(3): 771-6.
29. Bussey H, Francis JL. Heparin Consensus Group. Heparin overview and issues. *Pharmacotherapy* 2004; 24(8 Pt 2): 103S-107S.
30. Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G et al. Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res* 2004; 96(3): 353-9.
31. Stone KL, Bauer DC, Sellmeyer D, Cummings SR. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1217-21.
32. Dhonukshe-Rutten RA, Van Dusseldorp M, Schneede J, De Groot LC, Van Staveren WA. Low bone mineral density and bone mineral content are associated with low cobalamin status in adolescents. *Eur J Nutr* 2004.

33. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 715-21.
34. Standridge JB, Zylstra RG, Adams SM. Alcohol consumption: an overview of benefits and risks. *South Med J* 2004; 97(7): 664-72.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La frecuencia con la que vemos en nuestra práctica clínica fracturas asociadas a osteoporosis va en aumento, probablemente como consecuencia del envejecimiento progresivo de nuestra población. Los sitios más comunes de fractura por osteoporosis son la cadera, el antebrazo y las vértebras; estas lesiones alteran en forma importante la calidad de vida de las personas, y los costos para el tratamiento de la fractura y de sus consecuencias son muy altos.^{1,20} Es indispensable que el médico de primer contacto sea capaz de seleccionar el tratamiento más adecuado para prevenir o tratar la osteoporosis en cada paciente en particular, con la finalidad de disminuir la incidencia de fracturas asociadas a una densidad ósea disminuida.

La mejor evidencia científica disponible, debe servir como guía en el tratamiento del paciente. En la jerarquía de la evidencia, se encuentran en el nivel más alto los buenos meta-análisis, que tienen su base en ensayos clínicos controlados que ocupan el siguiente peldaño. Más abajo se encuentran los estudios observacionales que tienen un menor grado de certeza, y por último la opinión de expertos.^{2,19} En la actualidad contamos con evidencia sobre el tema, que si bien no responde completamente a todas las preguntas que se pueden formular al respecto (y podemos por lo tanto considerarla insuficiente), es indispensable como guía para el tratamiento de la osteoporosis.

CALCIO

De todas las estrategias disponibles para la prevención de la osteoporosis, el calcio es la más simple y la menos cara, sin embargo, a pesar de que se trata de un nutriente esencial con toxicidad mínima, no se encuentra fuera de controversia.³

La mejor fuente de calcio está en los alimentos, particularmente en la leche y el yogurt, que además de ser las mejores y más económicas fuentes de calcio de la dieta, tienen la ventaja de contener proteínas, potasio, magnesio y fósforo, que también contribuyen a la salud ósea, ya sea directa o indirectamente.^{4,5} La ingesta de calcio que se considera óptima ha sido estimada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos¹⁸ como sigue: 800 a 1,000 mg al día durante la infancia; 1,200 a 1,500 mg al día de los 12 a los 24 años; 1,000 mg al día desde los 25 años hasta el tiempo de la

menopausia o la edad de 65 años y 1,500 mg al día después de cualquiera de estas dos condiciones. Para alcanzar estas metas sugeridas, generalmente es necesario utilizar suplementos de calcio.

La absorción neta de calcio (definida como la diferencia entre la ingesta oral y la pérdida del ion por las heces), promedia en adultos jóvenes aproximadamente el 10% de la cantidad ingerida. De la cantidad absorbida, se pierde todavía la mitad por vía renal o por la piel.⁵ Además, existen factores que afectan en forma importante la conservación de calcio, por ejemplo el estado estrogénico; ya que la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal de calcio disminuyen después de la menopausia y pueden regresar a niveles premenopáusicos con terapia estrogénica de reemplazo.⁶ También se ha informado^{7,8} que la disminución progresiva en la conservación de calcio que sucede en hombres de edad avanzada, está relacionada a una disminución en el nivel de estrógenos endógenos. Éste y otros factores hormonales y dietéticos, son determinantes de los efectos que pueden obtenerse sobre la densidad mineral ósea en diferentes pacientes a los que se les administran suplementos de calcio por vía oral.

En un meta-análisis de estudios en los que se utilizaron suplementos de calcio para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica,⁹ se seleccionaron por su calidad metodológica, 15 ensayos clínicos controlados que cubrieron los criterios de selección, entre los que se incluyeron: estudios en mujeres mayores de 45 años con ausencia de menstruación por un mínimo de 6 meses, que recibieron como tratamiento un mínimo de 400 mg de calcio al día, durante por lo menos un año. Los ensayos clínicos controlados sumaron en total 1,806 pacientes, de las que 953 recibieron suplementos de calcio.

En 5 de los estudios¹⁰⁻¹⁴ se consideró la presencia de fractura como uno de los posibles desenlaces. El riesgo relativo (RR) encontrado en el meta-análisis indicó una tendencia no significativa hacia la reducción de fracturas vertebrales en el grupo de calcio (RR 0.77, intervalo de confianza -IC- al 95% 0.54 -1.09, $p = 0.14$). Los dos estudios^{10,13} en los que se reportaron fracturas no vertebrales tuvieron muy pocos eventos, por lo que el intervalo de confianza que resultó al mezclar los datos fue muy amplio: RR 0.86, IC al 95% 0.43 -1.72, $p = 0.66$.

Al analizar los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO) corporal total, en el meta-análisis de los 15 estudios incluidos, se encontró que hubo un mayor efecto (que fue estadísticamente significativo) en los estudios de prevención primaria con respecto a los estudios de prevención secundaria, así como también con pequeñas dosis de calcio con respecto a las dosis más

* Diferentes formas y dosis en los diferentes estudios.

altas. Sin embargo, el efecto sobre DMO en columna lumbar a dos años de seguimiento, fue mayor en aquellas pacientes que utilizaron dosis más altas de calcio. También se analizaron los efectos del suplemento de calcio sobre DMO en cadera y en radio distal, encontrándose también una tendencia favorable. Llama la atención en los resultados del meta-análisis que el efecto de los suplementos de calcio sobre la DMO en columna lumbar en los estudios que tuvieron tres y cuatro años de seguimiento fue menor que en aquellos estudios en los que el seguimiento fue sólo por uno y dos años. En todos los sitios analizados después de dos años de seguimiento, la diferencia en las densidades óseas entre los grupos con calcio y placebo fue como máximo de un 2%.

Los autores concluyen que existe un relativamente pequeño, pero posiblemente importante efecto del suplemento de calcio sobre la DMO en mujeres postmenopáusicas. La inferencia de que el calcio aumenta la densidad ósea se ve fortalecida por la consistencia de los hallazgos en los 4 sitios de medición (cadera, columna lumbar, radio distal y corporal total), y se debilita porque hubo una gran pérdida de seguimiento en la mayoría de los estudios y por la heterogeneidad de los resultados. La magnitud en la reducción del riesgo de fractura utilizando sólo suplementos de calcio, permanece como una pregunta abierta todavía.

Con respecto a este punto, existen tres estudios que han informado un efecto significativo de la monoterapia con calcio en la incidencia de fracturas, dichos estudios fueron incluidos en el meta-análisis pero por sus poblaciones pequeñas y la baja incidencia de fracturas, los resultados no alcanzaron significado estadístico al analizarse en forma conjunta. En el estudio de Reid,¹¹ hubo 2 fracturas sintomáticas en las 38 pacientes que recibieron calcio y 9 fracturas en las 40 pacientes que recibieron placebo ($p = 0.04$). Chevalley,¹⁰ estudió mujeres sanas de edad avanzada (72 años en promedio), durante 18 meses. Hubo 11 fracturas vertebrales en las 25 pacientes del grupo placebo y 11 también en las 54 pacientes que recibieron calcio ($p < 0.05$). Recker,¹² encontró una reducción de 45% en la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes con una fractura preexistente.

La importancia de usar calcio junto con otros agentes activos en el tratamiento de la osteoporosis, fue sugerido inicialmente en el estudio de Davis y colaboradores,¹⁵ en el que las mujeres postmenopáusicas a las que se les administró terapia de reemplazo hormonal (TRH) sola, experimentaron el efecto esperado sobre el hueso, mientras que aquellas a las que se les administró calcio solo, tuvieron un mínimo efecto que fue de significado marginal. La combinación de ambos agentes tuvo un efecto sustancialmente más grande sobre el hueso que la TRH sola. Después, en un meta-análisis¹⁶ se encontró el mismo aumento

del efecto de la TRH al agregar calcio al tratamiento. Honkanen,¹⁷ en un estudio epidemiológico realizado en Finlandia, demostró que mientras la TRH sola o la ingesta de dosis altas de calcio en forma aislada redujeron la incidencia de fractura de Colles en un 30%, la combinación de ambos agentes redujo el riesgo en un 70%.

En todos los estudios realizados con bifosfonatos y raloxifeno se han utilizado suplementos de calcio y en algunos casos, cantidades pequeñas de vitamina D. Sin embargo, dado que no se ha incluido un grupo control sin tratamiento y no se han realizado variaciones sistemáticas en la ingesta de calcio y vitamina D en esos estudios, no es posible saber con certeza, qué tanto contribuyó el calcio en la ganancia de hueso reportada con estos agentes.⁵

VITAMINA D

La vitamina D se produce en el ser humano por una reacción fotosintética cutánea, en la que los rayos ultravioleta del sol convierten el 7-dehidrocolesterol en previtamina D3 y después en colecalciferol o vitamina D3, que es transformada en el hígado a 25(OH)D3 y después es hidroxilada en la posición 1 α , para convertirse en 1,25(OH)2D3 (calcitriol). La hormona paratiroidea y la hipofosfatemia son estímulos para la síntesis de calcitriol; a su vez, esta sustancia estimula la absorción intestinal de calcio y para hacerlo actúa como una hormona.⁵ El calcitriol es considerado la forma activa de la vitamina D, responsable de regular el transporte activo de calcio a nivel intestinal, sin embargo, parece que la concentración de 25(OH)D también juega un papel,²¹ e incluso, estudios recientes han demostrado una mejor correlación entre los niveles de 25(OH)D en suero y la eficiencia de absorción de calcio que entre calcitriol en suero y absorción de calcio.²²

La ingesta recomendada de vitamina D es de por lo menos 200 UI por día hasta la edad de 50 años (siempre que exista una exposición adecuada a la luz del sol), 400 UI por día de los 50 a los 70 años y de 600 a 800 UI por día en mayores de 70 años.²⁴ 240 mL de leche contienen aproximadamente 100 UI de vitamina D y 300 mg de calcio elemental.

En un meta-análisis realizado por Papadimitropoulos y colaboradores,²³ se revisaron en forma sistemática los estudios que cubrieron los siguientes criterios: que sus participantes fueran mujeres mayores de 45 años con ausencia de menstruación por 6 meses como mínimo, que el grupo tratado recibiera más de 400 UI diarias de alguna forma de vitamina D o alguna forma de dihidroxivitamina D, que tuvieran como seguimiento mínimo un año, que los resultados se reportaran con evidencia de fracturas demostradas por rayos X o densidad mineral ósea medida en g/cm o g/cm²; además de que el estudio estuviera diseñado como ensayo clínico controlado.

Se encontró una gran variabilidad en los diseños de los estudios, que se pueden agrupar de la siguiente manera:

- A) Vitamina D* + suplemento de calcio* vs dieta normal
- B) Vitamina D* sola vs dieta normal
- C) Vitamina D* + suplemento de calcio* vs suplemento de calcio
- D) Vitamina D* sola vs suplemento de calcio*.

Veinticinco estudios de 83, cubrieron los criterios arriba mencionados. Los 25 estudios sumaron en total una población de 4,017 pacientes que recibieron alguna forma de vitamina D y 4,017 pacientes control. En 10 de los estudios se empleó alguna forma de vitamina D estándar, en 14 se utilizó vitamina D hidroxilada y en un estudio se utilizaron ambas (vitamina D estándar e hidroxilada) en un grupo, en comparación con un grupo control.

De los 25 estudios elegibles, en 8 (1,130 pacientes en total), se midió el efecto de la vitamina D sobre fracturas vertebrales; en todos excepto uno de los estudios se utilizó vitamina D hidroxilada. Como resultado del análisis de los 8 estudios, se observó una disminución del RR de fractura vertebral de un 37% (RR 0.63, IC al 95% 0.45-0.88, $p \leq 0.01$). Al separar a la población en estudio en dos grupos, dependiendo del tipo de vitamina D utilizado, solamente el grupo de vitamina D hidroxilada (970 pacientes, 7 estudios), alcanzó significancia estadística: RR 0.64, IC al 95% 0.44-0.92, $p = 0.02$. Dado que la vitamina D estándar se utilizó solamente en un estudio (160 pacientes), el tamaño de la muestra pudo haber influenciado los resultados, ya que el intervalo de confianza es muy amplio: RR 0.33, IC al 95% (0.01-8.05), $p = 0.49$.

En seis estudios (6,187 pacientes en total), se evaluó el efecto de la vitamina D sobre las fracturas no vertebrales. Los estudios en los que se utilizó vitamina D estándar contaron con una población más grande que aquellos en los que se utilizó vitamina D hidroxilada (5,399 vs 788 pacientes). El resultado del meta-análisis de los 6 estudios, sugiere una reducción del riesgo relativo del 23%, pero el intervalo de confianza rebasa la unidad: RR 0.77 (0.57-1.04), $p = 0.09$. Al separar a la población en estudio en dos grupos, el resultado del grupo tratado con vitamina D estándar es muy similar al de la población total (RR 0.78, IC al 95% 0.55-1.09, $p = 0.15$), y como podría esperarse, el resultado del grupo tratado con vitamina D hidroxilada tiene un intervalo de confianza muy amplio (RR 0.87, IC al 95% 0.29-2.59, $p = 0.8$).

Al analizar los efectos de la vitamina D sobre la densidad mineral ósea, se encontró que la vitamina D hidroxilada tuvo efectos estadísticamente significativos en todos los sitios para todas las dosis que fueron superiores a 0.43 microgramos por día. El efecto de la vitamina D

estándar sobre la densidad mineral ósea fue consistentemente mucho más pequeño y no alcanzó significado estadístico.

En cuanto a los efectos colaterales y toxicidad, el RR de discontinuar el tratamiento por síntomas de efectos adversos o anormalidad en las pruebas de laboratorio fue 1.37 (IC al 95% 1.01-1.88, $p = 0.05$). Los resultados fueron similares cuando se analizó al grupo que recibió vitamina D estándar con respecto al grupo que tomó vitamina D hidroxilada.

Los autores concluyen que las inferencias de los resultados de este meta-análisis son muy limitadas por la variabilidad en los diseños de los estudios, las debilidades metodológicas en los estudios primarios y la inconsistencia de los resultados de los mismos. Consideran que la vitamina D probablemente reduce las fracturas vertebrales, pero su impacto sobre fracturas no vertebrales es incierto. Además, el impacto relativo de los diferentes preparados de vitamina D sobre la incidencia de fracturas y el grado de variabilidad de los efectos de la vitamina D en diferentes poblaciones es extremadamente incierto.

De los estudios incluidos en el meta-análisis, particularmente dos son interesantes. En uno de ellos,²⁵ se estudiaron más de 3,000 mujeres mayores de 69 años que vivían en asilos y que fueron aleatorizadas para recibir placebo o 1.2 g de calcio elemental más 800 UI de vitamina D al día. Las concentraciones basales de 25 (OH)D eran bajas y se normalizaron en el grupo tratado con la combinación. A 18 meses de seguimiento, hubo menos fracturas no vertebrales (32% menos) y menos fracturas de cadera (43% menos) en las pacientes que recibieron tratamiento activo, ambos resultados fueron estadísticamente significativos. La densidad ósea en el fémur proximal aumentó 2.7% en las pacientes que recibieron tratamiento activo y disminuyó 4.6% en el grupo placebo ($p < 0.001$). Al finalizar el estudio (3 años de tratamiento), se encontró una disminución en la probabilidad de fracturas no vertebrales de 24% y las de cadera tuvieron una reducción de 29% en las pacientes que recibieron tratamiento activo (ambos resultados estadísticamente significativos).

En otro estudio,²⁶ se incluyeron pacientes de edad avanzada y de ambos sexos, que fueron distribuidos al azar para recibir 500 mg/día de calcio más 700 UI de vitamina D o placebo por tres años. Los cambios en la densidad ósea corporal total, en cuello femoral y en columna fueron de 1% aproximadamente, a favor de los pacientes que recibieron tratamiento activo, la mayor diferencia se observó durante el primer año de tratamiento. Hubo 12.9% de fracturas no vertebrales en el grupo placebo y 5.9% en el grupo de tratamiento activo; es de llamar la atención la diferencia con respecto a los resultados del estudio comentado previamente. Es probable que las notables diferencias que existen en las respues-

tas al tratamiento con calcio y vitamina D en diferentes estudios, sean explicados por lo menos en parte, por las grandes diferencias que existen en los niveles basales de vitamina D y en la ingesta de calcio en las distintas poblaciones que fueron objeto de análisis.²³

La importancia relativa del calcio y la vitamina D, fue analizada por Peacock,²⁷ en un estudio en el que individuos mayores de 60 años fueron aleatorizados para recibir 19 mmol de calcio, 15 microgramos de vitamina D o placebo. La ingesta de calcio basal promediaba más o menos 15 mmol/día y con el suplemento se alcanzó una ingesta de aproximadamente 34 mmol/día. El grupo placebo perdió masa ósea en cadera total en una tasa de aproximadamente 0.5% por año, mientras que el grupo suplementado con calcio mantuvo estable su densidad ósea en los 4 años que duró el estudio. La vitamina D sola tuvo un resultado intermedio entre el placebo y el calcio solo, con una pérdida promedio de casi 0.4% por año. Cabe hacer mención, que los valores basales de 25(OH)D en promedio se encontraban dentro del rango normal, aunque quizá no en el nivel óptimo. Es decir, cuando se agregó vitamina D extra a los individuos que tenían deficiencia importante de calcio el resultado en conservación de hueso fue menos efectivo que repletar de calcio a los individuos con marginalmente adecuados niveles de vitamina D.

ESTRÓGENOS

La deficiencia de estrógenos es considerada uno de los principales factores que predisponen a la osteoporosis, y está claro que es el principal factor en la patogenia de la osteoporosis postmenopáusica, donde condiciona un aumento en la frecuencia de activación y un desbalance entre la resorción y la formación óseas. Por años, los expertos recomendaron terapia de reemplazo hormonal (TRH) como medida de primera línea para prevenir pérdida de hueso cortical y trabecular en las mujeres postmenopáusicas. Los ensayos clínicos controlados proporcionan fuerte evidencia de que la TRH previene la pérdida de hueso tanto cortical como trabecular. Sin embargo, la evidencia con que se cuenta sobre la reducción de fracturas de cadera con TRH consiste básicamente en estudios de casos y controles y en estudios de cohortes.²⁸

Actualmente contamos con evidencia de que los estrógenos juegan un papel crítico en regular el metabolismo óseo en los hombres. La inquietud que comenzó con las sorprendentes observaciones de los varones deficientes en aromatasa o en receptor α para estrógenos, ha sido apoyada por una gran cantidad de estudios en animales y en humanos que claramente demuestran que los estrógenos regulan la reabsorción y la formación de hueso en hombres y tienen efectos importantes sobre la densidad mineral ósea, esto último encontrado en estudios trans-

versales y longitudinales. Los andrógenos parecen también tener cierto impacto sobre el metabolismo óseo en las mujeres, su principal efecto (en ambos sexos), lo ejercen sobre el aumento del tamaño del hueso y el estímulo de la formación ósea, con algunos efectos sobre la inhibición de la resorción. Aún así, si bien los andrógenos parecen ser importantes para el metabolismo del hueso en las mujeres, no juegan el papel central que tienen los estrógenos en regular la función esquelética en ambos sexos.²⁹

En un meta-análisis reciente,²⁸ se incluyeron 57 ensayos clínicos controlados, 47 eran estudios de prevención y 10 fueron estudios de tratamiento de osteoporosis. Los criterios de inclusión fueron: que los estudios compararan TRH (estrógenos solos o combinados con progestinas) contra placebo. La TRH se podía dar junto con suplementos de calcio y vitamina D siempre y cuando el grupo control recibiera los mismos suplementos; el seguimiento mínimo debía ser de un año y los desenlaces de interés debían incluir la evidencia radiológica de fracturas en vértebras, muñecas o cadera, o la densidad mineral ósea medida en g/cm o g/cm² en columna lumbar, antebrazo o cuello femoral.

Cinco de los 57 estudios incluían datos sobre fracturas vertebrales. Cuatro de los 5 estudios tuvieron resultados similares: un efecto positivo de la TRH sobre las fracturas vertebrales, pero con intervalos de confianza muy amplios y no fueron estadísticamente significativos. Al analizar los datos de los 5 estudios (3,385 pacientes en total), se estimó una reducción del riesgo relativo de 34% en fracturas vertebrales en las pacientes que recibieron TRH (RR 0.66, IC al 95% 0.41-1.07).

Seis estudios investigaron el efecto de la TRH sobre fracturas no vertebrales (5,383 pacientes); el resultado del análisis conjunto de estos estudios indicó una reducción en el riesgo relativo de 13% en fracturas no vertebrales (RR 0.87, IC al 95% 0.71-1.08).

Al analizar los datos de los 57 estudios, el resultado sobre densidad mineral ósea fue estadísticamente significativo en todos los sitios, a favor de la TRH. Después de un año, el porcentaje de cambio en la densidad ósea fue 5.4% mejor en la columna lumbar y 3% y 2.5% mejor en antebrazo y cuello femoral respectivamente, en el grupo con TRH con respecto al grupo control. Después de 2 años de tratamiento, el porcentaje de cambio a favor de TRH aumentó en aproximadamente 1.5% en todos los sitios, con diferencias en la densidad ósea de 6.8% en columna lumbar, 4.5% en antebrazo y 4.1% en columna vertebral.

Cuando se analizó la información por subgrupos; al considerar los estudios de prevención y tratamiento por separado, el porcentaje de cambio en la densidad ósea fue también mejor con TRH después de 1 año en todos los sitios medidos (resultados estadísticamente significativos), y nuevamente el efecto fue más grande en la columna lumbar.

En los estudios de prevención después de 1 año de intervención ya sea con estrógenos solos o en combinación con progestinas, el porcentaje de cambio en la densidad ósea fue de 4.9% en columna lumbar (IC al 95% 3.7-6.02), 3% en antebrazo (IC 2.29-3.74) y 2.3% en cuello femoral (IC 0.8-3.69), todos a favor de TRH.

Los resultados de la TRH en los estudios de tratamiento analizados en conjunto fueron los siguientes: el porcentaje de cambio en la densidad ósea a 1 año fue de: 7.7% (IC 4.86-10.54) en columna lumbar, 3.3% (IC 0.35-6.19) en antebrazo y 3.5% (0.74-6.19) en cuello femoral; aunque como se puede observar los intervalos de confianza fueron mucho más amplios que en el grupo de estudios de prevención.

Los resultados fueron similares a dos años de seguimiento, con el porcentaje de cambio en la densidad ósea significativamente mejor con TRH en todos los sitios, tanto para prevención como para tratamiento; el porcentaje de cambio en columna lumbar a dos años fue 6.98% (IC 5.53-8.43) en el grupo de prevención y 5.65% (IC 4.37-6.94) en el grupo de tratamiento; en antebrazo fue 4.53% (IC 3.68-5.36) en prevención y no existen datos disponibles en el grupo de tratamiento; en cuello femoral el porcentaje de cambio en la densidad ósea fue 4.07% (IC 3.3-4.84) en prevención y 4.7% (IC 3.04-6.36) en el grupo de tratamiento.

Cuando se compararon los resultados de los estudios en los que se utilizaron estrógenos solos con aquellos en los que se utilizaron estrógenos más progestinas, no hubo diferencias significativas a un año de seguimiento. Cuando se consideran ambos grupos por separado, el porcentaje de cambio en la densidad ósea en estudios de prevención, fue mejor con TRH en todos los sitios (resultados estadísticamente significativos), con un mayor efecto en columna lumbar. Los efectos de la TRH fueron consistentemente más grandes en 1 a 3% durante el segundo año en los estudios de prevención, la única excepción fue el grupo de estrógenos solos en el que a nivel de cuello femoral, sólo se observó un incremento moderado del primero al segundo año de tratamiento (de 2.86 a 3.03%).

En los estudios de tratamiento en los que se utilizaron estrógenos combinados con progestinas, el porcentaje de cambio en la densidad ósea fue significativamente mejor a nivel de la columna lumbar con TRH después de 1 y dos años de tratamiento. Se cuenta con muy pocos estudios de tratamiento para evaluar el efecto de los estrógenos solos.

Efecto dosis-respuesta. Se analizaron tres grupos de acuerdo a la cantidad de estrógenos utilizada: dosis baja (equivalente a 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados), dosis media, y dosis alta (equivalente a 0.9 mg de estrógenos equinos conjugados), y se encontró una clara relación dosis respuesta en cada uno de los sitios en que se midió la densidad ósea (columna lumbar, antebrazo y

cuello femoral), a dos años de seguimiento. El efecto fue mayor con la dosis alta de estrógenos comparado con la dosis baja (8% vs 3.9% en columna lumbar, 4.5% vs 3.1% en antebrazo y 4.7% vs 2% en cuello femoral).

Cuando se analizó por separado el tipo de preparado de estrógeno (parches, estradiol o estrógenos equinos conjugados), no se encontraron diferencias significativas en la densidad ósea.

Existen otros reportes de revisiones sistemáticas de la terapia de reemplazo hormonal en el tratamiento y prevención de fracturas, como la de Torgerson y Bell-Syer,³⁰ quienes incluyeron en su meta-análisis 14 estudios, de los cuales 8 fueron eliminados de la revisión sistemática comentada en los párrafos anteriores, por que se identificaron problemas en la metodología empleada. Torgerson y Bell-Syer encontraron una reducción significativa en el RR de fracturas vertebrales de un 33% (IC al 95% 0.45-0.98) y una reducción en el RR de fracturas no vertebrales de un 27% (IC al 95% 0.56-0.94). A pesar de que los resultados son diferentes a los comentados arriba, la tendencia en la reducción de los riesgos relativos de fracturas está en la misma dirección, las diferencias en los resultados pueden ser explicadas por las diferencias en el tamaño de la muestra de la población analizada.

Por lo antes descrito, el beneficio de los estrógenos sobre la densidad ósea y sobre el riesgo de fracturas existe, sin embargo, el problema actual se centra en otros aspectos, principalmente relacionados con la seguridad. Después de la publicación del estudio HERS,³¹ las recomendaciones para el tratamiento de reemplazo hormonal han cambiado. El HERS fue un estudio doble ciego, aleatorio y controlado con placebo diseñado para investigar si el tratamiento combinado de estrógenos más progestinas (0.625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2.5 mg de medroxiprogesterona), tenía algún efecto en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Se estudiaron más de 2,700 mujeres postmenopáusicas con historia de cardiopatía isquémica, el seguimiento fue de 4.1 años. Hubo más eventos coronarios en el grupo de tratamiento activo durante el primer año de seguimiento, aunque esa evidencia se revirtió en el sentido opuesto durante los años 4 y 5 de tratamiento y, al analizar los resultados de todo el seguimiento, no se encontraron diferencias en los eventos cardiovasculares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de enfermedad cerebrovascular.

En el estudio WHI, en el brazo de estrógenos más progestinas,³⁶ se encontró un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria con respecto a placebo, pero en el brazo de estrógenos solos,³⁵ no hubo diferencias en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria entre el grupo con tratamiento activo y el grupo placebo. En otro ensayo clínico controlado se encontra-

ron resultados similares a los del estudio HERS.³² Otros estudios,³³⁻³⁵ han detectado un aumento en el riesgo de eventos vasculares cerebrales en el grupo tratado con estrógenos, ya sea combinados con progestinas o solos, en pacientes postmenopáusicas sanas^{34,35} o en mujeres con antecedente de un evento vascular cerebral de tipo isquémico.³³

Otro punto de preocupación en cuanto al uso de TRH a largo plazo, se centra en el aumento del riesgo de cáncer de mama. El WHI,³⁶ demostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama invasivo en el brazo de tratamiento con estrógenos más progestinas después del cuarto año de tratamiento. En el brazo de estrógenos solos (estrógenos equinos conjugados), no se observó este aumento en el riesgo de cáncer de mama,³⁵ sino más bien, una posible reducción en el riesgo de cáncer de mama que requiere de una mayor investigación. También se encontró en el grupo tratado con estrógenos más progestinas, un posible aumento en el riesgo de cáncer de ovario invasivo.³⁷

Con toda esta evidencia, no se recomienda actualmente el uso de TRH para la prevención o tratamiento de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas y su uso se está limitando a las mujeres que presentan síntomas asociados a la menopausia,³⁸ en estos casos se recomienda utilizarla por el menor tiempo posible. Para el tratamiento a largo plazo de la osteoporosis, se debe considerar el uso de otras medidas terapéuticas que han probado ser eficaces.

RALOXIFENO

El clorhidrato de raloxifeno, derivado del benzotiofeno, es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM, de sus siglas en inglés). Los SERM son agentes no hormonales que se unen con una alta afinidad al receptor de estrógenos y desencadenan efectos estrógeno-agonistas sobre el hueso y lípidos, además de efectos antagonistas sobre el endometrio y la mama. Los efectos agonistas son menores en magnitud de los logros con los estrógenos.^{39,40}

En un meta-análisis,³⁹ se incluyeron ensayos clínicos controlados en los que se hubiera comparado raloxifeno vs placebo en mujeres postmenopáusicas, que tuvieran disponibles datos sobre incidencia de fracturas o estudios de densidad ósea y que tuvieran por lo menos 1 año de duración. Los grupos de tratamiento y control podían o no haber recibido suplementos de calcio y/o vitamina D. Se incluyeron 7 estudios, 4 eran estudios de tratamiento y 3 fueron estudios de prevención.

Al analizar el porcentaje de cambio en la densidad ósea; la columna lumbar, el cuerpo total y la cadera combinada mostraron efectos significativos a favor de raloxifeno en todos los años examinados y el antebrazo combinado mostró

beneficio con raloxifeno a los dos años de tratamiento ($p < 0.01$). El cambio más favorable en la densidad ósea ocurrió a nivel de la columna lumbar, donde se encontró una diferencia promedio en la DMO de 1.82 (IC al 95% 1.50-2.14, $p < 0.01$) a 1 año de tratamiento con raloxifeno, y de 2.51 (IC al 95% 2.21-2.82, $p < 0.01$) a dos años de tratamiento; en ambos casos el tamaño de la muestra fue de más de 6,000 pacientes. Se observaron más grandes efectos sobre la densidad ósea a 2 años de tratamiento con respecto a un año, como podría esperarse con terapia antiresortiva, sin embargo, el incremento en la densidad ósea con raloxifeno es menor de la que se ha observado con otras terapias antiresortivas, como TRH o bifosfonatos.

Con respecto a las fracturas, por diferencias muy grandes en el tamaño de la muestra de los dos estudios que evaluaron este desenlace (más de 7,000 pacientes en un caso y 143 pacientes en el otro), así como una duración muy diferente de ambos estudios (1 y 3 años), no pudo hacerse un análisis adecuado de los datos en forma conjunta, por lo que no hay resultados del meta-análisis en ese sentido.

El estudio MORE (múltiples desenlaces de la evaluación de raloxifeno),⁴¹ evaluó el riesgo de fractura en 7,705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Las mujeres fueron aleatorizadas a recibir placebo a 60 ó 120 mg de raloxifeno al día. Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio y vitamina D. Después de 36 meses de tratamiento, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales fue menor en los dos grupos que recibieron raloxifeno, con un RR de 0.7 (IC al 95% 0.5-0.8) con la dosis de 60 mg y un RR de 0.5 (IC 0.4-0.7) con la dosis de 120 mg. Aunque el riesgo absoluto fue casi 4 veces más alto en las mujeres que ya tenían fracturas vertebrales, la reducción del riesgo con raloxifeno fue significativa en mujeres con y sin fracturas vertebrales pre-existentes (RR 0.7 y 0.5 respectivamente para la dosis de 60 mg). No hubo diferencias en la incidencia de fracturas en los grupos de 120 mg y 60 mg de raloxifeno. Después de 4 años, la reducción del riesgo de fracturas vertebrales se mantuvo, con un RR de 0.64 en el grupo tratado con 60 mg de raloxifeno.

Hubo pocas fracturas no vertebrales, con una incidencia a 3 años de 9.3% en el grupo placebo y 8.5% en el grupo de raloxifeno. Se encontró una reducción del 10% en el RR en el grupo con raloxifeno que no alcanzó significado estadístico (RR 0.9; IC al 95% 0.8-1.1).

En el meta-análisis,³⁹ el riesgo de discontinuar el medicamento como resultado de efectos adversos, en los 3 estudios que contaban con datos al respecto ($n = 8295$), fue de 1.15 (IC al 95% 1-1.33, $p = 0.05$). Para otros efectos adversos, el RR para bochornos fue de 1.46 (IC 1.23-1.74, $p > 0.01$). Hubo un incremento significativo en la incidencia de trombosis venosa profunda en el brazo de Raloxifeno del estudio MORE (R 3.51, IC 1.44-8.56, $p < 0.01$).

Efectos del raloxifeno fuera del esqueleto

En el estudio MORE,⁴¹ se encontró una reducción significativa en la incidencia de cáncer de mama invasivo comparado con placebo después de 3 años de tratamiento, el resultado fue confirmado después de 4 años de tratamiento,⁴² con un RR 0.28, IC al 95% 0.17-0.46, es decir la reducción del riesgo a 4 años fue del 72%. El raloxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama invasor positivo a receptores de estrógeno en un 84% (RR 0.16, IC 0.09-0.30), pero no tuvo efecto sobre cáncer de mama negativo a esos receptores. Este SERM no aumenta el grosor del endometrio medido por ultrasonido y no aumenta la incidencia de hiperplasia endometrial en las biopsias.⁴⁰

El raloxifeno ocasiona una disminución dosis dependiente en el colesterol total y LDL (cerca del 11% con la dosis de 60 mg), sin cambios significativos en el colesterol de HDL y los triglicéridos. Disminuye el nivel de fibrinógeno sin cambios en la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno. En el estudio MORE, después de 4 años de tratamiento, el raloxifeno redujo significativamente el número de eventos cardiovasculares en mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, sin que hubiera efectos significativos en la cohorte total.

Lasofoxifeno y bazedoxifeno son otros moduladores selectivos de los receptores estrogénicos que están en fases de investigación avanzada y que probablemente pronto se encuentren disponibles como una herramienta más en el tratamiento de la osteoporosis.

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son análogos sintéticos y estables del pirofosfato, con potentes efectos sobre el metabolismo del hueso. El efecto primario de estos agentes es la supresión de la resorción ósea mediada por osteoclastos e indirectamente disminuyen la actividad osteoblástica. Varios bifosfonatos están actualmente en uso clínico para el manejo de la osteoporosis y otros se encuentran en desarrollo clínico.⁴³

Mecanismo de acción

Los bifosfonatos son medicamentos antiresortivos. Se unen a la superficie del hueso en sitios de remodelamiento activo y alteran la actividad osteoclástica. Causan la inhibición del reclutamiento o la diferenciación de los precursores de osteoclastos e inducen apoptosis. El resultado es una disminución en la tasa a la que las nuevas unidades de remodelamiento óseo son activadas con una disminución en la cantidad de trabajo de resorción ósea en cada unidad de remodelamiento. Indirectamente y más lentamente, la función de los osteoblastos y la formación de hueso son disminuidas.

Alendronato

El alendronato sódico, fue desarrollado como una herramienta para reducir fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas. Este bifosfonato, no daña la mineralización ósea a las dosis en que inhibe en forma máxima la resorción ósea.

En un meta-análisis,⁴⁴ se incluyeron ensayos clínicos controlados que compararon mujeres postmenopáusicas que recibieron alendronato por más de un año con mujeres que no lo tomaron, además los estudios debían tener datos disponibles sobre incidencia de fracturas o densidad mineral ósea. Se analizaron en total 11 estudios que sumaron 12,855 mujeres de las cuales 5,561 recibieron placebo. Dos estudios eran de prevención y 9 estaban enfocados al tratamiento.

Cuando se analizó el efecto del alendronato sobre fracturas vertebrales, el RR de este tipo de lesión con una dosis de 5 mg al día o mayor, fue de 0.52 (IC al 95% 0.43-0.65), resultado que fue consistente en todos los estudios incluidos para este análisis (8 en total). La reducción del riesgo de fractura fue similar en estudios de prevención (RR 0.45, IC al 95% 0.06-3.15) y en los estudios de tratamiento (RR 0.53, IC al 95% 0.43-0.65).

Al examinar el riesgo de fracturas no vertebrales, en el grupo tratado se encontraron efectos significativamente más pequeños con dosis de alendronato de 5 mg al día en comparación con las dosis de 10 a 40 mg/día, en todas las categorías de fracturas no vertebrales. En las dosis de 10 a 40 mg/día, el efecto en cada categoría fue similar, con riesgos relativos que van de 0.45 a 0.57. Se observó una reducción no significativa en el riesgo de fracturas no vertebrales en el único estudio de prevención que fue incluido en el análisis para este rubro (RR 0.79, IC al 95% 0.28-2.24) y una reducción significativa en el riesgo de fractura no vertebral cuando se analizaron en conjunto los datos de los 5 estudios que conformaron el grupo de tratamiento (RR 0.49, IC al 95% 0.36-0.67). El riesgo relativo de fractura de cadera, en la población de todos los estudios incluidos que tomó una dosis diaria de alendronato de 5 mg o más, disminuyó en un 37% (RR 0.63, IC al 95% 0.43-0.92, $p = 0.02$).

Cuando se enfocó el análisis en los efectos sobre densidad ósea, se encontró que todos los sitios estudiados (antebrazo, cadera, columna lumbar y cuerpo total), tuvieron una significativa respuesta positiva al tratamiento con alendronato ($p < 0.01$), pero se encontraron consistentemente efectos mayores con las dosis más altas de alendronato, en comparación con la dosis de 5 mg/día; también se observó un mayor efecto con un mayor tiempo de tratamiento en columna lumbar, antebrazo y cadera (la duración de los estudios incluidos fue de 2 a 4 años). La magnitud de los

efectos fue similar en estudios de prevención y de tratamiento, excepto en el caso de la densidad ósea corporal total, en el que, el mayor efecto se observó en estudios de prevención.

En columna lumbar se observó el mayor efecto del alendronato sobre la DMO. Con dosis de 5 mg al día, el porcentaje de cambio en la DMO con respecto a placebo a dos o tres años de tratamiento fue de 5.81% (IC al 95% 5.32-6.29, $p < 0.01$); con dosis de 10 a 40 mg, a dos o 3 años de tratamiento el cambio fue de 7.48% (6.12-8.85, $p < 0.01$). Le sigue en magnitud, el efecto en cadera combinada, con porcentaje de cambio de 3.37% (3.05-3.69, $p = 0.04$) a 2 años con dosis de 5 mg, y de 4.24% (3.45-5.02, $p = 0.05$) a dos años con dosis de 10 a 40 mg.

Al analizar la información combinada de 9 estudios con respecto a los efectos adversos, el RR de discontinuar el medicamento por efectos secundarios, con la dosis de 5 mg de alendronato por día o más fue de 1.15 (IC al 95% 0.93-1.42), resultado que fue muy consistente en todos los estudios. El RR para discontinuar el medicamento por efectos adversos gastrointestinales fue de 1.03 (0.81-1.30).

Los autores del meta-análisis concluyen que su estudio confirma que el alendronato reduce en forma importante el RR de fracturas vertebrales y no vertebrales; para estas últimas, el efecto fue mayor con dosis de alendronato de 10 mg/día o mayores. Con respecto a la DMO, el fármaco a dosis de 10 a 40 mg/día, aumenta sustancialmente la densidad ósea. Llama la atención (por lo bajo), el RR de 1.15 para discontinuar el tratamiento por efectos adversos. Reconocen que una limitación de los estudios es que tienden a incluir participantes más sanos y con pocas co-morbilidades (en algunos estudios se excluyeron pacientes con historia de enfermedad péptica o enfermedad gastrointestinal activa), por lo que los resultados no pueden generalizarse a la práctica clínica ya que un meta-análisis no proporciona información definitiva acerca de la toxicidad de la droga.

En otro estudio,⁴⁵ se administró alendronato en dosis diaria y se comparó con una sola dosis total a la semana, como resultado se observó el mismo efecto sobre la densidad ósea y sobre la tasa y patrón de recambio óseo en ambos grupos.

Ravn reportó que una dosis de Alendronato de 5 mg al día administrada por 4 años, protegió a las mujeres postmenopáusicas jóvenes de la pérdida de densidad ósea, pero no se observó efecto sobre la incidencia de fracturas en esta población de bajo riesgo.^{46,47}

Se ha estudiado también el efecto del alendronato en hombres con baja densidad ósea. Orwoll,⁴⁸ estudió hombres con puntaje $T < -2$ y los trató con 10 mg de alendronato 1 vez al día por 2 años y los comparó con un grupo placebo. Observó un aumento en la DMO en la cadera y la columna y una disminución en la incidencia de fracturas

vertebrales en los pacientes tratados. El efecto fue similar en hombres con y sin deficiencia de andrógenos.

En otro estudio, se reportó que hombres y mujeres en tratamiento con glucocorticoides que recibieron 5 ó 10 mg/día de alendronato durante dos años, tuvieron una preservación de la densidad ósea y una disminución en la aparición de nuevas fracturas vertebrales.⁴⁹

Risedronato

Es un bifosfonato de tercera generación que disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres postmenopáusicas.

En un meta-análisis,⁵⁰ se incluyeron estudios aleatorizados, controlados con placebo, de mujeres postmenopáusicas tratadas con risedronato, en los que estuvieran disponibles datos sobre densidad ósea e incidencia de fracturas después de un seguimiento mínimo de 1 año. Ocho estudios fueron elegidos para el análisis, de ellos, 6 eran estudios de tratamiento y dos fueron estudios de prevención.

El RR de los resultados combinados de los 5 estudios que reportaron como uno de sus desenlaces fracturas vertebrales (todas las dosis combinadas), fue de 0.64 (IC al 95% 0.54-0.77, $p < 0.01$). Los resultados fueron consistentes a través de todos los estudios. Cuando se restringió el análisis a los pacientes que recibieron 5 mg de risedronato, se observó un RR muy similar al del análisis con todas las dosis: RR 0.62, IC al 95% 0.51-0.76.

En siete estudios se reportó como un desenlace fracturas no vertebrales. Los datos combinados de estos estudios para todas las dosis al término del seguimiento mostraron un RR de 0.73 (IC al 95% 0.61-0.87, $p < 0.01$). Una vez más, cuando se restringió el análisis a los pacientes que recibieron la dosis de 5 mg, el resultado fue muy similar al que se obtuvo con todas las dosis (RR 0.68, IC al 95% 0.53-0.87). Las dosis utilizadas en los estudios fueron 2.5 mg/día, 5 mg/día, 2.5 mg en forma cíclica o 5 mg en forma cíclica (dosis diaria por dos semanas de cada mes).

Cuando se analizó el efecto sobre la DMO, se encontró que el risedronato obtuvo efectos positivos sobre el porcentaje de cambio en la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral. La dosis de 5 mg/día demostró mejor efecto que la dosis de 2.5 mg/día o las administraciones cíclicas de 2.5 y 5 mg/día, tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral. El porcentaje de cambio en la DMO a favor de risedronato en columna lumbar en 1.5 a 3 años de tratamiento fue de 4.54% (IC 4.12-4.97, $p < 0.01$) y en cuello femoral fue de 2.75% (2.32-3.17, $p < 0.01$), ambos resultados con la dosis de 5 mg/día.

Los ocho estudios incluidos proporcionaron datos sobre efectos adversos. El RR para discontinuar el tratamiento por cualquier causa fue de 0.94, IC al 95% 0.80-1.1; para discontinuarlo por efectos gastrointestinales fue de 0.97

(0.90-1.04), por esofagitis 0.91 (0.70-1.18). Hacen la aclaración los autores que en los estudios con este bifosfonato no se excluyeron pacientes con enfermedad gastrointestinal pasada o actual, como sucede en otros estudios.

El impacto de risedronato sobre la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres de bajo riesgo sin osteoporosis, aún no ha sido establecido. En un estudio, realizado en mujeres postmenopáusicas tempranas con masa ósea normal,⁵¹ el tratamiento con 5 mg/día de risedronato por dos años normalizó el recambio óseo y ocasionó un incremento en la DMO de 5.7% en la columna lumbar y 5.4% en la cadera comparado con placebo.

Se ha demostrado la similitud en los efectos de una dosis cada semana de 35 mg de risedronato con respecto a una dosis diaria de 5 mg en mujeres postmenopáusicas.⁵² En pacientes en tratamiento con glucocorticoides se ha encontrado una preservación o aumento en la densidad ósea y una disminución importante en la incidencia de fracturas vertebrales con este bifosfonato.⁵³

Etidronato

Fue el primer bifosfonato evaluado para el tratamiento de la osteoporosis. Se administra en un régimen cíclico intermitente de 400 mg al día por dos semanas cada tres meses (el uso continuo provoca alteración en la mineralización de hueso nuevo). Se han encontrado los siguientes resultados en estudios en los que se ha utilizado este agente: un aumento en la densidad ósea en columna lumbar y en cuello femoral, así como una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales, especialmente en pacientes de alto riesgo. También previene la pérdida de hueso en mujeres postmenopáusicas jóvenes y en hombres y mujeres que se encuentran en tratamiento con glucocorticoides.⁴³

Otros bifosfonatos

El pamidronato, se utiliza por vía intravenosa (30 mg cada 2 a 3 meses) y está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Paget y la hipercalcemia asociada a malignidad. No está aprobado su uso por vía oral en Estados Unidos por que se asoció con una alta incidencia de complicaciones esofágicas en ese país.

El ibandronato ha demostrado que su uso a dosis de 2.5 mg/día por vía oral o en un régimen intermitente de 20 mg cada tercer día por 13 dosis cada tres meses, aumenta la DMO en cadera y columna y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales.⁴³ Se encuentra en fase III de investigación una nueva preparación de ibandronato que puede administrarse cada tres o 4 semanas.⁶⁵ Se ha intentado también una administración intravenosa de 2 mg cada tres meses.

El ácido zoledrónico es un aminobifosfonato muy potente, aprobado para el tratamiento (por vía intravenosa) de pacientes con hipercalcemia asociada a malignidad. Está en estudio su aplicación clínica en osteoporosis. En un ensayo clínico se encontró que el ácido zoledrónico aumenta la DMO en 4.3 a 5.1% en la columna lumbar y 3.1 a 3.5% en la cadera después de un año de tratamiento en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los investigadores administraron el fármaco cada 3, 6 ó 12 meses y encontraron que la frecuencia de la dosis no afecta los resultados. El ácido zoledrónico está actualmente en fase III de investigación, para el desarrollo de una dosis intravenosa anual para el tratamiento de la osteoporosis, se están realizando grandes estudios clínicos para evaluar la seguridad de esta alternativa.⁶⁵

Indicaciones para su administración por vía oral

Todos los bifosfonatos son muy pobremente absorbidos en el tracto gastrointestinal y se adhieren con avidez al alimento, a otros medicamentos (especialmente a las sales de calcio) y aún a bebidas como el café. Si se toman con los alimentos o después de ellos se limita su biodisponibilidad. Por estas razones, deben tomarse con el estómago vacío (de preferencia al levantarse), con 240 mL de agua sola, debe evitarse la ingestión de otras bebidas o alimentos por los menos durante 30 a 60 minutos después de tomar el bifosfonato. Para minimizar el reflujo y los probables efectos secundarios gastrointestinales, el paciente no debe acostarse durante por lo menos 30 minutos después de tomar la dosis.

Efectos secundarios de los bifosfonatos

Los síntomas gastrointestinales son los más frecuentes efectos secundarios atribuidos al uso de bifosfonatos. Los aminobifosfonatos (especialmente el alendronato), se ha asociado a esofagitis y úlceras esofágicas; se han reportado incluso casos de sangrado gastrointestinal, perforación o estenosis esofágica. En la práctica clínica, los síntomas gastrointestinales superiores ocurren en el 20 a 30% de las mujeres que reciben alendronato.⁴³ La administración apropiada de la dosis minimiza la frecuencia de estos efectos colaterales. Los bifosfonatos deben ser descontinuados en los pacientes que experimenten síntomas gastrointestinales significativos, persistentes, o que van empeorando en forma progresiva.

Los pacientes con trastornos de la motilidad esofágica, los que tienen estenosis en este órgano o los que son incapaces de permanecer de pie después de tomar la dosis, no son buenos candidatos para el tratamiento con bifosfonatos que contengan nitrógeno.

Náusea y diarrea son efectos colaterales infrecuentes en pacientes que reciben etidronato

El tratamiento continuo con etidronato causa acumulación de osteoide no mineralizado, disminución en la mineralización ósea y otros hallazgos histológicos sugerentes de osteomalacia; las manifestaciones clínicas de ello son dolor óseo y fracturas. Estas alteraciones no se han observado con la administración cíclica de etidronato en forma intermitente ni con los más nuevos y potentes bifosfonatos usados a las dosis recomendadas clínicamente.

Una de las principales inquietudes con el uso de los bifosfonatos potentes es el potencial daño en la calidad del hueso, por supresión excesiva de los mecanismos de reparación normales del esqueleto, o por la posibilidad de ocasionar envejecimiento o mineralización ósea excesiva. Sin embargo, el tratamiento hasta por cinco años con risedronato y 7 años con etidronato y alendronato no se han asociado con evidencia clínica de daño óseo.⁵⁴

Alteraciones en el metabolismo mineral

Los bifosfonatos pueden ocasionar hipocalcemia y elevación de los niveles de hormona paratiroidea, generalmente leves y no se asocian a síntomas, a menos que los pacientes tengan deficiencia de vitamina D u osteomalacia. Los bifosfonatos no deben ser administrados a pacientes con hipocalcemia o a aquellos en los que la ingesta de calcio o vitamina D sean inadecuados hasta que estos problemas se hayan corregido.

Reacciones de fase aguda

Los más potentes bifosfonatos usados por vía parenteral, se han asociado a una reacción de fase aguda manifestada por fiebre, mialgias y linfopenia que tiene una duración de varios días. Generalmente ocurre con la aplicación inicial pero no con las dosis subsecuentes.

Otros efectos

Pueden ocurrir: inflamación de estructuras oculares (iritis, uveítis, conjuntivitis), alteraciones dermatológicas leves y graves, manifestaciones alérgicas, y alteración de las pruebas de función renal y hepática. Los síntomas y hallazgos son generalmente leves (excepto en la administración de bifosfonatos a dosis altas por vía intravenosa), y desaparecen cuando el tratamiento se discontinúa.

CALCITONINA

La calcitonina es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos, producida por las células parafoliculares de la

glándula tiroidea. La secreción de calcitonina es estimulada por niveles altos de calcio en plasma. No juega un papel significativo en la regulación del calcio en individuos normales. La capacidad de la calcitonina de disminuir los niveles de calcio sérico está asociada a una inhibición de la actividad osteoclastica.⁵⁵

La calcitonina de salmón es aproximadamente 40 a 50 veces más potente que la calcitonina humana y es la que más se ha utilizado en el tratamiento de la osteoporosis. Antes se aplicaba mediante una inyección, pero ahora está disponible en una fórmula para administración intranasal que proporciona 25 a 50% de la actividad biológica de la dosis administrada parenteralmente (200 UI de calcitonina nasal podrían ser equivalentes a 50 UI de la calcitonina inyectable).⁵⁶ Aunque el desarrollo de anticuerpos a calcitonina se ha demostrado hasta en el 20% de la población incluida en diferentes estudios,⁵⁷ el significado clínico o biológico de estos anticuerpos no ha sido establecido y la presencia de ellos no parece afectar la eficacia del fármaco.⁵⁵ Hay también preocupación de que la exposición prolongada a la calcitonina podría regular a la baja los receptores a calcitonina en los osteoclastos, lo que podría permitir a estas células recuperarse de la acción supresiva de la calcitonina. Se recomienda la administración intermitente para evitar resistencia clínica.

En un meta-análisis,⁵⁶ se incluyeron ensayos clínicos controlados de por lo menos un año de duración, en mujeres postmenopáusicas en las que se hubiera utilizado calcitonina en comparación con placebo o suplementos de calcio y/o vitamina D, que en sus desenlaces contaran con datos de DMO o incidencia de fracturas.

En total 30 artículos $n = 3,993$, fueron incluidos en el análisis. Con excepción de dos estudios, todos los demás se realizaron con calcitonina de salmón. Dieciséis estudios fueron clasificados como estudios de tratamiento, 13 como estudios de prevención y uno como estudio de prevención y tratamiento.

Cuando se investigó el efecto sobre fracturas vertebrales, se encontró que en 4 estudios se reportó este desenlace ($n = 1,404$). Los resultados del análisis combinado reveló un riesgo relativo de 0.46 (IC al 95% 0.25-0.87, $p = 0.02$); sin embargo, cabe hacer la aclaración que influyen mucho en el resultado tres estudios muy pequeños ($n = 45, 164$ y 87) en los que se sugieren grandes efectos del tratamiento con calcitonina (RR de 0.52 con un IC de 0.23-1.16, 0.23 con un IC de 0.07-0.72 y 0.27 con un IC de 0.10-0.73 respectivamente); en dos de esos estudios la reducción de fracturas vertebrales fue estadísticamente significativa con el tratamiento. El cuarto estudio (estudio de prevención de recurrencias de fracturas por osteoporosis, PROOF), fue mucho más grande y en él se encontró un significado limítrofe (con el aná-

lisis de todas las dosis estudiadas): RR 0.79, IC 0.62-1.00, $p = 0.05$.⁵⁷

El PROOF, fue un estudio a 5 años, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, sobre la eficacia de la calcitonina de salmón en spray nasal en pacientes con antecedente de 1 a 5 fracturas vertebrales, que tuvieran un puntaje T en la DMO en columna lumbar < -2 . De las 1,255 mujeres postmenopáusicas que originalmente fueron aleatorizadas (edad promedio 68 años), 817 tuvieron el antecedente de fractura vertebral. Las pacientes fueron aleatorizadas a spray nasal con placebo o a una de tres dosis de calcitonina de salmón en spray: 100, 200 ó 400 UI/día. Todas las pacientes recibieron suplementos de 1,000 mg de calcio elemental y 400 UI de vitamina D más su ingesta habitual de calcio (con el suplemento, el promedio de ingesta diaria de calcio fue de 1,800 mg). Se observó una alta tasa de discontinuación del tratamiento a lo largo del seguimiento (59%), pero fue similar a través del tiempo en los diferentes grupos. 62% de los pacientes completaron 3 años de seguimiento. Se encontró una reducción significativa de 36% en fracturas vertebrales con las dosis de 200 UI/día, con un RR comparado con placebo de 0.64 ($p = 0.03$). No hubo efecto dosis respuesta. Cuando se incluye en el análisis a todas las pacientes (tomando también a las que no tenían antecedente de fractura pero que tuvieron un seguimiento igual), hubo una reducción significativa de 33% en el riesgo de fractura vertebral ($p = 0.03$) con la dosis de 200 UI en el año 3 que se mantuvo hasta el año 5.

Los resultados de los 3 estudios que reportan como desenlace fracturas no vertebrales son similares a lo arriba descrito. El análisis combinado,⁵⁶ muestra un RR de 0.52 que no alcanza significancia estadística (IC al 95% 0.22-1.23, $p = 0.14$). 2 de los estudios son pequeños y uno de ellos reporta un efecto grande y significativo (RR 0.25, IC 0.10-0.65, $n = 164$) y el otro sugiere un buen efecto pero no alcanza significado estadístico (RR 0.60, IC 0.08-4.31, $n = 72$). Sin embargo el estudio más grande, el PROOF, muestra un efecto mucho más modesto del tratamiento que no es estadísticamente significativo (RR 0.80, IC 0.59-1.09, $n = 1,245$, $P = 0.16$).

Cuando se estudia el efecto sobre la DMO, se observa que la dosis utilizada o el tiempo de seguimiento (1, 2 y 3 a 5 años), no influyen en forma importante la magnitud del efecto.

Se encontró una diferencia promedio en la DMO en columna lumbar de 3.74%, (IC 2.04-5.43, $p < 0.01$), favorable en forma significativa al grupo tratado con calcitonina con más de 250 UI por semana. Para el cuello femoral se encontró un efecto grande pero no significativo (diferencia promedio en la DMO 3.8%, IC -0.32 a 7.91, $p = 0.07$) con la dosis de más de 350 UI por semana. El antebrazo combinado mostró una diferencia pro-

medio en la DMO de 3.02% con una dosis mayor de 350 UI por semana (IC 0.98-5.07, $p < 0.01$). Los resultados de los 3 estudios que examinaron el impacto de la calcitonina sobre la DMO corporal total, muestran resultados discordantes. Las dosis de 94 UI/semana y 700 UI/semana no tienen efecto, mientras que la dosis de 233 UI/semana mostró un gran efecto (diferencia promedio en la DMO de 8%, IC 6.89-9.11, $n = 68$, $p < 0.01$).

Los estudios en los que se utilizó la vía nasal para la administración de la calcitonina, tuvieron un efecto significativamente más pequeño sobre la columna lumbar que aquellos en los que se utilizó la vía subcutánea o intramuscular (diferencia 7.09, IC 2.91-11.28, $p < 0.01$). El uso diario de la calcitonina tuvo un efecto significativamente más grande en cuello femoral con respecto al uso en forma intermitente (diferencia 5.33, IC 0.69-10.97, $p = 0.03$).

Los autores concluyen que la magnitud del impacto de la calcitonina sobre las fracturas vertebrales y no vertebrales es incierto. Los estudios más pequeños muestran grandes efectos, mientras que en el estudio más grande el efecto es modesto, pero este último estudio tuvo una pérdida en el seguimiento cercana al 50% lo que hace que sus resultados sean menos confiables. La calcitonina aumenta la DMO en columna y antebrazo combinado, pero nuevamente el único estudio grande (PROOF), revela substancialmente un efecto menor que el reportado por otros estudios más pequeños (diferencia promedio en DMO en columna lumbar 0.71) y los estudios metodológicamente más fuertes demuestran un efecto más pequeño que los estudios más débiles.

No se ha demostrado que la calcitonina de salmón en spray nasal sea efectiva para reducir la pérdida de hueso en la menopausia temprana.⁵⁵

Trovas⁵⁸ estudió la eficacia de 200 UI/día de calcitonina de salmón por vía nasal durante 1 año en 28 hombres con osteoporosis idiopática de 27 a 74 años de edad. Todos recibieron 500 mg/día de suplementos de calcio. Hubo un incremento significativo en la DMO de $7.1\% \pm 1.7\%$ en el grupo que recibió calcitonina, comparado con el aumento de $2.4\% \pm 1.5\%$ en el grupo placebo ($p < 0.05$). Hubo un incremento no significativo en la DMO en cuello femoral.

Varios estudios en los que se ha utilizado calcitonina de salmón nasal e inyectable han sugerido un papel potencial en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea en columna lumbar en pacientes tratados con glucocorticoides. No hay datos sobre la reducción del riesgo de fractura en estos casos.⁵⁵

Efectos analgésicos de la calcitonina

La calcitonina de salmón utilizada por vía nasal o intramuscular, ha probado ser analgésica para el dolor agudo por fractura vertebral, el dolor crónico por la misma causa y el

tumor ocasionado por metástasis óseas o enfermedad de Paget. El efecto analgésico de la calcitonina nasal se consigue en una semana o menos (medido por escala visual análoga) y se observa una disminución en la dosis de medicamentos analgésicos hacia el día tres de tratamiento.⁵⁵ El mecanismo por el cual ocurre la disminución del dolor no se conoce, pero parece ser debido a un efecto central.

Dosis y efectos colaterales

La dosis de calcitonina inyectable es de 50 a 100 UI por día o cada tercer día, administradas por vía subcutánea o intramuscular. El uso de la calcitonina inyectable se ve limitado por los efectos colaterales: náusea con o sin vómito, reacciones locales en el sitio de la inyección y enrojecimiento de la cara y manos, además del inconveniente de la inyección. La magnitud de los efectos colaterales es dosis dependiente.

La dosis recomendada de calcitonina en spray nasal es de 200 UI por día. La experiencia clínica ha demostrado que los efectos colaterales son mínimos. En el estudio PROOF, el más grande de aquellos en los que se ha utilizado esta preparación, consisten sólo en un aumento significativo en la incidencia de rinitis y una disminución significativa en la incidencia de cefalea.

OTRAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El mecanismo a través del cual actúan las opciones de tratamiento para la osteoporosis descritas hasta este momento, es antirresortivo. Estos medicamentos aumentan la densidad ósea por que permiten la formación de hueso mientras se inhibe la resorción. El aumento en la densidad ósea es variable dependiendo del sitio y del fármaco administrado, pero generalmente es menor de 10% a tres años.

Existen otros agentes que estimulan directamente la formación de hueso, por lo que se llaman anabólicos y tienen el potencial de aumentar la masa ósea en un grado mayor que los antirresortivos y por lo tanto podrían reducir más el riesgo de fractura.⁵⁹

FLUORURO

El fluoruro de sodio fue el primer agente anabólico investigado en osteoporosis postmenopáusica. Ha estado disponible en Europa por décadas pero no ha sido aprobado en los Estados Unidos para osteoporosis. Los estudios aleatorizados controlados con placebo en los que se utilizó fluoruro de sodio en dosis relativamente altas (75 mg al día) fueron desalentadores.⁶⁰ A pesar de un aumento importante en la DMO, el fluoruro no se asoció

con una disminución en el riesgo de fracturas vertebrales. Se observó un posible aumento en el riesgo de fracturas no vertebrales y hubo efectos gastrointestinales graves además de un síndrome doloroso en extremidades inferiores como efectos colaterales comunes.

Estudios clínicos subsecuentes con una dosis más baja y fórmulas de liberación prolongada, han sido más alentadores.⁵⁹ Pak y colaboradores,^{61,62} estudiaron el efecto del fluoruro de sodio de liberación prolongada a dosis de 25 mg dos veces al día. Hubo un incremento significativo en la masa ósea y una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales. Con esta fórmula y dosis, el incremento en la DMO fue de un 3 a un 6% por año. No hubo aumento en la incidencia de fracturas no vertebrales y se observaron posibles efectos benéficos a nivel del hueso cortical.

Otra fórmula de fluoruro, el monofluorofosfato (disponible en Europa), ha tenido resultados promisorios, utilizado a dosis bajas similares a las anteriores.⁵⁹

El fluoruro se ha utilizado en combinación con agentes antirresortivos. La combinación puede ser útil, pues el agente anabólico estimula la formación de hueso mientras el antirresortivo limita el efecto catabólico y ambos contribuyen así a un aumento en la DMO.

En un estudio se utilizó fluoruro con terapia de reemplazo hormonal a mujeres postmenopáusicas sanas durante 96 semanas y se observó un aumento en la DMO de la columna lumbar de 11.8%, efecto mayor del que ocurrió con cualquiera de los agentes por separado. Están en proceso estudios grandes que investigan la combinación de fluoruro con bifosfonatos.

El fluoruro por lo tanto, es potencialmente un eficaz agente en el tratamiento de la osteoporosis y tiene la ventaja de ser relativamente barato. Sin embargo, se necesitan más datos sobre la eficacia de este producto en la prevención de fracturas. Es importante comentar que, dado que el fluoruro aumenta la formación de hueso, el paciente en tratamiento con este agente necesita posiblemente un aporte de calcio mayor que el habitual; es necesario suplementar con calcio y vitamina D para evitar un estado de hiperparatiroidismo secundario.

ESTRONCIO

El estroncio es un catión divalente que parece tener participación en el proceso de mineralización ósea. Las propiedades anabólicas incluyen un desacoplamiento del remodelamiento óseo con aumento de la formación de hueso y disminución de la resorción.^{63,64} El mecanismo a través del cual actúa, parece ser la estimulación de la proliferación de osteoblastos e inhibición de la formación de osteoclastos, posiblemente a través de la regulación de la diferenciación celular del hueso.⁵⁹ El estroncio se utilizó ampliamente en la década de los 50 en el manejo

de la osteoporosis, sin embargo, cayó en desuso por que se observaron defectos en la mineralización del hueso e inhibición de la síntesis de calcitriol.⁶⁴ Estos efectos adversos posiblemente se debieron a dietas deficientes en calcio y a la dosis de estroncio utilizada.

El ranelato de estroncio es un agente que consiste en dos átomos de estroncio estable y una molécula orgánica (ácido ranélico). Los datos pre-clínicos promisorios sobre el ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis, dirigieron a 4 estudios a mediados de los años 90. En dos estudios de titulación de dosis que involucraron más de 500 mujeres en un período de dos años, el estroncio aumentó la DMO de la columna lumbar en una forma dependiente de la dosis.⁶⁴

Recientemente Meunier,⁶³ reportó la eficacia del ranelato de estroncio para prevenir fracturas vertebrales en un estudio fase III, en el que aleatoriamente asignó a 1,649 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y con el antecedente de por lo menos una fractura vertebral, a recibir 2 g/día de ranelato de estroncio por vía oral o placebo durante tres años. Se dieron suplementos de calcio y vitamina D a los dos grupos, antes y durante el estudio. Se observaron menos fracturas vertebrales en el grupo con estroncio con respecto al grupo placebo, con una reducción en el riesgo de 49% en el primer año de tratamiento (RR 0.51, IC al 95% 0.36-0.74, $p < 0.001$) y 41% después de los tres años del estudio (RR 0.59, IC al 95% 0.48-0.73, $p < 0.001$). Sobre la base de estos resultados, necesitamos tratar 9 pacientes (IC 6-14) con ranelato de estroncio por 3 años para prevenir que uno tenga una fractura vertebral.

A los 36 meses de seguimiento, la DMO en la columna lumbar, ajustada para el contenido de estroncio, mostró un incremento sobre el valor basal de 6.8% en el grupo tratado y una disminución de 1.3% en el grupo placebo ($p < 0.001$); estos cambios corresponden a una diferencia en la DMO relacionada al tratamiento de 8.1%. Se observó también un aumento de la DMO en la cadera total y en el cuello femoral de 8.6% y 7.2%, solamente que, con respecto a estos datos no se cuenta en el reporte con el valor ajustado para el contenido de estroncio. Ninguna de las biopsias de hueso realizadas en 20 pacientes a los 24, 36 y 48 meses mostraron datos de osteomalacia ni cualquier signo de un defecto de mineralización.

No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de eventos adversos serios. La diarrea fue el evento adverso gastrointestinal más frecuente (ocurrió en el 6.1% del grupo de estroncio y en 3.6% del grupo placebo, $p = 0.02$), sin embargo este efecto desapareció después del primer trimestre de tratamiento. Las concentraciones de calcio fueron ligeramente más bajas y las de fósforo más altas, en el grupo de estroncio con respecto al grupo control a los tres meses de seguimiento, tiempo después del cual se presentó una meseta. Hubo una ligera reducción

en los niveles de hormona paratiroidea a los 6 meses de seguimiento en ambos grupos.

En conclusión, el ranelato de estroncio ha demostrado propiedades anabólicas y es un agente promisorio en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Los datos recientes apoyan su eficacia y seguridad. Por su efecto inhibitorio de la resorción, no puede clasificarse como un agente anabólico puro, sino como una droga única con actividad doble sobre el hueso.⁵⁹ La eficacia del ranelato de estroncio para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales a la dosis de 2 g/día, está siendo evaluado actualmente en un estudio que involucra más de 5,000 mujeres. Los análisis preliminares muestran una reducción del 16% en el riesgo de fracturas periféricas y 41% de reducción en el riesgo de fracturas de cadera.⁶⁴

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

A pesar de que la secreción continua de PTH (como la que ocurre en hiperparatiroidismo primario) da lugar a una respuesta catabólica en el esqueleto, cuando la hormona es administrada en forma intermitente y a dosis baja, tiene propiedades anabólicas, predominantemente sobre hueso esponjoso.⁵⁹

La teriparatida (o PTH humana recombinante 1-34), es una proteína de 34 aminoácidos obtenida por ingeniería genética; una forma sintética de PTH que ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en Estados Unidos y Europa. Se utiliza en inyecciones diarias por vía subcutánea.⁶⁷ Se encuentra en estudio una molécula de PTH humana recombinante de 84 aminoácidos (todos los aminoácidos de la molécula nativa de PTH).

La PTH ha sido estudiada como monoterapia en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El estudio más grande al respecto, probó la administración diaria de 20 ó 40 microgramos (μg) de PTH humana 1-34 por vía subcutánea en 1,637 mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Fue un ensayo aleatorizado y controlado con placebo. El seguimiento promedio fue de 21 meses. Con las dos dosis de PTH, la DMO en la columna lumbar aumentó de un 10 a 14% y a nivel femoral se observó un aumento del 3% en la densidad ósea. Al comparar con placebo, la PTH redujo el riesgo de una o más nuevas fracturas vertebrales en un 65% con la dosis de 20 μg y en un 69% con la dosis de 40 μg . Se redujeron también en un 35 y 40% respectivamente, las nuevas fracturas no vertebrales. Ocurrieron en forma poco frecuente náuseas, mareos, calambres y cefalea en el grupo tratado, además de un incremento sostenido en el calcio sérico por encima del valor normal en el 3% del grupo con dosis de 20 μg y en el 11% del grupo con 40 μg . No aumentó la incidencia de hipercalcemia o litiasis.⁶⁶

En un ensayo clínico controlado, se incluyeron 437 hombres con osteoporosis idiopática o por hipogonadismo que fueron aleatorizados a placebo o PTH humana 1-34 a dosis de 20 ó 40 mg al día, durante un año. A los 12 meses, la DMO en la columna lumbar, había aumentado significativamente en los grupos con tratamiento en un 6% y 9% respectivamente. Además, se observó una reducción del 50% en el riesgo de fracturas vertebrales en un período de seguimiento adicional de 18 meses, después de la discontinuación de la PTH.⁵⁹

Se han realizado algunos estudios en los que se han comparado la combinación de PTH y estrógenos contra un grupo control que recibe estrógenos únicamente; se ha encontrado un mayor aumento en la DMO en columna y cadera en las pacientes con tratamiento combinado con respecto a aquellas que han utilizado estrógenos solos. En uno de estos estudios, se incluyeron pacientes en tratamiento crónico con gluco-corticoides, encontrándose hallazgos similares.

Como los bifosfonatos y la PTH tienen mecanismos de acción diferentes, se ha propuesto que sus efectos en osteoporosis puedan ser aditivos. Sin embargo, en un gran ensayo clínico en el que se utilizó PTH (1-84) más alendronato (en forma simultánea) en mujeres postmenopáusicas, se demostró que los efectos no fueron aditivos. Además, en un estudio en hombres se encontró que el alendronato afectó la capacidad de la PTH (1-34) para incrementar la DMO. La combinación de alendronato y PTH, aparentemente no tiene mayor efecto que el que se puede obtener con cualquiera de los agentes por separado, por lo que no se recomienda su uso.⁶⁸ Se ha evaluado también el efecto secuencial de ambos agentes, en un ensayo aleatorizado y controlado en el que 66 mujeres con osteoporosis postmenopáusica fueron tratadas por un año con placebo o con dosis variables de PTH humana, seguido por un año de tratamiento con alendronato en todos los sujetos. Después de un año en tratamiento con alendronato, las mujeres que recibieron las dosis más altas de PTH, incrementaron la DMO de la columna hasta en un 14.6% y las mujeres que recibieron placebo durante el primer año, observaron un aumento del 7% después del segundo año (efecto del alendronato solo). El cambio en la DMO de la columna durante el segundo año de tratamiento no fue diferente entre ambos grupos, por lo que aparentemente la PTH no impide el efecto del alendronato administrado en forma secuencial, más bien los efectos parecen ser aditivos.⁵⁹ Además, en algunos estudios se ha encontrado que al retirar el tratamiento con PTH y continuar con un antirresortivo, se puede mantener el hueso ganado con la PTH. Es posible que al retirar el tratamiento con ésta última, pueda ocurrir una reducción en la masa ósea si un fármaco antirresortivo no está presente. Se necesitan más estudios para poder esclarecer adecuadamente estos puntos.

Una de las preocupaciones sobre el uso de PTH como agente anabólico en osteoporosis, es que pueda ocurrir pérdida de hueso cortical, lo que podría colocar a los sitios ricos en este tipo de hueso en riesgo de fractura. Sin embargo, los estudios de pacientes con osteoporosis tratados con PTH en los que se han realizado biopsias de hueso, han demostrado por histomorfometría efectos anabólicos en hueso cortical,⁵⁹ y se ha demostrado también una reducción sustancial en el riesgo de fractura del esqueleto no vertebral en el estudio de Neer y colaboradores,⁶⁶ estos hallazgos hacen poco probable que la PTH administrada en forma intermitente pueda ejercer efecto catabólico sobre hueso cortical.

Recientemente se reportó en un estudio muy pequeño,⁶⁹ que la proteína relacionada a hormona paratiroidea (PTH-rP), incrementa en una forma similar a la PTH la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, aparentemente con menos efectos secundarios de los que ocurren con PTH. También la PTH-rP parece incrementar la formación ósea sin afectar la resorción, mientras que la PTH estimula tanto la formación como la resorción ósea. Se requieren grandes estudios clínicos para poder afirmar estos hallazgos, sin embargo esta molécula representa otra línea de investigación en el tratamiento de la osteoporosis.

El efecto sobre el hueso de la PTH utilizada en forma intermitente es anabólico, por lo tanto, es importante recordar que es necesario un adecuado suplemento de calcio y vitamina D cuando se utilice esta opción terapéutica.

Hemos revisado las diferentes opciones terapéuticas disponibles para la osteoporosis. Los efectos de los diferentes fármacos han sido analizados con respecto a la reducción del riesgo de fractura (que es el punto importante en el tratamiento de la osteoporosis) y también con respecto al aumento en la DMO. Esta última, es una herramienta frecuentemente utilizada para medir la efectividad del tratamiento, sin embargo, aunque predice el riesgo de fractura en pacientes no tratados, existe desacuerdo entre los expertos sobre su capacidad de predecir el riesgo de fractura en los pacientes tratados.⁶⁵ Debemos considerar por ejemplo, que a pesar del gran efecto positivo del fluoruro sobre la DMO en la columna lumbar, no existe una gran reducción demostrada en el riesgo de fractura, y de hecho, se ha encontrado con este fármaco una tendencia a incrementar el riesgo de fractura no vertebral. Se ha explorado,⁷⁰ la relación entre la DMO y el riesgo de fractura a través de un análisis de regresión, utilizando los datos de las revisiones sistemáticas ya comentadas y de los grandes ensayos clínicos controlados con diferentes antirresortivos y con PTH. Con respecto a las fracturas vertebrales, se investigó si había relación con el porcentaje de cambio obtenido en la DMO de la columna lumbar. Para fracturas no vertebrales, se investigó la posible relación con el porcentaje de cambio en la DMO corporal total, de

columna lumbar, de cadera y antebrazo. Debido al impacto negativo del fluoruro sobre la calidad del hueso, se repitieron los análisis incluyendo y excluyendo los datos de los estudios con fluoruro. Por el diferente mecanismo de acción de la PTH con respecto a las otras opciones, también se repitieron los análisis incluyendo y excluyendo los estudios con esta hormona.

Con respecto a las fracturas no vertebrales, cuando los estudios con fluoruro fueron omitidos, no se encontró una relación significativa entre DMO en cualquiera de los sitios analizados y las fracturas. La inclusión de los estudios con fluoruro mostró una relación significativa entre la DMO en la columna lumbar y las fracturas no vertebrales, pero en la dirección opuesta a la que se podría anticipar (a mayor efecto positivo del tratamiento sobre la DMO, menor la reducción del RR de fracturas no vertebrales). La inclusión de los estudios con fluoruro, dio como resultado una relación significativa entre la DMO del antebrazo y el RR de fractura no vertebral, esta vez en la dirección anticipada.

Cuando se analizó la relación entre DMO de la columna y la reducción del riesgo de fractura vertebral, omitiendo los datos con fluoruro, se encontró una fuerte y significativa relación inversa entre DMO y riesgo de fractura vertebral. Si se incluye el fluoruro, no se muestra esta relación significativa entre ambos parámetros. Después, se realizó un análisis de regresión para determinar que tan bien puede predecir una reducción en el riesgo relativo de fractura vertebral, el efecto sobre la densidad ósea de cada uno de los fármacos (calcio, vitamina D, risedronato, etidronato, calcitonina, raloxifeno, TRH). El alendronato contribuye en gran medida a los datos del grupo total, lo que no permite una predicción robusta de los resultados de este agente en el análisis de regresión, por eso no se considera por separado. Todos los otros fármacos mostraron una fuerte concordancia entre las reducciones en el riesgo relativo obtenido en estos análisis de regresión y la reducción del riesgo relativo obtenido en los diferentes meta-análisis. Los autores concluyen con estos resultados que la DMO parece ser inútil para predecir el impacto del tratamiento sobre las fracturas no vertebrales. Con respecto al riesgo de fracturas vertebrales, la reducción en el riesgo, sin cambios en la DMO, puede ser difícil de explicar (como en el caso del calcio y la vitamina D). Una explicación potencial podría ser, que la masa y estructura ósea se mantienen en los grupos tratados, mientras que existe una pérdida en la estructura en los grupos control, aún en ausencia de cambios en la DMO.⁷⁰

¿Qué tan largo debe ser el tratamiento?

No existe evidencia sólida al respecto. Tampoco se sabe con certeza cuanto tiempo permanecen los efectos después de suspender el tratamiento. Los estudios de los medica-

mentos con los que disponemos actualmente, apoyan por lo menos un tratamiento de 3 a 4 años. Cummings,⁶⁵ especula que un tratamiento demasiado largo con anti-resortivos podría ser deletéreo para el hueso. En algunos estudios se ha encontrado que los efectos del tratamiento de la osteoporosis pueden durar incluso años después de que el paciente abandona un fármaco administrado por un largo plazo. Se necesitan estudios que analicen específicamente este punto para tener una respuesta satisfactoria al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B et al. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1935-42.
- Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitom* 1998; 1: 395-402.
- Cumming R, Cummings S, Nevitt M et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 927-35.
- Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2504-12.
- Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 181-94.
- Heaney RP. Estrogen-calcium interactions in the postmenopause: a quantitative description. *Bone Miner* 1990; 11: 67-84.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both Type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Mineral Res* 1998; 13: 763-73.
- Falahati-Nina A, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106: 1553-60.
- Shea B, Wells G, Cranney A et al. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4): 552-9.
- Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V et al. Effects on calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replet elderly patients. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 245-52.
- Reid IR, Ames RW, Evans MC et al. Effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-64.
- Recker R, Hinder S, Daves M et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-6.
- Riggs BL, O'Fallon MW, Muhs J et al. Long term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone levels, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 168-74.
- Hansson T, Roos B. The effect of fluoride and calcium on spinal bone mineral content: a controlled, prospective (3 years) study. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 315-7.

15. Davis JW, Ross PD, Johnson NE et al. Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995; 17: 369-73.
16. Nieves JW, Komar L, Cosman F et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass; review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 18-24.
17. Honkanen RJ, Alhava E, Saarikoski S et al. Interaction of calcium and HRT in the prevention of bone loss and fractures in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl 1): S181.
18. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-8.
19. Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 2-12.
20. The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23 (4): 496-507.
21. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS et al. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4111-6.
22. Devine A, Wilson SG, Dick IM et al. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 283-8.
23. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23 (4): 560-9.
24. Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993; 13:287-316.
25. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
26. Dawson-Hughes B, Harris S, Krall E, 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: 670-6.
27. Peacock M, Liu G, Carey M et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-9.
28. Wells G, Tugwell P, Shea B et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23 (4): 529-39.
29. Khosla S, Bilezikian JP. The Role of estrogens in men and androgens in women. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 195-218.
30. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-7.
31. Hulley S, Grady D, Furberg C et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
32. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-9.
33. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
34. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher L et al (WHI Investigators). Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673-84.
35. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al (WHI steering committee). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1769-71.
36. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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: 321-33.
37. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al (WHI Investigators). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1739-48.
38. Kim C, Kwok Y. Decision analysis of hormone replacement therapy after the Women's Health Initiative. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1228-33.
39. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23 (4): 524-8.
40. Fontana A, Delmas P. Selective estrogen receptors modulators in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 219-32.
41. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
42. Cauley JA, Norton L, Lippman LE et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breat Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.
43. McClung MR. Bisphosphonate. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 253-71.
44. Cranney A, Wells G, Willan A et al. II Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23 (4): 508-16.
45. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12.
46. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935-42.
47. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass

- during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492-7.
48. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
 49. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids; a randomized, double-blind, placebo controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
 50. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4): 517-23.
 51. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ et al. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population : two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
 52. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-11.
 53. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-85.
 54. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R 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: 3109-15.
 55. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 273-84.
 56. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4): 540-51.
 57. Chesnut CH, Silverman SL, Andriano K et al. Prospective, randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis; the PROOF study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
 58. Trovas GP, Lyritis G, Galanos A et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 521-7.
 59. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 285-307.
 60. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9.
 61. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride: final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 401-8.
 62. Pak CY, Zerwekh JE, Antich PP et al. Slow-release sodium fluoride in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 561-4.
 63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
 64. Fuleihan GE. Strontium Ranelate- A novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same. *N Engl J Med* 2004; 350: 504-6.
 65. Fisher W J, Cummings S R, Greenspan S. New treatments for growing scourge of brittle bones. *Annals of Intern Med* 2004; 140(2): 153-6.
 66. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
 67. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(1): 49-58.
 68. Doggrell SA. Does the combination of alendronate and parathyroid hormone give a greater benefit than either agent alone in osteoporosis? *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 955-8.
 69. Horwitz MJ, Tedesco MB, Gundberg C et al. Short term, high-dose parathyroid hormone-related protein as a skeletal anabolic agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 569-75.
 70. Guyatt GH, Cranney A, Griffith MS et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 659-79.