



OSTEOPOROSIS: GENERALIDADES Y TRATAMIENTO

Elaborado por: Edson Ulloa Rodríguez Priscilla Bermúdez Asistentes CIMED

Revisado por: Dra. Ma. Soledad Quesada Farmacéutica CIMED





OSTEOPOROSIS: GENERALIDADES Y TRATAMIENTO

Elaborado por:

Edson Ulloa Rodríguez Priscilla Bermúdez Asistentes CIMED

Revisado por:

Dra. Ma. Soledad Quesada M Farmacéutica CIMED

Centro Nacional de Información de Medicamentos Instituto de Investigaciones Farmacéuticas Facultad de Farmacia Universidad de Costa Rica

Setiembre, 2003

INDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Clasificación de los procesos osteoporóticos	5
Manifestaciones clínicas generales	
Datos de laboratorio	
Factores de riesgo	8
Diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	10
Literatura consultada	
CAPÍTULO II. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPO	ROSIS
Prevención y Tratamiento	13
Farmacoterapia	
Suplementos de calcio, metabolitos de la vitamina D,	
tiacídicos	
Estrógenos	
Reguladores selectivos de receptores de estradiol	23
Bifosfonatos	24
Calcitonina	30
Fluoruro y PTH	32
Andrógenos	35
Inhibidores De la HMG-CoA reductasa	35
Combinación de terapias	35
Tratamiento de la osteoporosis en varones	36
Tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides	36
Síntesis	37
Literatura consultada	40

CIMED. La información contenida en este documento está dirigida al uso individual de la persona solicitante o de la entidad que la sustenta. La información está protegida por la legislación nacional correspondiente a documentos de carácter confidencial, prohibiéndose estrictamente toda difusión, distribución o copias a terceros. Si usted recibe por error este documento, notifique de inmediato a los números: tel: 207 3330 o 207 3474, fax: 207 5700. Email: cimeducr@cariari.ucr.ac.cr

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente en los Estado Unidos de Norteamérica, y es causante de miles de fracturas por año, lo que conlleva a un alto gasto en los servicios de salud.

La mortalidad y la morbilidad de esta enfermedad son muy grandes, con un alto porcentaje de fracturas que conlleva a la muerte de los pacientes, ya que aproximadamente un 15% de los ancianos que experimentan una fractura de cadera mueren por causa de la misma.

La prevención de la osteoporosis es casi o más eficaz que su tratamiento, por lo que en el presente material se hace un repaso a las medidas preventivas y el tratamiento farmacológico actual de este desorden metabólico, con el fin de mantener actualizados a los profesionales de la salud, para que puedan contribuir a una mejora en la salud de los pacientes en riesgo.

CAPÍTULO I

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una disminución generalizada y progresiva de la densidad ósea (masa ósea por unidad de volumen), que produce debilidad esquelética, aunque la proporción entre elementos orgánicos y minerales permanezca inalterada. (1,2)

El término osteoporosis significa "hueso poroso" y es un desorden esquelético que compromete la fuerza del hueso y predispone al individuo a sufrir fracturas. (4)

La osteoporosis se conoce como la "enfermedad silenciosa", ya que sus víctimas no sienten dolor a medida que sus huesos se debilitan en forma gradual y peligrosa. Los huesos se vuelven tan débiles y quebradizos que el someterlos a estrés leve como agacharse, levantar algo o hasta toser pueden causar una fractura de cadera, columna o muñeca. La osteoporosis es una de las enfermedades actuales más subdiagnosticadas y subtratadas de los desórdenes médicos. (4)

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente en E.U.A. y es causa de cientos de miles de fracturas cada año. La morbilidad y mortalidad indirecta son muy grandes. (2) La enfermedad es la causa de cerca de 1,2 millones de fracturas en Estados Unidos cada año. (11) La osteoporosis y sus complicaciones pueden incluso llevar a la muerte; un 12 a 20% de los ancianos que experimentan fractura de cadera mueren en un año. Sin embargo, la osteoporosis es una enfermedad que puedes ser tratada y prevenida. En personas que ya padecen de osteoporosis, el tratamiento puede disminuir la pérdida de masa ósea y la aparición de fracturas. (4)

El hueso está expuesto a un proceso de formación y resorción ósea continuo (remodelación ósea). Tiene una estructura de colágeno donde se deposita el calcio. Esta combinación de colágeno y calcio hace que el hueso sea fuerte y a la vez flexible para así soportar los traumatismos. (3,4) El hueso sirve como la reserva de calcio del organismo; los huesos y los dientes contienen más del 99% de las reservas de este elemento. El restante 1% de calcio circula en la sangre; este calcio extracelular es el que determina cuando ocurre la resorción ósea: cuando la ingesta inadecuada de calcio causa niveles séricos inferiores a los necesarios para la función celular vital, se libera el calcio de los huesos. (4)

La formación y resorción de hueso están perfectamente equilibradas en el hueso normal. (1) El crecimiento y desarrollo del hueso endocondral están impulsados por un proceso que se denomina *modelado*. Una vez que se deposita hueso nuevo, está sujeto a un proceso continuo de desintegración y renovación llamado *remodelamiento* que continúa toda la vida. Después de que el crecimiento lineal ha cesado y se ha alcanzado la masa ósea máxima, el remodelamiento se convierte en la vía común final por la cual la masa ósea se ajusta durante toda la vida adulta. (8) En la osteoporosis, la tasa neta de resorción ósea supera a la de formación de hueso, provocando una reducción de la masa ósea sin defectos en la mineralización del hueso. (1)

El proceso de mineralización requiere indispensablemente de concentraciones plasmáticas normales de calcio y fosfato. (10) La regulación de las concentraciones extracelulares de Ca²⁺ se encuentra bajo control endocrino estrecho, que influye sobre su entrada en el intestino y su salida por los riñones, y que regula un reservorio esquelético grande para retiros en momentos de necesidad. (8)

El proceso de resorción ósea no solamente extrae calcio, sino que destruye totalmente la matriz orgánica, disminuyendo así la masa ósea. (10)

En las mujeres la actividad de los osteoclastos está aumentada por el descenso del nivel de estrógenos. (1, 9,10) Cuando los hombres y mujeres superan los 60 años de edad, la actividad osteoblástica desciende de manera sustancial. Los hombres con descenso prematuro de la producción de testosterona pueden presentar un aumento de la actividad osteoclástica. Estos cambios ocasionan una mayor pérdida neta de hueso. (1,10) La cantidad de hueso disponible como soporte mecánico del esqueleto acaba descendiendo por debajo del umbral de fractura y el paciente puede sufrir una fractura sin traumatismo o como consecuencia de un traumatismo leve. La pérdida ósea afecta al hueso cortical y trabecular. Histológicamente, existe una reducción del grosor cortical y del número y tamaño de las trabéculas de hueso esponjoso, con anchura normal de los conductos osteoides. (1,2)

Debido a que la presentación usual de la afección clínica es en la edad madura y afecta con mayor frecuencia a mujeres, suele denominarse osteoporosis "posmenopáusica" o "senil". (2,9) En la osteoporosis posmenopáusica típica predomina la pérdida de hueso trabecular. Pueden coexistir un defecto en la mineralización (osteomalacia) y la osteoporosis. (1)

La masa ósea máxima (pico de masa ósea) es alcanza en hombres y mujeres hacia la mitad de la tercera década de la vida y se estabiliza durante unos 10 años, durante los cuales el recambio de hueso es constante, siendo la formación ósea aproximadamente igual a la resorción. A continuación se produce una pérdida ósea neta de aproximadamente el 0,3 a 0,5% por año. (1,4) Al comenzar la menopausia, la mujer presenta una pérdida ósea acelerada (se puede multiplicar por diez hasta una tasa del 3 al 5% por año) durante 5 a 7 años. (1) La **densidad mineral ósea (DMO)** es el contenido mineral óseo por cm² en el área medida. (p. ej., g/ cm²). (4)

Las principales manifestaciones clínicas de la osteoporosis son las fracturas óseas, que producen dolor crónico. Sin embargo, no todas las personas con masa ósea baja presentan una fractura. Se puede medir la cantidad de hueso definida como densidad ósea y es un factor predictivo de una fractura futura; sin embargo es difícil conocer la calidad del hueso (un factor determinante de la resistencia del hueso) sin realizar una biopsia ósea. Las caídas suponen un riesgo adicional. Muchas personas ancianas presentan riesgo de caídas por mala coordinación y visión, debilidad muscular, confusión y uso de hipnóticos u otros fármacos que alteren el nivel de conciencia. El uso de protectores de cadera puede reducir la incidencia de fracturas de cadera en personas ancianas a pesar de múltiples caídas. El

aumento de la actividad física puede incrementar la densidad mineral ósea y consigue una mayor estabilidad y potencia muscular. (1)

Los osteoblastos (células que forman la matriz orgánica del hueso y después la mineralización del hueso) y osteoclastos (células que producen la resorción ósea) están regulados por hormonas sistémicas, citocinas y otros factores locales (p. ej., hormona paratiroidea [PTH], calcitonina, estrógenos, 25-hidroxivitamina D). (1, 4,8) La vitamina D, a través de sus metabolitos activos, es uno de los dos principales reguladores del metabolismo de calcio y fosfato. Actúa manteniendo las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato al aumentar su entrada desde el tracto intestinal, y también resulta necesaria para la formación ósea normal. (10) La falta de estrógenos es una causa importante de pérdida ósea acelerada en la fase perimenopáusica y afecta a los niveles circulantes de citocinas específicas (p. ej., interleucina-1, factor de necrosis tumoral α, factor estimulante de colonias macrófagos-granulocitos, interleucina-6). Los niveles de estas hormonas ascienden con la pérdida de estrógenos y aumentan la resorción ósea mediante reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos. Aunque los niveles de calcitonina son más bajos en mujeres que en hombres, la deficiencia de calcitonina no parece importante en la osteoporosis relacionada con la edad. (1)

La sobrecarga física tiende a aumentar la masa ósea, mientras que la inmovilización aumenta la pérdida ósea. La obesidad se asocia con masa ósea elevada; los pacientes con osteoporosis tienden a pesar menos y a tener menos masa muscular. La ingesta insuficiente de calcio, fosfato y vitamina D con la dieta se asocia con pérdida ósea relacionada con la edad. También es importante el equilibrio ácido-básico corporal ya que, por ejemplo, la alcalinización de la sangre con bicarbonato retrasa la pérdida ósea. La menarquia tardía y la menopausia precoz, nuliparidad, ingestión de cafeína, abuso de alcohol y el consumo de tabaco son factores importantes en la reducción de masa ósea. Los negros e hispanos tienen una mayor masa ósea que los blancos y asiáticos, y los hombres mayor masa ósea que las mujeres. Por tanto, aunque los negros e hispanos pueden presentar osteoporosis, generalmente la sufren a una edad más avanzada que los blancos y asiáticos. Los factores genéticos son importantes en el desarrollo de osteoporosis. Las mujeres posmenopáusicas con antecedentes familiares de fracturas tienen mayor probabilidad de sufrir fracturas. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) categoriza la pérdida ósea como: osteopenia, osteoporosis y osteoporosis severa. La DMO del paciente se compara con el valor teórico pico de DMO que éste debería presentar. Un valor de DMO entre 1 y 2.5 desviaciones estándar (SDs) debajo del valor pico se define como osteopenia. Un valor mayor a 2.5 SDs bajo el valor pico confirma el diagnóstico de osteoporosis; la osteoporosis severa incluye la presencia de una fractura clínica. (5,7)

Clasificación de los procesos osteoporóticos

La osteoporosis puede ser una manifestación de otras enfermedades, como el síndrome de Cushing, en algunos pacientes; es característica de ciertos trastornos hereditarios del tejido conectivo, como la osteogénesis imperfecta. (3,9) Sin embargo, en la mayoría de los casos no se identifica ninguna enfermedad. (3) (Ver cuadro II)

Osteoporosis primaria

La forma primaria habitual de osteoporosis, llamada "osteoporosis involutiva", comienza en la etapa media de la vida y se vuelve mucho más usual con la edad avanzada. Para realizar su clasificación, es necesario basarse en las diferencias en su presentación clínica, en los cambios densitométricos y hormonales, y en la relación del modelo de enfermedad con menopausia y edad. (11) (Ver cuadro I)

Existen tres tipos de osteoporosis primaria. La *osteoporosis idiopática* es infrecuente, pero aparece en niños y adultos jóvenes de ambos sexos con función gonadal normal. (1)

La osteoporosis tipo I (osteoporosis posmenopáusica) aparece entre los 51 y 75 años de edad. Aunque es seis veces más frecuente en mujeres, también puede aparecer en hombres tras la castración o con niveles bajos de testosterona sérica y está relacionada directamente con la pérdida de función gonadal; (1,3) se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular, en comparación con el hueso cortical. (3) La pérdida de estrógenos lleva a una elevación de los niveles séricos de interleucina-6 y quizá de otras citocinas, que se cree que producen reclutamiento y activación de precursores de los osteoclastos en el hueso trabecular (esponjoso), produciendo un aumento de la resorción ósea. El tipo I es el responsable principal de las fracturas en las que predomina el hueso trabecular, como las fracturas vertebrales por aplastamiento y fracturas de Colles (radio distal). (1)

La osteoporosis tipo II (osteoporosis senil o involutiva) está relacionada con el proceso de envejecimiento normal, con un descenso gradual en el número y actividad de los osteoblastos y no de forma fundamental con un aumento de la actividad de los osteoclastos. Aparece de modo característico en pacientes mayores de 60 años, con el doble de frecuencia en mujeres que en hombres. El tipo II afecta al hueso trabecular y cortical, causando fracturas del cuello femoral, vértebras, porción proximal del húmero, porción proximal de la tibia y pelvis. Puede ser el resultado de una reducción de la síntesis de vitamina D o resistencia a la actividad de la vitamina D relacionada con la edad (mediada por el descenso o la ausencia de respuesta de los receptores para la vitamina D en algunos pacientes). (1,3) Los niveles circulantes de hormona paratiroidea tienden a aumentar por encima del nivel normal. (3) En las mujeres de más edad, los tipos I y II coexisten con frecuencia. (1)

Osteoporosis secundaria

La osteoporosis secundaria representa menos del 5% de los casos de osteoporosis. Las causas incluyen enfermedad endocrina (exceso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus), fármacos (glucocorticoides, etanol, dilantina, tabaco, barbitúricos, heparina) y otras causas diversas (inmovilización, insuficiencia renal crónica, hepatopatía, síndromes de malabsorción, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, sarcoidosis, neoplasia maligna, ingravidez prolongada). (1)

Cuadro I. Tipos de osteoporosis involutiva (11)

	Tipo I	Tipo II
Edad	51-75	>70
Sexo, relación F/M	6:1	2:1
Tipos de pérdida ósea	Principalmente trabecular.	Trabecular y cortical.
Ritmo de pérdida ósea	Acelerada	No acelerada
Sitios de fractura	Vértebras (aplastamiento)	Vértebras (bordes
	y radio distal.	múltiples) y caderas.
Función paratifoidea	Disminuida	Aumentada
Absorción de calcio	Disminuida	Disminuida
Metabolismo de 25 (OH) D	Disminución secundaria.	Disminución primaria.
a 1,25 (OH) ₂ D		
Causas principales	Factores relacionados con	Factores relacionados con
	la menopausia.	la edad.

Manifestaciones clínicas generales

La osteoporosis es un trastorno generalizado del esqueleto, pero sus secuelas clínicas principales dependen de las fracturas de las vértebras, de la muñeca, de la cadera, del húmero y de la tibia. (3)

Los pacientes con osteoporosis no complicada pueden permanecer asintomáticos o pueden presentar dolor en huesos y músculos, especialmente en la espalda. Pueden producirse fracturas vertebrales por aplastamiento con traumatismos mínimos o de modo espontáneo, por lo general en las vértebras de carga (T8 hacia abajo). Las fracturas aisladas de T4 hacia arriba deben hacer sospechar la presencia de neoplasia maligna. (1)

El dolor se suele deber al colapso vertebral, sobre todo en la región dorsal y lumbar; típicamente se inicia de forma aguda y suele irradiarse a la cara anterior del abdomen a través del flanco. Estos episodios pueden ocurrir después de flexiones súbitas, levantamiento de objetos o saltos aparentemente triviales; a veces el dolor no se relaciona con traumatismos previos. El dolor aumenta con movimientos suaves como los cambios postulares en la cama o la maniobra de Valsalva. El reposo en cama alivia transitoriamente el dolor, que vuelve a recidivar en forma de espasmos de duración variable. La irradiación

del dolor a lo largo de uno de los miembros inferiores es rara, al igual que los síntomas o signos de compresión medular. (3)

Los episodios agudos de dolor se acompañan de distensión abdominal e íleo, probablemente por hemorragia retroperitoneal, aunque el empleo de narcóticos también contribuye al íleo. Asimismo se observa pérdida del apetito y debilidad muscular. Los episodios de dolor suelen remitir después de algunos días o de una semana; la mayoría de los pacientes son capaces de deambular sin problemas y de asumir nuevamente las actividades cotidianas al cabo de 4 a 6 semanas. (3) Aunque el dolor agudo puede ser mínimo, a veces se describe una sensación lancinante, profunda, sorda y molesta en la zona de fractura tras los esfuerzos abdominales o los cambios posturales súbitos. (1,3) Muchos pacientes son incapaces de sentarse en la cama y tienen que levantarse rodando de lado y trepando sobre sí mismos. El dolor desaparece o se reduce entre los episodios de colapso vertebral en la mayoría de los casos. (3)

Algunos enfermos no presentan episodios agudos sino que refieren dolor en la espalda que empeora al levantarse o moverse bruscamente. El dolor con la palpación es frecuente en las zonas afectadas de las apófisis espinosas o de la caja torácica. Algunos pacientes tienen una enfermedad asociada como artrosis de las carillas articulares, que justifica el dolor crónico de la espalda. (3)

Las fracturas por colapso del cuerpo vertebral suelen ser anteriores y producen una deformidad en cuña, que contribuye a la disminución de la talla, sobre todo en la región dorsal central, en donde el colapso no produce dolor, pero sí cifosis dorsal (curvatura anormal con prominencia dorsal de la columna vertebral) con exageración de la lordosis cervical, que se describe como joroba de la "viuda". (1,3) El hundimiento postural con aumento de las curvas ya existentes en la columna también contribuye a la reducción de la talla. La escoliosis es frecuente, el dolor óseo generalizado es raro y la mayoría de los pacientes no refieren dolor entre fractura y fractura. Los episodios recidivantes de colapso vertebral son frecuentes y aumentan el grado de deformidad de la columna, reduciendo la talla, aunque su evolución no se puede predecir desde el punto de vista individual y a veces pasan varios años entre una y otra fractura. (3)

Datos de laboratorio

La concentración de calcio y de fósforo inorgánico en la sangre suele ser normal. En las mujeres posmenopáusicas se aprecia ligera hiperfosfatemia. La fosfatasa alcalina es normal cuando no existen complicaciones, pero puede aumentar tras las fracturas. (3)

Aproximadamente el 20% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis sufren hipercalciuria. La eliminación urinaria de péptidos con hidroxiprolina, un indicador de resorción ósea, suele ser normal o aumenta levemente en los pacientes con osteoporosis y recambio óseo elevado. (3)

Factores de riesgo

A pesar de que la osteoporosis es una enfermedad usualmente asociada a la edad, existe una serie de factores de riesgo que pueden generar una importante predisposición a dicha enfermedad, entre los cuales pueden mencionarse:

✓ Sexo

Las mujeres presentan un riesgo mayor que los hombres de padecer osteoporosis y experimentan el doble de fracturas. Las mujeres tienen típicamente menos tejido óseo y tienden a vivir más que los hombres, por lo que presentan mayor pérdida de hueso relacionada con la edad. (4,5) La disminución menopáusica de los niveles de estrógenos acelera la pérdida de hueso. (4, 5,9)

✓ Edad

Las personas de edad avanzada se encuentran en mayor riesgo a medida que los huesos se vuelven menos densos y más débiles. (4, 5,9)

Este factor representa la causa de la fase lenta de pérdida ósea. Aunque se presenta en forma universal, puede haber variaciones en su magnitud, en parte por las diferencias interindividuales en la pérdida ósea. Hay dos aspectos que revisten particular importancia. Primero, del cuarto decenio en adelante, existe disminución de la formación ósea nivel celular (cada osteoblasto realiza menos trabajo), y esta anormalidad se vuelve más intensa con la edad. Segundo, existe aumento en la función paratifoidea, que ocurre en forma concomitante, y que probablemente se deba a la disminución en la absorción de calcio también relacionada con la edad. (11)

✓ Contextura corporal

Las mujeres de contextura pequeña están en mayor riesgo de presentar osteoporosis (peso inferior a 127 libras). (4, 5, 6,9)

La obesidad es protectora, tal vez por el aumento de carga en la columna y, en las mujeres posmenopáusicas, por el incremento en la conversión (en el tejido adiposo) de andrógenos suprarrenales en estrógenos. (11)

✓ Etnia

Las mujeres caucásicas y asiáticas presentan un riesgo mayor de padecer la enfermedad, por otro lado, las mujeres latinas consumen menos calcio que el recomendado. (4, 5,6)

✓ Historia familiar

La susceptibilidad a las fracturas puede ser en parte hereditaria. Las personas cuyos padres tienen historial de fracturas a menudo presentan una masa ósea reducida y un mayor riesgo de fracturarse. (4, 5, 6,9)

✓ Menopausia prematura. (5,9)

✓ Problemas endocrinos

Entre los cuales pueden mencionarse: la falla gonadal, el hipertiroidismo, y el hiperparatiroidismo. (5)

✓ Factores del estilo de vida

Una dieta baja en calcio y vitamina D, la anorexia, una vida sedentaria, el fumar y el exceso en el consumo de alcohol son factores que contribuyen al desarrollo de la osteoporosis. (4,5,9)

✓ Medicamentos

administración de terapias prolongadas con glucocorticoides anticonvulsivantes puede disminuir la densidad ósea y aumentar el riesgo de fracturas. (4,5)

Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis se sospecha por la presencia de factores de riesgo pero se confirma por lo siguiente: historial de fractura y la determinación subsiguiente de la densidad mineral ósea (DMO); un valor bajo de DMO sin la presencia de una fractura reciente, y pruebas sanguíneas para excluir la presencia de otras enfermedades metabólicas del hueso. (5)

Las bases para el diagnóstico incluyen las siguientes situaciones: (2)

- Desde asintomática hasta dolor de espalda grave.
- Fracturas espontáneas que se descubren de manera accidental en radiografías; pérdida de peso.
- Hormonas paratiroideas, 25 (OH) D₂, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina sérica, por lo común normales.
- Desmineralización, en especial del raquis, cadera y pelvis.

Los niveles séricos de caclio y fósforo, electroforesis de proteínas séricas y VSG (Velocidad de Sedimentación Globular) son normales en la osteoporosis primaria. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal, pero puede estar ligeramente elevada por una fractura reciente o muy elevada por fracturas recientes múltiples. (1,11) Los niveles de PTH son normales o bajos en los pacientes tipo I y elevados en el tipo II si desciende la absorción de Ca²⁺ o si existe una hipercalciuria inadecuada. Aproximadamente el 20% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tienen hipercalciuria significativa, que puede provocar una elevación de la PTH sérica. Los indicadores de recambio óseo pueden estar elevados (p. ej., excreción urinaria de péptidos que contienen hidroxiprolina, péptido de piridinio en orina, osteocalcina sérica o captación de difosfonato metileno de tecnecio-99). Otros hallazgos bioquímicos anormales sugieren una osteoporosis secundaria. (1)

Las vértebras y otros huesos muestran un descenso de densidad radiográfica por pérdida de estructura trabecular. Sin embargo, las impresiones subjetivas sobre el estado del hueso pueden ser confusas porque la osteoporosis no se puede diagnosticar en las radiografías (como radiotransparencia) hasta que no se ha perdido más del 30% de la CIMED. Centro Nacional de Información de Medicamentos, 20 años a su servicio

densidad ósea. (1,11) La osteoporosis inducida por glucocorticoides es probable que produzca radiotransparencia en cráneo, fracturas costales y formación de callo exuberante en zonas de consolidación de las fracturas. La osteomalacia se puede confundir con osteoporosis en las radiografías, pero se puede distinguir por hallazgos de bioquímica sérica anormales y por biopsia ósea. (1)

La absorciometría dual de rayos X, la absorciometría fotónica dual y simple y la TC cuantitativa miden la densidad ósea de columna lumbar, cadera y radio o porción distal del cúbito, por lo que son útiles en el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento. (1)

Diagnóstico diferencial

La disminución de la masa ósea es un hallazgo universal del envejecimiento, por lo que es difícil valorar una disminución asintomática de la densidad ósea con la radiografía en mujeres de edad avanzada, sobre todo si no se observa una configuración bicóncava de los cuerpos vertebrales ni tampoco fracturas. No obstante, la determinación cuantitativa de la masa ósea constituye un indicador de futuras fracturas. (3)

Si existe dolor óseo, aun sin fracturas ni deformidad, conviene descartar las causas de osteoporosis enumeradas en el cuadro I y asegurarse de que el diagnóstico correcto es de osteoporosis. Diversas enfermedades malignas, especialmente el *mieloma múltiple*, el *linfoma*, la *leucemia* y el *carcinoma metastásico*, dan lugar a una pérdida difusa de hueso, especialmente de hueso trabecular de la columna vertebral, incluso sin hipercalcemia. (3)

Los signos radiológicos de osteoporosis son frecuentes en los pacientes con hiperparatiroidismo primario sin osteítis fibrosa (lesiones líticas discretas de tamaño variable con resorción subperióstica) ni elevación de la fosfatasa alcalina sérica. Aunque el hipertiroidismo asintomático primario leve no constituye un factor de riesgo primordial para la osteoporosis, contribuye a acelerar la pérdida de hueso. Algunos enfermos ancianos con osteoporosis de tipo II y otros con alteración de la función renal, ingestión inadecuada de calcio oral o disminución de la absorción intestinal de calcio, presentan cierto grado de hiperparatiroidismo secundario. Estos enfermos un mayor número de osteoclastos en las muestras de biopsia ósea. (3)

La osteomalacia puede simular o asociarse a la osteoporosis, aunque no siempre se observen signos radiológicos específicos. Las anomalías como la disminución o los niveles indetectables circulantes de 25-hidroxivitamina D [25(OH) D], la hipofosfatemia, o ambos, sugieren el diagnóstico de osteomalacia, aunque para el diagnóstico es esencial la biopsia ósea. La osteomalacia responde mejor al tratamiento (p. ej., vitamina D para la hipovitaminosis D o suplementos de fosfato para la reducción de fosfato) que la osteoporosis, por lo que generalmente merece la pena efectuar este tipo de intervenciones diagnósticas. El déficit subclínico de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario asociado podría ser más frecuente en las mujeres ancianas de lo que hasta ahora se ha considerado y el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con pequeñas dosis de vitamina D₃ (20 μg u 80 UI al día) podría ayudar a reducir el riesgo de fracturas de cadera y de otras fracturas no vertebrales. (3)

Algunos pacientes con *enfermedad de Paget* muestran datos radiológicos compatibles con lesiones exclusivamente líticas, que se confunden con la osteoporosis. Sin embargo, el aumento de los niveles de la fosfatasa alcalina y el aumento moderado o intenso de la eliminación urinaria de péptidos de hidroxiprolina constituyen las claves para el diagnóstico de esta enfermedad. (3)

Cuadro II. Clasificación de osteoporosis. (3)

Formas comunes de osteoporosis no	A Osteoporosis idiopática (juvenil y del
asociadas con otras enfermedades.	adulto).
	B Osteoporosis de tipo I.
	C Osteoporosis de tipo II.
Osteoporosis como manifestación habitual.	A Hipogonadismo.
Control of the contro	B Hiperadrenocorticismo.
	C Administración crónica de
	glucocorticoides.
	D Hiperparatiroidismo.
	E Tirotoxicosis.
	F Malabsorción.
	G Escorbuto.
	H Déficit de calcio.
	I Inmovilización.
	J Administración crónica de heparina.
	K Mastocitosis sistémica.
	L Hipofosfatasia del adulto.
	M Asociada con otras enfermedades óseas
	metabólicas.
Osteoporosis como manifestación de	A Osteogénesis imperfecta.
trastornos hereditarios del tejido conectivo.	B Homocistinuria por déficit cistationina
	sintetasa.
	C Síndrome de Ehlers-Danlos.
	D Síndrome de Marfan.
Osteoporosis asociada pero de patogenia	A Artritis reumatoide.
desconocida.	B Desnutrición.
	C Alcoholismo.
	D Epilepsia.
	E Cirrosis biliar primaria.
	F Diabetes mellitus.
	G Enfermedad pulmonar obstructiva
	crónica.
	H Síndrome de Menkes.

LITERATURA CONSULTADA

- 1. Beers, M. H.; Berkow, R. <u>El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento</u> 10^a edición Harcourt. Madrid, España. 1999: pp. 471-474
- 2. Tierney, L. M.; McPhee, S. <u>Diagnóstico clínico y tratamiento</u> 34ª edición El Manual Moderno. Distrito Federal, México. 1999: pp. 1065-1067
- 3. Isselbacher, K.; Braunwald, E. <u>Harrison: Principios de Medicina Interna</u> 13a edición Vol. II Interamericana McGraw-Hill. Madrid, España. 1994: pp. 2500-2506
- 4. Hunter T. Prevention and Treatment of Osteoporosis in Managed Care Settings. <u>J Manag Care Pharm</u>. 2002, 8 (1): 58-65. Idis N°478090
- 5. Wade J. Rheumatology: 15. Osteoporosis. <u>Can Med Assoc J.</u> 2001, 165 (1): 45-50. Idis N°468137
- 6. Messinger- Rapport B, Thacker H. A Practical Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Geriatrics. 2002, 57 (4): 16-27. Idis N°479129
- 7. Sambrook P, Seeman E, Phillips S, et al. Preventing Osteoporosis: Outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. Med J Aust. 2002, 176 (S): S1-S16. Idis N°480632
- 8. Goodman & Gilman <u>Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica</u> 10^a edición Vol. II Interamericana McGraw-Hill. Distrito Federal, México. 2003: pp. 1736-1737
- 9. Sweetman, S. <u>Martindale: The Complete Drug Reference</u> 33rd edition Pharmaceutical Press (PhP). London, UK. 2002: p. 745
- 10. Berne, R.; Levy, M. <u>Fisiología</u> 2ª edición Harcourt Brace. Madrid, España. 1998: pp. 628-629
- 11. Wyngaarden, J.; Smith, L. <u>Cecil: Tratado de Medicina Interna</u> 18^a edición Vol. II Interamericana McGraw-Hill. Distrito Federal, México. 1991: pp. 1673-1676
- 12. Delmas P. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. <u>Lancet</u>. 2002, 359 (9322): 2018-2022. Idis N°482092

CAPÍTULO II

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Prevención y tratamiento

Al considerar el tratamiento de la osteoporosis conviene recordar que se trata de un grupo de enfermedades y no de una entidad aislada, las cuales pueden tener una etiología diferente. Por otra parte es difícil predecir la evolución de los pacientes, sobre todo de aquellos con dolor y fracturas por colapso vertebral. Muchos enfermos de los grupos de osteoporosis idiopática, posmenopáusica (tipo I) y senil (tipo II) presentan muy pocos episodios de colapso vertebral y pasan años sin sufrir síntomas ni disminución de la talla. Por otro lado, el dolor agudo que acompaña a las fracturas vertebrales suele remitir en el plazo de semanas, y en consecuencia, cualquier tratamiento que se administre podría considerarse eficaz. El cálculo preciso de la masa ósea permite conocer la eficacia del tratamiento, pero el beneficio clínico (disminución del dolor óseo y de la incidencia en fracturas) es más difícil de valorar, debido a la variación en la progresión de la enfermedad. (5)

Los reguladores primarios de la masa ósea en los adultos comprenden actividad física, estado endocrino del sistema reproductor e ingestión de calcio. La conservación óptima de la densidad ósea requiere suficiencia en las tres áreas y la deficiencia en una de ellas no se compensa mediante atención excesiva a otra. (4)

Las consideraciones anteriores han dado pie a una estrategia racional para prevenir la osteoporosis. Se recomienda actividad física regular de intensidad razonable a todas las edades. (4,12) Varias actividades, tales como, caminar, levantar pesas, y ejercicios de alto impacto, inducen pequeños aumentos (1-2%) en la DMO en algunos sitios, sin embargo, este aumento no perdura una vez que se suspende la actividad física. El ejercicio puede proteger indirectamente al individuo al mejorar la movilidad y la función muscular, así como al disminuir el riesgo de caídas. Después de una fractura de cadera, se debe instaurar un programa supervisado de ejercicios para mantener la fuerza y la flexibilidad de la espina lumbar y torácica, sobre todo en individuos ancianos. (12)

Para niños y adolescentes, el calcio adecuado en la dieta posee importancia para que la masa ósea máxima alcance la cifra apropiada para la constitución genética. No existe un consenso universal sobre los requerimientos óptimos de calcio, de acuerdo a la edad. En un consenso realizado en 1994, se estableció una cantidad de 1200-1500 mg/día de calcio para adolescentes, 1000mg diarios para adultos hasta 65 años, y 1500 mg diarios para mujeres postmenopáusicas que no estén recibiendo terapia de reemplazo hormonal, y para ancianos. (12) Para mujeres que están en la menopausia, la administración oportuna de estrógenos es la intervención más potente para preservar el hueso y proteger contra fractura. De hecho, a cualquier edad la prevención del hipogonadismo o la corrección del mismo es importante. (4)

Por lo general, la osteoporosis se describe como primaria o secundaria. La osteoporosis secundaria se debe a enfermedad sistémica o debida a medicamentos como glucocorticoides o fenilhidantoína. El método más satisfactorio para tratar la osteoporosis secundaria es la supresión de la causa subyacente. No obstante, todos los mecanismos de la osteoporosis secundaria pueden relacionarse con alteraciones del remodelamiento óseo, de modo que es posible aplicar las mismas estrategias terapéuticas usadas en la osteoporosis primaria. (4)

Los objetivos del tratamiento de la osteoporosis son la prevención de fracturas, reducir el dolor cuando existe y mantener la función ósea. Los agentes farmacológicos se emplean para reducir al mínimo la pérdida ósea. El riesgo de fractura desciende con las medidas no farmacológicas, como el mantenimiento de un peso adecuado, el hábito de caminar y otros ejercicios de apoyo, retirada de benzodiacepinas de acción larga, reducción de la ingesta de café y alcohol, reducción o abandono del tabaco y corrección de los defectos visuales. La educación de los pacientes sobre los riesgos de caídas y el desarrollo de programas individuales para aumentar la estabilidad física son otras medidas útiles. Se debe aconsejar a estos pacientes que eviten las superficies resbalosas y los lugares mal iluminados. (1,12) Los pacientes deben estar activos (Fig. 1) y los encamados hacer ejercicios activos o pasivos.

Los enfermos con dolor agudo secundario a fracturas vertebrales suelen requerir reposo en cama en la posición más cómoda, calor local, analgésicos y medidas para evitar el estreñimiento. (5) El dolor lumbar crónico suele ser causado por deformidad vertebral y, por tanto, es dificil de aliviar por completo. (11) El uso de férulas de tracción o corsés de yeso está contraindicado. El paciente debe intentar movilizarse en cuanto lo permita el dolor, comenzando gradualmente y apoyándose en bastones o muletas al principio. Los tirantes se usan con frecuencia, pero no está demostrada su eficacia en la prevención de las deformidades espinales. En cambio, un corsé bien adaptado ofrece refuerzo y comodidad al enfermo. Los ejercicios para corregir la deformidad postural y aumentar el tono muscular son también útiles. Hay que enseñar al paciente a evitar los movimientos dolorosos bruscos, como los saltos, así como a levantar y transportar objetos con una mínima sobrecarga para la espalda. Después de la curación de las fracturas, la aplicación de un programa supervisado de ejercicios que incluya la deambulación diaria permite prevenir las pérdidas óseas adicionales. (5)



Fig. 1. Algunos ejercicios físicos útiles para el paciente con osteoporosis.

FARMACOTERAPIA

Los fármacos que se utilizan para tratar la osteoporosis actúan al disminuir la velocidad de resorción ósea (lo cual torna lenta la velocidad de pérdida de hueso-antirresorbedores) o al favorecer la formación de ese último (5,4). Los únicos medicamentos aprobados en la actualidad en Estados Unidos para uso en osteoporosis son los que disminuyen la resorción. Dado que el remodelamiento óseo es un proceso acoplado, los fármacos contra la resorción disminuyen por último la velocidad de formación de hueso. De este modo, la terapéutica contra la resorción no puede conducir a un aumento sustancial de la densidad ósea (DMO por sus siglas en inglés). Los incrementos de la DMO que característicamente se observan en el transcurso del primer año de tratamiento contra resorción representan una constricción del espacio de remodelamiento hasta alcanzar una nueva cifra de estado estable, después de lo cual la DMO alcanza una meseta. Una consecuencia de este fenómeno es que los estudios terapéuticos en osteoporosis deben ser de duración suficiente para determinar un incremento de la DMO manifiesta algo más que una simple reducción del espacio de remodelamiento. Parece ser que se requieren al menos dos años para este propósito. (fig.2). (4)

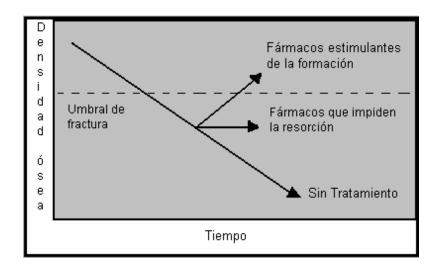


Fig. 2. Conforme se pierde hueso durante la osteoporosis, la densidad ósea cae por debajo del umbral de fractura. Al perder hueso un paciente no tratado, progresivamente ocurren más fracturas. El tratamiento con un fármaco que impide la resorción hace que disminuya la resorción ósea, que es la causa de pérdida ósea continua. Cuando se logra una nueva estabilidad, después de tres a seis meses de tratamiento, hay también reducción en la formación de hueso, que se aproxima a la de resorción ósea. Así, el mejor resultado que se puede obtener con esta clase de fármacos es conservar la masa esquelética ya existente o hacer más lento su ritmo de pérdida. Los regímenes para estimular la formación ósea tienen el potencial teórico de incrementar la masa ósea en forma sustancial y, de este modo, eliminar el riesgo de nuevas fracturas. (11)

Suplementos de calcio, metabolitos de la vitamina D, diuréticos tiacídicos

La dieta debe ser adecuada en proteínas, calcio y vitamina D. (cuadro 3) Hay que aumentar la administración de calcio mediante complementos (10), los cuales se administran en forma de varias sales: acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glucobionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, fosfato dibásico de calcio, lactato de calcio, gluconato, lactato de calcio, lactobionato de calcio, levulinato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, silicato de calcio, lactato sódico de calcio (cuadro 1 y 2). (9,10) Independientemente de la sal de calcio que se utilice, cada dosis no debe sobrepasar los 500 mg de calcio elemental debido a la absorción intestinal limitada de las dosis más altas. (13)

La cantidad de calcio que se absorbe varía de acuerdo a muchos factores incluyendo los requerimientos del organismo, pero normalmente es de sólo 30-40% de la dieta ingerida. Los recursos dietéticos ricos en calcio son la leche y sus derivados. Cantidades significativas también se consumen en los vegetales verdes, el flúor fortificado y el agua dura. (9)

La mayor parte del calcio del organismo (99%) se encuentra en la estructura esquelética primaria como hidroxiapatita. Pequeñas cantidades de carbonato de calcio y fosfato de calcio amorfo también se encuentran presentes. El calcio en los huesos está en constante intercambio con el calcio del plasma. Las funciones metabólicas del calcio son esenciales para la vida, y cuando hay una alteración en el balance de calcio por una deficiencia en la dieta o por otras causas, el almacenamiento de calcio en los huesos puede disminuirse para suplir al organismo de otras necesidades. (3) El carbonato de calcio es clase C en el embarazo. Está contraindicado en hipercalcemia, cálculos renales e hipofosfatemia. (6)

Cantidades excesivas de sales de calcio pueden producir hipercalcemia. Esta complicación es usualmente asociada a la administración parenteral, pero puede ocurrir después de la administración oral, usualmente en pacientes con falla renal que están consumiendo vitamina D concomitantemente. Los síntomas de hipercalcemia incluyen anorexia, náusea, vómito, constipación, dolor abdominal, debilidad muscular, disturbios mentales, polidipsia, poliuria, nefrocalcinosis, cálculo renal, y en casos severos, arritmias cardiacas y coma. La inyección intravenosa muy rápida puede producir muchos de los síntomas de la hipercalemia así como alteraciones del gusto (sabor a tiza), calores, y vasodilatación periférica. Si la hipercalemia es severa, se requiere tratamiento urgente para reducir la concentración plasmática en el suero, independientemente de la causa. La hipercalemia sintomática severa generalmente se relaciona con concentraciones séricas en plasma de más de 3.5 mmol por litro. El primer paso es la rehidratación con cloruro de sodio 0.9% intravenoso para restaurar el volumen intravascular y promover la diuresis del calcio. La furosemida u otros diuréticos de asa pueden ayudar a promover la excresión renal del calcio pero sólo en presencia de un adecuado volumen de expansión y control de la pérdida de otros electrolitos. Pueden requerirse grandes dosis de furosemida, por ejemplo 80-100 mg administrados cada dos horas. Los diuréticos tiazídicos deben ser evitados pues incrementan la reabsorción tubular del calcio. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis con dialisato libre de calcio pueden ser consideradas en pacientes con falla renal para los cuales la excreción urinaria de calcio es inadecuada. (9)

Altas dosis de calcio con diuréticos tiazídicos o vitamina D pueden resultar en el síndrome de la hipercalcemia. (6,9) La vitamina D incrementa la absorción gastrointestinal de calcio y los diuréticos tiazídicos disminuyen su excreción urinaria. La concentración de plasma en el calcio puede ser monitoreada en pacientes que reciben las drogas juntas. (9)

El calcio aumenta el efecto de los glicósidos digitálicos en el corazón y puede precipitar intoxicación por digitálicos; la terapia parenteral de calcio debe evitarse en pacientes que reciben glicósidos cardíacos. Las sales de calcio reducen la absorción de otras drogas como bifosfonatos, fluoruros, algunas fluoroquinolonas y tetraciclinas; la administración debe separase al menos durante tres horas. (9)

El fundamento para utilizar complementos de calcio con el fin de proteger la masa ósea varía según sea el período de la vida. Para preadolescentes y adolescentes se requiere calcio sustrato adecuado para la acreción de hueso. La ingestión más alta de calcio en el transcurso del tercer decenio de la vida muestra relación positiva con la fase final de

adquisición de hueso. Hay controversias acerca de la función del calcio en el transcurso de los primeros años después de la menopausia, cuando el estímulo primario para la pérdida de hueso es la falta de estrógenos. En ancianos los complementos de este mineral suprimen el recambio óseo mejora la DMO y disminuye la incidencia de fracturas. (4)

Las mujeres deben consumir al menos 1.000 mg de calcio elemental en su dieta diaria, pero si existen antecedentes de osteoporosis o si ya se ha hecho el diagnóstico de osteoporosis la ingesta total de calcio debe ser de 1.500 mg/24 h. En las mujeres posmenopáusicas con intolerancia a los estrógenos, la administración de 1500 mg/día de calcio oral aporta un beneficio mínimo en la preservación de la masa ósea cortical y no modifica para nada la masa ósea trabecular. La ingestión adecuada de calcio antes de los 30 a 35 años ayuda a aumentar la masa ósea. El contenido de calcio elemental de los distintos preparados es variable y depende del anión asociado y de su composición. Habitualmente se recomienda un suplemento diario de vitamina D (400 UI), a menos que el paciente presente hipercalciuria o niveles anormales de vitamina D. Se pueden utilizar tabletas de carbonato cálcico de 600 mg cuatro a seis veces al día (equivalente a 1-1,5 g/d de calcio), pero se absorbe mejor el citrato cálcico en pacientes aclorhídricos y presenta menos efectos secundarios gastrointestinales. (1) La dosificación tradicional de calcio es de unos 1000mg/día, casi la cantidad que se encuentra en 946 ml de leche (ver cuadro 3). Quizá se requiera una cantidad superior a 1500 mg para superar las pérdidas intestinales endógenas de calcio, pero las ingestiones diarias de 2000 mg o más, a menudo se acompañan de estreñimiento. (4)

Cuadro 1 Contenido de calcio elemental de diferentes preparados de calcio (3)

Sal de Calcio	Calcio (mg/gram)	Calcio (mEq/gram)	%Calcio
Acetato de calcio	253	12.2	25.3
		12.2	
Carbonato de calcio	400	20	40
Clorhidrato de calcio	272	13.6	27.2
Citrato de calcio	211	10.5	21.1
Glubionato de calcio	65	3.2	6.5
Gluceptato de calcio	82	4.1	8.2
Gluconato de calcio	90	4.5	9
Lactato de calcio	130	6.5	13
Fosfato dibásico de calcio	230	11.5	23
Fosfato tribásico de calcio	380	19	38

Los hombres con osteoporosis deben recibir suplementos de calcio a razón de 1-1,5 g/d. Cuando existen pruebas de un descenso de la absorción de calcio (comprobado por unos niveles de calcio en orina <100 mg/d [2,5 mmol/d]), se puede aumentar la dosis hasta 3 g/d, acompañados de 50 000 UI de vitamina D por v.o. una o dos veces a la semana. Se deben vigilar periódicamente los niveles de calcio en sangre y orina cuando se administran estas dosis elevadas para evitar la hipercalcemia, la hipercalciuria y la insuficiencia renal. La 25-hidroxivitamina D facilita la absorción de calcio en algunos pacientes. (1)

Cuadro 2 Número de tabletas de cada sal de calcio requerida para proveer 1000 mg de calcio elemental (3)

		(3)	
Suplemento de calcio	Cantidad de sal en el tableta (en miligramos)	Cantidad de calcio por tableta (en miligramos)	Número de tabletas que proveen 1000 miligramos de calcio
Carbonato de calcio	625	250	4
	650	260	4
	750	300	4
	835	334	3
	1250	500	2
	1500	600	2
Citrato de calcio	950	200	5
Gluconato de calcio	500	45	22
	650	58	17
	1000	90	11
Lactato de calcio	325	42	24
	650	84	12
Fosfato dibásico de	500	115	9
calcio			
Fosfato tribásico de	800	304	4
calcio.	1600	608	2

Cuando se consume calcio, se debe tomar un vaso (8 onzas) lleno de agua o jugo con cualquiera de las formas farmacéuticas, excepto cuando consume carbonato de calcio como un captador de fosfato en diálisis renal. Si el paciente olvida una dosis, debe tomarla tan pronto como sea posible; para luego continuar con su horario normal. Si es posible, no tomar calcio 1 ó 2 horas cerca de otra medicación, y evitar el consumo de otras preparaciones que contengan una significativa cantidad de calcio, fosfato, magnesio o vitamina D, sin la aprobación de un profesional en salud. (3) No ingerir grandes cantidades de alcohol o bebidas que contengan cafeína. (6) Es importante utilizar productos de carbonato de calcio etiquetados "USP, para evitar diferencias en biodisponibilidad. (3)

Cuadro 3 Contenido de calcio (mg) en algunas comidas (3)

Comida (cantidad)	Miligramos de calcio
Leche en polvo sin grasa (reconstituir) (1 taza)	375
Leche baja en grasa, descremada ó entera (1 taza)	290 a 300
Yogurt (1 taza)	275 a 400
Sardinas con hueso (3 onzas)	370
Queso Ricotta, parcialmente descremado (1/2 taza)	340
Salmón, enlatado, con hueso (3 onzas)	285
Queso suizo (1 onza)	272
Queso cheddar (1 onza)	204
Queso americano (1 onza)	174
Queso cottage, bajo en grasa (1 taza)	154
Tofu (4 onzas)	154
Langostino (1 taza)	147

Los preparados de vitamina D se han utilizado en la osteoporosis debido a las anomalías de la absorción de calcio y a que los niveles del metabolito 1,25 (OH)₂D se reducen marginalmente en el suero. (1) La vitamina D, a través de sus metabolitos activos, es uno de los principales reguladores del metabolismo del calcio y fosfato, esencial para promover la absorción y utilización de éstos y para la calcificación normal del hueso (3,2). Junto con la hormona paratiroidea y la calcitonina, la vitamina D regula la concentración de calcio en el suero por incremento de las concentraciones de calcio y fosfato cuando se necesita. La vitamina D estimula la absorción de calcio y fosfato del intestino delgado y moviliza el calcio desde hueso. (3)

La vitamina D es una hormona, en cuanto a que puede ser sintetizada por el organismo, aunque no por la vía endocrina. Tras su procesamiento, es transportada por la circulación a las células diana. También es una vitamina, ya que si no puede ser sintetizada en cantidades suficientes debe ser ingerida para mantener la salud. La forma sintetizada de la vitamina D es la D_3 ; la forma ingerida formada mediante la irradiación del ergosterol de vegetales o de la leche difiere poco, y es la forma D_2 . Las vitaminas D_2 y D_3 (nombre general: vitamina D) son básicamente prohormonas que sufren un proceso que las convierte en moléculas con acciones cualitativas y cuantitativas idénticas. (2)

La vitamina D, tras pasar a la circulación a partir de la piel o del intestino, se concentra en el hígado. Ahí se hidroxila a 25-OH-D. Esta molécula es transportada al riñón, donde puede seguir dos caminos. La hidroxilación en posición 1 produce el metabolito 1,25-(OH)₂-D, que expresa la mayoría, si no todas, de las actividades biológicas de la vitamina D. La otra posibilidad es que la 25-OH-D, se hidroxile en la posición 24. La 24,25-(OH)₂-D posee una potencia veinte veces menor que la 1,25-(OH)₂-D y sirve principalmente para eliminar el exceso de vitamina D. La 25-OH-D se convierte preferentemente en el metabolito activo, 1,25-(OH)₂-D, siempre que falten calcio, fosfato o

vitamina D. La privación de calcio estimula la secreción compensadora de la hormona paratiroidea. Esta hormona estimula la 1-hidroxilación. La disminución del contenido plasmático y renal de fosfato también aumenta la actividad 1-hidroxilasa. En cambio, la actividad 24-hidroxilasa es estimulada por concentraciones de calcio o fosfato normales o elevadas y por la 1,25-(OH)₂-D. El resultado neto de esta regulación es un aumento de 1,25-(OH)₂-D activa (y una disminución de 24, 25-(OH)₂-D, inactiva), cuando es necesario para la homeostasis el aumento de la absorción de calcio y fosfato a partir de la dieta o de los depósitos esqueléticos. (2)

La principal acción de la 1,25-(OH)₂-D es estimular la absorción de calcio de la luz intestinal en contra de un gradiente de concentración. La 1,25-(OH)₂-D se dirige a los núcleos de las células de las vellosidades y de las criptas intestinales, donde actúa sobre el borde en cepillo. Probablemente estimula la producción de un transportador de calcio de la membrana plasmática, ya que la inhibición de la síntesis proteica impide la acción de la hormona sobre el transporte de calcio. La 1,25-(OH)₂-D es la responsable de la adaptación antes descrita mediante la cual la absorción intestinal de calcio aumenta en respuesta a la disminución de su ingesta con la dieta. La 1,25-(OH)₂-D estimula también la absorción activa de fosfato y, probablemente, la de magnesio a través de la membrana celular intestinal. (2)

La 1,25-(OH)₂-D estimula también la resorción ósea. Los osteoclastos no poseen receptores para la 1,25-(OH)₂-D, pero los osteoblastos sí; por tanto, la acción resortiva del osteoclasto puede ser inducida por un factor derivado del osteoblasto. Este efecto de la 1,25-(OH)₂-D es fisiológicamente importante para sensibilizar el hueso ante los efectos resortivos de la hormona paratiroidea. La mineralización normal del osteoide de nueva formación depende críticamente de la vitamina D. El principal mecanismo de esta acción de la vitamina D es el aumento del aporte de calcio y fosfato. (2)

Debe asegurarse una ingestión adecuada de vitamina D (400-800 UI/día), y puede requerirse una dosis adicional (2000 a 5000 unidades/día) cuando se sospecha de deficiencia en exposición solar o vitamina D en la dieta, malabsorción u osteomalacia. (10) Una exposición solar de al menos 15 minutos es suficiente para proveer una adecuada cantidad de vitamina D. (13)

En las mujeres ancianas, sobre todo en las que viven en residencias, son frecuentes los déficits subclínicos de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario asociado. En estas mujeres, las dosis bajas de vitamina D (20 μg u 800 UI diarias) combinadas con suplementos de calcio (1 a 1.5 g de calcio elemental al día) resultan eficaces para mantener la masa ósea y reducir la incidencia de fracturas de cadera. La administración oral de calcitriol (1,25(OH)₂D) también mejora la absorción intersticial de calcio, inhibe la resorción ósea y evita la pérdida de hueso de la osteoporosis posmenopáusica. No obstante, la tasa de formación ósea no aumenta, habiéndose apreciado hipercalcemia e hipercalciuria con las dosis utilizadas en uno de los estudios (media: 0.8 μg/día). (5)

En dos estudios europeos se ha demostrado que los complementos de vitamina D reducen la incidencia de fracturas. (4,12) El uso de calcitriol para tratar osteoporosis difiere del aseguramiento de la adecuación nutricional de la vitamina D. Aquí, el fundamento razonado es suprimir de manera directa la función de las paratiroides y reducir el recambio óseo. El calcitriol y otro metabolito polar de la vitamina D, el 1α-hidroxicolecalciferol, se utilizan con frecuencia en Japón y otros países. Las dosis más altas de calcitriol parecen presentar más probabilidades de mejorar la DMO (aunque esta mejoría parece limitarse a la columna vertebral. (12)), pero con el riesgo de hipercalciuria e hipercalcemia, de modo que se requiere un control estrecho de los pacientes y modificación de las dosis. La restricción del calcio en la dieta puede reducir la toxicidad durante terapéutica con calcitriol. (4)

Aunque no son estrictamente fármacos contra la resorción, las tiazidas reducen la excreción urinaria de calcio y refrenan la pérdida de hueso en sujetos con hipercalciuria. (4) Los diuréticos tiacídicos son útiles en los casos de pacientes con osteoporosis y recambio óseo elevado, asociados con hipercalciuria e hiperparatiroidismo secundario. Si no existe hiperparatiroidismo secundario, los diuréticos tiacídicos reducen la eliminación urinaria de calcio, suprimen la función paratiroidea, inhiben la síntesis de 1,25 (OH)₂D y reducen la absorción intestinal de calcio. (1) No está claro si resultarán útiles en personas sin hipercalciuria, pero los datos sugieren que disminuyen el riesgo de fractura de cadera. La hidroclorotiazida, 25 mg una o dos veces al día, puede proporcionar reducciones sustanciales de la calciuria. Las dosis eficaces de tiazidas par disminuir la excreción de calcio regularmente son más bajas que las necesarias para controlar la presión arterial. (4)

Estrógenos

La osteoporosis es uno de los grandes problemas de salud que padecen las mujeres menopáusicas. Las mujeres con mayor riesgo de osteoporosis son las delgadas (de constitución pequeña), caucásicas; (1,13) las grandes bebedoras de alcohol; las fumadoras; las que toman corticoides; las que están en tratamiento con levotiroxina, y las que realizan poca actividad física. Se pierde alrededor de un 1-2% de la masa ósea por año después de la menopausia; la pérdida más rápida se produce en los dos primeros años de déficit estrogénico. Aproximadamente un 25% de las mujeres posmenopáusicas presentan osteoporosis severa, y un 50% de las mujeres sin tratamiento estrogénico sustitutivo sufrirán una fractura a lo largo de su vida. En las mujeres puede estar indicada la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos (1,10), con o sin progestágenos, además de calcio. Los estrógenos pueden detener o reducir la progresión de la enfermedad, al inhibir la resorción ósea. (12) Existe evidencia que en mujeres ancianas se puede conseguir un aumento del 5-10% en la DMO (en 1-3 años) con dosis de estrógenos más pequeñas que las que se utilizan en las mujeres posmenopáusicas, en un rango de 0.5-1 mg de 17-beta estradiol, 35 µg de 17 beta estradiol transdérmico, ó 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados. (12) Son más efectivos cuando la administración se inicia en los 4 a 6 primeros años tras la menopausia, pero pueden frenar la pérdida ósea y reducir la incidencia de fracturas aunque se instauren mucho más tarde. (10) Según el estudio WHI (Women's Health Initiative), luego de 5 años de tratamiento con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona, se observa una reducción de un 33% en el riesgo de fractura vertebral y de cadera, y una disminución en un 24% en el riesgo de fracturas totales. (13)

Los estrógenos producen hemorragia tras su retirada en la mitad de las mujeres posmenopáusicas y pueden aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Los estrógenos también aumentan el riesgo de patología biliar. Puede estar ligeramente elevado el riesgo de cáncer de mama. (1)

La administración de estrógenos a mujeres postmenopáusicas reduce la eliminación urinaria de calcio, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento. Los estrógenos poseen un efecto directo sobre los osteoblastos y los fagocitos mononucleares reducen la tasa de resorción ósea, aunque en general, la formación del hueso no aumenta, sino que acaba reduciéndose. De todas formas, los estrógenos retienen una cantidad importante de calcio, reducen las diferencias entre la formación y resorción de hueso y retrasan la pérdida ósea. La restauración de la masa ósea con los estrógenos es mínima, pero su empleo previene la pérdida ósea y durante la menopausia disminuye la incidencia de fracturas osteoporóticas en las mujeres postmenopáusicas, reduciéndose en un 30% aproximadamente el riesgo de fractura de cadera, y hasta en un 33% el riesgo de fractura vertebral. (5,12)

La importancia de los estrógenos radica en la prevención de la osteoporosis de la mujer menopáusica y no en el tratamiento de la enfermedad clínica ya desarrollada, aunque también son eficaces en las mujeres con enfermedad leve y moderada durante los primeros 10 años después de la supresión de la función ovárica. (5)

La administración de gestágenos no es necesaria en las mujeres sometidas a histerectomía, aunque se pueden aplicar a las demás mujeres (por ejemplo 5 mg/día de medroxiprogesterona) de forma continua, suprimiendo el ciclo menstrual. (5,12) A excepción de la norestisterona, la cual tiene efectos anabólicos en las células del hueso, la adición de progestágenos no afecta el efecto de los estrógenos sobre el metabolismo óseo. (12) Los preparados de testosterona son útiles en el tratamiento de los varones osteoporóticos con deficiencia gonadal, pero no en los varones con función gonadal normal. Tampoco se ha demostrado ningún beneficio en la combinación de andrógenos y estrógenos. (5)

Reguladores selectivos de receptores de estradiol (SERMS)

Se ha emprendido considerable investigación para crear compuestos estrógenos con actividades selectivas para tejido. Uno de éstos, el raloxifeno, actúa como agonista de estrógenos sobre los huesos y el hígado, es inactivo en el útero, y actúa como antiestrógeno en las mamas. En mujeres posmenopáusicas, el raloxifeno estabiliza la DMO y se ha mostrado que disminuye el riesgo de fracturas por compresión vertebral, ya que disminuye la resorción y el remodelado óseo. El raloxifeno está aprobado tanto para la prevención de osteoporosis como para el tratamiento de la misma, en una dosis de 60 mg/día. (4,13,16)

En el estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), el cual incluyó 7705 mujeres con osteoporosis, indicó que se observa una disminución de un 30-50% en la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres con prevalencia o no de fracturas vertebrales,

después del tratamiento con raloxifeno. Sin embargo, no se encontraron efectos sobre las fracturas no vertebrales. El estudio de seguimiento del MORE, determinó que el beneficio del raloxifeno en la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales se puede observar al año de tratamiento. (12,13)

El tratamiento con raloxifeno se ha asociado con un aumento en el riesgo de tromboembolismo, y se contraindica en mujeres con historia de dicho padecimiento. Este riesgo parece ser mayor durante los primeros cuatro meses de tratamiento. El raloxifeno también aumenta la incidencia de los bochornos, lo cual puede ocurrir en mujeres previamente asintomáticas. (13)

La tibolona es un esteroide sintético que actúa en los receptores androgénicos, estrogénicos y progestagénicos. Este compuesto previene la pérdida ósea en mujeres en la menopausia temprana y tardía, sin embargo, los sus efectos sobre el riesgo de fracturas no se ha investigado todavía. (12) Puede aumentar el riesgo de sufrir el cáncer de pecho. (22)

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son análogos de pirofosfato, y al igual que éstos poseen una alta afinidad por el hueso. (Fig. 3) (4,12) Los bifosfonatos son utilizados principalmente por sus propiedades antiresortivas e hipocalcémicas.

Los bifosfonatos han surgido como los fármacos más eficaces aprobados en la actualidad para la prevención de osteoporosis y el tratamiento de la misma. Aunque la osteomalacia es un efecto secundario preocupante del etidronato, los bifosfonatos más nuevos tienen suficiente potencia como para suprimir la resorción ósea en dosis que no inhiben la mineralización. (4)

Los **bifosfonatos** son potentes inhibidores la resorción ósea mediada por osteoclastos, reduciendo su reclutamiento y actividad, y aumentando su apoptosis. (4,12) La biodisonibilidad oral de los bifosfonatos es baja, entre un 1-3% de la dosis ingerida, y además es alterada por la comida, el calcio, hierro, café, té y jugo de naranja. La vida media de estos fármacos en hueso es de varios años. Los bifosfonatos deben tomarse con 8 oz de agua, la menos 30 minutos antes de consumir cualquier alimento, bebida o medicación. Se recomienda que los pacientes permanezcan en posición supina durante 30 minutos después de la dosis. (13)

El perfil de seguridad de los bifosfonatos es favorable. Las molestias grastrointestinales de leves a moderadas que se presentan (dispepsia, dolor abdominal, diarrea) rara vez requieren descontinuar su uso, según los estudios clínicos. Sin embargo, en los estudios de farmacovigilancia y de acuerdo a estudios endoscópicos, existe una mayor incidencia de efectos adversos que los que se reportan en los estudios clínicos. Éstos incluyen: complicaciones gastroesofágicas serias, tales como ulceración, inflamación y estenosis. Estos efectos pueden aparecer tempranamente durante el tratamiento, aunque se han reportado complicaciones hasta 10 meses de haber empezado con la terapia. El uso

concomitante de estos agentes y los AINEs podría tener un efecto tóxico sinérgico sobre el tracto gastrointestinal, sin embargo, se necesitan más estudios al respecto. (12,13)

R1	R2	Nombre
$C_3H_6NH_2$	ОН	Ácido alendrónico
Cl	Cl	Ácido clodrónico
CH ₃	ОН	Ácido etidrónico
$C_2H_4NCH_3.C_5H_{11}$	ОН	Ácido ibandrónico
$C_7H_{13}NH$	Н	Ácido incadrónico
Н	Н	Ácido medrónico
$C_5H_4.NH_2$	ОН	Ácido neridrónico
Н	ОН	Ácido oxidrónico
$C_2H_4.NH_2$	ОН	Ácido pamidrónico
$CH_2.C_5H_4N$	ОН	Ácido risedrónico
SC ₆ H ₄ Cl	Н	Ácido tiludrónico
$CH_2C_3H_3N_2$	ОН	Ácido zoledrónico

Fig. 4. Estructuras comparativas de bifosfonatos

Estudios en animales indican que el alendronato muestra localización preferencial en los sitios de resorción del hueso donde inhibe la actividad de los osteoclastos, sin embargo, no interfiere con el reclutamiento o unión de los osteoclastos. Estudios en ratas y ratones han demostrado que el alendronato se incorpora en la matriz del hueso. El alendronato no es activo farmacológicamente cuando se incorpora, por lo que debe ser administrado continuamente para suprimir los osteoclastos en las nuevas superfícies de resorción formadas. Estudios en animales indican que el tratamiento con alendronato reduce la remodelamiento del hueso (i.e., el número de sitios en los cuales el hueso es remodelado). En adición, la formación del hueso excede la resorción en estos sitios de

remodelación, lo cual permite incrementar la masa ósea. Datos de estudios en animales a largo plazo indican que el hueso formado durante la terapia alendronato es normal. (3)

En un estudio clínico de tres años de duración que abarcó a mujeres posmenopáusicas con DMO baja y fracturas vertebrales prevalecientes, el alendronato mejoró la DMO y redujo la incidencia de fracturas. Las mujeres asignadas a alendronato mostraron alrededor de 50% menos fracturas vertebrales y no vertebrales, incluso de cadera, que las que tuvieron DMO baja pero que no mostraron fracturas vertebrales prevalecientes en el momento de la inscripción, experimentaron una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales. El alendronato conserva la DMO en mujeres que ingresaron en fecha reciente a la menopausia, así como en varones, y mejora también la DMO en pacientes que están recibiendo glucocorticoides. El alendronato está aprobado para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y el tratamiento de la misma, y para la terapéutica de osteoporosis relacionada con glucocorticoides. (4,14) La dosis aprobada para prevención es de 5 mg/día y la dosis para tratamiento es de 10 mg/día. (4) El tratamiento con 10 mg/d reduce el riesgo de fractura en vértebras (cerca del 50%) y cadera en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y aumenta la densidad mineral ósea tras 3-4 años de tratamiento continuo. (1,3,14) Además, en pacientes posmenopáusicas sin osteoporosis, el alendronato en dosis de 5 mg/d previene la pérdida ósea. En pacientes resistentes a los suplementos de calcio y que no son candidatas a terapia hormonal sustitutiva puede estar indicado el tratamiento único con alendronato. (1,3,10) El calcio, el café y el jugo de naranja reducen su absorción. (10) El alendronato puede causar esofagitis. Los síntomas a menudo se abaten cuando las pacientes toman el medicamento con agua y en posición erecta, lo que les resulta molesto. Cuando los síntomas persisten a pesar de estas precauciones puede ser útil el uso de un inhibidor de la bomba de protones al acostarse. El alendronato quizá se tolere mejor en un programa de 70 mg una vez a la semana y la eficacia no parece disminuir. Schnitzer y colaboradores comparó la equivalencia terapéutica del alendronato 70 mg y 10mg diarios en mujeres posmenopáusicas. Después de 12 semanas de terapia, el aumento promedio en la DMO de la espina lumbar fue similar con ambos esquemas de tratamiento. (13) Está contraindicado en pacientes con estrechez esofágica o acalasia y debe emplearse con precaución en quienes tienen antecedentes de hernia hiatal, disfagia, gastritis o úlcera péptica. (10)

La duración de tratamiento óptima no se conoce aún. Algunos estudios sugieren que el tratamiento con alendronato por 7 años es seguro, sin embargo, no parecen haber beneficios adicionales después de 5 años de terapia, en cuanto a cambios en la DMO y el remodelamiento del hueso. (12)

Para pacientes que toman alendronato, con molestias esofágicas intensas a pesar de las medidas mencionadas anteriormente para contrarrestarlas, el pamidronato por vía intravenosa ofrece protección del esqueleto sin causar efectos secundarios gastrointestinales adversos. Para tratamiento de osteoporosis, el pamidronato se administra por vía intravenosa lenta durante tres horas, 30 mg cada tres meses. Se tolera bien. La primera administración de pamidronato por vía intravenosa lenta puede acompañarse de fiebre y dolor leves, pero estos síntomas son breves y por lo general no recurren con la administración subsiguiente. (10)

El etidronato (tabletas 200mg), parece ser un tanto menos eficaz, pero es menos costoso cuando se administra cíclicamente, a dosis de 400 mg al día por dos semanas cada tres meses. (10) Se ha utilizado bifosfonato etidronato en forma cíclica, alternando con vitamina D y calcio, para inhibir la resorción ósea sin provocar osteomalacia. En los estudios publicados, los efectos del etidronato sobre la masa ósea fueron similares a los conseguidos con estrógenos y calcitonina. (5) El etidronato (pero no otro bifosfonato) puede inducir una mineralización defectuosa del hueso, después de un período prolongado de tratamiento, dando como resultado osteomalacia y fracturas espontáneas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. (12,13)

En el caso de pacientes que se encuentran bajo dosis farmacológicas prolongadas de glucocorticoides, el tratamiento profiláctico con alendronato o etidronato ciclado puede reducir la osteoporosis. (10)

El risedronato es de 1000-10000 veces más potente que el etidronato, y se encuentra aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. estudio VERT-NA (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy- North America) evaluó la eficacia y la seguridad del risedronato en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales recurrentes y fracturas no vertebrales, en 2439 mujeres posmenopáusica con osteoporosis establecida. En este estudio, todas las mujeres recibieron calcio elemental (1g/d) y hasta 500 UI/d de colecalciferol, si las concentraciones de vitamina D eran menores de 16 ng/ml. Los principales parámetros de estudio fueron la incidencia de fracturas vertebrales nuevas radiológicamente confirmadas. Los parámetros secundarios de estudio fueron las fracturas no vertebrales. Al finalizar los 3 años de estudio, los sujetos tomando 5 mg/día de risedronato tuvieron una disminución significativa en la DMO de la espina lumbar, en comparación con placebo. El risedronato 5 mg/día disminuye el riesgo de desarrollar nuevas fracturas vertebrales en un 41%, en comparación con placebo. (14,20) También se presenta una reducción del 39% en el riesgo de fracturas no vertebrales. Al primer año de tratamiento con risedronato se observó una reducción del 65% en las fracturas vertebrales. (20)

El VERT-MN (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational) se estudió la eficacia y seguridad del risedronato en 1222 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. Todas las pacientes recibieron 1 g/día de calcio elemental y vitamina D. El principal parámetro de estudio fue la incidencia de fracturas vertebrales. Las medidas secundarias son idénticas a las del VERT-NA, e incluyeron conformaciones radiológicas de fracturas no vertebrales producto de osteoporosis (fractura de clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera o pierna), cambios en la DMO y cambios en los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea. Al finalizar los 3 años de tratamiento, los sujetos que tomaban risedronato, 5 mg/d presentaron aumentos significativamente mayores en la DMO de la espina lumbar, en comparación con placebo. Se observó una reducción de un 49% en el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales, en comparación con placebo. El riesgo de presentar fracturas vertebrales se redujo en un 61% en el grupo que tomaba 5 mg/día de risedronato, en el primer año de tratamiento, en comparación con

placebo. Las reducciones en las fracturas no vertebrales no fueron estadísticamente significativas. (20)

Ningunos de los estudios anteriores (el VERT-NA y el VERT-MN) pudieron demostrar estadísticamente la reducción en el riesgo de fracturas de cadera. (20)

En resumen, el risedronato, 5 mg/día, mejora la DMO y reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 41%, en mujeres posmenopáusicas, después de 3 años de tratamiento, y en un 65% después del primer año de terapia. (12) El risedronato reduce el riesgo de fractura de cadera en un 60% en mujeres posmenopáusicas, mayores de 70 años, que han presentado al menos una fractura de cadera anterior. (13) Los efectos del risedronato en fracturas no vertebrales no están claros todavía. (13,19)

El ácido zoledrónico, un bifosfonato nuevo, administrado por vía intravenosa como infusión, aumenta la DMO de la espina lumbar en un 4.3-5.1%, luego de 12 meses de tratamiento. No se han determinado los efectos sobre la tasa de fracturas. Los efectos adversos más comunes de este fármaco incluyen el dolor musculoesquelético, fiebre y náuseas. Los autores de este estudio concluyen que una infusión anual del ácido zoledrónico podría ser un tratamiento efectivo para la osteoporosis, especialmente en pacientes que no toleran los bifosfonatos orales u otros agentes. (13)

El ibandronato es otro potente bifosfonato que se encuentra en investigación. (4,6) El siguiente cuadro hace un resumen de los usos para los bifosfonatos según el Drug

El siguiente cuadro hace un resumen de los usos para los bifosfonatos según el Drug Information Handbook. (6)

Cuadro 4 Usos indicados por el Drug Information Haandbook 2002-2003 para derivados de bifosfonato (6)

Derivado bifosfonato	Uso
Alendronato	Tratamiento y prevención de la <u>osteoporosis</u> en mujeres postmenopáusicas; tratamiento de osteoporosis en hombres; enfermedad de Paget en los huesos en pacientes sintomáticos, con riesgo de complicaciones futuras, o con fosfatasa alcalina 2 veces mayor que el límite superior normal; tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres con baja densidad mineral los cuales han recibido una dosis diaria ≥7.5 mg de prednisona (o equivalentes)
Etidronato disódico	Tratamiento sintomático de la enfermedad de Paget y osificación heterotópica debido a daño de la columna vertebral o después de un reemplazo total de cadera, hipercalcemia asociada a malignidad.

Pamidronato	Tratamiento de hipercalcemia asociada a malignidad; tratamiento de lesiones de hueso osteolítico asociado a
	mieloma múltiple o cáncer metastático de pecho; moderado
	a enfermedad severa de Paget del hueso.
Risedronato	Enfermedad de Paget del hueso; tratamiento y prevención
	de <u>osteoporosis</u> inducida por glucocorticoides; tratamiento
	y prevención de <u>osteoporosis</u> en mujeres posmenopáusicas.
Tiludronato	Tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso en
	pacientes que tienen un nivel de fosfatasa alcalina en el
	suero (SAP) al menos dos veces por encima del límite
	normal, o para los sintomáticos, o los que están en riesgo
	de tener futuras complicaciones por la enfermedad
Ácido Zoledrónico	Tratamiento de hipercalcemia de malignidad, mieloma
	múltiple y metástasis del hueso de tumores sólidos en
	conjunto con la terapia de antineoplásicos

Si el paciente olvida una dosis del bifosfonato no debe tomarla después durante el día; debe continuar el horario normal la siguiente mañana. (3)

Las indicaciones aceptadas para el alendronato son: (3)

- Osteoporosis, hombres (tratamiento): el alendronato es indicado para el uso en tratamiento de osteoporosis en hombres para incrementar la masa muscular.
- Osteoporosis, inducida por glucocorticoides (tratamiento adjunto): el alendronato está indicado para el tratamiento de osteoporosis en hombres y mujeres que reciben glucocorticoides en una dosis diaria equivalente a 7.5 miligramos o más de prednisona, y que tiene una densidad mineral baja. El alendronato debería ser utilizado en cantidades adecuadas de vitamina D y calcio.
- Osteoporosis posmenopausia (tratamiento adjunto): El alendronato está indicado para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, cuando se confirma el hallazgo de una baja masa muscular (al menos 2 de desviación estándar por debajo de la mujer premenopáusica) o por la presencia o historia de fractura osteoporótica. El alendronato debería ser usado junto a un consumo adecuado de calcio (1 a 1.5 gramos de calcio elemental por día) y vitamina D (400-800 unidades por día) para ayudar en la prevención de la pérdida progresiva de masa muscular.
- Osteoporosis, posmenopáusica (profilaxis): el alendronato está indicado en la prevención de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas las cuales están en riesgo de desarrollar osteoporosis y para las cuales se desean resultados clínicos de mantener la masa del hueso y reducir el riesgo de futuras fracturas. El alendronato debería utilizarse junto a un consumo adecuado de calcio (1 a 1.5

gramos de calcio elemental por día) y vitamina D (400 a 800 unidades por día) para ayudar en la prevención de pérdida progresiva del hueso.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona peptídica que disminuye las cifras plasmáticas de calcio, en gran medida por antagonizar las acciones de la PTH sobre el hueso. La calcitonina es segregada por las células neuroendocrinas, conocidas como células C o células parafoliculares, de la glándula tiroides. La calcitonina es un péptido de cadena simple con 32 aminoácidos que actúa como un agente antiresortivo. (2,16) La calcitonina se encuentra también en el tejido nervioso y puede actuar como neuromodulador y analgésico. (2)

El principal efecto de la calcitonina es disminuir los niveles plasmáticos de calcio. La unión de la calcitonina a sus receptores de la membrana plasmática estimula la adenilato ciclasa y eleva el AMPc. Este segundo mensajero inicia al menos parte de las acciones de la calcitonina en todas las células diana, aunque los mecanismos intracelulares subsiguientes son poco conocidos. La magnitud de la disminución de la concentración plasmática de calcio es directamente proporcional a la tasa basal de recambio óseo. Por tanto, los animales jóvenes y en crecimiento son los más afectados por la calcitonina, mientras los adultos con esqueletos más estables responden mínimamente a la hormona. La exposición prolongada a la calcitonina acaba disminuyendo el número y actividad de los osteoclastos y altera su morfología. (2,12,13,16) Al estimularse también la formación ósea, el resultado final es un hueso más denso con menos cavidades de resorción. (2)

La calcitonina es claramente un antagonista fisiológico de la PTH respecto al calcio. Sin embargo, respecto al fosfato produce el mismo efecto neto que la PTH; es decir, la calcitonina disminuye la concentración plasmática de fosfato y aumenta ligeramente la excreción urinaria de fosfato. (2)

La importancia de la calcitonina en el hombre es controvertida. La deficiencia de calcitonina no produce hipocalcemia franca y la hipersecresión de calcitonina raramente produce hipercalcemia. Cabría pensar que las alteraciones de la secreción de calcitonina son fácilmente compensadas mediante ajustes de los niveles de PTH y vitamina D. Se ha propuesto una función de la calcitonina en el desarrollo óseo fetal y en la disminución de la masa ósea con el envejecimiento. (2)

Las mujeres que no toleran los efectos secundarios de los estrógenos, o en las que está contraindicado el tratamiento con estrógenos, se puede administrar calcitonina de salmón, disponible en forma de nebulizador nasal e inyectable, ya que posee una baja biodisponibilidad oral. (1,9) La dosis parenteral es de 100 UI diarias por vía subcutánea, mientras que la del nebulizador es de 200 UI/d alternando cada fosa nasal (una nebulización). (1) Se dispone de una pulverización nasal que contiene 2 200 UI/ml en frascos con dosis medidas de dos mililitros, en donde una bocanada representa la dosis usual (0.09 ml, 200 UI). (10,12) Ambas modalidades requieren un suplemento adecuado de vitamina D y calcio. La calcitonina de salmón puede ser útil como agente antirresortivo y

como analgésico a corto plazo (<3 meses) tras una fractura aguda. (1,13) La administración nasal causa náusea y bochornos en grado significativamente menor que la vía parenteral. Sin embargo, se producen comúnmente síntomas nasales como rinitis y epistaxis; otras reacciones adversas menos comunes incluyen síntomas similares al resfriado, alergias, artralgias, dolor de espalda y cefalea. (10)

La calcitonina disminuye la resorción ósea. (1) Cinco años de tratamiento aumentan el hueso en 2 a 3% y reducen el número de nuevas fracturas vertebrales. (10) Al parecer, sólo se observa respuesta con mejoría de la masa ósea en los pacientes con osteoporosis y recambio óseo elevado. (1) La formulación parenteral de calcitonina (400 UI por ampolleta de 2 ml) se administra en dosis de 100 unidades/día subcutáneamente. (10) La administración de calcitonina de salmón ha reportado algunos casos de reacciones alérgica serias (broncoespasmo, hinchazón de la lengua o cuello, shock anafiláctico) y en un caso, muerte ocurrida por anafilaxia. (8) Por esto se aconseja iniciar la terapéutica parenteral con una dosis de prueba pequeña y tener adrenalina disponible. (10) Los beneficios de la terapia parenteral disminuyen con el tiempo debido a la formación de anticuerpos neutralizantes. (13)

La calcitonina tanto nasal como parenteral tiene efectos analgésicos sobre el dolor óseo; puede notarse la reducción del dolor dentro de un período de 2 a 4 semanas después de iniciarse el tratamiento. (10,16) Experiencias recientes con calcitonina en aerosol nasal, 200 unidades/día, indican que este fármaco disminuye hacia alrededor de 40% la incidencia de fracturas por compresión vertebral en mujeres con osteoporosis. (4)

En 14 estudios a doble ciego, se evaluó la eficacia analgésica de la calcitonina en el dolor de las fracturas vertebrales relacionadas con la osteoporosis. Trece de estos estudios demostraron una mejora estadísticamente significativa en el dolor, sin embargo, no se ha determinado la relación dosis respuesta. (16)

La potencia de las calcitoninas es estimada por comparación del efecto hipocalcémico, en ratas, con el de la preparación estándar, y es expresada en unidades internacionales o MRC las cuales son consideradas equivalentes. Así: (9)

- 0.8 unidades de calcitonina porcina, están contenidos en una ampolla de la segunda "Internacional Estándar Preparation (1991)"
- 128 unidades de calcitonina de salmón están contenidos en aproximadamente 20 microgramos de calcitonina de salmón sintética purificada congelada y seca, con 2 mg de manitol en una ampolla de la segunda "Internacional Standard Preparation (1989)
- 17.5 unidades de calcitonina humana están contenidos en una ampolla de la segunda "Internacional Standard Preparation (1991)"

También hay una primera "Internacional Estándar Preparation (1989)" para elcatonina.

La calcitonina está indicada en: (3)

- Osteoporosis postmenopausia (tratamiento adjunto): la calcitonina de salmón está indicada (y la calcitonina humana también se utiliza) para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas junto con un adecuado consumo de calcio (1.5 gramos de calcio elemental por día) y vitamina D (400 UI por día) para ayudar a prevenir la pérdida progresiva de masa ósea. Una dieta adecuada es también esencial.
- Osteoporosis, secundaria (tratamiento adjunto): la calcitonina humana y la calcitonina de salmones usada en conjunción con un adecuado consumo de calcio y vitamina D para el tratamiento de osteoporosis secundaria a disturbios hormonales, terapia con drogas, inmovilización, y otras causas. La terapia con calcitonina es iniciada cuando el tratamiento de la etiología subyacente no es viable.

Fluoruro y PTH

Los iones fluoruro se depositan en el esqueleto, en donde se incorporan a la matriz cristalina de la hidroxiapatita, estimulando el reclutamiento de los osteoblastos y su actividad, aumentando la tasa de formación ósea. (12) Este proceso determina la mayor cristalización de la fase mineral. El fluoruro sódico o la PTH intermitente en dosis bajas (actualmente en fase de estudios terapéuticos) son los únicos agentes que pueden estimular la proliferación y la función de los osteoblastos y aumentar la formación de hueso. (5) Cuando se utiliza fluoruro sódico para tratar la osteoporosis se produce un aumento continuo de la masa ósea de la columna vertebral. En algunas series, este aumento de masa ósea va acompañado de una reducción en la incidencia de fracturas vertebrales, pero el tratamiento puede dar lugar a un mayor riesgo de fracturas de la cadera, así como de otras fracturas no vertebrales, por lo que su uso como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica no es recomendable. (5,12) Incluso en series en las que se ha observado un efecto satisfactorio del fluoruro sódico, algunos pacientes no responden en absoluto. Otros enfermos presentan efectos secundarios como dolor de rodillas, pies y tobillos atribuidos a microfracturas; otros no toleran el fármaco debido a las náuseas. Existe una presentación oral de liberación prolongada que se tolera mejor y produce menos complicaciones gastrointestinales y reumatológicas. En cualquier caso, los suplementos de calcio con o sin vitamina D son necesarios para evitar los defectos en la mineralización del hueso que produce el fluoruro sódico cuando se administra solo. En dosis bajas, este último podría ser eficaz en cuanto a la reducción del riesgo de fracturas en personas con osteoporosis sin pérdida de calidad ósea. (5)

El tratamiento combinado con fluoruro sódico en dosis de 50 mg/d acompañado de al menos 1 g de suplemento de calcio al día parece incrementar la masa ósea, pero el hueso formado es anormal (mayor densidad trabecular y menor densidad cortical) y más frágil, por lo que no se recomienda el fluoruro. Parece que el fluoruro de liberación lenta es más beneficioso, pero se desconocen los efectos a largo plazo de este tipo de tratamiento. (1)

Un estudio controlado en pacientes con osteoporosis posmenopáusica encontró que el fluoruro 75 mg diarios con un suplemento de calcio incrementa la masa ósea trabecular de la espina pero no reduce la incidencia de fracturas vertebrales. Los pacientes a los cuales se les dio fluoruro de sodio también tuvieron una alta incidencia en fracturas no vertebrales. Una extensión y un reanálisis del estudio, sin embargo, mostró que el incremento gradual en la masa ósea observada en los pacientes que recibieron dosis bajas de fluoruro de sodio (menos de 40 mg diarios) se asociaron con el decremento en la incidencia de fracturas. Un estudio previo reportó un efecto beneficioso en la tasa de fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis primaria y al menos una fractura vertebral por aplastamiento. Un análisis provisional de un estudio subsiguiente, utilizando una formulación de liberación lenta de fluoruro de sodio 50 mg diarios ingerida intermitentemente con un suplemento regular de calcio, mostró un decremento de las fracturas vertebrales en 50% a los 2.5 años. A los 4 años el efecto beneficioso se mantuvo. El principal efecto que se observó fue la reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales; no se observó una reducción en la incidencia de fracturas recurrentes pero este estudio no encontró evidencia de un incremento en fracturas no vertebrales. Algunos consideran que una dosis baja de fluoruro puede ser beneficiosa en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, pero la ventana terapéutica es limitada, y calcio y vitamina D deben ser administrados concomitantemente para conocer la demanda de calcio o evitar la resorción en el hueso establecido. Un estudio posterior doble ciego falló en demostrar una reducción en la tasa de fracturas en mujeres con osteoporosis tratadas con fluoruro, y calcio y vitamina D comparado con mujeres las cuales recibieron sólo calcio y vitamina D. Esto ocurrió a pesar de un incremento significativo en la densidad de la masa ósea en los grupos tratados con fluoruro. Los regímenes de fluoruro consistieron en 50 mg de fluoruro de sodio diario, administrado con capa entérica, ó 150 – 200 mg diarios de monofluorofosfato de sodio. En contraste, un estudio posterior de cuatro años encontró un decremento en las tasa de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis tratada con monofluorofosfato de sodio 156 mg diarios junto con calcio, comparado con aquellos que solamente recibieron calcio. (9)

Existe abundante información sobre el uso de factores de crecimiento como estimulantes de la formación de hueso nuevo. Las dosis pequeñas, diarias e intermitentes de PTH (hormona paratiroidea humana) estimulan la formación ósea sin modificar la resorción ósea, ya que estimulan a los osteoclastos para que formen hueso nuevo. (1,12,13) El regulador principal de la actividad de las glándulas paratiroidea es el nivel plasmático de calcio, siendo la secreción de PTH inversamente proporcional a la concentración plasmática de calcio. El efecto global de la PTH es aumentar los niveles plasmáticos de calcio y disminuir los niveles plasmáticos de fosfato, actuando sobre tres órganos diana principalmente: riñón, hueso, e indirectamente, tracto gastrointestinal. Las acciones sobre estas tres dianas aumentan en último término el flujo de calcio al plasma y elevan su

concentración. En cambio, la PTH actúa sobre el riñón aumentando la eliminación del fosfato del plasma; esta acción sobrepasa los efectos sobre el hueso e intestino, que aumentan el paso de fosfato al plasma; por tanto, la concentración plasmática de fosfato disminuye. La principal acción de la PTH sobre el hueso es acelerar la eliminación del calcio. El efecto inicial de la PTH consiste en estimular la osteólisis osteolítica, que produce una transferencia de calcio del líquido del hueso canalicular al osteocito y su salida posterior por el lado opuesto de la célula al líquido intersticial. El líquido canalicular se rellena con nuevo calcio, probablemente a partir de la superficie del hueso parcialmente mineralizado. (2)

Un segundo y más lento efecto de la PTH es la estimulación de la resorción del hueso completamente mineralizado por el osteoclasto. En este proceso se liberan calcio y fosfato, que pasan finalmente al líquido extracelular; además, la matriz ósea orgánica es hidrolizada debido a la acción de la colagenasa y enzimas lisosómicas por la PTH. (2)

Los intensos efectos de la PTH sobre los osteoclastos *in vitro* no se observan en ausencia de osteoblastos. Por tanto, debe ser necesaria alguna acción de la PTH sobre los osteoblastos para inducir un factor local que estimule secundariamente a los osteoclastos. Los osteoblastos presentan receptores de PTH y, cuando son expuestos a la hormona, estas células cambian inmediatamente de forma. Más tarde, la PTH inhibe la síntesis de colágeno por los osteoblastos, probablemente a nivel de la trascripción. Se logra estimular la resorción ósea osteoclástica e inhibir la formación ósea osteoblástica gracias a las elevadas concentraciones de hormona resultantes de la estimulación de las glándulas paratiroides por la hipocalcemia. Por tanto, estas acciones de la PTH forman parte de su misión general de normalizar con rapidez los niveles plasmáticos de calcio. (2)

La PTH también posee acciones anabólicas sobre el hueso. En parte, los aumentos de formación ósea pueden reflejar un acoplamiento con la resorción estimulada. Sin embargo, la PTH aumenta el número y la actividad de los osteoblastos, al estimular la producción de factores de crecimiento locales. La administración intermitente de PTH en el hombre aumenta la masa ósea, aunque disminuye la de hueso cortical. (2)

Ya se describieron los efectos nocivos de la hormona paratiroidea sobre el esqueleto en sujetos con hiperparatiroidismo grave. Se ha demostrado un efecto anabólico de la administración intermitente de dicha hormona sobre el hueso trabecular. Por consecuencia, en varios laboratorios se han examinado los efectos de la hormona paratiroidea sobre la DMO en sujetos con osteoporosis. En estos estudios, el análogo sintético hPTH (1-34) incrementa el mineral óseo axil, aunque los efectos sobre el hueso cortical fueron desalentadores. La coadministración de hPTH (1-34) con estrógenos o andrógenos sintéticos condujo a incrementos notorios del mineral axil, sin pérdida del hueso cortical. Se ha mostrado que la PTH induce aumentos considerables de la DMO en pacientes con osteoporosis relacionada con glucocorticoides. Se encuentran en proceso estudios clínicos con testigos en fase III de PTH y los análogos de la misma. (4) Altas dosis de PTH pueden producir náuseas y cefaleas. (12)

La dosis que se ha presentado para su aprobación en Estados Unidos y Europa, es de 20 μg por día. (12)

El acetato de teriparatide es un aminoácido biológicamente activo de la hormona paratiroidea humana (PTH). (9,13) En un estudio realizado por Neer y colaboradores, el teriparatide redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 65-69% (dosis de 20 μg y 40μg, respectivamente), después de 18 meses de tratamiento. El riesgo de fracturas no vertebrales también diminuyó en un 35 a 40% (dosis de 20 μg y 40μg, respectivamente. Los efectos adversos son generalmente leves e incluyen: náuseas, cefaleas, mareo, y malestar en el sitio de inyección. Existe un riesgo de osteosarcoma que no ha sido demostrado en humanos, pero que debería ser tomado en cuenta al iniciar una terapia con este medicamento. El teriparatide fue aprobado recientemente por la FDA, para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres y hombres. La dosis recomendada es de 20μg administrados una vez al día, por vía subcutánea. (13)

Andrógenos

El tratamiento de restitución de testosterona aumenta la DMO en varones con hipogonadismo. Los andrógenos también mejoran la DMO en mujeres con osteoporosis, pero la terapéutica queda limitada por los efectos adversos virilizantes. El decanoato de nandrolona (50 mg mediante inyección cada tres semanas) aumenta la DMO periférica y axil, sin efectos adversos molestos en mujeres con osteoporosis. El progestágeno andrógeno, acetato de noretisterona actúa de manera sinérgica con los estrógenos para incrementar la DMO en mujeres con osteoporosis. Todavía no se dispone de datos adecuados acerca de fracturas para llegar a una conclusión acerca de la utilidad clínica de este método. (4)

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Existe un limitado número de estudios que sugieren que el uso de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede tener potencial en la reducción del riesgo de fracturas, al aumentar la formación ósea. Sin embargo, otros estudios no ha podido demostrar dicha aseveración. (18)

Combinación de terapias

La combinación de alendronato y terapia de reemplazo hormonal ha demostrado aumentar significativamente la DMO de la espina lumbar, así como disminuir los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo, en comparación con cada agente como monoterapia. Sin embargo, los datos no son claros para la DMO del fémur y el cuello. El alendronato se ha combinado también con el raloxifeno, en un estudio de 12 meses. Esta combinación aumentó significativamente la DMO lumbar, en comparación con la monoterapia con raloxifeno, sin embargo, no hay diferencia significativa en cuanto a la terapia con alendronato solamente. La DMO de fémur y cuello fue mayor con la combinación que con cada unos de los medicamentos por separado. Esta combinación

también redujo los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. No existen datos que demuestren una reducción en la tasa de fracturas. (13)

Tratamiento de la osteoporosis en varones

Actualmente, no existen guías terapéuticas para el manejo de la osteoporosis en varones. Aunque los datos son limitados, se deben recomendar los suplementos de calcio y vitamina D, especialmente en ancianos. (13)

El alendronato ha demostrado aumentar la DMO en varios estudios clínicos, sin embargo, solo un estudio ha demostrado efectos beneficiosos en la tasa de fracturas. La calcitonina intranasal y el teriparatide también aumenta la DMO, pero los efectos sobre el riesgo de fractura no se han estudiado en los varones. Actualmente, los únicos medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en varones, son el alendronato y el teriparatide. (13)

Tratamiento de osteoporosis inducida por corticosteroides

Se debe recomendar la administración de calcio y vitamina D en pacientes que estén iniciando una terapia con corticosteroides, aunque la eficacia no es consistente. También se recomienda la TRH en mujeres posmenopáusicas, los estrógenos en la premenopáusicas y la testosterona en los hombres que estén en tratamiento con corticosteroides. (19)

El fluoruro y la calcitonina son alternativas al risedronato y alendronato en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides. Las tiazidas podrían ser otra alternativa, sin embargo, no existen datos de los efectos de estos medicamentos en pacientes que reciben corticosteroides. (19)

Los bifosfonatos son superiores al calcio, vitamina D, calcitonina, fluoruro en pacientes con osteoporosis por corticosteroides. Se han realizado estudios con alendronato, risedronato, pamidronato. El risedronato, al igual que el alendronato, previene la pérdida de hueso y aumenta la BDM en algunos sitios, en pacientes que están recibiendo corticosteroides por tiempo prolongado. (13,19)

El risedronato 5 mg/d aumenta la DMO en el cuello del fémur, la espina lumbar y el trocanter, en pacientes que apenas están iniciando la terapia con corticosteroides (prevención) o que ya tienen un tiempo de estar tomándolos (tratamiento). A pesar de estos datos, no se pudo encontrar una diferencia significativa en la prevención de fracturas, a la dosis de 5 mg/d. El risedronato, en la osteoporosis inducida por corticosteroides, está indicado en varias poblaciones, a saber, mujeres posmenopáusicas que no tienen TRH, pacientes que reciben prednisona (>7.5 mg/d o su equivalente, por 6 meses) con fracturas osteoporóticas, prevención en hombres y mujeres premenopáusicas que inician una terapia a largo plazo con prednisona (>7.5 mg/d o su equivalente, por 6 meses). (19) Los datos que existen acerca del uso para la prevención y tratamiento son promisorios, sin embargo, no hay estudios comparativos del risedronato con otras terapias, incluyendo el alendronato. (19)

Síntesis

Los pacientes con osteoporosis con o sin fracturas por fragilidad (osteoporosis establecida), el tratamiento involucra terapia de soporte e intervenciones para prevenir la pérdida de hueso y reducir el riesgo de fracturas. (9)

La terapia de soporte en la fase aguda de una fractura incluye aliviar el dolor, fisioterapia y manejo ortopédico apropiado en fracturas de huesos largos; la cirugía es requerida para la mayoría de fracturas de cadera. (9)

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida, HRT incrementa la masa muscular y reduce la incidencia de fracturas, sin embargo, los datos existentes respecto a este último punto son inconsistentes. (9,15) La FDA indica la TRH como prevención y no como tratamiento de la osteoporosis. (15)

Alternativamente, los bifosfonatos como el alendronato o etidronato pueden ser utilizados. Ambas drogas han demostrado que incrementan la masa ósea y disminuyen la tasa de fracturas en osteoporosis establecida. Con raloxifeno se ha mostrado una mejoría en la masa ósea y en la tasa de fracturas. Las calcitoninas pueden tener un rol importante. Se ha sugerido que, en particular, los efectos analgésicos de las calcitoninas pueden ser ventajosos en pacientes con dolor agudo debido a fracturas por osteoporosis. Estudios utilizando calcitriol para el tratamiento de osteoporosis ha generado resultados conflictivos; si bien algunos han reportado un incremento en la densidad ósea espinal y una reducción en la tasa de nuevas fracturas vertebrales, otros no han encontrado un efecto significativo. (9)

Los suplementos de vitamina D han mostrado efectos beneficiosos en personas mayores, y se ha considerado que ellos pueden tener un rol particular en individuos débiles, los cuales tienen alto riesgo de deficiencia de vitamina D y resultar en un hiperparatiroidismo. (9)

La osteoporosis posmenopáusica también ha sido tratada con drogas que promueven la formación del hueso. El fluoruro estimula los osteoblastos e incrementa la densidad de la trabécula ósea y ha sido administrado con fluoruro de sodio o monofluorofosfato de sodio. Sin embargo, incrementos en la DMO con fluoruro no siempre resultan en decremento en la tasa de fracturas, e incluso se ha asociado con incremento en la fragilidad de huesos; por lo que el rol del fluoruro no está claro todavía. (9)

El dolor agudo de espalda debido a una fractura por aplastamiento vertebral se debe tratar con una ortosis (faja, corsé), analgésicos y, cuando exista contractura muscular importante, con calor y masaje. El tratamiento con calcitonina de salmón también tiene propiedades analgésicas. El dolor crónico de espalda se puede aliviar mediante una ortosis o, de manera más fisiológica, mediante ejercicios de hiperextensión para fortalecer los músculos paravertebrales. Sin embargo, la inmovilización debe ser mínima y se deben recomendar los ejercicios con apoyo en carga. (1)

En las fracturas graves y no controladas causadas por la osteoporosis se pueden administrar andrógenos durante un período de tiempo corto (<3 meses) en mujeres cuando fracasen las restantes medidas terapéuticas. El estanozonol y la nandrolona aumentan la densidad ósea en mujeres, pero su uso es limitado porque reducen la concentración sérica de las HDL, producen virilización y riesgo de hepatoxicidad. Los hombres con osteoporosis también deben ser evaluados para detectar una posible deficiencia de andrógenos; en este caso puede estar indicado el tratamiento sustitutivo. (1)

Los esteroides anabólicos han sido probados, pero tienen efectos adversos considerables. Otras drogas han sido investigadas para osteoporosis posmenopáusica incluyendo teriparatide, ipriflavona y mecasermin. (9)

Hay menos evidencia para guiar las decisiones en el manejo de osteoporosis en hombres que en mujeres posmenopáusicas. En hombres hipogonadales con osteoporosis, la terapia de reemplazo con testosterona puede ser utilizada. En hombres eugonadales, hay preocupación con respecto al potencial de efectos adversos de la terapia prolongada con testosterona exógena. Por lo tanto, en hombres con osteoporosis idiopática, los bifosfonatos pueden ser el tratamiento de elección. El calcio y los suplementos de vitamina D no afectan la tasa de pérdida mineral del hueso en hombres saludables con dietas adecuadas. Sin embargo, hay alguna evidencia de que, para las mujeres y hombres ancianos pueden ser beneficiosos los suplementos de vitamina D y calcio. Otras drogas que han reportado tener efectos favorables en DMO en hombres incluyen tiazidas y hormona paratiroidea. (9)

El siguiente cuadro hace un resumen de las terapias para la osteoporosis. (13)

Cuadro # 5. Opciones farmacológicas para la osteoporosis. (13)

Cuauro # 3. Opciones farmacologicas para la osteoporosis. (13)		
Droga	Dosis usual	
Alendronato	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica	
	• 10 mg al día	
	• 70 mg por semana	
	Prevención de la osteoporosis posmenopáusica	
	• 5 mg por día	
	• 35 mg por semana	
	Tratamiento de la osteoporosis en varones	
	• 10 mg por día	
	Se puede considerar 70 mg por semana	
	Tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides	
	• 5 mg al día para hombres y mujeres	
	• 10 mg por día para mujeres posmenopáusicas sin TRH	

Risedronato	Tratamiento de la osteoporosis posmeopáusica • 5 mg por día • 35 mg por semana Prevención de la osteoporosis posmenopáusica • 5 mg por día • Se puede considerar 35 mg por semana
	Tratamiento y prevención de la osteoporosis por glucocorticoides
	• 5 mg por día
Calcitonina	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
	• 1 spray (200 UI) nasal por día, alternando las fosas nasales
	• 100 UI por vía subcutánea o intramuscular de día
	de por medio
Raloxifeno	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
	• 60 mg por día
Teriparatide	Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
	• 20 μg por vía subcutánea por día
	Tratamiento de la osteoporosis en varones
	 20 μg por vía subcutánea por día

LITERATURA CONSULTADA

- 1. Beers M y Berkow R. <u>Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica.</u> 10 edición. Madrid, España: 5 and Co. Inc. Ediciones Harcourt S.A., 1999
- 2. Berne R., Levy M. Fisiología. 2ª edición. España: Harcourt Brace; 1998
- 3. <u>Drug Information in lay language: Advice for the patient. (USP DI).</u> Volumen II. 21thEdition. 2001 Massachusettes, USA. Rand Mc Nally.
- 4. Hardam J, Limbird L. Editores. <u>Goodman & Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.</u> 10 edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003.
- Isselbacher, K.J.; Braunwald, E.; Wilson, J.. 16: <u>Harrison: Principios de Medicina Interna.</u> Volumen II. 13^{ava} Edición. Madrid, España: Interamericana Mc Graw-Hill; 1994
- Lacy C, Armstrong L, Goldman M y Lance L. <u>Drug Information Handbook 2002-2003</u>. 10^a edición. Edición Internacional. American Pharmaceutical Association. Lexi Comp. USA 2002
- 7. Página en internet: Sociedad Española de Reumatología http://www.ser.es/pacientes/osteoporosis.html
- 8. <u>Physicians' Desk Reference (PDR).</u> 56th edition. New Jersey, U.S.A. Medical Economics Company, Inc; 2002
- 9. The Royal Pharmaceutical Society. <u>Martindale. The Extra Pharmacopoeia.</u> 1999. 32st Edition. Edited by Reynolds. London, England
- 10. Tierney, L.; McPhee S. y Papadakis, M. <u>Diagnóstico clínico y tratamiento.</u> 34^{ava} edición. México D.F., México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1999
- 11. Wyngaarden y Smith. <u>CECIL: Tratado de medicina interna</u>. Vol. II. 18^a. Edición. México: Interamericana McGraw-Hill. 1991.
- 12. Delmas P. Treatment of posmenopausal osteoporosis. Lancet. 2002; 359(9322): 2018-2026. IDIS No. 482092
- 13. Hisel T, Phillips B. Update on the treatment of osteoporosis. Formulary. 2003; 38(4): 223-243. IDIS Nº 497786
- 14. Messinger-Rapport B, Thacker, H. A practical guide to prevention and treatment of osteoporosis. Geriatrics. 2002;57(4): 16-27. IDIS Nº 479129

- 15. Humphries K, Gill S. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. Can Med Assoc J. 2003; 168(8): 1001-1010. IDIS N° 496816
- 16. Blau L, Hoehns J. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. Ann Pharmacotherapy. 2003; 37(4): 564-570. IDIS N° 497007
- 17. Crandall C. Parathyroid hormone for treatment of osteoporosis. Arch Intern Med. 2002; 162(20): 2297-2309. IDIS N° 489062
- 18. Cushenberry L, Rodriguez B. Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis. Ann Pharmacotherapy. 2002; 36(4): 671-678. IDIS Nº 478497
- Dougherty J. Risedronate for the prevention and treatment of corticosteroidinduced osteoporosis. Ann Pharmacotherapy. 2002; 36(3): 512-516. IDIS No 477352
- 20. Sickels J, Nip C. Risedronate for the prevention of fractures in postmenopausal osteoporosis. Ann Pharmacotherapy. 2002; 36(4): 664-670. IDIS N° 478496
- 21. Hodsman A, Hanley D, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. Can Med Assoc J. 2002; 166(11): 1426-1430. IDIS N° 482724
- 22. Million Women Study Colaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;419-27