

# BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 14:  
**REUMATOLOGÍA**

Tema 14.8.A:  
**OSTEOPOROSIS**

Dr. Carlos Fuentealba Pérez



## OSTEOPOROSIS

Dr. Carlos Fuentealba Pérez, FACP

Médico Internista – Reumatólogo, Hospital Clínico San Borja - Arriarán

Profesor Agregado de Medicina – U. de Chile

Presidente Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Ex - Presidente Sociedad Chilena de Reumatología

## INTRODUCCIÓN

Osteoporosis se define como pérdida de masa ósea, con alteración de la microarquitectura y conectividad ósea trabecular, y adelgazamiento del hueso cortical, que determina riesgo aumentado de fractura (fx). Habitualmente se diagnostica por medición de la densidad mineral ósea (DMO), que refleja el contenido de calcio óseo.

## EPIDEMIOLOGÍA

El peak de masa ósea se logra a fines de los 20 o a comienzo de los 30 años de edad; después la densidad ósea disminuye lentamente. Por lo tanto la incidencia de osteoporosis aumenta con la edad, siendo más frecuente en mayores de 60 años. Debido a que el peak de masa ósea es menor en mujeres que en hombres, las mujeres generalmente tienen menor densidad ósea en las siguientes etapas de la vida. En consecuencia las mujeres tienen mayor tasa de fx. Los sitios más frecuentes de fx por fragilidad son cadera, antebrazo distal, y vértebra.

El riesgo a lo largo de la vida de cualquier fx por fragilidad de la mujer blanca es 40%, y 13% para el hombre blanco. Por sitio, los riesgos de fx mujer vs. hombre son: fx cadera (FC) 18% vs. 6%, fx radio distal 16% vs. 3%, y fx vertebral (FV) 18% vs. 6%. La incidencia de FC en mujeres y hombres de 65 años de edad es aproximadamente 300 y 150 x 100.000 personas-año, respectivamente. Estas tasas a la edad de 85 años aumentan a aproximadamente 3.000 y 2.000 x 100.000, respectivamente. Los afro-americanos generalmente tienen mayor DMO y menor riesgo de fx que los blancos, hispánicos y asiáticos.

Osteoporosis produce una gran carga, para pacientes y sociedad. En USA los costos directos del tratamiento de las fx osteoporóticas se estiman entre U\$ 10-15 billones anuales. FC origina la mayor morbilidad y mortalidad de todas las fx. Mortalidad puede ocurrir por complicaciones asociadas, como embolia pulmonar o neumonía (1).

Sólo un tercio de los pacientes con FC recuperan su nivel funcional previo; del resto, un tercio requerirá atención de enfermería prolongada. La depresión y ansiedad

también aumentan después de la fx osteoporòtica. Debido al alto costo para los pacientes y la sociedad, la prevención de la FC es un importante objetivo en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

## PATOGENIA

En adultos la remodelación ósea ocurre continuamente, de tal manera que 5-10% del esqueleto está en estado de recambio. Las células a cargo del proceso de remodelación son los osteoclastos, que reabsorben hueso, y los osteoblastos que forman hueso nuevo. El ciclo de remodelación ósea comienza con el reclutamiento de osteoclastos. La resorción ósea mediada por osteoclastos libera a la circulación minerales y productos de degradación del colágeno. Vía señales de citoquinas derivadas de osteoclastos locales se origina reclutamiento de osteoblastos al sitio y crean matriz ósea nueva para llenar la cavidad creada por resorción de los osteoclastos. A continuación ocurre mineralización de la matriz ósea vía cristalización físico-química de la hidroxiapatita. Cada ciclo de recambio óseo dura aproximadamente 3 meses.

A través del proceso de remodelación ósea el esqueleto está en constante rejuvenecimiento. En forma acelerada el proceso de remodelación ósea permite la curación de las fracturas. Además, las grandes reservas minerales del esqueleto están continuamente disponibles para las necesidades sistémicas, especialmente durante periodos de aporte disminuido de calcio.

En edad avanzada la formación ósea es ligeramente inferior que la resorción en cada ciclo de remodelación ósea, probablemente debido a declinación gradual de la actividad osteoblàstica, originando pérdida ósea en cada ciclo, lo que determina declinación gradual de la masa ósea con la edad. Por lo tanto la pérdida ósea está en cierto grado ligada a la tasa de recambio óseo. Cualquier proceso que aumente la resorción ósea sin aumentar la formación ósea puede resultar en disminución de la masa ósea y aumento concomitante del riesgo de fractura.

La masa ósea se acumula durante las dos primeras décadas de vida, logra su cumbre al final de la tercera o comienzos de la cuarta década, se estabiliza durante las siguientes una o dos décadas, y luego declina lentamente. La declinación de la masa ósea relacionada con la edad ocurre a una tasa aproximada de 0,1 a 0,5% por año en ambos sexos. Sin embargo en mujeres la tasa de pérdida ósea se acelera durante la menopausia, especialmente antes y durante los primeros 6-7 años después de la cesación de las menstruaciones. Durante este periodo la masa ósea puede disminuir 4% por año, de manera tal que al final del periodo la mujer puede haber perdido un cuarto a un tercio del total de la masa esquelética. Subsecuentemente la pérdida ósea tiende a disminuir a una tasa similar a la del hombre senil.

## FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGIA

Los factores de riesgo más importantes de densidad ósea disminuida y fractura osteoporótica son edad avanzada, sexo femenino, postmenopausia, raza blanca o asiática, historia personal o familiar de fractura por fragilidad, y peso bajo. Estos factores de riesgo ayudan a identificar pacientes con riesgo aumentado de pérdida ósea y fractura, y ameritan profilaxis para ayudarles a mantener masa ósea, y se pueden beneficiar con medición densidad ósea para precisar riesgo. Otros factores que contribuyen a perder hueso son tabaquismo, abuso alcohol, dieta insuficiente en calcio, y sedentarismo.

Patologías asociadas con densidad ósea baja: síndrome de cushing, corticoterapia, tirotoxicosis, terapia reemplazo hormona tiroidea excesiva, hiperparatiroidismo primario, hipogonadismo, malabsorción intestinal, EPOC, falla renal o hepática, mieloma múltiple y otras neoplasias, hipopituitarismo, artritis reumatoide y otras conectivopatías, y trasplante órganos.

## ¿CÒMO SE PRESENTA LA OSTEOPOROSIS?

Frecuentemente es asintomática.

Puede presentarse por una fractura por trauma leve (caída desde altura no superior a la talla) en  $\geq 45$  años debe hacer sospechar osteoporosis. En otros casos puede presentarse por dolor de espalda, reducción estatura, deformidad columna, u osteopenia radiológica.

Aunque muchas fracturas dan sintomatología, las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas en hasta 2/3 pacientes.

## DIAGNÒSTICO

Aunque el análisis de los factores de riesgo ayuda a determinar cuáles pacientes tienen alto riesgo de osteoporosis y fractura, la medición de la densidad ósea es una herramienta esencial para determinar el riesgo. Actualmente hay varios métodos para medir densidad ósea: Absorciometría radiológica energía dual (DXA), tomografía computada cuantitativa (QCT), y ultrasonografía. DXA tiene la mayor precisión y es actualmente el método diagnóstico preferido, y debería usarse en el screening inicial y en el seguimiento.

Por DXA las mediciones de densidad ósea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) son convertidas a T scores y Z scores. T score es el número de desviaciones estándar (ds) DMO del paciente sobre o bajo el valor promedio de la DMO peak del adulto joven sano. Z score es el número de ds DMO del paciente sobre o bajo el valor promedio para la edad y sexo.

Definición Osteoporosis: **OMS en 1984 definió osteoporosis por medición DMO por DXA en columna y fémur proximal. Osteoporosis: T score igual o inferior a -2,5, Osteopenia: T score entre -1,0 y -2,5.**

T score es el mejor indicador de riesgo de fractura. Los sitios de medición DXA mas usados son fémur proximal y columna lumbar. Patología degenerativa de columna lumbar y escoliosis pueden aumentar falsamente la DMO.

Otros factores, además de la densidad ósea tiene rol importante en el riesgo de fractura, la calidad ósea: microarquitectura y resistencia a la fractura del hueso, que puede no concordar con la medición DMO por DXA.

En adultos mayores, factores adicionales que aumentan riesgo de fractura son: menor agudeza visual, función neuromuscular alterada, menor movilidad, déficit cognitivo, drogas sedantes, y residencia en hogar de ancianos.

National Osteoporosis Foundation en 2008 recomendó screening DXA en mujeres  $\geq 65$  años y hombres  $\geq 70$  años, en adultos  $\geq 50$  años con fractura por fragilidad, y en mujeres postmenopáusicas  $\leq 65$  años y hombres de 50-70 años con uno o más de los siguientes factores de riesgo de fractura por fragilidad: peso bajo, tabaquismo actual, historia personal o en familiares de primer grado de fractura con trauma leve (2).

Indicaciones de medición densidad ósea independientemente de la edad: fractura por trauma leve o moderado, osteopenia en radiografía, trasplante órganos, y corticoterapia prolongada. La medición también es útil en condiciones que pueden afectar adversamente la masa ósea (ej.: hiperparatiroidismo) y monitoreo terapia osteoporosis.

Efectuado el diagnóstico de osteoporosis u osteopenia debe efectuarse una evaluación para excluir causas de osteoporosis secundaria (aparte de la deficiencia de estrógenos). En mujer pre menopáusico y hombre con densidad ósea baja la investigación es imperativa. La evaluación debe explorar síntomas de enfermedades crónicas, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad intestinal, corticoterapia, ingesta de calcio y vitamina D, deficiencia estrogénica, actividad física, desórdenes alimentarios, tabaquismo, abuso alcohol. En hombres la osteoporosis se asocia frecuentemente a causas secundarias, las más frecuentes: alcoholismo, corticoterapia, e hipogonadismo; sin embargo la afección es idiopática en alrededor del 50% de los hombres con osteoporosis.

La solicitud de exámenes de laboratorio depende de lo que indique la evaluación clínica. Deben excluirse causas de osteoporosis secundaria (Tabla #1). Se sugieren: hemograma, vhs, calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas, creatinina, pruebas función hepática.

#### DETERMINACIÓN DEL RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA

Recientemente se han creado métodos que buscan determinar a nivel individual el riesgo absoluto de fractura. En varios estudios los datos de grandes cohortes de pacientes se han analizado para identificar factores de riesgo de fractura adicionalmente al riesgo por DMO disminuida. Los factores de riesgo identificados incluyen edad avanzada, antecedente fractura previa, uso de glucocorticoides, y tabaquismo. En los estudios a cada factor de riesgo se le asignó un peso relativo o

importancia, y la suma de todos los factores de riesgo en un paciente permite calcular el riesgo fractura futura absoluto. El mayor de tales proyectos fue la herramienta FRAX desarrollada por la OMS. FRAX está basado en un complejo análisis estadístico de los datos derivados de cohortes alrededor del mundo (3). Esto se ha transformado en un cuestionario fácil de usar en internet que incorpora varios factores de riesgo, además del T score cuello femoral, para calcular riesgo absoluto individual fractura en los próximos 10 años (4). Lo que no se ha estudiado es cómo debería usarse este riesgo de fractura para tomar decisiones acerca de tratamiento con drogas para osteoporosis

## TRATAMIENTO

### **Factores de riesgo modificables:**

- Modificar estilo de vida es el primer paso en la prevención o tratamiento de la osteoporosis: dejar de fumar, moderar consumo alcohol
- Ejercicio: actividad física atenúa la pérdida ósea, ayuda a mantener la fuerza fuerza muscular proximal y el balance necesarios para prevenir caídas
- Prevención de caídas, especialmente en ancianos.

### **Aspectos Nutricionales:**

- Ingesta cantidad adecuada de calcio y vitamina D. La cantidad diaria recomendada en la dieta de calcio elemental es 1.200 – 1.500 mg (dependiendo de la edad y condición pre o postmenopausia) y vitamina D 800 – 1.000 UI diario. La suplementación de calcio y vitamina D tiene efectos benéficos en la pérdida ósea postmenopáusica, aunque de menor magnitud que con terapias antireabsortivas o anabólicas.
- En el anciano la suplementación de vitamina D se asocia con disminución del riesgo de caídas de hasta 22%. El músculo esquelético tiene receptores de vitamina D, siendo necesaria la suficiencia de vitamina D para la óptima fuerza muscular.
- Calcio y vitamina D deben ser preferentemente de origen dietético. Sin embargo, a menos que los productos lácteos sean un componente mayor en la dieta, puede ser difícil lograr ingesta adecuada de calcio, por lo que es necesario suplementarlo. En ancianos, tratamiento con inhibidores bomba de protones o bloqueadores H<sub>2</sub>, y en anemia perniciosa, el citrato de calcio se absorbe mejor que carbonato de calcio.

### **Intervenciones Farmacológicas**

Las opciones terapéuticas para osteoporosis han aumentado notablemente en años recientes. Aunque muchos pacientes con osteoporosis pueden tratarse en la atención primaria, algunos pacientes se benefician con la evaluación por el especialista: hombres y mujeres jóvenes, pacientes que continúan fracturándose pese al tratamiento, y aquellos que requieren valoración para tratamientos intravenosos o con anabólicos.

Los tratamientos actualmente aprobados (tabla #2) son los bifosfonatos, calcitonina, raloxifeno, terapia reemplazo hormonal (previene resorción ósea), ranelato de estroncio, y péptidos de hormona paratiroidea (anabólicos).

En ausencia de estudios comparativos “head to head” con fracturas como puntos finales, la eficacia de estas drogas no puede compararse directamente. Algunas, aunque no todas, tienen eficacia probada anti fracturas vertebrales y no-vertebrales incluyendo fracturas de cadera, y esto es un importante factor que influencia la elección (5). Seguridad, tolerabilidad y costo son consideraciones importantes.

### ***Bifosfonatos***

Por su demostrada eficacia y seguridad los bifosfonatos deben considerarse para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Fijan hidroxapatita al esqueleto y disminuyen la actividad de los osteoclastos, enlenteciendo así la resorción ósea mientras continúa la formación de hueso nuevo.

Alendronato y risedronato en 2-3 años producen 6% aumento densidad ósea y 30-50% reducción riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales.

Ibandronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no el de las fracturas no-vertebrales. No obstante en un análisis post-hoc en el grupo con t-score  $-3,0$  basal logró reducción de la incidencia de fracturas no-vertebrales (6).

Los bifosfonatos intravenosos son preferidos por mujeres postmenopáusicas que desean la conveniencia de dosis menos frecuentes o aquellas con incapacidad para tomar bifosfonatos orales

Ácido Zoledrónico iv 5 mg anual ha reportado reducción riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales.

Alendronato, risedronato, ibandronato, y ácido zoledrónico están aprobados para tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Alendronato y risedronato están aprobados en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OPIG), y alendronato en osteoporosis del hombre.

Los bifosfonatos orales deben ingerirse en ayunas con un vaso de agua, en posición vertical, y mantenerse en ayunas por 30-60 minutos y sin acostarse. Bifosfonatos son generalmente bien tolerados, pero pueden asociarse a efectos adversos gastrointestinales, particularmente si no se adhiere a estas recomendaciones.

### ***Ranelato de Estroncio***

Ranelato de Estroncio ha sido aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Aunque se postula que aumenta la formación ósea mientras reduce la resorción ósea, su mecanismo de acción permanece no aclarado.

Reduce fracturas vertebrales y no-vertebrales (incluida cadera) en osteoporosis postmenopáusica. En los ensayos clínicos fue bien tolerado, con una baja tasa de eventos adversos gastrointestinales y riesgo aumentado de trombosis venosa (6). Es una opción terapéutica de primera línea, particularmente en quienes los bifosfonatos están contraindicados o son mal tolerados.

### ***Raloxifeno***

Raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no previene fracturas en otros sitios. Efectos adversos incluyen bochornos, calambres, y mayor riesgo relativo de tromboembolismo venoso. Raloxifeno también protege contra cáncer de mama. Puede considerarse una opción de segunda línea en mujeres postmenopáusicas jóvenes con osteoporosis vertebral.

### ***Péptidos Hormona Paratiroidea***

Teriparatide (hormona paratiroidea 1-34 recombinante) estimula la formación ósea por los osteoblastos. Aumenta significativamente la masa ósea en pacientes con osteoporosis y puede reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no-vertebrales en osteoporosis postmenopáusica. Por su costo mayor que el de las otras opciones se reserva para pacientes con osteoporosis severa con intolerancia o sin respuesta a otros tratamientos.

### ***Terapia Reemplazo Hormonal***

Debido a que el balance riesgo-beneficio de la terapia de reemplazo hormonal es generalmente desfavorable en mujeres postmenopáusicas de mayor edad, se considera como una opción terapéutica de segunda línea.

### ***Calcitonina***

Calcitonina tiene efectos menos potentes sobre DMO y fracturas que los bifosfonatos, raloxifeno, o estrógenos. Esta hormona, que es normalmente producida por las células parafoliculares de la tiroides sería un débil regulador de las concentraciones de calcio sérico y del recambio óseo. Existen formulaciones inyectables y como spray nasal, y está aprobada para tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Ha demostrado eficacia para prevención de fracturas vertebrales, pero no para prevenir fracturas no-vertebrales o de caderas. Es generalmente segura; ocasionalmente se han observado bochornos, cefaleas, anosmia, o irritación nasal con el spray nasal. Existe preocupación por la taquifilaxis, o efectividad disminuida a lo largo del tiempo, asociado a su uso.

### **Tabla #1. Exámenes de rutina para excluir osteoporosis secundaria**

- Hemograma y vhs
- Creatinina y pruebas función hepática
- Calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas

- Pruebas función tiroidea
- Electroforesis proteínas, cuantificación inmunoglobulinas, proteína bence-jones

**Tabla #2. Intervenciones Farmacológicas para Osteoporosis**

<b>Intervención</b>	<b>Dosis</b>	<b>Vía adm.</b>	<b>Indicación aprobada</b>
Alendronato	70 mg una vez a la semana	oral	osteoporosis postmenopáusica, OPIG, osteoporosis del hombre
Risedronato	35 mg una vez a la semana	oral	osteoporosis postmenopáusica, OPIG
Ibandronato	150 mg una vez al mes	oral	osteoporosis postmenopáusica
	3 mg cada 3 meses	intravenosa	osteoporosis postmenopausia
Ácido Zoledrónico	5 mg una vez al año	intravenosa	osteoporosis postmenopausia
Raloxifeno	60 mg diario	oral	osteoporosis postmenopáusica
Ranelato Estroncio	2 g diario	oral	osteoporosis postmenopáusica
Teriparatide	20 ug diario	subcutáneo	osteoporosis postmenopausia

#### BIBLIOGRAFÍA

1. E. Holt Osteoporosis. ACP Medicine [www.acpmedicine.com](http://www.acpmedicine.com)
2. National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. Washington (DC) NOF 2008. Available at: [http://www.nof.org/professionals/NOF\\_Clinicians\\_Guide.pdf](http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf)
3. J. Kanis, O. Johnell, A. Oden, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporosis Int. 2008; 19:385
4. World Health Organization. FRAX WHO fracture risk assessment tool. Sheffield (UK) WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield. 2008. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>
5. K. Poole, J. Compston Osteoporosis and its management. BMJ vol. 333 1251-56 16 December 2006
6. P. Sambrook, C. Cooper Osteoporosis. Lancet vol. 367 June 17, 2006

#### CASO CLÍNICO

*Mujer 68 años portadora de osteoporosis postmenopáusica acude a evaluación para terapia. No ha logrado tolerar terapia oral con alendronato, risedronato e ibandronato debido a agravación de pirosis. Tuvo fractura de cadera derecha hace 1 año. Densitometría Ósea reciente: t-score columna lumbar= -2,9 t-score cadera izquierda= -3,1 Está con suplementación calcio elemental 1.500 mg/día + vitamina D 800 ui/día*

**¿Cuál de los siguientes es el enfoque terapéutico más apropiado en esta paciente?:**

- a) Duplicar dosis de calcio**
- b) Duplicar dosis de vitamina D**
- c) Iniciar ranelato de estroncio**
- d) Iniciar Teriparatide**
- e) Iniciar calcitonina nasal**

**Respuesta correcta: d) Iniciar Teriparatide**

Fundamento: Teriparatide estimula la formación ósea por los osteoblastos. Aumenta significativamente la masa ósea en pacientes con osteoporosis y puede reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no-vertebrales en osteoporosis postmenopáusica. Se reserva para pacientes con osteoporosis severa con intolerancia o sin respuesta a otros tratamientos, como el caso presentado.

**Respuesta incorrecta: a) Duplicar dosis de calcio**

Fundamento: Las recomendaciones de ingesta de calcio dependen de la edad y sexo. En  $\geq 65$  años la recomendación es 1.500 mg diarios de calcio elemental, por lo que es improbable que duplicar la dosis que estaba recibiendo la paciente logre mejorar significativamente la masa ósea.

**Respuesta incorrecta: b) Duplicar dosis de vitamina D**

Fundamento: La suplementación de vitamina D debe ser 800 – 1.000 ui diarios, por lo que es improbable que duplicar la dosis que estaba recibiendo la paciente logre mejorar significativamente la masa ósea.

**Respuesta incorrecta: c) Iniciar ranelato de estroncio**

Fundamento: Ranelato de estroncio es una opción terapéutica en quienes los bifosfonatos están contraindicados o son mal tolerados. No obstante, la existencia de pirosis intensa hace poco aconsejable esta opción, considerando algunos reportes de eventos adversos gastrointestinales

**Respuesta incorrecta: e) Iniciar calcitonina nasal**

Fundamento: Calcitonina spray nasal disminuye la incidencia de fracturas vertebrales pero no reduce la incidencia de fracturas de caderas, por lo que no es una opción eficaz en esta paciente con fractura de cadera previa.