

## OSTEOPOROSIS

Síndrome caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que lleva a un aumento de la fragilidad ósea y consiguiente aumento del riesgo de fracturas.

### CRITERIOS DE OSTEOPOROSIS DE LA OMS

La Masa ósea se valora mediante la Densitometría Ósea.

**NORMAL:** no más de 1 desviación estándar por debajo de la media de las personas jóvenes.

**MASA ÓSEA BAJA u OSTEOPENIA:** Masa ósea entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de las mujeres jóvenes.

**OSTEOPOROSIS:** masa ósea inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media de las personas jóvenes (aprox 30% de las mujeres postmenopáusicas).

**OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA:** masa inferior a 2,5 D.E. por debajo de la media de las personas jóvenes en presencia de una o más fracturas con traumatismos mínimos.

En hombres iguales cifras producen un riesgo de fractura mucho menor.

Osteoporosis == Hueso con porosidad aumentada.

Epidemia a medida que envejece la población.

Disminución de la masa ósea por unidad de volumen, hueso de características normales.

Disminución por debajo de un teórico umbral de fractura. El hueso es incapaz de soportar el esfuerzo a que debe ser sometido, lo que produce fractura con traumatismos mínimos. Puede ser la gota que colma el vaso en viejos en una situación de equilibrio inestable.

Diferenciar de osteomalacia, en la que la masa ósea también está disminuida, pero el hueso es anormal, con exceso de osteoide sin mineralizar

La masa ósea aumenta normalmente hasta la década de los 30 (pico de masa ósea) y a partir de entonces desciende.

Los hombres siempre tienen más masa ósea que las mujeres.

En las mujeres además se produce una pérdida acelerada en el periodo postmenopáusico precoz (que Albright ya atribuyó al descenso de los estrógenos).

La osteoporosis es típica de mujeres blancas y delgadas.

Las mujeres pierden durante su vida un 50% del hueso trabecular (hueso axial, vértebras: el más activo metabólicamente) y un 30% del hueso cortical (hueso apendicular, húmero, cúbito), mientras que los hombres pierden un 30% del hueso trabecular y un 20% del cortical.

Osteoporosis == trastorno del balance formación/destrucción de hueso, de manera que destrucción>formación.

Un millón de URO activas simultáneamente en condiciones normales.

Turnover (o recambio óseo): aumentado (HPTP, postmenopausia) o disminuido (senil).

SE PIERDE MASA ÓSEA, pero fundamentalmente se pierde la ESTRUCTURA ARQUITECTÓNICA DEL HUESO

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Con los criterios densitométricos de Osteoporosis de la OMS la prevalencia en mujeres de EE UU (Rochester, Minnesota) de más de 50 años es del 15% cuando se mide la DMO en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera, muñeca) y del 30% cuando se mide en las tres localizaciones. En España las cifras son algo más elevadas, fundamentalmente debido a un mayor porcentaje de OP en la columna (que puede llegar en nuestro país hasta un 30%).

Se calcula que en España hay 2.000.000 de mujeres con OP densitométrica.

Si se valora la DMO en las tres localizaciones la prevalencia de OP en mujeres en EE UU es:

15% en la década de 50 a 59 años.

22% en la década de 60 a 69 años.

38% en la década de 70 a 79 años.

70% en las mujeres de más de 80 años.

Si hablamos de **fractura de cadera** el aumento exponencial de su incidencia comienza hacia los 50 años, se hace especialmente notable a partir de los 70, de manera que a partir de los 80 años anualmente se fracturan la cadera 3-4% de las mujeres. Este tipo de fracturas se deben en el 95% de los casos a una caída, que en la mitad de los casos se debe a razones ajenas al paciente (resbalón, tropezón) y en la otra mitad a su estado de salud (alteraciones de la vista, alteraciones del equilibrio, etc). En conjunto el riesgo de fractura de cadera en los países mediterráneos es inferior al de los países del norte de Europa o de EE UU. El riesgo de fractura de cadera en lo que le queda de vida a una mujer blanca se estima en EE UU en torno al 17% (casi 1 de cada 5 va a sufrir una fractura de cadera a lo largo de su vida). En Europa este riesgo parece menor, especialmente en el sur.

**La mortalidad por fractura de cadera se estima en torno al 20% en el primer año,** La mitad de la mortalidad se debe a complicaciones relacionadas con la fractura (embolia, neumonía) y la otra mitad debida a las enfermedades de base de la paciente.

En el caso de la **fractura vertebral** es más difícil establecer los datos con seguridad, dependiendo de que criterios se usan para hacer el diagnóstico. Se estima que la incidencia anual de fractura de vertebral en las mujeres de 65 años es del 1%, en las mujeres de 75 del 2% y en las de 85 del 3%. La prevalencia se sitúa en torno al 20-25% en las mujeres de más de 50 años (1 de cada 4-5 mujeres). El riesgo de fractura vertebral para una mujer blanca en EE UU es similar al de fractura de cadera.

Las enfermas con fractura vertebral tienen un exceso de mortalidad del 20% a los 5 años respecto a las no

osteoporóticas, más atribuible a enfermedades concomitantes que a la propia fractura. Se considera en este caso que la osteoporosis es un “marcador de mala salud”.

En conjunto el riesgo de que se fracture la cadera, una vértebra o el antebrazo una mujer blanca en EE UU es del 40%.

Las posibilidades de que aparezca una fractura osteoporótica aumentan en un 50-500% (dependiendo de la localización) cuando existe otra fractura osteoporótica previa.

## FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

### 1) FACTORES GENÉTICOS:

Algunos defectos del metabolismo del calcio.

Algunos defectos del metabolismo del colágeno.

Homocistinuria.

Ángulo inadecuado del fémur.

Antecedentes de fracturas osteoporóticas en familiares.

### 2) HÁBITOS:

Tabaco.

Alcoholismo.

Inactividad física/ inmovilidad/ ingravidez.

Delgadez/malnutrición.

Dieta pobre en calcio.

Pobre exposición solar.

### 3) ESTADO MENSTRUAL:

Pubertad retrasada.

Menopausia precoz.

Amenorrea prolongada (hiperprolactinemia, hipogonadismo; problemas más complejos son el s. de Turner o la anorexia nerviosa).

## 4) FÁRMACOS:

Glucocorticoides (equivalente a 7,5 mg/día o más de prednisona más de 6 meses).

Antiepilépticos (difenilhidantoína).

Terapia hormonal tiroidea o suprarrenal en exceso.

Anticoagulantes (heparina, dicumarínicos).

## 5) ENFERMEDADES ENDOCRINAS:

HPT primario.

Tirotoxicosis.

Cushing.

Addison (¿per se?).

Hipogonadismo.

## 6) ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS:

Mieloma múltiple.

Mastocitosis sistémica.

Linfoma/leucemia (enf de base, tratamiento).

Anemia perniciosa (¿).

## 7) ENFERMEDADES REUMÁTICAS:

Artritis reumatoide.

Espondilitis anquilosante.

## 8) ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES:

Mal absorción, celiaquia, Crohn, gastroplastia.

Enfermedades hepáticas crónicas (Cirrosis biliar primaria).

## OSTEOPOROSIS

PRIMARIAS (sólo osteoporosis):

Idiopáticas: Juvenil.

Adultos jóvenes.

Involutivas: Tipo I postmenopáusica.

Tipo II senil.

SECUNDARIAS (otras enfermedades que producen OP).

**Ante una enferma con riesgo de OP valorar dicho riesgo mediante la herramienta informática FRAX**

Características clínicas:

	TIPO I	TIPO II
<b>Edad</b>	50-70 años	más de 70
<b>Sexo M:H</b>	6:1	2:1
<b>Hueso afectado</b>	Trabecular	Trabecular y cortical
<b>Velocidad de pérdida de hueso</b>	Acelerada	No acelerada
<b>Lugar de fractura</b>	Vértebras y radio distal	Cadera Múltiples cuñas
<b>Causas</b>	Menopausia Pérdida estrógenos	Senilidad
<b>Tratamiento</b>	Vertebroplastia Médico	(Prótesis cadera) Quirúrgico

## FISIOPATOLOGIA

### TIPO I

Déficit de estrógenos → aumento citocinas resorptivas de hueso → pérdida de hueso → elevación  $Ca^{++}$  → descenso PTH → descenso calcitriol → descenso absorción de calcio con lo que se normaliza el Ca y la PTH

### TIPO II

Envejecimiento → disminución de la formación de hueso (“osteoblastos envejecidos”) en relación a la resorción → pérdida de hueso.

Sumado a:

Deficiencia de vitamina D (nutricional, poca insolación, menos capacidad de la piel del viejo para producir vitamina D) y de la actividad 1 alfa hidroxilasa renal → disminución de calcitriol → disminución de la absorción de calcio → disminución del calcio sérico → elevación de la PTH, con lo que se normaliza el calcio y el calcitriol.

## CLÍNICA DE LA OSTEOPOROSIS

- 1) Asintomática.
- 2) DOLOR DE ESPALDA agudo por aplastamiento vertebral -> desaparición del dolor -> nuevos aplastamientos -> dolor crónico -> cifosis y pérdida de talla, las últimas costillas contactan con la pelvis y el abdomen es prominente.
- 3) Fractura de fémur con traumas mínimos.
- 4) Fractura de Colles.

## DATOS DE LABORATORIO

Ca, P, PTH, calcitriol lo dicho. En principio dentro de RANGOS NORMALES: si hay datos anormales será una Osteoporosis secundaria o una osteomalacia.

Parámetros de remodelación ósea.

Osteoblásticos: Fosfatasa alcalina (fractura eleva):

Osteocalcina.

Propéptidos del colágeno I amino y carboxiterminal (PINP y PICP).

Osteoclasticos: FART (Fosfatasa ácida resistente a tartratos):

Hidroxiprolina.

Telopéptidos amino y carboxiterminal (NTX, CTX) .

Crosslaps del colágeno.

Piridinolina y desoxipiridinolina.

HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA (cuantifica la cantidad de hueso mineralizado por unidad de superficie o volumen y la actividad celular).

## RADIOLOGÍA

Vértebras: pérdida de trabéculas horizontales (se hacen más prominentes las verticales), nódulos de Schmorl, vértebras bicóncavas o en pez, acúñamientos anteriores (DD metástasis, en las que los acúñamientos pueden ser posteriores).

DENSITOMETRÍA ÓSEA (lo más sensible, ÚTIL en la fase asintomática, donde la radiología no es sensible).

Sirve para valorar la respuesta del hueso al tratamiento.

Hacer siempre DD de las causas secundarias: Mieloma, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, malabsorción.

Hacer DD de fracturas traumáticas (TAC, RMN).

Hacer DD de metástasis (TAC, RMN).

## PREVENCIÓN

Dieta adecuada (calorías, proteínas, calcio, fósforo, vitamina D).

Exposición solar adecuada.

Ejercicio físico contra la gravedad (jogging).

Evitar fármacos que inducen OP.

Tratar precozmente las enfermedades que inducen OP.

¿Cuándo empezar con fármacos en prevención?.

## TRATAMIENTO

Fase aguda (fractura):

Reposo en cama, lo más breve posible, para evitar desmineralización por inmovilidad.

Analgésicos para movilización lo antes posible.

Ejercicio físico contra la gravedad (jogging).

Estimulación física del hueso con ultrasonidos en estudio.

Fase crónica:

Medidas generales.

Ingestión adecuada de calcio 1,5 g /día.

Ingestión adecuada de vitamina D 800 UI/día.

Ejercicio físico.

No fumar (el uso de tabaco baja los niveles de estrógenos).

Medicamentos:

**Antirresortivos:**

Estrógenos.

Moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (Tamoxifeno –antiestrógeno en la mama, pero

proestrogénico en el endometrio, utilizado en el tratamiento del cáncer de mam-, Raloxifeno – antiestrógeno en la mama y en el endometrio, efectos vasculares positivos, en cambio produce sofocos y aumento del riesgo de trombosis venosa). Lasofoxifeno, eficacia en ensayo clínico, todavía no comercializado.

Tibolona.

Calcitonina.

Bisfosfonatos.

Anticuerpos anti RANKL (Denosumab, eficacia demostrada en ensayos clínicos; próxima comercialización).

Debido al fenómeno de acoplamiento entre la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos cuando damos un fármaco que para a los osteoclastos también disminuye la osteoformación, aunque el balance global es positivo para el hueso porque se frena más la actividad osteoclástica que la osteoblástica y se rellenan las unidades de remodelación activas. Las trabéculas óseas perdidas en cambio no se rehacen.

**Osteoformadores:** Flúor

PTH

**Efectos mixtos (Antirresortivo y osteoformador):** Estroncio

## ESTRÓGENOS

Después del Women's Health Initiative no se aconsejan para el tratamiento crónico de la osteoporosis, aunque sí son eficaces. Se debe a que aumentan el riesgo cardiovascular (ACVA, coronario y tromboembolismo venoso) y de cáncer de mama. Utilizar temporalmente en la postmenopausia precoz para tratar síntomas, después de discutir el tema con la enferma.

Si la mujer tiene útero asociar siempre progestágenos. Si no tiene útero se pueden usar estrógenos sólo, pero tampoco prolongadamente, porque aumentan el riesgo de ictus cerebrovascular.

Estrógenos: 0,625 mg/d estrógenos equinos conjugados = 0,02 mg etinilestradiol = 1 mg 17 beta estardiol micronizado = 50 mg estradiol en parche cada 3,5 días = 200 microg día de estradiol intranasal.

Estrógenos más progesterona E días 1-25, progesterona 12-25 (5-10 mg medroxiprogesterona o 200 mg de progesterona micronizada), E continua más P 1-12, E continua más P 14 días cada 3 meses, E continua más P dosis bajas diarias (2,5 medroxiprogesterona).

## **TIBOLONA**

Es un esteroide de síntesis que combina efectos estrogénicos, progestagénicos y androgénicos muy utilizado por los ginecólogos. Aumenta la masa ósea, pero no se ha demostrado que prevenga fracturas en ensayos clínicos con un gran número de pacientes. Baja los niveles de HDL colesterol, por lo que en teoría debe aumentar el riesgo cardiovascular (no cuantificado). Debida a la falta de información sobre este fármaco no se debe recomendar en el tratamiento de la OP

## **RALOXIFENO**

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, que tiene efectos estrogénicos en el hueso y probablemente en el árbol vascular, pero no en la mama ni en el endometrio. Aumenta la masa ósea y previene fracturas vertebrales (en la cadera no se ha estudio un grupo suficiente de enfermas). Sobre el hueso parece algo menos eficaz que los bisfosfonatos. Baja el colesterol total y el colesterol LDL, por lo que puede tener efectos cardiovasculares buenos (pendiente de demostrar, ensayo clínico en marcha). Aumenta el riesgo de tromboflebitis, como los estrógenos. No produce hiperplasia endometrial ni sangrado vaginal. Aumenta los sofocos al tener efecto antiestrogénico a nivel hipotalámico (puede ser un factor limitante en algunas enfermas). Parece reducir el riesgo de cáncer de mama.

## BISFOSFONATOS

En la actualidad se utilizan el Alendronato (10 mg/día oral o 70 mg en una única dosis semanal oral), el Risedronato (5 mg/día o 35 mg en dosis única semanal) y el ibandronato 150 mg en dosis única mensual. La administración iv anual de zoledronato también es eficaz, dado que este tipo de fármacos se concentran en el hueso, pero todavía no está autorizado su uso en Europa con este fin.

Aumentan la masa ósea. Previenen fracturas vertebrales y de cadera. Efecto selectivo sobre el hueso, no efectos sistémicos a diferencia de los estrógenos. Eficaces en periodos muy largos de tratamiento (hay experiencia hasta 10 años). Debido a que se acumulan en el hueso mantienen un efecto prolongado (hasta un año), a diferencia de los estrógenos que inmediatamente que se suspenden dejan de hacer efecto y aumenta rápidamente de nuevo la pérdida de hueso. Son útiles en prevención de la pérdida de hueso inducida por glucocorticoides.

Se absorben mal, por lo que deben tomarse en ayunas, evitando la ingesta de alimentos al menos en media hora. Se deben tomar con mucha agua para evitar la posibilidad de que provoque una irritación esofágica.

Efectos secundarios poco frecuentes de los bisfosfonatos: uveitis/escleritis, necrosis de la mandíbula (generalmente en pacientes complejos, con cáncer y tras intervenciones dentarias)

## CALCITONINA NASAL

Fármaco de segunda fila en la OP.

Actúa a través de sus receptores específicos frenando la actividad de los osteoclastos.

Previene fracturas vertebrales, pero no ha demostrado su eficacia en la cadera. La respuesta de la masa ósea ha sido un poco discordante en la columna (dependiendo de la dosis). Se dice que mejora el dolor al liberar endorfinas por lo que algunos autores lo aconsejan en la fase aguda de fractura (pero para quitar el dolor ya hay analgésicos).

### **ANTICUERPOS ANTI-RANKL**

El denosumab (anticuerpo monoclonal anti RANKL) ha demostrado su capacidad para aumentar la masa ósea en inyecciones cada 3-6 meses y disminuir la resorción ósea en estudios a 1 año, pero todavía se necesita demostrar que previene fracturas y que no tiene otros efectos secundarios antes de que se autorice su comercialización

### **FLÚOR**

Hoy por hoy no se aconseja su uso en la OP. Aumenta la masa ósea trabecular, pero disminuye la cortical y además la calidad del hueso no es buena, de hecho parece que genera un hueso más denso pero más frágil, con menos capacidad para tolerar golpes. Produce además osteomalacia a dosis altas.

### **PTH (HORMONA PARATIROIDEA)**

Se dispone con fines comerciales de la PTH 1-34 (Teriparatida) y la la hormona completa PTH 1-84.

En la OP se utiliza en inyección intermitente a dosis de 20-40 microg/día subcutánea durante un periodo máxima de 18 meses. Desde hace muchos años se sabía que la PTH inyectada intermitentemente tenía un efecto predominantemente anabólico sobre el hueso, a diferencia de lo que ocurre con la PTH crónicamente elevada del hiperparatiroidismo primario o secundario.

Aumenta la masa ósea de forma importante (más que los bisfosfonatos). Disminuye el riesgo de fracturas. Aumenta el hueso trabecular y cortical (a diferencia de lo que ocurre con la PTH crónicamente elevada que baja preferentemente el hueso cortical). Aceptablemente tolerada (una inyección diaria, con una pluma similar a la de la insulina). Es muy cara. Se reserva solo para casos de OP establecida que no responde a bisfosfonatos, raloxifeno o calcitonina).

No se debe asociar a bisfosfonatos ya que no se mejoran los resultados.

## ESTRONCIO

Se emplea ranelato de estroncio. Tiene efectos antirresortivos y además aumenta la actividad osteoblástica. Aumenta la masa ósea y previene fracturas. No hay todavía mucha experiencia con este fármaco ni a largo plazo. Debe tomarse en ayunas dejando 2 hs antes de ingerir los alimentos.

## OTROS PRODUCTOS

**Isoflavonas de la soja.** Los resultados tanto en OP como en prevención de sofocos o de cáncer son contradictorios. En principio no aportan nada. Son productos vegetales de la familia de los flavonoides con efecto estrogénico variable.

**Tiazidas.** Aumentan la reabsorción de calcio en el riñón y mejoran el balance de calcio.

## OTRAS MEDIDAS

**Vertebroplastia** (inyectar una sustancia del tipo del metacrilato en la vértebra aplastada para rehacer la arquitectura). Hay un cierto riesgo de que se fracturen posteriormente las vértebras adyacentes si la nueva estructura vertebral provoca tensiones sobre estas.

En ancianos:

**Evitar caídas:** no tomar sedantes, corregir debilidad muscular, evitar desnutrición, mejorar agudeza visual, mejorar iluminación, cuidado con las alfombras y en el baño.

Utilizar **protectores de cadera**, para disipar la fuerza del golpe en caso de caída.