

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

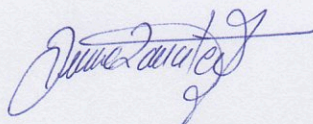
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

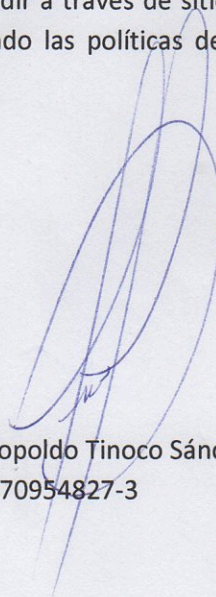
Yo, **JENNY LORENA ZÁRATE ORBE** C.I. **171390195-5** y **RAMIRO LEOPOLDO TINOCO SÁNCHEZ** C.I. **170954827-3** autores del trabajo de graduación intitulado: **“RIESGO DE FRACTURAS Y COMPARACIÓN DE MARCADORES ÓSEOS Y DENSITOMETRÍA EN MUJERES CON BAJA DENSIDAD ÓSEA TRATADAS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y ÁCIDO IBANDRÓNICO EN EL INSTITUTO GINECOMAST DESDE EL 2009 AL 2014”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**, en la Facultad de **Medicina**:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 30 de abril del 2014



Dra. Jenny Lorena Zárate Orbe.
C.I. 171390195-5



Dr. Ramiro Leopoldo Tinoco Sánchez.
C.I. 170954827-3

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**RIESGO DE FRACTURAS Y COMPARACION DE
MARCADORES ÓSEOS Y DENSITOMETRÍA EN MUJERES
CON BAJA DENSIDAD ÓSEA TRATADAS CON ÁCIDO
ZOLEDRÓNICO Y ÁCIDO IBANDRÓNICO EN EL INSTITUTO
GINECOMAST DESDE EL 2009 AL 2014**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**DRA. JENNY LORENA ZÁRATE ORBE
DR. RAMIRO LEOPOLDO TINOCO SÁNCHEZ**

**Director
DR. ANTONIO DOMÍNGUEZ V.**

Quito, 2014

Dedicatoria

A Dios por mantenerme dentro del buen juicio y la moral, a mis hijos que han sido y serán mi fuente de inspiración y a mis padres por su apoyo incondicional.

Dra. Jenny Zárate O.

Agradecimientos

Agradecemos de manera muy especial al Dr. Leopoldo Ascencio Tinoco M. por prestarnos sus instalaciones laborales para hacer efectivo este proyecto, por su tutoría y reflexiones trascendentales y a todo el personal que labora en su Institución; al Dr. Antonio Domínguez por su supervisión y consejería; y a todos los que directa o indirectamente se hicieron partícipes de este proyecto.

CONTENIDO

	PP
Resumen	1
Abstract	2
Capítulo I. Introducción	3
Capítulo II. Revisión Bibliográfica	16
2.1 Osteoporosis	
2.1.1 Definición	16
2.1.2 Epidemiología	18
2.1.3 Fisiopatología	22
2.1.3.1 Metabolismo bioquímico de la osteoporosis	27
2.1.3.2 Marcadores bioquímicos de remodelado óseo	28
2.1.3.3 Control del remodelamiento óseo	33
2.1.3.4 Marcadores de formación ósea	35
2.1.3.5 Marcadores de resorción ósea	38
2.1.3.6 Otros marcadores bioquímicos del remodelado óseo	40
2.1.3.7 Utilidad clínica de los biomarcadores en la osteoporosis	40
2.1.3.8 Control de la eficacia terapéutica con marcadores de recambio óseo	41
2.1.3.9 Predicción de la respuesta al tratamiento	42
2.1.3.10 Predicción del riesgo de fractura	42
2.1.3.11 Predicción de pérdida ósea	43
2.1.3.12 Limitaciones en el uso de marcadores de remodelado óseo	44
2.1.4 Etiología y Factores de riesgo de osteoporosis	46
2.1.5 Clínica de Osteoporosis	50
2.1.6 Diagnóstico	
2.1.6.1 Absorciometría dual de rayos-X	52
2.1.6.2 Técnicas adicionales de densitometría ósea	56
2.1.6.2.1 Medición por tomografía cuantitativa	56
2.1.6.2.2 Medición por ultrasonido	56
2.1.6.2.3 Radiografía por energía dual periférica (pDXA)	57
2.1.6.2.4 Radiografía	57
2.1.6.3 Selección de pacientes para densitometría ósea	57
2.1.6.4 Indicaciones para imagen vertebral	58
2.1.6.5 Evaluaciones de seguimiento	59
2.1.6.6. Análisis de laboratorio en osteoporosis	59
2.1.6.7 Uso del índice FRAX	60
2.1.7 Diagnóstico diferencial	62
2.1.8 Tratamiento de la osteoporosis	64
2.1.8.1 Pautas terapéuticas y recomendaciones para el tratamiento en osteoporosis	64
2.1.8.2 Tratamiento no farmacológico y prevención de osteoporosis	65
2.1.8.2.1 Calcio y Vitamina D	66
2.1.8.2.2 Ejercicio	68
2.1.8.2.3 Descontinuación de tabaquismo y tratamiento de alcoholismo	68

2.1.8.2.4 Otras medidas universales	68
2.1.8.3 Tratamiento farmacológico en Osteoporosis	69
2.1.8.3.1 Bifosfonatos	70
a. Alendronato	71
b. Ibandronato	72
c. Risedronato	72
d. Ácido Zoledrónico	73
2.1.8.3.1.1 Seguridad de los bifosfonatos	73
2.1.8.3.2 Moduladores selectivos del receptor estrogénico	74
2.1.8.3.3 Terapia hormonal/estrogénica	75
2.1.8.3.4 Calcitonina	76
2.1.8.3.5 Parathormona	77
2.1.8.3.6 Inhibidores del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) ..	78
2.1.8.3.7 Ranelato de estroncio	79
2.1.8.3.8 Nuevo enfoque de tratamiento	80
2.1.8.3.8.1 Retrovirus que codifica la expresión VEGF-A	80
2.1.8.4 Duración del tratamiento	81
2.1.8.5 Evaluación de costos	82
2.2 Elemento tipo Likert	82
Capítulo III. Planteamiento del problema	
3.1 Justificación	85
3.2 Problemas	86
3.3 Objetivos	
3.3.1 Objetivo General	88
3.3.2 Objetivos Específicos	88
3.4 Hipótesis	89
Capítulo IV. Metodología	
4.1 Muestra	90
4.1.1 Criterios de inclusión	91
4.1.2 Criterios de exclusión	91
4.2 Operacionalización de variables	91
4.3 Tipo de estudio	92
4.4 Procedimiento de recolección de información	92
4.5 Plan de análisis de datos	93
4.5.1 Análisis univariado	93
4.5.2 Análisis multivariado	93
4.6 Aspectos bioéticos	94
Capítulo V. Resultados	
5.1 Características de las pacientes	95
5.2 Análisis intragrupo de tasas de respuesta al tratamiento	98
5.2.1 Densitometría Mineral Ósea de columna lumbar	98
5.2.2 Densitometría Mineral Ósea de cuello de fémur	99
5.2.3 Densitometría Mineral Ósea de antebrazo	99
5.2.4 Marcadores de recambio óseo (β -crosslap y Osteocalcina).....	101

5.3 Análisis intergrupo de tasas de respuesta comparando el Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico	103
5.3.1 Cambios en la densitometría mineral ósea de columna, cuello de fémur y antebrazo	104
5.3.2 Cambios en los marcadores de recambio óseo	106
5.4 Riesgo de fracturas	108
5.5 Valoración de seguridad	108
5.6 Escala de satisfacción y mejoramiento de síntomas	109
5.7 Factores clínicos asociados a la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales	109
Capítulo VI. Discusión	111
Capítulo VII. Conclusiones	120
Capítulo VIII. Recomendaciones	122
Anexos	124
Bibliografía	129

LISTA DE TABLAS

	pp
Tabla 1. Enfermedades óseas metabólicas asociadas a Osteoporosis.....	17
Tabla 2. Causas de Osteoporosis Secundaria	18
Tabla 3. Prevalencia de fracturas vertebrales en países latinoamericanos (LAVOS)	20
Tabla 4. Marcadores de remodelado óseo	35
Tabla 5. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas	46
Tabla 6. Factores de riesgo incluidos en el modelo de evaluación de riesgos de fracturas FRAX®	62
Tabla 7. Diagnóstico Diferencial de Osteoporosis Primaria	63
Tabla 8. Pautas terapéuticas en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica	64
Tabla 9. Clasificación de fármacos utilizados en osteoporosis	69
Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de todas las pacientes.....	97
Tabla 11. Análisis de riesgo de fracturas y fracturas vertebrales.....	108
Tabla 12. Análisis de seguridad y mejoramiento de síntomas de las pacientes en cada grupo de tratamiento	109
Tabla 13. Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.....	110

LISTA DE FIGURAS

	pp
Figura 1. Tasa de fracturas y número de mujeres con fractura de acuerdo al valor en la DMO	21
Figura 2. Diagrama de mecanismos de menor síntesis y mayor resorción ósea por deficiencia estrogénica.....	25
Figura 3. Sistema RANK/RANKL/OPG	25
Figura 4. Cantidad de masa ósea relacionada con la edad.....	26
Figura 5. Unidad de remodelamiento óseo	29
Figura 6. Ciclo de remodelamiento óseo.....	29
Figura 7. Metabolismo de la Osteocalcina	37
Figura 8. Productos de entrecruzamiento del colágeno tipo I (Pir y D-Pir)	39
Figura 9. Riesgo relativo de fracturas evaluado por DMO y por marcadores bioquímicos específicos de resorción ósea.....	46
Figura 10. Fractura de vértebra dorsal por osteoporosis	52
Figura 11. Fractura de cuello de fémur derecho, secundaria a osteoporosis	52
Figura 12. Fractura de tercio distal de radio secundaria a osteoporosis.....	52
Figura 13. Densitometría de cadera (A) y columna lumbar (B) de paciente postmenopáusica	55
Figura 14. Estimación de costos anuales para diversos tipos de tratamiento para osteoporosis.....	82

Figura 15.	DMO de columna, fémur y antebrazo (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico	100
Figura 16.	DMO de columna, fémur y antebrazo (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico.....	101
Figura 17.	Comportamiento de los marcadores de recambio óseo (β -crosslap y Osteocalcina) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico	102
Figura 18.	Comportamiento de los marcadores de recambio óseo (β -crosslap y Osteocalcina) en pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico	103
Figura 19.	DMO de columna (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico.....	104
Figura 20.	DMO de cuello de fémur (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico.....	105
Figura 21.	B-crosslaps. Diferencia del promedio basal con el primer y segundo años de tratamiento con Acido Zoledrónico vs Acido Ibandrónico...	106
Figura 22.	Osteocalcina. Diferencia del promedio basal con el primer y segundo años de tratamiento con Acido Zoledrónico vs Acido Ibandrónico....	107

GLOSARIO

AACE	Asociación Americana de Endocrinología Clínica
BMP	Proteínas morfogenéticas
Dpir	Deoxipiridinolinas
EEFO	Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedades óseas
FAO	Fosfatasa alcalina ósea
FATR	Fosfatasa ácida tartrato resistente
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
f-SCM	Factor estimulante de colonias de macrófagos
ICAM	Moléculas de adhesión molecular-1
IGF I y II	Factor de crecimiento insulínico I y II
IL-1	Interleuquina -1
IRC	Insuficiencia renal crónica
LEC	Líquido extracelular
MCP-1	Proteína quimiotáctica monoactiva-1
MMP	Metaloproteasas de la matriz
NK-kB	Factor nuclear -kB
NO	Oxido nítrico
NOF	Fundación Nacional de Osteoporosis
OC	Osteocalcina
OPG	Osteoprotegerina
PDGF	Factores de crecimiento y diferenciación plaquetaria
PIPC	Propéptido C-terminal del protocógeno
Pir	Piridinolinas
PTH	Hormona Paratiroidea
RGD	Secuencia Arginina-Glicina-Aspártico
TGF- β	Factor de necrosis tumoral β
TRAP	Fosfatasa ácida tartrato resistente
URO	Unidades de remodelamiento óseo

RIESGO DE FRACTURAS Y COMPARACION DE MARCADORES ÓSEOS Y DENSITOMETRÍA EN MUJERES CON BAJA DENSIDAD ÓSEA TRATADAS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y ÁCIDO IBANDRÓNICO EN EL INSTITUTO GINECOMAST DESDE EL 2009 AL 2014

Autores: Dra. Jenny Zárate; Dr. Ramiro Tinoco

RESUMEN

La osteoporosis, cuya prevalencia es particularmente elevada en la población postmenopáusica, tiene como principal problema el riesgo de fracturas óseas, que se acentúa a partir de los 50 años.⁶⁴ Dado que las fracturas relacionadas con la pérdida de masa ósea resultan en la reducción de la calidad de vida, largas estancias en el hospital, alto costo y muerte, el objetivo principal de su tratamiento es la prevención de las fracturas. Los bifosfonatos han sido utilizados con este objetivo obteniendo satisfactorios resultados. El objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea, que han sido tratadas con Ácido Zoledrónico (AZ) en comparación con el Ácido Ibandrónico (AI). Además comparar los cambios en los marcadores de recambio óseo y la densitometría mineral ósea. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó a mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea, 66 bajo tratamiento con Ácido Zoledrónico y 60 en tratamiento con Ácido Ibandrónico, seguidas durante dos años. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales con el tratamiento de Ácido Zoledrónico comparado con el Ácido Ibandrónico después de

dos años de seguimiento (RR=1,016; IC95%: 0,98 – 1,05)(p=0,47). En el grupo de Ácido Zoledrónico hubo mejoría en la DMO de columna y disminución de Osteocalcina, mientras que en el grupo de tratamiento con Ácido Ibandrónico hubo mejoría en la DMO de fémur y antebrazo, todos sin diferencias significativas. Mayor frecuencia de efectos adversos se encontró en el grupo de Ácido Zoledrónico (p=0,01), y mayor satisfacción en el intervalo de tratamiento anual (p=0,0005). En conclusión, no hubo diferencias en el riesgo de fracturas con el Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico.

Palabras claves: osteoporosis postmenopáusica; Ácido Zoledrónico, Ácido Ibandrónico, riesgo de fracturas.

ABSTRACT

Osteoporosis, whose prevalence is particularly high in the postmenopausal population, its main problem the risk of bone fractures, which is accentuated after 50 years.⁶⁴ Since fractures related to bone loss resulting in reduced quality of life, long hospital stays, high cost and death, the main goal of treatment is to prevent fractures. Bisphosphonates have been used for this purpose with satisfactory results. The aim of this study was to determine the risk of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal patients with low bone mineral density, which have been treated with Zoledronic Acid (AZ) compared with Ibandronic Acid (AI). Also compare changes in bone turnover markers and bone mineral densitometry. A retrospective cohort study that included postmenopausal women with low bone mineral density, 66 treated with Zoledronic Acid and 60 with Ibandronic Acid treatment followed for two years was performed.

Results: There were no significant differences in the presence of vertebral and nonvertebral fractures with Zoledronic Acid treatment compared with Acid Ibandronic after two years of follow-up (RR=1.016 , 95% CI 0.98 to 1.05) (p=0.47). In the group of Zoledronic Acid was improved in spine BMD and decreased Osteocalcin, whereas in the treatment group Ibandronic acid was improved in BMD of femur and forearm, all without significant differences. Increased frequency of adverse effects were found in the group of Zoledronic Acid (p=0.01), and greater satisfaction in the range of annual treatment (p=0.0005). In conclusion, there was no difference in the risk of fractures with zoledronic acid compared with Ibandronic acid.

Keywords: postmenopausal osteoporosis; Zoledronic Acid, Ibandronic Acid, fracture risk.

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la fuerza ósea, por disminución de la masa y deterioro de la microarquitectura, con la consiguiente reducción en la resistencia ósea, incremento de fragilidad y aumento del riesgo de fracturas óseas.¹

La fractura osteoporótica (fractura por fragilidad) también tiene una trascendental importancia por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como aquella causada por un trauma que resulta de una fuerza o torsión que se ejerce sobre

el hueso, que sería insuficiente para fracturar un hueso normal, denominado trauma mínimo, por el ejemplo, el que ocurre al caer desde la posición de pie.³

La fuerza ósea representa el concepto que incluye la integridad de la densidad y calidad óseas.

La osteoporosis es reconocida como enfermedad específica desde épocas remotas, habiendo sido descrita ya por Hipócrates. Sin embargo, sólo en los últimos 50 años se le ha conferido especial importancia, despertando su estudio un particular interés por la elevada magnitud del problema a nivel poblacional; hoy se estima que es la enfermedad crónica más prevalente en todo el mundo, especialmente en mujeres mayores de 65 años.⁴

La osteoporosis presenta una amplia distribución mundial, con prevalencias variables en diferentes zonas, constituyendo un problema mayor de salud pública a nivel mundial; se calcula que afecta a más de 200 millones de personas y que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán.⁵

Durante las últimas décadas se ha observado un incremento epidémico de osteopenia y osteoporosis en pacientes posmenopáusicas, lo cual constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de fracturas en este grupo de pacientes, sobre todo en las etapas tardías de su vida produciendo una alta prevalencia de morbi-mortalidad. En las mujeres postmenopáusicas, la osteoporosis es en parte una consecuencia natural del envejecimiento.⁶ La mayoría de fracturas ocurren en pacientes quienes tienen osteopenia, y no en aquellas con osteoporosis, por consiguiente, es crucial la identificación temprana de una masa ósea disminuida para efectos de prevención.

A nivel de Latinoamérica, los datos indican una prevalencia entre el 22% y el 31% en mujeres mayores de 60 años.⁹ En nuestro país un estudio urbano de mayores de 85 años determinó que un 15 % a 30 % de mujeres postmenopáusicas tienen una DMO disminuida.¹⁰

Más importante aún que la osteoporosis postmenopáusica son las fracturas que la osteoporosis puede causar. Como se conoce hoy en día, las fracturas más frecuentes son las vertebrales, seguidas de cadera y muñeca.⁶ Está establecido que el incremento anual de la población mayor de 65 años es del 1%, la tasa de mortalidad consecutiva a la fractura de cadera es en promedio el 20% en el primer año de ocurrida; el 10% de las pacientes quedan dependientes luego de una fractura y el 19% requiere cuidados domiciliarios. Entre el 30 y el 50% pueden retomar sus actividades habituales.⁵ Se estima que el 30% de mujeres mayores de 50 años tendrá una fractura a lo largo de su vida y que casi la mitad (50%) de la población femenina padecerá una fractura vertebral antes de cumplir los 80 años de edad.⁵⁰

En Latinoamérica, la fractura más frecuente en pacientes con osteoporosis es la de localización vertebral con una prevalencia del 11,18%.^{11,40}

En nuestro país, un estudio reveló que en 1996 fueron intervenidas 800 pacientes por fracturas de cadera sospechosas de ser causadas por osteoporosis, con un costo total estimado de USD 1'760.000.¹⁷ Según datos oficiales del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador del 2006 (INEC 2006),¹⁸ la incidencia de fractura de fémur en sujetos mayores de 45 años fue de 82,7/100.000 mujeres, de 128.8/100.000 mujeres mayores de 55 años y de 208.5/100.000 en más de 65 años.¹⁹

Las fracturas debidas a la osteoporosis frecuentemente provocan una discapacidad significativa, elevados costos individuales, familiares y socioeconómicos e incremento de la morbilidad y mortalidad.²⁰

Diversos factores asociados a la enfermedad han sido estudiados para establecer su participación tanto en la frecuencia de la enfermedad como en su historia natural.

La fortaleza del hueso comprende tanto la calidad del hueso y la densidad ósea. La fortaleza del hueso está afectada por múltiples factores. Algunos factores como el estilo de vida pueden ser controlados o modificados a través de limitar el consumo de alcohol, dejar de fumar, compromiso con el mantenimiento del peso corporal y ejercicios de resistencia, cumplimiento con las recomendaciones de la ingesta de calcio y vitamina D (tanto con la dieta y como suplemento) así como la prevención de caídas. Estos factores son puntos claves en la educación de la paciente que ayudan a prevenir la pérdida de hueso y las consiguientes fracturas. Otros factores son no modificables o pueden ser difíciles de modificar tales como la herencia, montaje genético, género de la paciente y estados de las enfermedades o medicaciones que predisponen a un individuo a la osteopenia y posterior osteoporosis secundaria (problemas de malabsorción intestinal, enfermedades pulmonares y reumatológicas que requieren el uso crónico de medicación corticosteroide, o trastornos endócrinos que afectan a los procesos de mineralización ósea).

El tabaquismo es capaz de provocar disminución en la masa ósea, aumentar el riesgo de fractura, alterar la cicatrización de las fracturas óseas y la reacción a los injertos óseos. Por estas razones es considerado un factor de riesgo para osteoporosis en ambos sexos. Entre el consumo de cigarrillos y sus consecuencias óseas existe una relación

“dosis – tiempo – respuesta” de efectos acumulativos.²⁴ Sus manifestaciones clínicas suelen hacerse presentes después de la quinta a sexta década de vida con fracturas en cualquier sitio del esqueleto, siendo las más estudiadas las de columna y cadera. Las vías fisiopatogénicas que desencadena el tabaco cuando afecta al hueso son múltiples y complejas, en general, aditivas a otros hechos o factores, nosológicos o no.²⁵ Al inhalar el humo del cigarrillo, se liberan radicales libres en el organismo, estos tienen efectos negativos sobre el metabolismo de las células óseas, influyen en sus funciones e incrementan de manera considerable los procesos resorptivos.

También representan factores de riesgo para osteoporosis los estados de bajo peso corporal, máximo cuando producen descenso del índice de masa corporal (IMC: kg/m²) inferiores o iguales a 20. Los antecedentes de trastornos de conducta alimentaria también representan un riesgo potenciado pues suelen acompañarse por estados de hipoestrogenismo u otros trastornos hormonales, con disminución de la absorción de nutrientes que pueden afectar al hueso.⁵

La actividad física adecuada se correlaciona con menores complicaciones osteoporóticas. Si se realiza en los años de desarrollo y crecimiento, logra aumentar la masa ósea, permitiendo alcanzar un más alto pico de masa ósea; en el adulto joven ayuda a mantener la masa ósea. Las mujeres sedentarias, como estar sentadas por más de 9 horas diarias, tienen 43% mayor riesgo de fracturas de cadera que aquellas que están sentadas menos de 6 horas diarias.²⁶

La actividad física adecuada constituye un importante estímulo de sobrecarga para el músculo y tendones, que repercute en el hueso para el estímulo en la formación y remodelaje óseo; ayuda además a mantener un adecuado estado de coordinación neuromusculo-esquelética en el sujeto, disminuyendo el riesgo y gravedad de las caídas que predisponen a fracturas.

Los jóvenes que hacen actividad física tienen más elevadas DMO que los que no lo hacen, pero la pérdida de actividad física lleva a la disminución en la masa ósea.

Diversos estudios coinciden en que los atletas tienen 25% más elevada la DMO que las personas simplemente activas, y que estas últimas tienen 30% más elevadas DMO que las personas sedentarias. El incremento de la actividad física ejerce un efecto protector contra las fracturas de modo independiente de la DMO.²⁷

En cuanto al diagnóstico de osteoporosis continúa reconociendo en la medición de la densidad mineral ósea (DMO) su método unánimemente aceptado.

En general siguen aceptándose los criterios OMS de 1994 para la clasificación basada en la comparación de los valores de la DMO del paciente con la media de la población adulta joven normal del mismo sexo y raza –mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Considerándose en esta clasificación el *T-score*, o valor T, que es el número de desviaciones estándar que se encuentran por arriba o por debajo de la DMO media de la población normal joven del mismo sexo, estudiada con técnica DXA central.

Clasificación de Osteoporosis según Densidad Mineral Ósea, según el Comité de Expertos de la OMS (WHO Scientific Group, 2004)⁵

DIAGNOSTICO DMO (T-score):

Normal:	$T > -1,0$
Osteopenia (baja masa ósea):	$T < -1,0$ y $> -2,49$
Osteoporosis:	$T < -2,5$
Osteoporosis grave o establecida:	$T < -2,5$ + fractura por fragilidad

El método preferido de evaluación de la densidad ósea es la medida de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna y la cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), también conocida como densitometría ósea bifotónica, que puede usarse para evaluar la respuesta al tratamiento. La densidad mineral ósea (DMO) se refiere a los gramos de mineral por área y volumen de hueso, y su evaluación es relativamente fácil utilizando la medición DEXA (dual energy X-ray absorptiometry).

Sin embargo, es más difícil de determinar de forma exacta la calidad del hueso, la cual se refiere a la arquitectura, mineralización, frecuencia de recambio y acumulación de daño.

La interpretación de los resultados de la DMO se basa en la comparación de la DMO de una paciente con el valor medio para una población adulta joven. La "puntuación de la t" es el número de desviaciones estándar (DE) por encima o por debajo de la media de la DMO para adultos jóvenes normales.²² El Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la Osteoporosis definió la osteoporosis como "un nivel de DMO de la cadera de más de 2,5 DE por debajo de la DMO media para las mujeres jóvenes, blancas, adultas" (WHO 1994).²⁹

La osteoporosis puede detectarse mediante la medición de la DMO o diagnosticarse por la presencia de fracturas relacionadas con esta enfermedad. La presencia de fracturas osteoporóticas preexistentes es un factor de riesgo importante para las fracturas futuras. La prevención efectiva de las fracturas tendría una repercusión importante sobre la morbilidad y un impacto pequeño pero significativo sobre la mortalidad en estas mujeres.

Si bien la densidad ósea es uno de los factores más importantes para la predicción de riesgo, hay factores independientes adicionales para fracturas. Para contribuir con la toma de una decisión para iniciar una terapia farmacológica en pacientes con baja masa ósea, se puede evaluar el riesgo absoluto de fractura utilizando el Algoritmo de Riesgo de Fractura de la OMS (FRAX).³⁰ Para pacientes nunca tratados de 50 años en adelante, FRAX calcula la probabilidad en 10 años de una fractura de cadera u otra fractura osteoporótica mayor, basándose en los factores de riesgo clínicos identificados que incluyen:³⁰ edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes de fracturas, antecedentes de fracturas de cadera de los padres, ser fumador actual, antecedentes de tratamiento con glucocorticoides, artritis reumatoidea, osteoporosis secundaria, ingesta de 3 o más bebidas alcohólicas por día. Se utiliza en pacientes que no hayan recibido tratamiento para osteoporosis. La herramienta FRAX incorpora datos específicos del país, lo que permite hacer cálculos considerando las diferencias regionales. El resultado indica el porcentaje de riesgo de fractura de cadera en los 10 años siguientes.

Para aquellas pacientes que son consideradas para recibir un tratamiento para osteoporosis, la IOF recomienda una evaluación del estilo de vida del paciente, la dieta

y otros factores que puedan modificarse sin intervención farmacológica. Las recomendaciones para el tratamiento no farmacológico incluyen la ejercitación con carga moderada, limitación o exclusión del uso de tabaco y alcohol e ingesta diaria de al menos 1000mg de calcio y 800 UI de vitamina D a través de los alimentos y suplementos.³⁰ Según las recomendaciones de la IOF (International Osteoporosis Foundation) para mujeres postmenopáusicas la ingesta de calcio es de 1300 mg/día y Vitamina D 400UI/d de 51 a 65 años y 600UI/d en mayores de 65 años.⁴¹

La Sociedad Europea para la Evaluación Clínica y Económica de la Osteoporosis y la Osteoartritis (ESCEO) incorporó FRAX en sus pautas y recomienda tratamiento farmacológico para los siguientes:³⁰

- Que posean una fractura por fragilidad a cualquier edad
- Mayores de 65 años si existen factores de riesgo de fractura
- Menores de 65 años si se cumple cualquiera de los siguientes:
 - Antecedentes parentales de fractura de cadera y un puntaje T <-1,0
 - Utilización de glucocorticoides y un puntaje T <-2,0
 - Si se identifican causas secundarias de osteoporosis y el puntaje T es <-2,5

Actualmente, solo 4 de los países de la región (Argentina, Colombia, Ecuador y México) tienen un calculador FRAX en línea.¹⁶

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis pueden ser complejos, debido a la etiología multifactorial del trastorno. Se dispone de tratamientos con anabólicos dirigidos a aumentar la formación ósea, como la teriparatida (hormona paratiroide recombinante humana), que son muy costosos; sin embargo, la mayoría de fármacos para osteoporosis actualmente disponibles son agentes antiresortivos que disminuyen el recambio óseo. Los bifosfonatos son uno de ellos y se recomiendan como agentes de primera línea en las mujeres posmenopáusicas con DMO baja, y para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.^{5,22}

Los bifosfonatos son análogos estables de los pirofosfatos naturales. El mecanismo de acción de estos fármacos es inhibir la resorción ósea mediante sus efectos sobre la función de los osteoclastos.²²

Los bifosfonatos son extremadamente efectivos en suprimir la resorción del hueso. Existe preocupación de que la calidad del hueso pueda estar comprometida con su uso cuando están expuestos a una supresión exagerada del recambio óseo puede alterar la fortaleza del hueso, produciendo un hueso quebradizo, frágil, algunas veces llamado “hueso congelado”, donde poco sucede a nivel celular que pudiera ocurrir cuando se administra con regímenes contiguos o cuando se combinan varios agentes farmacológicos. La vacancia medicamentosa puede permitir un recambio óseo normal intermitentemente mientras se encuentra en la terapia, y los nuevos y menos frecuentes itinerarios de dosis pueden ayudar a reducir este inconveniente. El objetivo para la supresión del recambio es del 40% al 80%; este es un rango amplio porque algunos pacientes responden bien en el extremo más bajo y otros requieren tasas más altas de supresión para identificar cambios positivos en la DMO.

El Ácido Zoledrónico es el bifosfonato nitrogenado de tercera generación más potente de los actualmente comercializados. Su mecanismo de acción hace que se una con gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita del hueso, sobre todo en aquellas regiones de alto recambio óseo, reduciendo la velocidad de remodelado óseo. A su vez, es liberado durante la resorción ósea e internalizado por los osteoclastos, lo que interfiere en el metabolismo y función de dichas células, y favorecen su apoptosis. El Ácido Zoledrónico tiene una afinidad de fijación de hidroxiapatita superior a los otros bifosfonatos y es el inhibidor más potente de la farnesil-pirofosfato-sintasa, enzima crítica para la función de los osteoclastos y de la reabsorción ósea.³¹ El Ácido Zoledrónico es el primer fármaco que permite el tratamiento anual en pacientes postmenopáusicas afectas de osteoporosis o con un alto riesgo de fractura. La administración intravenosa de 5 mg de Ácido Zoledrónico una vez al año ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales en pacientes con osteoporosis postmenopáusica.³²

La reducción del 70% en las fracturas de columna y del 41% en las fracturas de cadera se mantuvo durante los tres años del estudio.³³ superior a las tasas del 40% al 50% demostradas previamente por los bifosfonatos orales en las fracturas de columna.

34,35,36

A su vez produce un aumento en la densidad mineral ósea y reducciones en los marcadores de recambio óseo como lo demuestra un estudio comparado con alendronato 70mg.³⁷

Datos relativos a la duración del efecto de dosis únicas de Ácido Zoledrónico sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo han sido publicados. En un ensayo clínico controlado, aleatorizado de 50 mujeres posmenopáusicas con osteopenia, los

marcadores permanecieron suprimidos por al menos el 40%, y la DMO fue de 4,1% y 5,3% mayor en la columna vertebral y la cadera, respectivamente, a los 5 años. Estos cambios en la DMO y marcadores se mantuvieron estables de 12 a 60 meses.³²

Estos cambios medidos en los marcadores séricos de recambio óseo y densitometría, hacen un hueso con una microarquitectura más equilibrada y firme que disminuya el riesgo de fracturas.

Siendo generalmente bien tolerada, su administración anual hace que sea una opción de tratamiento cómoda y eficaz, de tal manera que la adhesión del paciente al tratamiento no sea ningún problema, manteniendo a la vez la protección del hueso durante todo un año. En dos estudios comparativos directos en OPM, los datos de preferencia de las pacientes en ambos estudios revelaron que más del 70% de las pacientes prefería una sola infusión anual del Ácido Zoledrónico 5mg/100 ml en lugar de un comprimido semanal.^{38,39}

Por lo tanto constituye una opción terapéutica más atractiva en el manejo de la osteoporosis que un régimen diario, semanal o aún mensual de bifosfonatos orales, de tal manera que la adherencia del paciente al tratamiento es óptima.

Por otro lado, el Ácido Ibandrónico de administración intravenosa con dosis de 3mg/3ml cada 3 meses ha tenido aceptación por muchas pacientes, especialmente las que ya han recibido tratamiento vía oral con intervalos más frecuentes de administración. Como lo demuestra el estudio DIVA el ibandronato intravenoso tiene una mayor biodisponibilidad que la formulación oral (100% vs 0,6%). Tanto en el régimen intravenoso de 2mg bimensual como el de 3 mg trimestral tuvieron un significativo aumento en la DMO lumbar de 6,4% y 6,3% que la vía oral (4,8%).

Después de 60 meses de evaluación tuvieron un aumento de 3,0% en la DMO de cadera total. En relación a los marcadores óseos también se vio una reducción significativa de CTX en $\geq 50\%$ durante los 6 primeros meses y de sP1NP en un 57% con una meseta de al menos el 30% menos del valor basal que se mantuvo hasta los 60 meses.⁴² Además de que ha sido bien tolerado por la pacientes en un 94%.⁴²

Es sabido que la osteoporosis así como sus complicaciones resulta en altísimos costos económicos y sociales. Además, numerosos tratamientos intentan prevenir sus desgastantes complicaciones con un resultado generalmente subóptimo, con una disminución de la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y no alteran sustancialmente su curso progresivo e incapacitante.

Considerando lo anteriormente mencionado, la identificación precoz del desgaste óseo, la instauración de un temprano tratamiento y la educación del paciente, constituyen la base fundamental para evitar obtener una enfermedad con secuelas potencialmente incapacitantes y con un alto costo social y la elección del medicamento debe cumplir con las expectativas deseadas combinando eficacia, conveniencia, seguridad/tolerabilidad y adherencia. Bajo estas expectativas decidimos evaluar al Ácido Zoledrónicos vs el Ácido Ibandrónico.

CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 OSTEOPOROSIS

2.1.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más común (Tabla1). La Organización Mundial para la Salud (OMS) define a la osteoporosis como “una enfermedad sistémica esquelética caracterizada por una baja densidad del hueso y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consiguiente incremento en la fragilidad del hueso”.¹ En el 2001, el Panel de Consenso NIH (National Institutes of Health) la definió como “enfermedad esquelética, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fracturas”. Esta última definición es más completa, ya que introduce, además de la masa ósea, el concepto de resistencia ósea, que integra la cantidad y la calidad del hueso.² La consecuencia clínica más relevante de la osteoporosis son las fracturas, especialmente, de cadera, antebrazo y a nivel vertebral. La resistencia ósea refleja la integración de la densidad y la calidad ósea; la densidad se expresa en gramos de mineral por área o por volumen, se encuentra determinada por el pico de masa ósea alcanzado y por el balance entre ganancia y pérdida de hueso producida posteriormente. La calidad ósea se define por la arquitectura, velocidad de recambio, daño por fatiga y mineralización. La distorsión en la microarquitectura ósea determina que existen menos espículas óseas y que estas sean más delgadas que las normales. Además los pilares o trabéculas horizontales, no se unen a ninguna estructura y por tanto no brindan el debido soporte mecánico.

Un año más tarde, se establece una práctica clasificación basada en los valores de la densitometría ósea, definiéndose por la variable T-score (comparando el valor hallado con los valores medios de una población joven entre 20 y 40 años de sus mismas características en raza y sexo) los criterios de normalidad, osteopenia y osteoporosis.² La OMS define a la osteoporosis como una densidad ósea menor a 2.5 desviaciones estándar por debajo del promedio para mujeres jóvenes.

Tabla 1. Enfermedades óseas metabólicas asociadas a Osteoporosis

Enfermedades mediadas por osteoclastos:
❖ Osteoporosis (primaria y secundaria)
❖ Enfermedad de Paget
Enfermedades causadas por otras anomalías metabólicas
❖ Osteomalacia en adultos
❖ Osteomalacia en niños (raquitismo)
❖ Hiperparatiroidismo
❖ Osteogénesis imperfecta
❖ Osteosclerosis
❖ Enfermedad ósea metastásica
❖ Otras condiciones raras

Favys MJ, ED. Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. 2003⁴³

La Osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria, donde osteoporosis primaria se refiere básicamente a mujeres con menopausia natural con niveles bajos de hormonas sexuales. La osteoporosis secundaria incluye a una gran cantidad de trastornos y condiciones que conllevan a la pérdida de masa ósea, siendo la osteoporosis inducida por uso de glucocorticoides una de las más comunes (Tabla 2). Debido a que las fracturas son el resultado clínico más relevante de la osteoporosis, esta enfermedad representa una carga socioeconómica muy importante para la sociedad.

Tabla 2. Causas de Osteoporosis Secundaria

Trastornos genéticos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Hiperparatiroidismo ❖ Hipogonadismo 	Trastornos endócrinos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Síndrome de Cushing ❖ Hipertiroidismo
Enfermedades de tejido conectivo <ul style="list-style-type: none"> ❖ Síndrome de Ehlers Danlos 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Osteogénesis imperfecta ❖ Síndrome de Marfan ❖ Malabsorción ❖ Gastrectomía
Enfermedades gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> ❖ Nutrición parenteral total ❖ Enfermedad hepatobiliar ❖ Insuficiencia cardíaca congestiva ❖ Alcoholismo crónico ❖ Discrasias de células plasmáticas ❖ Leucemias y linfomas ❖ Glucocorticoides ❖ Anticonvulsivantes 	Trastornos sistémicos crónicos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Insuficiencia renal Terminal
	Trastornos hematológicos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Mastocitosis sistémica
	Uso de medicamentos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Heparina

Fuente: NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001.

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

La osteoporosis presenta una amplia distribución mundial, con prevalencias variables en diferentes zonas. Constituye un problema mayor de salud pública a nivel mundial; se calcula que afecta a más de 200 millones de personas y que del 30 al 50% de las mujeres posmenopáusicas la padecerán.⁵

La Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF, por sus siglas en inglés) estima que más de 10 millones de estadounidenses actualmente tienen osteoporosis, y otro 33,6 millones tienen osteopenia de la cadera.⁷ En relación a las estadísticas de osteoporosis postmenopáusica, en Estados Unidos se estima que alrededor de 23% de las mujeres postmenopáusicas tienen osteoporosis a nivel de fémur proximal. En España se estimó el 35%. A nivel de Latinoamérica, los datos indican que en Chile, la prevalencia se ha estimado en alrededor del 22%.⁸ en Venezuela 30%, en Argentina 31%, en Perú

indican una tasa de prevalencia de osteoporosis del 7% de mujeres entre 40 y 60 años y del 30% de mujeres mayores de 60 años.⁹

En nuestro país un estudio urbano de mayores de 85 años determinó que un 15 % a 30 % de mujeres postmenopáusicas tienen una DMO disminuida.¹⁰

Las fracturas son la causa más importante de la osteoporosis postmenopáusica. El indicador clínico de la calidad ósea son los antecedentes de una paciente de una fractura por fragilidad.

En Latinoamérica, la fractura más frecuente en pacientes con osteoporosis es la de localización vertebral, (IC95%= 9,23-13,4) como lo indica el estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*).^{11,40} Estos resultados son similares a los estudios realizados en Pekín (China), en algunas regiones de Europa y un poco menores que los encontrados en EE. UU. En el estudio LAVOS se evaluaron 1.922 mujeres de 50 años o más, provenientes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico.

La prevalencia fue similar en los cinco países y aumenta exponencialmente con la edad desde 6.9% (95% CI 4.6–9.1) en mujeres de 50–59 años a 27.8% (95% CI 23.1–32.4) en aquéllas con 80 años o más ($p < 0.001$).⁴⁰ (Tabla 3). En América Latina y Asia se producen una de cada cuatro fracturas de cadera de las ocurridas en el mundo. El número aumentaría a una de cada dos fracturas en el año 2050 con un costo anual de aproximadamente U\$S 13.000.000.000.⁵

Tabla 3. Prevalencia de fracturas vertebrales en países latinoamericanos (LAVOS)⁴⁰

Edad	LAVOS	LAVOS Argentina	LAVOS Brasil	LAVOS Colombia	LAVOS México	LAVOS Puerto Rico	LAVOS Venezuela
50-59	(6,9)	10,4	6,7	3,6	7,7	5,3	14,73
60-69	(10,2)	13,7	7,6	7,9	13,8	8,2	11,71
70-79	(18,0)	16,8	17,7	22,0	18,0	16,8	17,14
≥ 80	(27,8)	24,4	25,0	-	38,1	21,5	14,28

Total: 11,7% n= 1902 mujeres edad promedio= 68,4

En Cuba en el año 2007 ocurrieron 9370 fracturas de cadera en personas mayores de 60 años, afectando al sexo femenino en 68,9%, con una relación 2,2:1 mujer/hombre. (Navarro, 2009). En México, en mujeres mayores de 50 años, la prevalencia de fracturas vertebrales es del 19,5% (Clark, 2009). En Colombia la prevalencia de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 50 años es del 17,8% (Clark, 2009). En Uruguay, en 1993 la tasa de incidencia global de fracturas de cadera fue de 53,2/100.000 habitantes y en 1999 fue de 67/100.000 habitantes.⁵

En Perú se calcula que el 12-16% de las mujeres peruanas mayores de 50 años sufrirá una fractura de cadera al año.¹² Un estudio realizado en Lima, Perú, en el año 2000 determinó una tasa de mortalidad anual del 23,2% después de una fractura de cadera.¹³ En 2002, un estudio basado en la comunidad peruana reveló una tasa de incidencia de fractura de cadera de 444 cada 100.000 mujeres.^{14,15} El costo hospitalario directo que implica el tratamiento de una fractura de cadera se calcula en USD 800. La hospitalización promedio por paciente con fractura de cadera es de tres semanas.

En Venezuela la información epidemiológica es mínima. Un estudio, realizado en 2003, demostró que solo el 10% de la población mayor de 70 años tenía una densidad ósea normal. Otros en el 2002 anunciaron una tasa de incidencia anual de fracturas de cadera de 381 cada 100.000 mujeres, de 80 años, en Venezuela.¹⁶

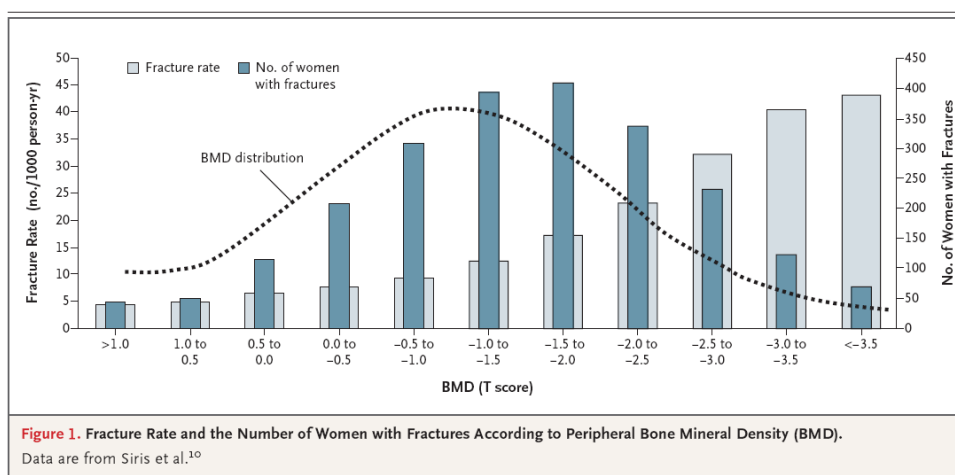


Figura 1. Tasa de fracturas y número de mujeres con fractura de acuerdo al valor en la DMO. Fuente: Sundeep Khosla, Joseph Melton III. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007.

Un año después de una fractura de cadera, el 40% de los pacientes no puede caminar sin asistencia y un 80% no es completamente apto para realizar actividades fundamentales de la vida cotidiana.²¹

La morbilidad relacionada con la osteoporosis está asociada con consecuencias médicas y sociales significativas.²² La fuente principal de morbilidad y mortalidad por osteoporosis se atribuye a las fracturas de cadera. Las fracturas de cadera no sólo se asocian con un mayor riesgo de mortalidad, sino que afectan al funcionamiento a largo plazo y la independencia. El 50% de las mujeres con fractura de cadera no recuperan su estado funcional previo y dependen de otras personas para realizar las actividades de la vida diaria.²² La mortalidad asociada con las fracturas de cadera en las mujeres

mayores puede ser tan alta como 20% en el primer año.²³ Esta mortalidad excesiva no puede atribuirse directamente a la fractura de cadera sino también a las enfermedades concomitantes.

Un estudio informó que el 18% de las mujeres murió en el primer año siguiente a una fractura de cadera.²⁰ En otro estudio (Couley, 2000), el riesgo de mortalidad aumentó aproximadamente 6 veces en mujeres entre las edades de 55 a 81 años que habían tenido dicha fractura.²³

Debido a que las fracturas son el resultado clínico más relevante de la osteoporosis, esta enfermedad representa una carga socioeconómica muy importante para la sociedad. Un estimado de los costos directos e indirectos de fractura de cadera a nivel mundial en 1997 fue de \$131.5 mil millones de dólares. Datos más recientes reportan costos anuales combinados de todas las fracturas entre \$15 y \$20 mil millones en Estados Unidos.⁹⁰ Por otro lado, las fracturas también repercuten de forma importante en la calidad de vida de los pacientes, ya que se asocian a dificultad en las actividades diarias, ansiedad y depresión.⁴⁴ Solamente la tercera parte de los pacientes con fracturas vuelven a recuperar su estilo de vida previo a la fractura y otra tercera parte se vuelve totalmente dependiente o requiere de cuidados asistenciales permanentes.⁴⁴

2.1.3 FISIOPATOLOGÍA

Como toda enfermedad sistémica, la fisiopatología de la osteoporosis es compleja e involucra varios mecanismos que interactúan entre sí. La masa ósea en el adulto es el resultado de la masa ósea lograda en el período intrauterino, en la niñez y en la

pubertad, al igual que de la pérdida subsiguiente de hueso con la edad.⁴⁵ Es claro que existe una relación entre los niveles bajos de estrógeno en la menopausia con una disminución en la masa ósea.

En el tejido óseo existe un recambio constante donde el hueso se va reemplazando por tejido nuevo. Este proceso ocurre cuando se activa un sitio anatómico específico del tejido óseo y los osteoclastos empiezan a resorber hueso formando lagunas. Después de esta fase, llegan osteoblastos que llenan esta cavidad con hueso nuevo.⁴⁶ Cuando hay deficiencia estrogénica, como durante la menopausia, se aumenta la frecuencia de este recambio óseo (frecuencia de activación) lo que conlleva a una mayor área de resorción en el hueso y aumento en la porosidad cortical. Esto es secundario a un incremento en la producción de células estromales de la médula ósea y aumento de osteoblastos que producen el ligando del receptor activador del factor nuclear κ B (RANKL) el cual se une al RANK que se encuentra en la superficie celular del osteoclasto. Esta unión inicia la proliferación de precursores osteoclásticos y su diferenciación en osteoclastos maduros, además hay un aumento en la vida media de los mismos por una disminución en su apoptosis.⁴⁸ Para compensar, se da un aumento en la formación de hueso por parte de los osteoblastos, pero esto no es suficiente para contrarrestar del todo la resorción.⁴⁶ Por lo tanto, a nivel celular, la pérdida ósea se da por un desbalance entre la actividad de osteoclastos y osteoblastos. El aumento en la formación de osteoclastos es el resultado de una mayor síntesis de ciertas citoquinas como la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (FNT), que son regulados negativamente por el estrógeno.⁴⁷ (Figura 2)

Además, se ha visto que el estrógeno acelera la apoptosis de los osteoclastos, por lo que al haber deficiencia de estrógeno, aumenta el número de osteoclastos que van a resorber hueso (Figura 2).

Recientemente se han estudiado las citoquinas y los receptores involucrados en la regulación de la función de los osteoclastos. Los osteoclastos tienen el receptor activador del factor nuclear kB (RANK), donde se une su ligando, RANKL, y promueve la diferenciación de los osteoclastos, así como prolonga su vida media.⁴⁸ Cuando los niveles de estrógeno disminuyen, hay un aumento en la secreción de FNT por parte de los linfocitos T. El FNT aumenta la producción de RANKL, lo que aumenta la osteoclastogénesis.⁴⁸ Por otro lado, existe la osteoprotegerina, que es secretada por osteoblastos y células estromales y se encuentra en el microambiente óseo. La osteoprotegerina bloquea la interacción entre RANKL y RANK y así regula el recambio óseo. Se cree que el estrógeno tiene parte de su efecto anti-resorción al estimular la expresión de osteoprotegerina en los osteoblastos.⁴⁶ (Figura 3)

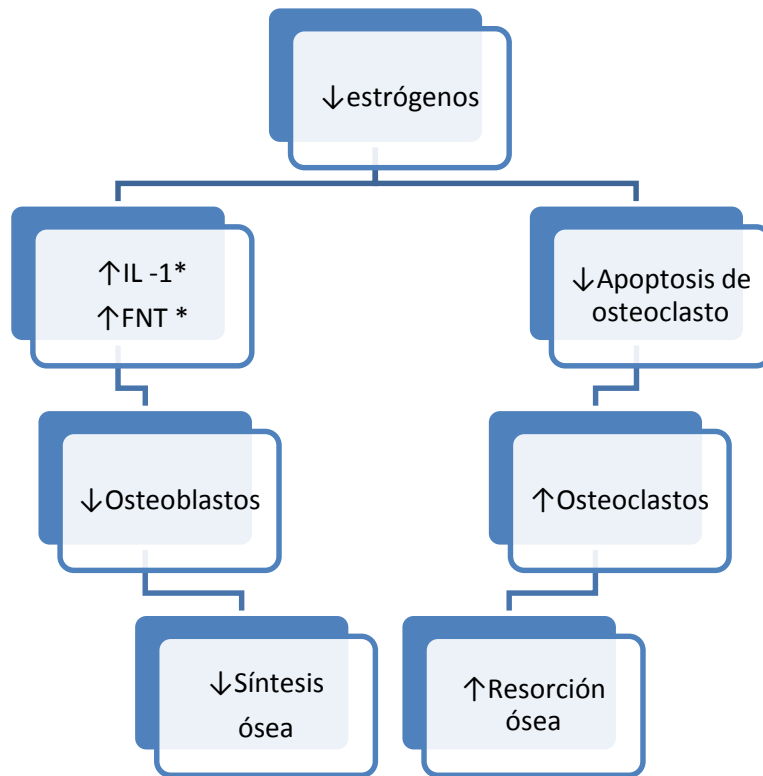


Figura 2. Diagrama de mecanismos de menor síntesis y mayor resorción ósea por deficiencia estrogénica. *IL-1= interleucina -1; ** FNT= Factor de necrosis tumoral

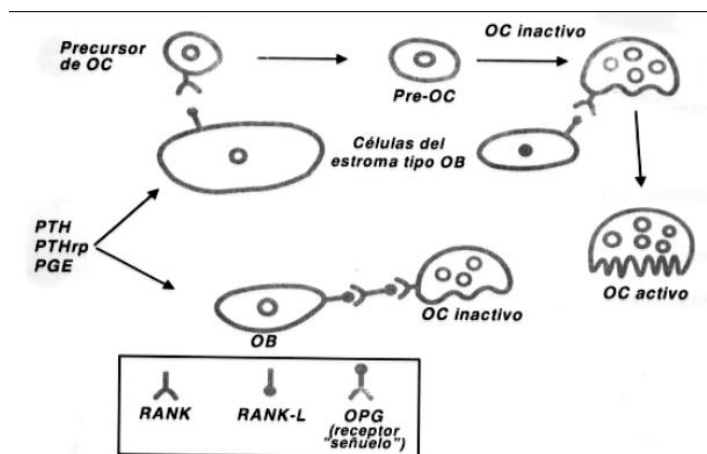


Figura 3. Sistema RANK/RANKL/OPG

Fuente: Yasuda H, et. al.⁴⁹

Desde el nacimiento y hasta alrededor de la tercera década, cada vez que se activan las unidades de remodelamiento óseo (URO) el balance óseo es positivo, de manera que la masa ósea resultante al finalizar el proceso es mayor que al inicio. Por ello, con la edad se va incrementando progresivamente la densidad mineral ósea hasta alcanzar el pico de masa ósea, es decir, la mayor cantidad de hueso /cm². Ésta permanece estable hasta la década de los 40, en la que el balance comienza progresivamente a hacerse negativo de forma cada vez más acentuada. En el caso de la mujer la pérdida de masa ósea se acelera significativamente con la menopausia.⁵⁰ (Figura 4)

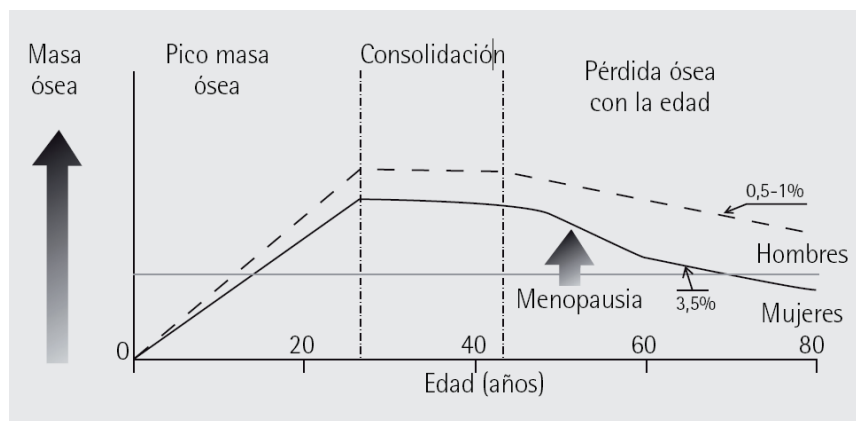


Figura 4. Cantidad de masa ósea relacionada con la edad.

A partir de los 40 años va a producirse una pérdida progresiva de hueso, con una fase lenta en ambos sexos (0,4 – 1% anual) y una fase acelerada en las mujeres en los primeros años de menopausia (3,5% anual). La pérdida de masa ósea durante la vida va a ser aproximadamente del 20-30% en varones y del 50% en las mujeres. En la pérdida postmenopáusica se afecta en mayor medida el hueso trabecular un 50% y un 35% del hueso cortical.⁵⁰

2.1.3.1 Metabolismo bioquímico de la osteoporosis

En la actualidad, la determinación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo supone una propuesta novedosa en la evaluación clínica de los pacientes con osteoporosis. El uso de estos biomarcadores podría permitir la identificación de pacientes con mayor riesgo de fractura y monitorizar la respuesta terapéutica. Al tratarse de mediciones no invasivas y relativamente económicas, debería extenderse su empleo, ya que posibilitaría una medición seriada y en intervalos cortos de las variaciones en el recambio óseo. Sin embargo, su variabilidad analítica y biológica limita en la actualidad su aplicabilidad clínica.⁵¹

El ciclo de remodelado óseo se completa en un período de 3-6 meses, predominando la fase formativa sobre la resorptiva. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre ambos fenómenos. Sin embargo, cuando ocurre un desacoplamiento por predominio de la resorción, se produce pérdida de masa ósea, proceso común en la osteoporosis.⁵¹

En la evaluación clínica del paciente con osteoporosis es esencial la medición cuantitativa de la densidad mineral ósea (DMO), que, al tratarse de un parámetro estático, no aporta información del ritmo de recambio óseo. En cambio, los marcadores bioquímicos del remodelado óseo nos ofrecen un análisis dinámico y global del esqueleto.⁵¹

2.1.3.2 Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

El esqueleto se renueva continuamente mediante el proceso de remodelamiento óseo, reemplazando hueso viejo y dañado por hueso nuevo. Este proceso es llevado a cabo en pequeños paquetes celulares denominados “unidades de remodelamiento óseo” (URO) (figura5) por acción combinada de las células óseas. Los osteocitos iniciarían y la parathormona determina el nivel del proceso. Este proceso es el responsable de la completa regeneración del esqueleto adulto cada 10 años. El remodelamiento es un proceso cíclico que comienza con el hueso en estado de reposo y culmina de igual manera. En todo el esqueleto y en un período de tiempo dado millones de estas UROs se encuentran operando en diferentes estadios del ciclo. Cada URO permanece inactiva aproximadamente de 6 a 8 meses aunque continúa acumulándose mineral con lo cual el hueso se endurece y pierde elasticidad. Las alteraciones biomecánicas producidas por este envejecimiento hacen que comiencen a producirse “microfracturas” las que, por una señal no del todo clara, son detectadas por células inmersas en la matriz mineralizada. Estas células liberan factores hacia la superficie ósea desencadenando el inicio del ciclo de remodelamiento en el que se evidencian 4 fases: activación, resorción, reversión y formación (Figura 6). El remodelamiento de todo el esqueleto puede evaluarse mediante los marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo.⁵²

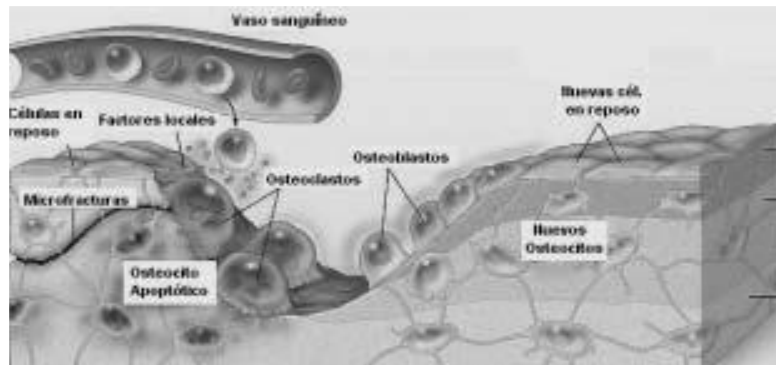


Figura 5. Unidad de remodelamiento óseo.

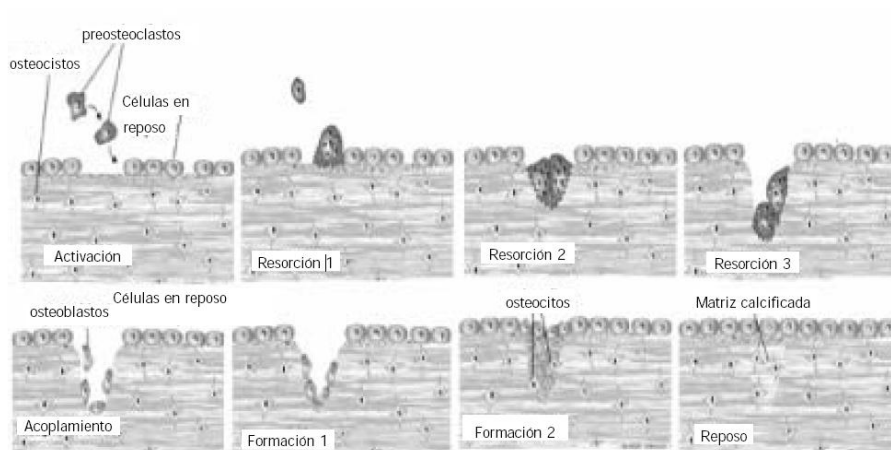


Figura 6. Ciclo de remodelamiento óseo.

La activación produce la atracción desde la circulación de precursores osteoclasticos mononucleares (provenientes de progenitores hematopoyéticos) cuya diferenciación celular a preosteoclastos multinucleados es realizada por citoquinas provenientes de las células en reposo que tapizan la superficie ósea y otras células del mesénquima. Los preosteoclastos se pegan a la superficie a resorber mediante receptores de integrinas presentes en sus membranas que tienen la particularidad de unirse a determinados péptidos presentes en la matriz extracelular que contienen la secuencia

arginina- glicina-aspártico (RGD). Dicha unión delimita un compartimento denominado "laguna de resorción" y desencadena la polarización del osteoclasto que emite prolongaciones citoplasmáticas llamadas "ribete en cepillo" a través de las cuales volcarán sus productos iniciando la siguiente fase denominada de resorción propiamente dicha.

Durante la fase resortiva una bomba de protones (H⁺) específica y otros canales iónicos presentes en la membrana del ribete en cepillo del osteoclasto producen una disminución considerable del pH en la laguna de resorción. Esta acidificación es acompañada por la secreción de una serie de enzimas lisosomales tales como fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y catepsina K, así como metaloproteasas de la matriz (MMP) entre las que se encuentran colagenasas como la MMP-9. La disminución del pH en forma conjunta con la liberación de enzimas que presentan actividad máxima a pH ácidos produce la degradación del cristal de hidroxapatita y en forma subsiguiente la del colágeno creando cavidades denominadas "lagunas de Howship" en el hueso trabecular y túneles cilíndricos en el hueso cortical.⁵²

Generalmente se encuentra sólo uno o dos osteoclastos en el mismo sitio resortivo pero, en condiciones de resorción exagerada, es posible encontrar hasta cuatro o cinco células resortivas. La resorción es un proceso rápido que dura aproximadamente 10 a 12 días, finaliza con la apoptosis del osteoclasto y es seguida por la fase reversa.

En la etapa de reversión la laguna de resorción es reemplazada por monocitos y osteocitos. Aquí se producen señales de acoplamiento más importantes. Una hipótesis sugiere que la activación viene de los osteoclastos con la secreción de factores

quimiotáticos para los osteoblastos como son factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), factor de crecimiento insulínico I y II (IGF I y II), proteínas morfogenéticas (BMPs), factor de crecimiento y diferenciación plaquetario (PDGF) y factor de crecimiento fibroblástico (FGF).⁵³ En la otra hipótesis, estarían señales bidireccionales entre osteoblastos y osteoclastos vía receptores de efrina.⁵³

La formación comprende dos etapas en las que los osteoblastos sintetizan primeramente la matriz del osteoide y luego regulan su mineralización. Los osteoblastos provienen de progenitores mesenquimáticos que pueden proliferar y diferenciarse a precursores osteoblásticos, preosteoblastos y osteoblastos maduros. A diferencia del osteoclasto que llega al hueso desde la circulación, los precursores osteoblásticos mayoritariamente lo alcanzan por migración de progenitores desde los tejidos conectivos circundantes. Cuando el hueso está inactivo los osteoblastos se encuentran sobre la superficie ósea y se las denomina células en reposo. Estas células presentan una forma alargada, plana que se modifica hacia una forma cúbica cuando existe formación activa. Dentro de la cavidad de resorción los osteoblastos primeramente forman una capa sintetizando proteínas de la matriz, principalmente colágeno tipo I y otras proteínas no colágenas (Osteocalcina, osteonectina, factores de crecimiento, citoquinas, etc), todas ellas importantes para el proceso de mineralización. A continuación se incorporan factores locales y citoquinas produciendo la maduración del osteoide. Sobre las fibras de colágeno maduro comienza el proceso de *calcificación* correspondiente a la incorporación de cristales de hidroxapatita. Todos estos procesos determinan que, a diferencia de la resorción, la formación sea más lenta (3 meses).

Los osteoblastos gatillan la mineralización liberando pequeñas vesículas pegadas a su membrana denominadas vesículas matriciales. Dichas vesículas concentran iones calcio y fosfato y enzimas que degradan a los inhibidores de la mineralización como pirofosfatos y proteoglicanos presentes en la matriz extracelular. A medida que la mineralización continúa, los osteoblastos quedan inmersos en la matriz y cambian su morfología transformándose en osteocitos. Es decir, que al cumplir su función, sólo aproximadamente el 20% de los osteoblastos muere por apoptosis, el resto queda inmerso dentro de la matriz mineralizada que ellos mismos produjeron transformándose en osteocitos. Estas células no proliferativas corresponden al último estadio de diferenciación de las células del linaje osteoblástico, son relativamente inertes metabólicamente y como se ubican dentro de lagunas osteocíticas rodeadas de un tejido mineralizado duro pierden su capacidad migratoria. Estas células se caracterizan por tener una morfología estrellada que recuerda la trama dendrítica del sistema nervioso. Son las células más abundantes del hueso (10 osteocitos cada 1 osteoblasto) y se comunican entre sí o con células de la superficie ósea mediante múltiples extensiones de sus membranas citoplasmáticas. Mediante estas proyecciones forman un sincisio celular estratégico de redes de conexión (uniones “gap”) que representarían un sistema muy eficiente en la transmisión metabólica de señales a través de enormes distancias.⁵⁴ Su localización las transforma en excelentes células mecanosensoras capaces de detectar señales de “estrés mecánico”, las que traducen en señales químicas (citoquinas), son enviadas a la superficie iniciando así el proceso del remodelado óseo. Los osteocitos también participan en la finalización del proceso de formación ya que secretan una citoquina denominada esclerostina que tiene la particularidad de suprimir la función osteoblástica.⁵⁵

2.1.3.3 Control del remodelamiento óseo

El remodelamiento óseo se inicia en respuesta a diferentes estímulos entre los que se encuentran: generación de microfracturas con pérdida de carga mecánica, baja concentración del Ca^{++} en el líquido extracelular (LEC) y alteración en la concentración de hormonas y citoquinas. La apoptosis del osteocito produce señales regulatorias que desencadenan la diferenciación osteoclástica para iniciar la reparación del hueso dañado. Dos señales potentes son el TGF- β y el óxido nítrico (NO) que inducirían en las células de la progenie osteoblástica la secreción del factor estimulante de colonia de macrófagos (f-SCM), citoquina indispensable para el reclutamiento, diferenciación y supervivencia de células del linaje osteoclástico, ya que controla la migración celular y la reorganización del citoesqueleto. La homeostasis del Ca^{++} del LEC está regulada por la parathormona (PTH), principal factor hormonal que determina el nivel del remodelamiento óseo. El rol homeostático de dicha hormona induce un aumento en la resorción del hueso para mantener la concentración de Ca^{++} constante. Sin embargo, los osteoclastos no presentan receptores para PTH, por lo cual, el reclutamiento, maduración y actividad de estas células por parte de PTH es indirecto. Son los osteoblastos quienes poseen receptores para PTH, por ello son activados por la hormona liberando citoquinas que favorecen la diferenciación y supervivencia, a la vez que inhiben la apoptosis del osteoclasto. Este grupo de citoquinas pertenece al sistema regulador del remodelamiento óseo llamado: Sistema RANK – RANKL – OPG.⁵⁶

La PTH estimula la liberación al medio del ligando del receptor activador del factor nuclear NF- κ B (RANKL). Este factor es una proteína sintetizada por osteoblastos,

células en reposo y células del estroma que puede encontrarse unida a la membrana plasmática o en forma soluble. En forma soluble también es secretada por los linfocitos T activados. El RANKL se unirá al receptor-activador del factor nuclear NF- κ B (RANK) que se encuentra presente en la membrana del preosteoclasto favoreciendo su diferenciación, activación a osteoclasto maduro y sobreviviendo inhibiendo su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor trampa que actúa como antagonista del RANKL. Es una proteína liberada por los osteoblastos para proteger al esqueleto de una excesiva resorción ósea. Al unirse al RANKL bloquea su unión al RANK inhibiendo la diferenciación y activación del precursor osteoclástico y aumentando su apoptosis, por lo cual la relación RANKL/OPG es indicativa de la osteoclastogénesis en una serie de enfermedades del remodelamiento óseo. Por otra parte, varias quimioquinas son utilizadas por los osteoblastos para comunicarse con los precursores osteoclásticos. Entre ellas la Proteína Quimiotáctica Monocítica-1 (MCP-1), también conocida como CCL2 es producida por los osteoblastos y es una de las principales candidatas para actuar en el reclutamiento de precursores osteoclásticos. La expresión osteoblástica de MCP-1 es activada por citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) e interleuquina 1 alfa (IL-1) y por PTH, mientras que la de sus receptores osteoclásticos es activada por RANKL. Asimismo, las células en reposo expresan moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) que podrían predisponer o limpiar la superficie ósea mediante la activación de las metaloproteasas de la matriz (MM) previo a la resorción osteoclástica.⁵²

Los marcadores bioquímicos óseos secretados por la actividad de las células óseas que se liberan al torrente sanguíneo pueden ser determinados en sangre y/o orina (Tabla 4).

Tabla 4. Marcadores de remodelado óseo

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Suero	Suero
Fosfatasa alcalina total (FA)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
Osteocalcina (OC)	β -CrossLaps (β -CTX)
Propéptido C-terminal del protocólágeno tipo I (PICP)	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
Propéptido N-terminal del protocólágeno tipo I (PINP)	
	Orina
	Excreción urinaria de calcio
	Hidroxiprolina
	Piridinolina (Pir)
	Deoxipiridinolina (Dpir)
	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
	α -CrossLaps (α -CTX)
	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

Adaptada de: Torres et. al. Endocrinol Nutr 2003.⁵²

2.1.3.4 Marcadores de formación ósea

Para la medición de la actividad formadora del hueso existen varios marcadores clínicamente útiles: fosfatasa alcalina, Osteocalcina y los péptidos de extensión del protocólágeno I.⁵⁷

La actividad de la fosfatasa alcalina procede de diversos tejidos, tales como hígado, hueso, placenta, etc., siendo las isoformas ósea y hepática las más frecuentes (90%). Ambas se encuentran en la misma proporción en el individuo sano y se diferencian en el patrón de glucosilación, existiendo una actividad cruzada en un 10-20%, según estudios con anticuerpos monoclonales. La isoforma ósea posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influida por el ritmo circadiano, de forma que, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, resulta ser un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática.

La Osteocalcina es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Específica del hueso y la dentina, se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado, posee una vida media corta y se elimina por vía urinaria, por lo que sus niveles estarán incrementados en situaciones de insuficiencia renal. Su función exacta en el remodelado óseo no está bien establecida. En trabajos recientes, se ha analizado el papel que podría desempeñar la Osteocalcina infracarboxilada en la predicción de masa ósea y de riesgo de fractura. La Osteocalcina (OC) es el constituyente proteico no colágeno más importante de la matriz ósea con un porcentaje que rodea el 15%. Es un péptido de 49 aminoÁcidos sintetizado por los osteoblastos en los últimos estadios de la formación ósea como una molécula precursora llamada pro-Osteocalcina y bajo el control de la vitamina D. Contiene tres residuos de Ácido glutámico (glu) en las posiciones 17, 21 y 24 que se carboxilan a Ácido carboxiglutámico (gla) en una reacción dependiente de vitamina K. La fracción propeptídica se elimina de la molécula y la proteína carboxilada regresa al espacio

extracelular donde se une a la hidroxiapatita vía Ca^{++} a través de los residuos de gla. Parte de la OC pasa a la circulación donde es rápidamente degradada en el riñón a un péptido menor, OC 1-43 principalmente (Figura 7). Los tiempos de vida media de éste y otros fragmentos son mayores a los de la OC intacta y se acumulan en la insuficiencia renal crónica (IRC). Cuando el hueso se degrada, la OC carboxilada que se encontraba unida a la hidroxiapatita, pasa también a la circulación y sufre la misma metabolización que aquella fracción carboxilada que no fuera utilizada en el proceso de formación ósea.

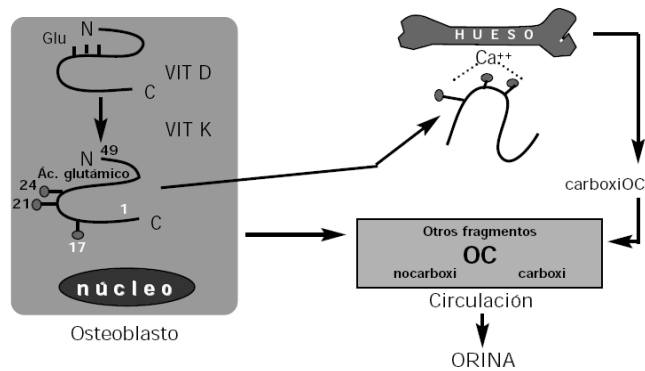


Figura 7. Metabolismo de la Osteocalcina.

Al ser el colágeno tipo I el principal producto de síntesis del osteoblasto, los propéptidos carboxi y aminoterminales serían, teóricamente, los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también en otros tejidos distintos del hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea.

2.1.3.5 Marcadores de resorción ósea

Históricamente, el calcio urinario fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea. Sin embargo, el hecho de estar influida por diversos factores, tales como la ingesta cálcica, la absorción intestinal o el umbral renal de excreción de calcio, la convierte en una determinación con escasa sensibilidad y especificidad, por lo que actualmente está en desuso. Lo mismo ocurre con la hidroxiprolina urinaria: su origen tisular diverso y la influencia que sobre ella ejerce el aporte dietético hacen que sea considerada una prueba de bajo rendimiento.

Las moléculas de colágeno en la matriz ósea están conectadas mediante enlaces covalentes de piridinolinas (Pir) y deoxipiridinolinas (Dpir) formando fibrillas. Las primeras se encuentran también en el cartílago; sin embargo, las Dpir son más específicas del hueso. No requieren precauciones dietéticas, ya que no se absorben por vía intestinal. Expresan bien situaciones de cambio de metabolismo óseo: se elevan en la niñez, menopausia, osteomalacia, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo, y descienden bajo el tratamiento con estrógenos y bisfosfonatos.⁵⁸ Otros elementos liberados durante el proceso de resorción ósea son los telopéptidos carboxiterminales (ICTP, CTX) y aminotermiales (NTX) del colágeno. Han demostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres posmenopáusicas, por lo que, actualmente, CTX y NTX se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica.

La fosfatasa ácida tartrato resistente 5b (FATR 5b) es una enzima lisosómica del osteoclasto involucrada en la degradación del hueso, aunque también está presente en otros tejidos. Su escasa especificidad, unida a la dificultad metodológica de determinación, cuestiona su uso en la actualidad.

B-crosslaps (Telopéptido carboxi terminal β del colágeno tipo I)

La degradación de la matriz ósea se realiza por enzimas proteolíticas como la catepsina K lisosomal y las metaloproteasas de la matriz (MMP). Actualmente se considera que la catepsina K, cuya actividad es máxima a pH Ácido, es la principal colagenasa del proceso de resorción ósea. Esta enzima es capaz de degradar al colágeno en varios sitios dando lugar a pequeños péptidos N- y C-terminales, dejando así expuesta a la molécula de colágeno para la acción de otras colagenasas que actúan a pH neutro, entre ellas las MMPs.⁵⁵ (Figura 8). Se considera en la actualidad que los telopéptidos N- y C-terminal, conocidos como NTX y CTX, respectivamente son los marcadores más sensibles y específicos de la resorción ósea.

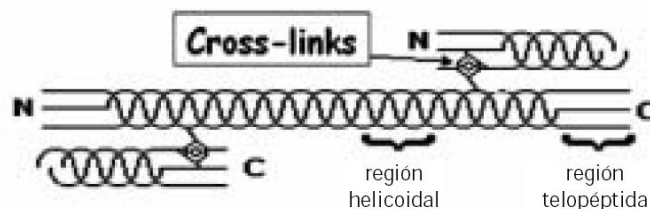


Figura 8. Productos de entrecruzamiento del colágeno tipo I (Pir y D-Pir).

En el hueso recién formado se encuentra la estructura espacial α -CTX y cuando el hueso envejece se transforma espontáneamente en la forma β .

La matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular los péptidos de extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocógeno, son los que pasan al torrente sanguíneo. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos

generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada. Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan de formación y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción.

2.1.3.6 Otros marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Últimamente se han desarrollado nuevos marcadores del recambio óseo cuyo valor clínico está aún en estudio. La catepsina K actúa degradando el colágeno y su nivel en suero reflejaría el número de osteoclastos, por lo que se ha sugerido como marcador de resorción. Los fragmentos urinarios de la Osteocalcina también proceden de la resorción de la matriz ósea y parecen ser más específicos. En la valoración de la calidad ósea se vienen considerando especialmente relevantes las modificaciones postraslacionales de las proteínas de la matriz ósea, como la Osteocalcina infracarboxilada, las formas nativas e isomerizada de CTX y la pentosidina.⁵⁹

2.1.3.7 Utilidad clínica de los biomarcadores en la osteoporosis

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de recambio óseo en la osteoporosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. También se ha estudiado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, así como su correlación con la DMO. Sin embargo, los resultados de los trabajos han sido dispares

en función del tipo de estudio, la población y el marcador analizados. Respecto a la predicción de masa ósea, a pesar de que los biomarcadores óseos evalúan el equilibrio entre formación y resorción y, generalmente, se relacionan de manera inversa con la DMO, estas correlaciones no son lo bastante sólidas como para poder predecir la pérdida de masa ósea. Por consiguiente, no deben usarse para el diagnóstico de osteoporosis.⁵²

2.1.3.8 Control de la eficacia terapéutica con marcadores de recambio óseo.

Actualmente, representa el uso clínico mejor establecido. Diversos estudios han demostrado que tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de resorción (en un plazo de 4 a 6 semanas), como en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses). En la mayoría de los casos existe un valor valle que se alcanza entre 2 y 3 meses después del comienzo del tratamiento y se mantiene constante mientras el paciente continúa con el fármaco. Un cambio significativo sería una reducción entre el 40-70% en los marcadores de resorción (CTX en suero y orina y NTX y Dpir en orina), cuando se usa un antirresortivo potente (bifosfonatos), y descensos más modestos (30-40%) con anticatabólicos menos enérgicos (raloxifeno). Por consiguiente, las modificaciones dependerán del agente terapéutico empleado y del marcador analizado. De esta manera, el hecho de no observar estos niveles de reducción indicaría una mala adhesión al tratamiento por parte del paciente o la administración inadecuada del fármaco.⁵⁹

2.1.3.9 Predicción de la respuesta al tratamiento

Diversos estudios demostraron la asociación entre la modificación de los marcadores de recambio óseo después del tratamiento antirresortivo o anabólico y la eficacia antifractura a largo plazo. En un metaanálisis de 18 ensayos clínicos, se observó que, durante la terapia con un fármaco antirresortivo, una disminución del 70% en los marcadores de resorción reducía el riesgo de fractura no vertebral en un 40%, y una disminución del 50% de los marcadores de formación reducía este riesgo en un 44%.⁶⁰

En este sentido, se ha evidenciado que un aumento en los marcadores de formación, como el PIPC y la FAO, al mes de iniciarse el tratamiento con teriparatida se asocia a una mejoría en la estructura ósea.

Sin embargo, el umbral óptimo para cada marcador no está bien establecido y además no existen datos sobre los resultados a largo plazo cuando los biomarcadores se reducen por debajo del intervalo de referencia. Algunos investigadores apoyan la hipótesis de que podría interferir en la reparación ósea fisiológica de «microcracs» y, por lo tanto, conducir a una mayor fragilidad ósea.⁶¹

2.1.3.10 Predicción del riesgo de fractura

La DMO medida por DXA continúa siendo el mejor predictor de riesgo de fractura. No obstante, la DMO no lo explica todo y se deben tener en cuenta otras variables, entre ellas la tasa de recambio óseo. Los datos de algunos estudios prospectivos en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada muestran una asociación, independiente de la DMO, entre los índices de recambio óseo y el riesgo de fracturas osteoporóticas,

si bien los resultados son discordantes, sobre todo en lo que se refiere a los marcadores de formación ósea. Niveles elevados de marcadores de resorción se han relacionado con un incremento aproximado del doble de riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con mujeres en las que dichos marcadores presentaban niveles normales. En el estudio EPIDOS ⁶² se obtuvieron resultados concordantes con este hecho: en las mujeres de edad más avanzada, el incremento de marcadores de resorción ósea en orina (CTX) se asociaba, tras un ajuste de la DMO, con un aumento del riesgo de fractura de cadera. Esto sugiere que un enfoque combinado, utilizando la DMO y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, podría mejorar la predicción del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, ya que este riesgo aumenta en quienes presentan DMO baja y/o marcadores de remodelación ósea elevados.

2.1.3.11 Predicción de pérdida ósea

Otra utilidad destacada de estos biomarcadores consiste en la posibilidad de identificar a las mujeres que van a presentar una tasa alta de pérdida de masa ósea en los años siguientes a la menopausia, con objeto de iniciar una estrategia preventiva de la osteoporosis. Como ya es conocido, la densitometría ósea es un importante predictor del riesgo de fractura, pero una sola medida no permite augurar la tasa de pérdida ósea. Diversos estudios han demostrado que los marcadores de recambio óseo pueden ser útiles en la determinación de la velocidad de pérdida ósea, ofreciendo un mayor poder predictivo los marcadores de resorción que los de formación.

Recientemente, se ha revisado en algunos trabajos la asociación de los biomarcadores con la pérdida de masa ósea en diferentes localizaciones esqueléticas. La relación más consistente ha sido la detectada a nivel del radio distal y calcáneo. En la cadera, la relación es más modesta, mientras que en la columna lumbar es prácticamente despreciable. Este último dato podría deberse a la elevada prevalencia de artrosis vertebral en pacientes de edad avanzada. En resumen, los marcadores de recambio óseo junto con otras variables demográficas podrían predecir el 30-40% de la variación en la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas no tratadas. No obstante, aún no se ha establecido el umbral de recambio óseo a partir del cual se debe intervenir para prevenir la pérdida ósea.

2.1.3.12 Limitaciones en el uso de marcadores de remodelado óseo

En los últimos años se han desarrollado múltiples técnicas para determinar la concentración de los marcadores específicos del remodelado óseo. Numerosos ensayos han demostrado que las concentraciones de dichos marcadores permiten distinguir a grupos de pacientes en diferentes situaciones de recambio óseo. No obstante, no se puede soslayar el hecho de que los marcadores de remodelado óseo presentan una notable variabilidad, tanto analítica como biológica, cuyo conocimiento es imprescindible para la correcta interpretación de los valores obtenidos.

Las causas de variabilidad pueden dividirse en premetrológicas y metrológicas. Entre las primeras destacan: edad, sexo, etnia, reparación de fracturas, función renal y hepática, otras enfermedades asociadas, etc. Todas ellas no pueden ser controladas y, para minimizar su efecto, sería preciso usar valores de referencia adecuados para cada

circunstancia, algo muy difícil en la práctica clínica. Otras fuentes de variabilidad premetrológicas que sí podrían ser minimizadas son: dieta, ejercicio físico, ritmos circadianos, cambios estacionales. La variabilidad metrológica dependerá del método de medida empleado en la determinación de dichos marcadores. La automatización de estas técnicas ha permitido mejorar su reproducibilidad. Por lo tanto, conociendo lo anterior, es importante determinar la hora de recogida de las muestras de acuerdo con el ritmo circadiano de cada marcador. Los marcadores en particular están muy influidos por la ingesta, como es el caso del CTX sérico. La determinación en orina obligará a ajustar los resultados según la excreción de creatinina. En términos generales, se estima que la variabilidad de los marcadores medidos en orina es del 20-30% y de los medidos en suero del 10-15%.⁹¹

En la actualidad los marcadores más específicos y sensibles son el NTX y el CTX, ambos de resorción. Asimismo, sus niveles aumentados, tal como lo demuestra el estudio de Garnero *et. al.*,⁶³ independientemente de la DMO son predictores de riesgo de fractura de cadera y vertebral. Sujetos con niveles elevados de CTX muestran un riesgo relativo similar a aquellos que presentan una baja DMO. Asimismo, individuos que sumen la baja masa ósea a una resorción elevada medida por CTX duplican el riesgo relativo de fracturas de cadera (Figura 9).

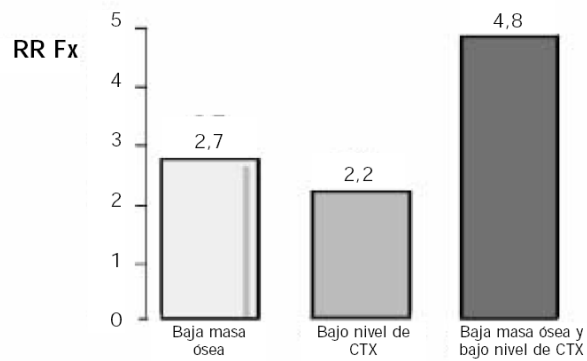


Figura 9. Riesgo relativo de fracturas evaluado por DMO y por marcadores bioquímicos específicos de resorción ósea.

2.1.4 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Existen diversos factores que pueden contribuir a una densidad ósea disminuida o a un aumento en el riesgo de fracturas (Tabla 5). El hecho de tener una densidad ósea disminuida aumenta el riesgo de fracturas, y a medida que disminuye la densidad ósea, el riesgo es aún mayor. El riesgo relativo de fractura de cadera aumenta en un factor de 1.5 a 3 por cada disminución en puntuación T, dependiendo del sitio de la medición.⁶⁴

Tabla 5. Factores de riesgo para osteoporosis y fracturas

-
- ❖ Historia de fractura previa
 - ❖ Densidad ósea disminuida
 - ❖ Historia familiar
 - ❖ Edad
 - ❖ Sexo femenino
 - ❖ Bajo peso

- ❖ Menopausia
 - ❖ Menarquia tardía
 - ❖ Tabaquismo
 - ❖ Uso de alcohol o benzodiazepinas
 - ❖ Niveles disminuidos de Vitamina D
 - ❖ Sedentarismo
-

Fuente: Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353:164-7

Después de la menopausia, disminuye significativamente la densidad mineral ósea. Se ha visto que el riesgo relativo de fracturas aumenta en un factor de 2 a 3 por década después de los 50 años de edad.⁶⁴ Además, las mujeres en general tienen más riesgo de fracturas que los hombres, debido a que viven más, tienen una menor densidad ósea y por la menopausia en donde existe un déficit estrogénico.

El hecho de ser de raza caucásica o asiática también aumenta el riesgo de fracturas por osteoporosis ya que predispone a tener una menor densidad ósea, mientras que la incidencia de fractura de cadera y columna es menor en africanos.⁴⁸ La edad también es un factor de riesgo. Adultos mayores con DMO normal son más propensos a sufrir una fractura que las personas jóvenes. Los adultos mayores no sólo tienen la posibilidad de tener huesos más débiles, sino también de la posibilidad aumentada de sufrir una fractura a partir de una caída.

La historia familiar es otro factor importante ya que una mujer cuya madre ha sufrido una fractura de cadera, especialmente antes de los 80 años de edad, tiene casi dos veces más riesgo de fractura de cadera que una mujer sin esta historia familiar. Los científicos están develando variaciones sutiles en el código genético humano, según las cuales algunas personas son más susceptibles a la pérdida ósea que otras.⁶⁶

Otros factores importantes, que también aumentan el riesgo de fracturas, son un peso menor de 57 kg, pérdida reciente de peso de 10 o más libras, menarquia tardía o tabaquismo.⁶⁶

Estudios realizados sobre el efecto del tabaquismo en alrededor de 60.000 personas en Canadá, EE. UU., Europa, Australia y Japón muestran que fumar aumenta el riesgo de fractura de cadera hasta 1,5 veces.⁶⁵

El excesivo consumo de alcohol es un factor de riesgo para fracturas. El mecanismo es multifactorial, e incluye: predisposición a las caídas, deficiencia de calcio y enfermedad hepática crónica. Esta última, además, predispone a la deficiencia de vitamina D. Además por una acción directa antiproliferativa sobre los osteoblastos, con una supresión, dosis dependiente, de la secreción de Osteocalcina.⁶⁵

Trastornos alimenticios como anorexia y bulimia pueden reducir drásticamente, la ingesta de calcio y acelerar la pérdida mineral del hueso. La pérdida extrema de peso ocasionada afecta los ovarios produciendo deficiencia estrogénica. Los pacientes que padecen anorexia por más de seis años tienen un promedio de una fractura anual siete veces superior a una mujer sana de la misma edad. La osteoporosis se desarrolla entre el 35% y 50% de los casos de anorexia.⁶⁶

El factor de riesgo más importante es la historia de una fractura previa. Esto aumenta hasta 8 veces el riesgo de fractura, siendo más alto en los primeros dos años después de la fractura.⁶⁶ No queda claro el motivo por el cual una fractura previa crea un riesgo elevado para futuras fracturas. Sin embargo, esto podría estar relacionado con una propensión aumentada a caer o incapacidad para protegerse de las caídas.⁶⁶

Otros factores de riesgo importantes son aquellos que predisponen a caídas, como problemas en la visión, ingesta de alcohol y uso de benzodiazepinas. Los niveles disminuidos de 25-hidroxi-vitamina D también aumentan el riesgo de fracturas, no solo al disminuir la densidad mineral ósea por hiperparatiroidismo secundario, sino que por un efecto directo a nivel neuromuscular por medio de deficiencia de vitamina D. Otros fármacos asociados son los análogos de GnRH, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasas, anticonvulsivantes, anticoagulantes, furosemida, tiazolidindionas, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos de segunda generación, litio, etc.

También se ha reportado que el permanecer cuatro horas o menos al día de pie aumenta sustancialmente el riesgo de fractura de cadera, mientras que caminar para hacer ejercicio lo disminuye.

El Estudio de Fracturas Osteoporóticas en 9,516 mujeres evaluó potenciales factores de riesgo para fracturas de cadera. Este estudio reportó que la incidencia de fractura de cadera era 17 veces mayor en el 15% de las mujeres quienes presentaban cinco o más de los factores de riesgo, a diferencia del 47% de las mujeres que presentaban dos o menos factores de riesgo.⁶⁶

Por otro lado, existen todas las diversas patologías asociadas a osteoporosis secundaria, como hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, mal absorción intestinal, insuficiencia renal y uso de ciertos medicamentos, como glucocorticoides, que pueden ser considerados como factores etiológicos.⁶⁶

El uso de corticoides supone un sustancial riesgo para futuras fracturas, y este riesgo es en gran parte independiente de la DMO. El riesgo relativo (RR) para fractura vertebral es de 5.2 con dosis > 7.5 mg de prednisona por día o equivalente, mientras que con dosis menores a ese valor umbral el RR es < 5. Sin embargo, dosis tan bajas como 2.5 mg de prednisona aumentan el RR cuando los sujetos tratados se comparan con una población que no recibe corticoides. El aumento del RR es dependiente de la dosis y del tiempo de administración, y disminuye progresivamente cuanto más tiempo pasa desde la interrupción del corticoide, aunque los pacientes que han tomado corticoides alguna vez tienen un aumento del RR cuando se comparan con aquéllos que nunca los han recibido.⁶⁵ Los tratamientos con glucocorticoides reducen la absorción intestinal de calcio e incrementan la pérdida urinaria de calcio. Además, reducen la actividad de osteoblastos, los cuales pueden sufrir apoptosis y consiguiente reducción en la síntesis de colágeno óseo. Por su parte, los osteoclastos se encuentran más activos durante los primeros tiempos del tratamiento con glucocorticoides, por mecanismos que permanecen aún no claros. La apoptosis de los osteocitos se incrementa también por estos tratamientos, lo cual además empeora la reparación de las microfracturas y microdaños óseos. También pueden reducir los niveles de testosterona y estrógenos por disminución de FSH y LH hipofisaria y reducción de andrógenos adrenales en la mujer posmenopáusica⁵

2.1.5 CLÍNICA DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es asintomática a menos que exista una fractura. Los sitios más comunes de fracturas son a nivel de columna vertebral, cadera, muñeca, costillas,

pelvis o húmero. Las fracturas vertebrales (Figura 10) ocurren espontáneamente o con trauma muy leve, como estornudar o levantar un objeto liviano. Se manifiestan con dolor agudo que se irradia lateralmente y hacia los flancos. El dolor puede disminuir en las siguientes semanas o meses y puede recurrir al ocurrir otra fractura. Las fracturas generalmente ocurren en la unión toracolumbar (T12-L1) y en el área torácica (T7-T8). Al haber múltiples fracturas, puede haber deformidad en la columna y pérdida de la talla. Se desarrolla la xifosis dorsal característica con lordosis cervical conocido como “joroba de viuda”. Aunque las fracturas vertebrales son el tipo de fractura por osteoporosis más común, en el 75% de los casos pasan desapercibidos en el período agudo o no tienen un diagnóstico radiológico adecuado.⁶⁷ Sin embargo, sí se asocian a mayor morbilidad y mortalidad.

Las fracturas de la cadera (Figura 11) son las complicaciones más devastadoras de la osteoporosis. La mayoría de estas fracturas ocurren en el cuello femoral o en la base del trocánter mayor. La probabilidad de sufrir una fractura durante una caída depende de la dirección de la caída, ya que las fracturas son más probables con caídas hacia un lado, probablemente porque hay menos tejidos blandos para disipar el impacto.

El paciente con fractura de cadera se presenta con encogimiento de la pierna afectada, rotación externa e inmovilidad de la pierna. En el caso que la fractura no esté desplazada, el cuadro clínico puede ser menos evidente y el paciente solamente se quejará de dolor a nivel de la cadera o ingle y con dolor a la rotación de la cadera. La fractura de radio distal (Figura 12), o fractura de Colles es causada por caídas con la mano en extensión. Son más comunes en mujeres entre las edades de 45 y 60 años. Generalmente, estas fracturas tienen una evolución favorable con inmovilización y no

traen mayores consecuencias. Pueden ocurrir fracturas secundarias a osteoporosis casi en cualquier otro sitio anatómico, con excepción de la cara y el cráneo, y cualquier fractura que ocurra con trauma mínimo debe alertar al médico para realizar una evaluación más profunda de un posible diagnóstico de osteoporosis.

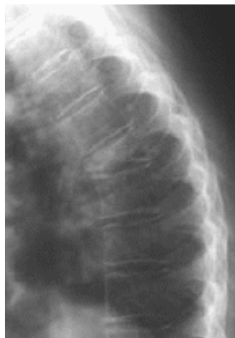


Figura 10: Fractura de vértebra dorsal por osteoporosis. Dr. Marco Tulio Polanco. Radiólogo.



Figura 11: Fractura de cuello de fémur derecho, secundaria a osteoporosis. Dr. Marco Tulio Polanco. Radiólogo



Figura 12: Fractura de tercio distal de radio secundaria a osteoporosis. Dr. Marco Tulio Polanco. Radiólogo

2.1.6 DIAGNÓSTICO

Debido a que la definición de osteoporosis se basa en la densidad del hueso y su microarquitectura, el diagnóstico de esta enfermedad debe centrarse básicamente en la densidad ósea y en la calidad del hueso. Ya que no existe un medio satisfactorio para medir la calidad de hueso, el diagnóstico de la osteoporosis depende entonces de la medición de la densidad mineral ósea.

Medición de la densidad ósea

2.1.6.1 Absorciometría dual de rayos-X

La medición DEXA de cadera y la columna vertebral es la técnica que ahora se utiliza para establecer o confirmar un diagnóstico de osteoporosis, predecir el riesgo futuro

de fractura y controlar a los pacientes con evaluaciones seriadas. El área medida en la densitometría mineral ósea (DMO) se expresa en términos absolutos de gramos de mineral por centímetro cuadrado escaneados (g/cm^2), como Z -score en una comparación con la DMO de una misma edad, sexo y etnia y como T-score en comparación con una población de referencia para jóvenes y adultos del mismo sexo. La diferencia entre la DMO del paciente y la DMO media de la población de referencia, dividido por la desviación estándar (SD) de la población de referencia, se utiliza para calcular la puntuación T y Z. La tasa de disminución de la DMO se acelera en las mujeres postmenopáusicas. El diagnóstico de la DMO normal, baja masa ósea (osteopenia), la osteoporosis y la osteoporosis severa o se basa en la clasificación de la OMS:⁶⁸

- Normal – DMO en cadera mayor de 1 DE por debajo de la media de referencia para mujeres jóvenes adultas (puntuación $T \geq -1$).
- Osteopenia – DMO en cadera mayor que 1 DE por debajo de la media de referencia para mujeres jóvenes adultas pero menor de -2.5 DE por debajo de éste valor (puntuación $T < -1$ y > 2.5).
- Osteoporosis – DMO en cadera -2.5 DE o más por debajo de la media de referencia para mujeres jóvenes adultas (puntuación $T \leq 2.5$).
- Osteoporosis severa – DMO en cadera 2.5 o más DE por debajo de la media de referencia para mujeres jóvenes adultas o la presencia de una o más fracturas por fragilidad.

La puntuación T para cada sitio anatómico aparecerá en el resultado impreso de la absorciometría dual de rayos-X. También aparecerá la puntuación Z, que es la

densidad ósea del paciente comparado con otras personas de la misma edad y de la misma talla, expresado como números de DE por arriba o por debajo de la media.

La puntuación Z es útil en personas más jóvenes para poder hacer comparaciones, y un valor por debajo de -2.0 debe considerarse importante para buscar causas secundarias de osteoporosis.⁶⁶

La DMO ha demostrado su correlación con la fuerza del hueso y es un excelente predictor de riesgo de fractura futuras, aumentando en forma exponencial a medida que disminuye la DMO. Aunque las técnicas disponibles de medición central (columna lumbar y cadera) y periféricas (antebrazo, talón, dedos) proveen una valoración sitio-específica y global (riesgo general en cualquier sitio del esqueleto) de riesgo de fractura, la medición en la cadera es la mejor predictor de riesgo futuro de fractura de cadera, por su alto valor predictivo. Mediciones de la columna lumbar y cadera deben ser realizados por técnicos debidamente capacitados y con instrumentos adecuadamente mantenidos. Las exploraciones DEXA se asocian con una exposición a cantidades insignificantes de radiación.⁶⁸ La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica recomienda que se debe realizar el diagnóstico de osteoporosis en base a la puntuación T más baja de DMO encontrada en la columna, cadera en su totalidad, cuello del fémur o trocánter.⁶⁹

La técnica de absorciometría dual de rayos-X (Figura 13) se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de la osteoporosis debido a los desarrollos técnicos que ha tenido y a su validación biológica. Además, representa el estándar de referencia para comparar otros métodos menos conocidos, no solo para hacer diagnóstico, sino

que también para evaluación de pronóstico, monitoreo de la historia natural de la enfermedad y evaluación de la respuesta a tratamiento.

La DMO del tercio del radio puede ser usada para diagnóstico de osteoporosis cuando no puede ser medida la columna lumbar o cadera.

A.

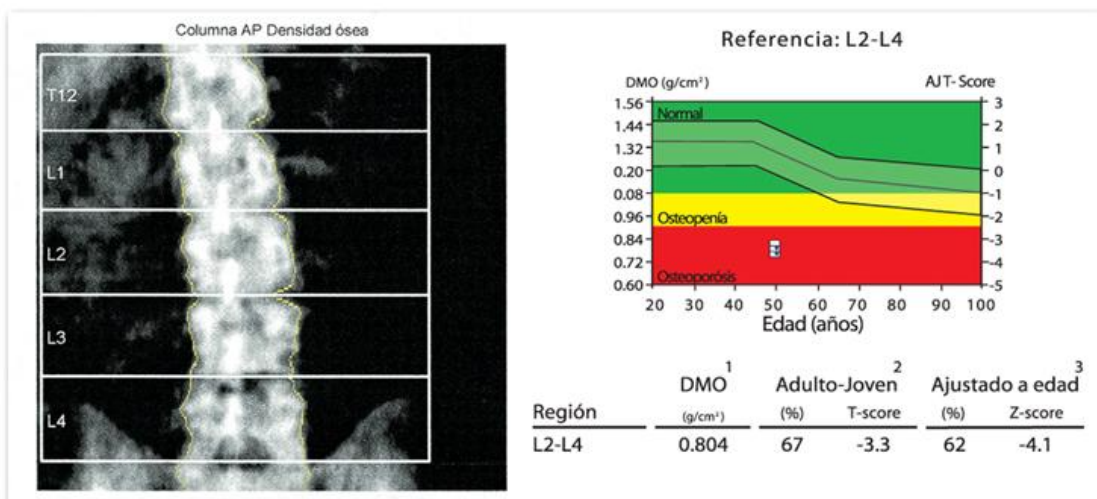
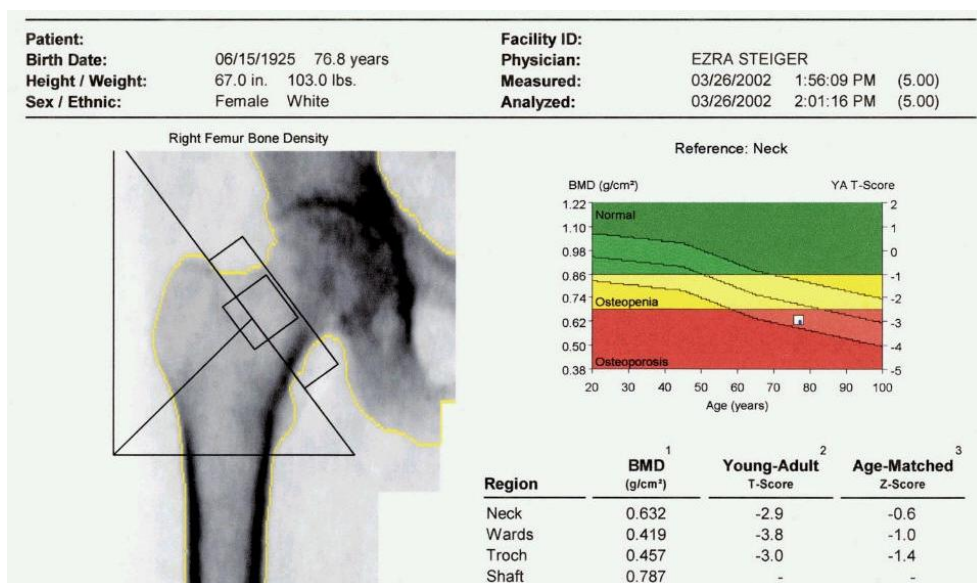


Figura 13. Densitometría de cadera (A) y columna lumbar (B) de paciente postmenopáusica. Las gráficas del lado derecho muestran el área donde se sitúa la medición de densitometría, codificado por color, siendo de bajo riesgo el color verde, mediano riesgo el color amarillo y alto riesgo el color rojo. Copyright by CT Radiology Complex, 2011

2.1.6.2 Técnicas adicionales de densitometría ósea

2.1.6.2.1 Medición por tomografía cuantitativa

La densidad ósea también puede ser medida por medio de tomografía cuantitativa a nivel de esqueleto periférico y columna vertebral.

Esta técnica evita los errores que pueden presentarse con la absorciometría cuando hay enfermedades degenerativas, sin embargo, no ha sido muy utilizada por desventajas importantes como la alta exposición a radiación y su alto costo. En mujeres postmenopáusicas, la TC cuantitativa que valora la DMO de la columna trabecular puede predecir el riesgo de fracturas vertebrales, mientras que la periférica de antebrazo predice la fractura de cadera pero no vertebrales.

2.1.6.2.2 Medición por ultrasonido

Otro método para llevar a cabo la medición de densidad mineral ósea es por medio de ultrasonido, y la técnica más utilizada es a nivel del talón, aunque también se puede utilizar a nivel de radio y mano. La ventaja de esta técnica es que no involucra exposición a radiación ionizante, sin embargo no debe utilizarse para hacer el diagnóstico de osteoporosis ni para toma de decisiones con respecto al tratamiento.⁷⁰ Esta prueba puede ser usada para ver si está indicado realizar una absorciometría dual de rayos-X.⁶⁶

2.1.6.2.3 Radiografía por energía dual periférica (pDXA)

Mide la densidad ósea del antebrazo, dedos o talón. La medición con un dispositivo validado pDXA puede usarse para valorar el riesgo de fracturas vertebrales y totales en mujeres postmenopáusicas. No es útil para monitorización después del tratamiento. Existen algunas situaciones en donde puede haber error en el diagnóstico de osteoporosis al utilizar absorciometría dual de rayos-X, como por ejemplo el caso de osteomalacia, osteoartritis, calcificaciones de tejidos blandos, sobreposición de artefactos de metal, escoliosis severa, fractura previa y deformidades vertebrales, entre otros. En el caso de la osteomalacia, por ejemplo, donde el hueso no está completamente mineralizado, puede haber subestimación de la masa ósea.

2.1.6.2.4 Radiografía

Frecuentemente, la osteoporosis puede encontrarse como un hallazgo incidental en una radiografía al observar una densidad ósea disminuida en cualquier hueso. En una placa de rayos-X se deben buscar fracturas vertebrales subclínicas, que se consideran como un factor de riesgo importante en osteoporosis, además de deformidades vertebrales secundarias a osteoporosis que podrían pasar desapercibidas al ojo del clínico.⁷⁰

2.1.6.3 Selección de pacientes para densitometría ósea

La Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF, por sus siglas en inglés) y la Asociación de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) recomiendan la DMO en:⁶⁸

- Mujeres de 65 años o mayores, sin factores de riesgo clínicos.

- Mujeres jóvenes postmenopáusicas, mujeres en transición menopáusica con factores de riesgo clínico para fracturas.
- Adultos con una fractura mayores de 50 años
- Adultos con una condición (ejm: artritis reumatoidea) o que tomen medicación (ejm: glucocorticoides en dosis diaria $\geq 5\text{mg}$ de prednisona por ≥ 3 meses) asociado a pérdida de masa ósea o pérdida ósea.

2.1.6.4 Indicaciones para imagen vertebral

Debido a que las fracturas vertebrales son tan frecuentes en las personas mayores y la mayoría no producen síntomas agudos, se recomiendan las pruebas de imagen vertebrales para las personas definidas en:⁶⁸

- Mujeres mayores de 65 años para diagnosticar fracturas vertebrales si T-score es -1.5 o menos.
- Mujeres de 70 años o más, para diagnosticar fracturas vertebrales, independientemente de T-score.
- Mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años con una fractura por traumatismo leve.
- Mujeres posmenopáusicas de 50-69 años, para diagnosticar fracturas vertebrales si hay antecedente de pérdida de la talla de $1\frac{1}{2}$ pulgadas o más, pérdida de altura prospectivo de $1\frac{1}{2}$ pulgadas o más o tratamiento con glucocorticoides reciente o en curso a largo plazo.

Una vez que se realiza una primera prueba de imagen vertebral, sólo es necesario repetir si la pérdida de altura prospectivo está documentada o nuevo dolor de espalda o el cambio postural se produce.

2.1.6.5 Evaluaciones de seguimiento⁶⁸

- Realizar DMO 1 o 2 años después de iniciar la terapia para reducir el riesgo de fractura y entonces cada 2 años.
- Valoraciones de DMO más frecuentes se realizarán en ciertas situaciones clínicas.
- Intervalos más largos de DMO en pacientes sin factores de riesgo y que tienen una puntuación T-score inicial en el rango de osteopenia o normal.

2.1.6.6 Análisis de laboratorio en osteoporosis

Los índices bioquímicos de recambio óseo pueden dividirse en marcadores de formación y marcadores de resorción. Los índices de formación ósea son la fosfatasa alcalina ósea específica, Osteocalcina y propéptidos de procolágeno de la colágena tipo I y los marcadores resorptivos son el telopéptido sérico C o crosslap y el telopéptido –N urinario. La paciente tiene que estar en ayunas.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden:

- Predecir el riesgo de fractura independientemente de la densidad ósea.
- Predecir magnitud de la reducción del riesgo de fracturas cuando se repite después de 3-6 meses de tratamiento con terapias aprobadas por la FDA.

- Predecir la magnitud de los aumentos de la DMO con tratamientos aprobados por la FDA.
- Predecir rapidez de la pérdida de hueso.
- Ayudar a determinar el adecuado cumplimiento del paciente y la persistencia con la terapia de la osteoporosis.
 - Ayudar a determinar la duración de “descanso de los medicamentos”, y cuando y si la medicación se debe reiniciar

Por otro lado, es necesario realizar distintos exámenes de laboratorio cuando se sospecha osteoporosis secundaria. Dependiendo del caso, el médico podría solicitar algunos exámenes para descartar enfermedades como hipertiroidismo, síndrome de Cushing, disfunción gonadal, hiperparatiroidismo y enfermedad renal crónica.

2.1.6.7 Uso del índice FRAX

El uso del algoritmo de riesgo de fractura de la OMS (FRAX®) ha sido desarrollado para calcular la probabilidad a 10 años de una fractura de cadera y la probabilidad de 10 años de una fractura osteoporótica mayor (definida como vertebral clínica, cadera, antebrazo o fractura de húmero proximal) teniendo en cuenta la DMO de cuello femoral y factores clínicos de riesgo. Los algoritmos son específicos para cada población. Desde el punto de vista social, sirve para valorar el costo-efectividad y para tratar con agentes farmacológicos.

FRAX® es más útil en los pacientes con una DMO baja del cuello del fémur. Utilizando FRAX® en pacientes con baja DMO en la columna lumbar, pero una DMO relativamente normal en el cuello femoral subestima el riesgo de fracturas en estos

individuos. Específicamente, el algoritmo de la OMS no ha sido validado para el uso de la DMO de columna lumbar. NOF recomienda el tratamiento de individuos con osteoporosis de la columna lumbar, así como la cadera.

Aplicación:

- Está diseñado para las mujeres posmenopáusicas, no está diseñado para su uso en adultos más jóvenes o niños, sin embargo la herramienta FRAX se ha validado para su uso en mujeres de 40 años a 90 años.
- No se ha validado en pacientes que están o han tratado con tratamiento farmacológico para la osteoporosis. El calcio y la vitamina D no constituyen antecedente de tratamiento.
- Se puede calcular con DMO del cuello femoral o cadera completa, pero cuando está disponible, es preferible DMO del cuello femoral. No se recomienda el uso de otros sitios.

Los umbrales terapéuticos propuestos son sólo para orientación clínica y no son reglas. Todas las decisiones de tratamiento requieren juicio clínico y la consideración de los factores individuales de cada paciente, incluyendo las preferencias del paciente, comorbilidades, factores de riesgo no capturados en el modelo FRAX (por ejemplo, la fragilidad, caídas), reciente disminución de la densidad ósea y otras. Las recomendaciones no deben exigir el tratamiento, especialmente en pacientes con osteopenia. La decisión de tratar aún debe hacerse sobre una base de caso por caso (Tabla 6).

TABLA 6: Factores de riesgo incluidos en el modelo de evaluación de riesgos de fracturas FRAX®

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad actual ▪ Género 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artritis Reumatoidea ▪ Osteoporosis secundaria: Diabetes tipo 1, Osteogénesis imperfecta en adultos, Hipertiroidismo no tratado de larga evolución, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición crónica o enfermedades hepáticas crónicas y malabsorción
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedente de fractura osteoporótica (incluyendo fracturas vertebrales clínicas y asintomáticas) ▪ DMO de cuello femoral ▪ Índice de masa corporal (IMC, Kg/m²) ▪ Glucocorticoides orales > 5mg/d de prednisona por > 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Historia familiar de fractura de cadera ▪ Fumador actual ▪ Ingesta de alcohol (3 o más vasos/día) ▪

Fuente: WHO Technical Report. 1992

2.1.7. Diagnóstico diferencial

Aunque la osteoporosis es la enfermedad más común que resulta en pérdida de la masa ósea, se deben tener en mente otros posibles diagnósticos, como enfermedad de Paget, osteomalacia y malignidades de varios tipos (Tabla 7).

La enfermedad de Paget es un trastorno relativamente común que afecta de 1 a 3% de las personas mayores de 60 años y el diagnóstico se hace con el hallazgo de fosfatasa alcalina elevada o excreción aumentada de hidroxiprolina en orina. Cuando la

enfermedad de Paget se encuentra en la fase lítica, puede confundirse con osteoporosis, pero el diagnóstico se puede hacer por medio de un scan óseo o radiografías.

La causa más común de osteomalacia es deficiencia de vitamina D y depleción de fosfato por uso excesivo de antiácidos o por enfermedad renal. Las neoplasias que pueden causar osteopenia incluyen: mieloma múltiple, leucemias, linfoma y metástasis. El mieloma múltiple se presenta frecuentemente en los ancianos con fracturas por compresión, hipercalcemia e insuficiencia renal.

Por otro lado, debe recordar que existen muchas causas secundarias osteoporosis, por lo que la historia clínica y examen físico deben enfocarse también en estas causas como posibles diagnósticos.

Entre las más comunes se encuentran hipogonadismo, uso de medicamentos (glucocorticoides, anticonvulsivos), hipertiroidismo, síndrome de Cushing e hiperparatiroidismo.

Tabla 7: Diagnóstico Diferencial de Osteoporosis Primaria

-
- ❖ Enfermedad de Paget
 - ❖ Osteomalacia
 - ❖ Mieloma múltiple
 - ❖ Leucemias
 - ❖ Linfomas
 - ❖ Metástasis
 - ❖ Causas de osteoporosis secundaria
-

Fuente: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. 2005

2.1.8 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) los objetivos de la terapia en osteoporosis son:

- ✓ Prevenir fracturas
- ✓ Estabilizar y lograr aumentar la masa ósea
- ✓ Aliviar los síntomas de fracturas y deformidades esqueléticas
- ✓ Maximizar la actividad física

2.1.8.1 Pautas terapéuticas y recomendaciones para el tratamiento en osteoporosis

Distintas sociedades han establecido pautas para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoporosis. La siguiente tabla resume las pautas de la Fundación Europea para Osteoporosis y Enfermedad Ósea (EFFO), la AACE y la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) (Tabla 8).

Tabla 8. Pautas terapéuticas en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusia.

Organización	Candidatos para tratamiento	Intervención no farmacológica	Intervención farmacológica
EFFO*	Puntuación T menor a -2.5	Calcio y vitamina D	Agentes antiresortivos o anabólicos
AACE †	Puntuación T menor a -2.5 Puntuación T menor a -1.5 con fracturas	Calcio y vitamina D Ejercicio	Agentes antiresortivos o anabólicos
NOF ††	Puntuación T menor a -2.0 sin factores de riesgo	Calcio y vitamina D	Agentes antiresortivos

	Puntuación T menor a -1.5 con uno o más factores de riesgo Cualquier fractura de columna o cadera	Ejercicio	o anabólicos
IOF/SIBOMM†††	Con fractura por fragilidad. T-score menor o igual a -2,0 (columna o cadera) sin fractura previa, pero con uno o más factores de riesgo. T-score menor o igual a -2,5 sin fractura previa ni factores de riesgo detectables. Mujeres premenopáusicas con osteoporosis.	Calcio y vitamina D Ejercicio	Agentes antiresortivos o anabólicos

* EFO = Fundación Europea para Osteoporosis y Enfermedad Ósea; †AACE = Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; †† NOF = Fundación Nacional Para la Osteoporosis;⁶⁸ IOF/SIBOMM= Fundación internacional de Osteoporosis/ Consenso Iberoamericano de Osteoporosis⁵

El tipo de tratamiento que se ofrece en la osteoporosis debe ser individualizado para cada paciente y debe tomar en cuenta que los cambios en el estilo de vida y las intervenciones farmacológicas son compromisos de por vida, por lo que se deben considerar los costos, el apego al tratamiento y la seguridad del mismo.

2.1.8.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO Y PREVENCIÓN EN OSTEOPOROSIS

Según la AACE, los objetivos de la prevención en osteoporosis son:⁷¹

- ✓ Optimizar el desarrollo esquelético y maximizar la masa ósea pico
- ✓ Prevenir la pérdida ósea relacionada a la edad y a causas secundarias
- ✓ Preservar la integridad estructural del esqueleto
- ✓ Prevenir fracturas

Estos objetivos se pueden lograr básicamente a través de medidas no farmacológicas que incluyen: una dieta con suficiente contenido de calcio y vitamina D, ejercicio y

descontinuación de tabaquismo.⁷¹ La Fundación Nacional para la Osteoporosis (NOF)⁶⁸ también agrega a estas medidas no farmacológicas la identificación y tratamiento de alcoholismo y el tratamiento de otros factores de riesgo como problemas en la visión. Para la NOF, estas intervenciones deberían recomendarse a toda la población para disminuir el riesgo de fracturas en general, además de implementarlas en todas las personas con diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.

2.1.8.2.1 Calcio y vitamina D

La suplementación con calcio debe ser considerada como tratamiento adyuvante en todas las mujeres con osteoporosis y como tratamiento preventivo para prevenir la pérdida de la densidad ósea.⁷² La ingesta aumentada de calcio reduce el hiperparatiroidismo asociado a la edad y puede mejorar la mineralización del hueso recién formado.⁷² Algunos estudios han demostrado que la suplementación con calcio mantiene la densidad mineral ósea y así reduce el riesgo de fracturas.⁷² Un meta-análisis de 15 estudios donde se aleatorizaron mujeres postmenopáusicas a recibir suplemento de calcio demostró que el calcio por sí solo tiene un efecto positivo en la densidad ósea, aunque no disminuyera significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.⁷³

La ingesta diaria recomendada de calcio para prevención y tratamiento de osteoporosis es de 1,200 mg diarios.⁶⁸ La ingesta de suplementos de calcio puede causar trastornos gastrointestinales leves como estreñimiento y su biodisponibilidad es mejor cuando se ingiere con las comidas. Ingesta mayor de 1200 a 1500 mg/d puede limitar el potencial beneficio y podría incrementar el riesgo de cálculos renales, enfermedades

cardiovasculares e infartos. No hay evidencia de que la ingesta de calcio mayor confiera beneficio adicional para la fuerza ósea.

La vitamina D juega un papel importante en la absorción de calcio a nivel intestinal, la salud ósea, el rendimiento muscular, el equilibrio y el riesgo de caídas. Muchos pacientes, especialmente de edad avanzada, son propensos a padecer deficiencia de vitamina D por disminución en su ingesta, en su absorción y por menor exposición al sol.⁷² Un meta-análisis que tomó en cuenta cinco estudios controlados y aleatorizados de fractura de cadera y siete estudios aleatorizados y controlados de riesgo de fractura no vertebral concluyó que la suplementación oral de vitamina D reduce el riesgo relativo de fracturas de cadera en un 26% y de fracturas no vertebrales en un 23%.⁷⁴ Otro estudio también demostró que el suplemento con vitamina D mejora la fuerza muscular y así disminuye el riesgo de caídas, lo que puede conllevar a menos riesgo de fracturas.⁷⁴ NOF recomienda una ingesta de 800 a 1.000 unidades internacionales (UI) de vitamina D por día para los adultos mayores de 50 años.⁶⁸

Fuentes dietéticas principales de vitamina D incluyen la leche fortificada con vitamina D (400 UI por litro, aunque algunos productos, como la leche de soya no siempre se complementan con la vitamina D) y cereales (40 a 50 UI por porción o más), peces de agua salada e hígado. Algunos suplementos de calcio y vitaminas contienen vitamina D. La suplementación con vitamina D2 o vitamina D3 puede ser utilizado. La vitamina D2 se deriva de fuentes vegetales y puede ser utilizado por las personas que siguen una dieta vegetariana estricta. Los suplementos de vitamina D deben ser recomendados

en cantidades suficientes para que el nivel D en suero de 25 (OH) sea de aproximadamente 30 ng/ml (75 nmol/L).

2.1.8.2.2 Ejercicio

Tanto la NOF como la AACE recomiendan ejercicio regular con alguna forma de peso para fortalecer los músculos, mejorar el equilibrio y disminuir el riesgo de caídas. El ejercicio con peso para fortalecimiento muscular se define como aquel donde los músculos trabajan en contra de la gravedad mientras los pies y las piernas cargan con el peso del cuerpo.⁶⁸ Un meta-análisis encontró que, entre otras medidas para disminuir el riesgo de caídas, el ejercicio de fortalecimiento muscular protege contra de caídas.⁷⁵

2.1.8.2.3 Descontinuación de tabaquismo e identificación y tratamiento del alcoholismo

Estudios han demostrado que el tabaquismo se asocia a osteoporosis por lo que las distintas sociedades incitan a la descontinuación del tabaquismo para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.⁶⁸ Por otro lado, el alcoholismo también se ha asociado a osteoporosis, por lo que otras de las recomendaciones para la osteoporosis es el tratamiento del alcoholismo.⁶⁸

2.1.8.2.4 Otras medidas universales

Evaluar los factores de riesgo de caídas y ofrecer modificaciones apropiadas (por ejemplo, evaluación de seguridad en el hogar, ejercicios de entrenamiento de equilibrio, la corrección de la insuficiencia de vitamina D, la evitación de ciertos

medicamentos y utilizar lentes bifocales cuando sea apropiado). Medir la altura al año, de preferencia con una pared estadiómetro.

2.1.8.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN OSTEOPOROSIS

Existe evidencia que la intervención agresiva en la osteoporosis puede disminuir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis se basa en agentes que previenen la pérdida de la densidad mineral ósea o aumentan la masa ósea. Los fármacos pueden clasificarse, de acuerdo a su mecanismo de acción, en agentes anti-resortivos (agentes que bloquean la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos) y agentes anabólicos (agentes que estimulan la formación ósea al actuar principalmente sobre los osteoblastos).⁷² (Tabla 9)

Tabla 9: Clasificación de fármacos utilizados en osteoporosis

Agentes anti-resortivos	Agentes anabólicos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SERMs ▪ Terapia de reemplazo hormonal ▪ Bifosfonatos ▪ Calcitonina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teriparatida (PTH)

*SERMs = moduladores selectivos del receptor de estrógeno

Fuente: Rosen, CJ. *N Engl J Med*; 2005;353:595-6037

Las recomendaciones para iniciar el tratamiento según la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) son las siguientes:⁶⁸

- Iniciar el tratamiento farmacológico en los pacientes con fracturas (clínicas o asintomáticas) de cadera o vertebral.

- Iniciar la terapia en los pacientes con T-score $< -2,5$ en el cuello femoral, cadera total o columna lumbar por absorciometría dual de rayos X (DEXA), después de una evaluación adecuada.
- Iniciar el tratamiento en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con baja masa ósea (T-score entre $-1,0$ y $-2,5$, osteopenia) en el cuello femoral , cadera total o columna lumbar mediante DEXA y probabilidad de riesgo de fractura de cadera a 10 años $> 3 \%$ o probabilidad a 10 años de fractura relacionada con la osteoporosis $> 20 \%$ basado en el modelo adaptado por Estados Unidos de riesgo de fractura absoluto (FRAX ®; www.NOF.org y www.shef.ac.uk / FRAX)
- Opciones farmacológicas aprobadas por la FDA actuales para la osteoporosis son los bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato y Ácido Zoledrónico) , calcitonina , agonista / antagonista de estrógeno (raloxifeno), estrógenos y/o terapia hormonal , la hormona paratiroidea 1-34 (teriparatida) y de inhibidores de RANKL (denosumab).
- Ninguna terapia farmacológica debería considerarse de duración indefinida. Después del período de tratamiento inicial de tres a cinco años, se debe realizar una evaluación completa de riesgo. No hay ninguna recomendación uniforme que se aplique a todos los pacientes y las decisiones de duración deben ser individualizados.

2.1.8.3.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los agentes antiresortivos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, y frecuentemente se consideran como terapia de primera elección en la

osteoporosis postmenopáusica.⁷² Estos agentes son análogos estables del pirofosfato que se caracterizan por un enlace fósforo-carbono-fósforo (P-C-P). Los bifosfonatos tienen una fuerte afinidad por la Hidroxiapatita del hueso e inhiben la resorción ósea al reducir el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos y al aumentar su apoptosis.

Estos agentes tienen una biodisponibilidad baja y se ve afectada por la ingesta de alimentos, calcio, hierro, té y jugo de naranja. Por esta razón, la recomendación es que estos agentes deben ser tomados en ayunas, con agua como líquido y el paciente no debe ingerir alimentos hasta 30 minutos después.⁷⁶ Otra recomendación que se da es que el paciente debe permanecer en posición erguida después de ingerir el medicamento durante por lo menos 30 minutos para disminuir los efectos adversos del tracto gastrointestinal superior. Los bifosfonatos de primera generación incluyen al etidronato y clodronato, que ya no se utilizan para el tratamiento de osteoporosis. Los bifosfonatos más utilizados son los de segunda generación, alendronato y risedronato. Otros bifosfonatos que están siendo utilizados más recientemente son el pamidronato, por vía intravenosa, ibandronato, de una dosis al mes, y Ácido Zoledrónico que también se administra por vía intravenosa.

- a. ***Alendronato sódico.***- Es aprobado por la FDA para la prevención (5 mg comprimidos al día y 35 mg por semana) y el tratamiento (10 mg comprimido al día, 70 mg comprimidos por semana, 70 mg tableta semanal con 2.800 UI o 5,600 UI de vitamina D3 y 70 mg tableta efervescente) de la osteoporosis posmenopáusica. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera en un 50% por ciento en tres años en los pacientes con una fractura vertebral

previa. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 48% por ciento en tres años en pacientes sin fractura vertebral previa.⁶⁸

El estudio realizado en 1908 mujeres postmenopáusicas con densidad ósea disminuida demostró una reducción en 47% en el riesgo de fracturas no vertebrales después de 1 año de tratamiento con 10 mg de alendronato.³⁷

- b. ***Ibandronato sódico.***- aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, (150 mg comprimido mensual y 3 mg cada tres meses intravenosa). Las preparaciones orales también están aprobados para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. El ibandronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 50% en tres años, pero la reducción del riesgo de fractura no vertebral con ibandronato no se ha documentado.⁶⁸
- c. ***Risedronato de sodio.***- aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (tableta diaria de 5 mg; 35 mg tableta semanal; 35 mg semanal tableta de liberación prolongada; 35 mg tableta semanal empaquetado combinada con 6 tabletas de carbonato de calcio 500 mg; 75 mg comprimidos en dos días consecutivos de cada mes y 150 mg comprimidos mensuales). También está aprobado para la prevención y tratamiento de mujeres que iniciaron o están tomando glucocorticoides. El risedronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 41% a 49% y las fracturas no vertebrales en un 36% en 3 años, con reducción significativa del riesgo de que ocurra después de un año de tratamiento, en pacientes con una fractura vertebral previa.⁶⁸

- d. **Ácido Zoledrónico.-** Aprobado por la FDA para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. 5 mg en 100 ml, se administra una vez al año o cada dos años, por infusión intravenosa durante al menos 15 minutos. Los pacientes pueden ser tratados previamente con acetaminofén para reducir el riesgo de una reacción de fase aguda (artralgia, dolor de cabeza, mialgia, fiebre). Estos síntomas ocurren en un 32% de pacientes después de la primera dosis, un 7% después de la segunda dosis y 3% después de la tercera dosis.⁶⁸

2.1.8.3.1.1 Seguridad de los bifosfonatos: los efectos secundarios son similares para todos los medicamentos con bifosfonatos orales e incluyen problemas gastrointestinales, como la dificultad para tragar, inflamación del esófago y úlcera gástrica.

Todos los bifosfonatos pueden afectar la función renal y están contraindicados en pacientes con tasas de filtración glomerular por debajo de 30 a 35 ml/min. El Ácido Zoledrónico está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min o en pacientes con evidencia de insuficiencia renal aguda. Es importante evaluar a los pacientes antes de la administración de Ácido Zoledrónico, a fin de identificar a los pacientes en riesgo. Los profesionales sanitarios deben evaluar la función renal mediante el control de la depuración de creatinina antes de cada dosis. Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONJ), pero es muy poco frecuente, con dosis para la osteoporosis y mucho más común después de altas dosis de tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa como para los pacientes con cáncer. También pueden producir inflamación ocular. Dicha complicación se debe

informar al proveedor de atención médica tan pronto como sea posible. El nivel de riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis con bifosfonatos no se conoce, pero parece muy pequeña por lo menos hasta cinco años.⁷⁷ El riesgo de osteonecrosis mandibular parece aumentar con la duración del tratamiento. Aunque es raro, fracturas bajo trauma atípica subtrocantéreo y diafisis del fémur pueden estar asociados con el uso a largo plazo de los bifosfonatos (por ejemplo, > 5 años de uso). Dolor en el muslo o en la ingle a menudo precede a estas fracturas inusuales. Los pacientes deben ser evaluados de cerca por el riesgo de estas fracturas inusuales, incluyendo el cuestionamiento proactiva respecto del muslo y la ingle dolor.

2.1.8.3.2 Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El raloxifeno es un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM's). Estos son compuestos con una gran afinidad por los receptores estrogénicos, y tienen efectos agonistas o antagonistas de estrógenos.

A nivel de metabolismo óseo, el raloxifeno funciona como un agonista estrogénico, por lo que previene la pérdida mineral ósea. El estudio MORE en 7705 mujeres postmenopáusicas demostró que el raloxifeno redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 30 a 50%, sin embargo no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de fracturas no vertebrales. Por otro lado, al compararlo con placebo, el raloxifeno aumentó la densidad mineral ósea en el cuello femoral en 2.4% y 2.7% a dosis de 120mg. Raloxifeno está indicado para la reducción en el riesgo de cáncer invasivo de mama in mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.⁷⁸ La dosis recomendada de

raloxifeno para el tratamiento de osteoporosis establecida es de 60 mg diarios que se puede tomar con o sin las comidas.⁶⁸

Aunque poco frecuente, el uso de raloxifeno se ha asociado a enfermedad tromboembólica (trombosis venosa y embolia pulmonar). En el estudio MORE el riesgo relativo para estos eventos fue de 3.1 comparado con placebo. El raloxifeno incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda en grado similar al observado con los estrógenos.⁷⁸

2.1.8.3.3 Terapia hormonal/ terapia estrogénica

Dado el papel clave que juega el estrógeno en el metabolismo óseo, la terapia hormonal (TH) fue una vez considerada como el tratamiento principal para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.⁷² La Terapia hormonal/estrógenos está aprobada por la FDA para la prevención de osteoporosis, alivio de síntomas vasomotores y atrofia vaginal asociada con la menopausia. Las mujeres que tienen útero requieren TH que contenga progestinas.⁶⁸

La TH es considerada como tratamiento antiresortivo que aumenta la masa y calidad ósea, además que disminuye la incidencia de fracturas. El estudio de Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI, Woman's Health Initiative) demostró que 5 años de tratamiento con TH (Prempro®) las pacientes asignadas a recibir estrógenos conjugados con o sin progestínicos tuvieron una disminución del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera del 34% y 23% respectivamente.⁷⁹

Más recientemente, los resultados del Estudio del Corazón y Reemplazo con Estrógeno/Progestínico (HERS, por sus siglas en inglés) han establecido la asociación

de la TH con mayor riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardíaca coronaria y eventos embólicos.⁸⁰

El WHI reportó también un riesgo incrementado de infarto de miocardio, cáncer de mama invasivo, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda durante 5 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona (Prempro®)⁷⁹. Análisis subsecuente de estos datos no demostraron un incremento de enfermedad cardiovascular en mujeres que inician el tratamiento a los 10 años de menopausia y en la terapia solo estrogénica no se observó un incremento en la incidencia de cáncer en 7,1 años de tratamiento.⁶⁸ Por este motivo, se debería usar dosis efectivas bajas por un corto período de duración para tratar síntomas menopaúsicos moderados.

Esto, asociado a la disponibilidad de distintos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis ha disminuido notablemente el uso de la TH en osteoporosis.⁷²

Estos fármacos están disponibles en un amplia variedad de presentaciones incluyendo estrógenos solos, progestinas solas y combinación estrógeno-progestinas. La dosificación incluye regímenes cíclicos, secuenciales y continuos. Si el tratamiento se suspende, la pérdida ósea puede ser rápida y agentes alternativos pueden ser considerados para mantener la densidad mineral ósea.

2.1.8.3.4 Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica secretada por las células C de la glándula tiroides, inhibe la resorción ósea al inhibir la actividad de los osteoclastos. El estudio PROOF en 1,225 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis demostró que 200 UI de calcitonina intranasal al día redujo en un 33% el riesgo de fracturas vertebrales,

pero no de fracturas no vertebrales, al compararlo con placebo. Sin embargo, muchos de los pacientes en este estudio se perdieron en el seguimiento y ha tenido críticas metodológicas, por lo que el uso de la calcitonina ha sido limitado en osteoporosis.⁷²

La dosis de calcitonina recomendada es de 200 UI al día.⁶⁸ La calcitonina se puede administrar por vía intranasal, subcutánea o intramuscular. Sin embargo, la vía inyectada está asociada a menos tolerancia por síntomas de náusea, enrojecimiento facial y diarrea.⁷²

2.1.8.3.5 Parathormona (PTH)

La teriparatida es la molécula de parathormona (PTH) que contiene los aminoácidos 1-34. Su administración crónica se asocia a mayor resorción ósea, pero su administración intermitente se asocia a efectos anabólicos en el hueso con estímulo de la actividad de osteoblastos. Este es el primer agente anabólico utilizado en el tratamiento de la osteoporosis. Aprobado por la FDA para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura y también para la osteoporosis asociada a terapia glucocorticoidea continua. En un estudio doble ciego y controlado con placebo en 1,637 mujeres postmenopáusicas, la administración diaria de PTH a dosis de 20 y 40 µg redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (riesgo relativo 0.35 y 0.31 para cada dosis respectivamente). Además, comparado con placebo, las dosis de 20 y 40 µg aumentaron en 9% y 13% la densidad mineral ósea a nivel lumbar, y en 3% y 6% a nivel de cuello femoral, respectivamente. Los efectos adversos asociados a la administración de teriparatida fueron leves e incluyeron

náusea, cefalea, escalofríos y mareo, y además se reportó hipercalcemia transitoria asintomática.⁶⁸

El aumento en densidad mineral ósea con PTH se pierde rápidamente cuando se suspende el medicamento, y si no es tratado por un agente antiresortivo alternativo para mantener la densidad mineral ósea ganada, generalmente bifosfonatos. Esto trae consigo implicaciones clínicas a la hora de considerar a un paciente como candidato para tratamiento con PTH. Dos factores limitantes para su uso son: administración subcutánea y costo elevado, por lo que se ha reservado para pacientes con osteoporosis más severa.⁷² Estudios en roedores indicaron un incremento en la incidencia de osteosarcoma con altas dosis y por periodos prolongados por lo no deben recibir este tratamiento pacientes como enfermedad de Paget ósea, radioterapia ósea, metástasis ósea, hipercalcemia o historia de enfermedades malignas del hueso.⁶⁸ La seguridad de este tratamiento no ha sido estudiada por más de 2 años por lo que debería ser usado por un máximo de 2 años.⁶⁸

2.1.8.3.6 Inhibidores del ligando (RANKL) del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK)

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos (células del organismo que participan en la rotura del tejido óseo). Al impedir la interacción RANKL/RANK, se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea. Aprobado

por la FDA reduce el riesgo de fracturas vertebrales en aproximadamente el 68% y el 20% en fracturas no vertebrales en 3 años de tratamiento.⁶⁸

En el estudio DECIDE⁸¹ se analizó el efecto de denosumab frente a alendronato en la DMO en 1.189 mujeres postmenopáusicas con baja DMO (*T-score* < -2,0 en columna lumbar o cadera total). Los cambios en la DMO de cadera total fue de 3,5% con denosumab vs 2,6% con alendronato ($p < 0,0001$). La dosis es de 60 mg cada 6 meses subcutánea.⁶⁸

Puede causar hipocalcemia, incrementa el riesgo de infecciones serias de la piel como celulitis o rash. Ha sido asociado con osteonecrosis mandibular y con un desarrollo de fracturas femorales atípicas. Cuando el tratamiento se suspende, la pérdida ósea es rápida si no se complementa con un agente antiresortivo.⁶⁸

2.1.8.3.7 Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es un agente relativamente nuevo cuyo uso fue recientemente aprobado en Europa. Su mecanismo de acción no se conoce a cabalidad, pero se cree que reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación y la actividad de los osteoclastos y al estimular la formación ósea al aumentar la replicación de pro-osteoblastos. El estudio TROPOS en 5091 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis encontró que una dosis de 2 g de ranelato/día vía oral de estroncio redujo en 16% el riesgo de todas las fracturas no vertebrales comparado con placebo.⁹² Otro estudio en 1,649 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis demostró que el ranelato de estroncio redujo el riesgo de fracturas vertebrales en 49% después del primer año de tratamiento y en 41% después de un período de tres años de tratamiento, además

que aumentó la densidad mineral ósea en 14.4% a los tres años.⁹³ El efecto adverso más comúnmente reportado en estos estudios fue diarrea.

2.1.8.3.8 Nuevo enfoque de tratamiento

2.1.8.3.8.1 Retrovirus que codifica la expresión VEGF-A (Factor de crecimiento endotelial vascular-A)

Estudios experimentales de Lie y col,⁸² señalan nuevos objetivos de fármacos que podrían atraer a las células progenitoras óseas a convertirse en osteoblastos en lugar de adipositos. Como se conoce, el VEGF-A se encuentra desde etapas embrionarias iniciales y la mineralización de los huesos largos durante el desarrollo embrionario (osificación endocondral) empieza con la invasión de vasos sanguíneos que expresan VEGF-A dentro de los modelos cartilagosos que inicialmente sintetizan un modelo general de hueso, además este factor se expresa en altos niveles en los osteoblastos precursores y pueden estimular la diferenciación osteogénica en varios tipos de células. Se ha observado que los niveles de VEGF-A en muchas células disminuyen con la edad. Las señales que aumentan la transcripción del gen VEGF-A son indefinidas. Liu y col,⁸² sugirieron que el VEGF-A intracelular controla la diferenciación de células tipo mesenquimatosas mediante la regulación en el núcleo de un factor de transcripción corto 2 (RUNX-2), factor de transcripción clave en la osteogénesis y un receptor regulador de la proliferación de peroxisomas gamma 2 (PPAR γ 2), un receptor nuclear que regula el almacenamiento graso y el metabolismo de la glucosa. Este experimento

sugiere que la célula precursora osteoblastica puede ser traducida por un agente retroviral que codifica VEGF-A.

2.1.8.4 Duración del tratamiento

La terapia no farmacológica debería ser por tiempo indefinido. Todos los tratamientos que no son bifosfonatos producen un efecto temporal que desaparece si se discontinúa el tratamiento. Los bifosfonatos permiten efectos residuales aun después de suspender el tratamiento y los beneficios contra las fracturas se mantienen por largos períodos.⁶⁸

En relación a la seguridad, la evidencia más allá de 5 años es limitada; la presencia de osteonecrosis mandibular y fracturas femorales atípicas se han presentado en tratamientos mayores a 5 años. Aunque no existe evidencia para guiar la duración del tratamiento, es razonable discontinuar bifosfonatos después de 3 a 5 años en personas con riesgo moderado de fracturas. Sin embargo, el tiempo de tratamiento en pacientes con alto riesgo se debería continuar el tratamiento con bifosfonatos o debería ser considerada una alternativa de tratamiento.⁶⁸

No hay ninguna recomendación uniforme que se aplique a todos los pacientes y las decisiones de duración deben ser individualizadas. Después de un período de tratamiento de tres a cinco años inicial, se debe realizar una evaluación completa del riesgo. Esto debe incluir la historia clínica de intervalo, en particular con respecto a la historia de la fractura intercurrentes y nuevas enfermedades crónicas o medicamentos, así como la medición de la altura, la prueba de DMO y la imagen vertebral si se ha producido cualquier pérdida de altura documentada durante el periodo de tratamiento.⁶⁸

2.1.8.5 Evaluación de costos

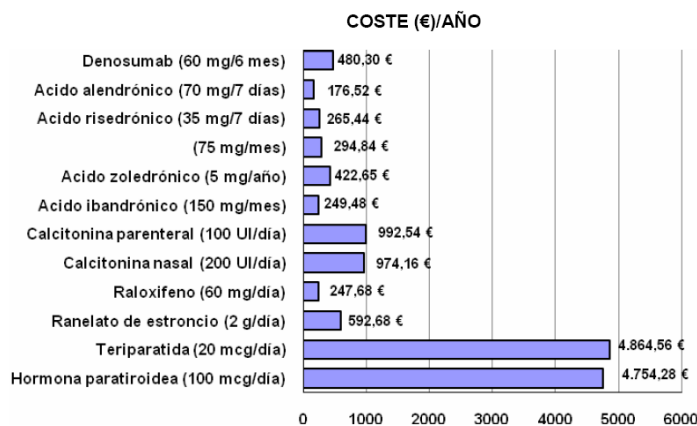


Figura 14. Estimación de costos anuales para diversos tipos de tratamiento para osteoporosis.

Fuente: Comité De Evaluación De Nuevos Medicamentos De Euskadi. Informe De Evaluación N° 185. Departamento De Sanidad Y Consumo. Gobierno Vasco, 2011

2.2 ELEMENTO TIPO LIKERT

Las escalas son instrumentos de medición o pruebas psicológicas que frecuentemente son utilizadas para la medición de actitudes. Summers (1982) define el término actitud como la “suma total de inclinaciones y sentimientos, prejuicios o distorsiones, nociones preconcebidas, ideas, temores, amenazas y convicciones de un individuo acerca de cualquier asunto específico”.⁸³

Hay que hacer una distinción importante entre *escala de tipo Likert* y *elemento de tipo Likert*. La escala es la suma de las respuestas de los elementos del cuestionario. Los elementos de tipo Likert van acompañados por una escala visual análoga (por ejemplo, una línea horizontal, en la que el sujeto indica su respuesta eligiéndola con un círculo); a veces se llama escalas a los elementos mismos. Ésta es la razón de

muchas confusiones y es preferible, por tanto, reservar el nombre de *escala de tipo Likert* para aplicarlo a la suma de toda la escala, y *elemento de tipo Likert* para referirse a cada elemento individualmente.

1. Un elemento de tipo Likert es una declaración que se le hace a los sujetos para que éstos lo evalúen en función de su criterio subjetivo; generalmente se pide a los sujetos que manifiesten su grado de acuerdo o desacuerdo. Normalmente hay 5 posibles respuestas o niveles de acuerdo o desacuerdo, aunque algunos evaluadores prefieren utilizar 7 a 9 niveles; un estudio empírico reciente demostró que la información obtenida en escalas con 5, 7 y 10 niveles posibles de respuesta muestra las mismas características respecto a la media, varianza y asimetría después de aplicar transformaciones simples.

El formato de un típico elemento de Likert con 5 niveles de respuesta sería:

1. Totalmente en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Totalmente de acuerdo

Cuando los datos se tratan como ordinales, es posible calcular la mediana y la moda (pero no la media). La dispersión se calcula por medio del intervalo entre cuartiles (no es posible calcular la desviación típica), o puede analizarse mediante técnicas no

paramétricas, como la distribución χ^2 , la prueba de Mann-Whitney, la prueba de los signos de Wilcoxon o la prueba de Kruskal-Wallis.⁸⁴

Después de completar el cuestionario, cada elemento se puede analizar por separado o, en algunos casos, las respuestas a cada elemento se suman para obtener una puntuación total para un grupo de elementos.

Se considera una escala de tipo ordinal, ya que no podemos asumir que los sujetos perciban las respuestas como equidistantes, aunque podría asumirse si cada elemento se acompaña de una escala visual horizontal en la cual deba marcar su respuesta, y en la que cada respuesta esté situada de forma equidistante.

Los cuestionarios tipo escala de Likert han demostrado un reconocido rendimiento en investigaciones sociales en lo que se refiere a la medición de actitudes. Tomando en cuenta que la actitud por su naturaleza subjetiva no es susceptible de observación directa, ha de inferirse de la conducta manifiesta, en este caso, a través de la expresión verbal de los sujetos de investigación.

La escala de Likert es una escala ordinal y como tal no mide en cuánto es más favorable o desfavorable una actitud. La escala Likert tiene la ventaja de que es fácil de construir y de aplicar, y, además, proporciona una buena base para una primera ordenación de los individuos en la característica que se mide.⁸⁴

CAPÍTULO III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 JUSTIFICACIÓN

Es de conocimiento la elevada morbi-mortalidad por fracturas asociadas a la osteoporosis u osteopenia en pacientes posmenopáusicas y actualmente en nuestro país se ha convertido en un problema de salud pública; según reportes la osteoporosis se presenta en 1 de cada tres mujeres ecuatorianas mayores de 50 años; afortunadamente existen actuales y muy prometedoras medidas terapéuticas para prevención y mejoramiento de la calidad ósea.

Los bisfosfonatos constituyen el tratamiento más comúnmente utilizado para la osteoporosis, inhibiendo la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos y reduciendo el riesgo de las fracturas por fragilidad. El Ácido Zoledrónico ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.^{32,33} La elección de uno u otro medicamento exige analizar parámetros de eficacia, conveniencia, seguridad y adherencia, por lo tanto creemos que el Ácido Zoledrónico cumple mejor con estos parámetros que el Ácido Ibandrónico. Se ha demostrado entre otros, que la pobre adherencia compromete la efectividad del tratamiento contra las fracturas e incrementan los costos del cuidado médico y costo social.^{38,39}

El presente estudio busca conocer el riesgo de fracturas observadas en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida, que están bajo tratamiento con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico. Así como valorar

el comportamiento del hueso a través de la densitometría (DMO) y de los parámetros bioquímicos de recambio óseo (B-crosslaps y Osteocalcina) en pacientes que recibieron el Ácido Zoledrónico comparado con el Ácido Ibandrónico, en un seguimiento de dos años, en pacientes que acudieron al Instituto de Ginecología GINECOMAST desde el año 2009 a febrero del 2014. Además se investigará el grado de satisfacción que tuvo cada paciente en relación al intervalo de administración, mejoramiento subjetivo de síntomas, efectos adversos y factores de riesgo que podrían estar relacionados con el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales.

Consideramos que este estudio aportará con datos que permitan ofrecer información importante en el momento de elegir un tratamiento con bifosfonatos, optando por un tratamiento que cumpla con los estándares mencionados de eficacia, conveniencia, seguridad/tolerabilidad y adherencia. Consideramos que el Ácido Zoledrónico cumple mejor estos parámetros en comparación al Ácido Ibandrónico. Además nuestros datos pueden servir como base o complementación para futuros estudios clínicos que evalúen los mismos objetivos. No existen estudios que hagan una comparación entre estos dos bifosfonatos, añadiendo además el grado de satisfacción con su tratamiento y la percepción subjetiva de mejoramiento de síntomas de las pacientes en estudio.

3.2 PROBLEMAS

¿Cuál es el riesgo y la incidencia de presentar fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con densidad ósea disminuida, que reciben tratamiento con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico si la estimación

actual indica que el 50% de la población femenina padecerá una fractura vertebral antes de cumplir los 80 años?

¿Cuáles son los cambios observados en la densitometría ósea de columna, fémur y antebrazo con el uso del Ácido Zoledrónico en comparación al Ácido Ibandrónico durante el primer y segundo años de seguimiento?

¿Cuáles son los cambios observados en los marcadores bioquímicos de recambio óseo B-crosslaps y Osteocalcina en las pacientes en tratamiento con Ácido Zoledrónico comparado con el tratamiento de Ácido Ibandrónico durante el primer y segundo años de seguimiento?

¿Cuál es el grado de satisfacción de las pacientes en relación al intervalo de administración y mejoramiento subjetivo de síntomas con el uso de Ácido Zoledrónico comparado con el Ácido Ibandrónico?

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos presentados en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico en comparación con pacientes que recibieron Ácido Ibandrónico?

¿Pueden influir la presencia enfermedades sistémicas concomitantes, el tratamiento hormonal, la ingesta de calcio y Vitamina D, el uso de corticoides, la actividad física, la ingesta de alcohol y los antecedentes familiares de fractura en la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida?

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia y el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida, que han sido tratadas con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico en el Instituto Ginecomast desde el 2009 a febrero del 2014.

3.3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar los cambios encontrados en la densitometría ósea y los marcadores de recambio óseo (β -crosslaps y Osteocalcina) en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida tratadas con Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico.

Identificar el nivel de satisfacción que tuvieron las pacientes con el uso del Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico en relación al mejoramiento de la sintomatología ósea y en cuanto al intervalo de administración de dosis.

Calcular la frecuencia de efectos adversos presentados con el uso del Ácido Zoledrónico comparado con el Ácido Ibandrónico.

Identificar los factores que pueden influir en el comportamiento de los marcadores óseos y densitometría en pacientes con baja masa ósea postmenopausicas tanto con el Ácido Zoledrónico como con el Ácido Ibandrónico.

Identificar si factores como tratamiento hormonal, presencia de enfermedades concomitantes, ingesta de calcio + Vitamina D, uso de corticoides, antecedentes familiares de fracturas, ejercicio físico, fumador, ingesta de alcohol, pueden influir en la incidencia y riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida en tratamiento con Ácido Zoledrónico y Ácido Ibandrónico.

3.4 HIPOTESIS

- El uso del Ácido Zoledrónico reduce en mayor medida el riesgo y la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida (T-score < -1) comparado con el uso de Ácido Ibandrónico.
- Los marcadores bioquímicos de recambio óseo disminuyen en mayor medida durante el tratamiento con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida.
- Los resultados de la densitometría mineral ósea (DMO) aumentan en mayor medida, en pacientes postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea tratadas con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico.
- El grado de satisfacción de las pacientes en relación al mejoramiento de síntomas y al intervalo de administración es mejor con el uso de Ácido Zoledrónico en comparación con el uso de Ácido Ibandrónico.

- Los efectos adversos fueron menores en pacientes que utilizaron Ácido Zoledrónico en mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida que con el uso de Ácido Ibandrónico.
- El riesgo de presentar fracturas vertebrales o no vertebrales disminuyen con el uso de tratamiento hormonal, ingesta de calcio y vitamina D y la actividad física.
- El riesgo de presentar fracturas vertebrales o no vertebrales en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida, aumentan por la presencia de enfermedades concomitantes, es uso de corticoides, fumadoras, la ingesta de alcohol y antecedentes familiares de fracturas por fragilidad.

CAPÍTULO IV. METODOLOGIA

4.1 Muestra

Para el tamaño de la muestra se utilizó el universo de pacientes que corresponden a mujeres postmenopáusicas con densidad ósea disminuida (T-score < -1.0) que recibieron tratamiento con Ácido Zoledrónico y Ácido Ibandrónico en el instituto GINECOMAST desde el 2009 a febrero del 2014, que tengan marcadores óseos y densitometría inicial previo al tratamiento y seguimientos.

Se revisaron un total de 717 historias clínicas. Se reclutaron finalmente a 126 pacientes que cumplieron con los datos de inclusión de las cuales 60 pacientes pertenecen al grupo que recibió Ácido Ibandrónico y 66 pacientes en el grupo del

Ácido Zoledrónico. Las restantes 591 pacientes fueron descartadas por no completar ningún seguimiento, falta de densitometrías, falta de marcadores óseos, ausencia de datos clínicos o falta de información vía telefónica.

4.1.1 Criterios de Inclusión

- Mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida (T-score < -1.0) del Instituto de Ginecología “Ginecomast” en el período del 2009 a febrero del 2014.
- Historias clínicas que tengan datos completos como los seguimientos tanto de marcadores bioquímicos de recambio óseo como la densitometría.

4.1.2 Criterios de Exclusión

- Patologías sistémicas que puedan modificar el curso natural de desgaste óseo que no sea la menopausia.
- Pacientes que tomen fármacos que puedan modificar la estructura ósea.
- Antecedentes de fracturas de cualquier índole.
- Pacientes en cuyas historias clínicas no se encuentren registrados los valores completos tanto de los marcadores bioquímicos óseos así como los valores de la densitometría.

4.2 Operacionalización de variables (Anexo 1)

4.3 Tipo de estudio

El estudio es de tipo cohorte retrospectivo. Analiza el riesgo de fractura vertebral, cadera y muñeca y el comportamiento de los marcadores bioquímicos óseos (b-cross y Osteocalcina) y densitometría, en mujeres postmenopáusicas con densidad ósea disminuida que recibieron tratamiento con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico en el Instituto de Ginecología Ginecomast durante el período del 2009 a febrero del 2014. Considerando como grupo expuesto a las pacientes que utilizaron Ácido Zoledrónico y grupo no expuesto a las pacientes con Ácido Ibandrónico.

4.4 Procedimiento de recolección de información

Todos los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas que se encuentran en los archivos de la institución. Adicionalmente se realizó una entrevista telefónica a las pacientes del estudio para obtener datos adicionales, el grado de satisfacción con el tratamiento y la satisfacción con el intervalo de dosis del tratamiento, mediante el instrumento tipo Likert, así como efectos adversos y presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Tanto la densitometría ósea como los marcadores bioquímicos de recambio óseo fueron medidos y realizados por el mismo laboratorio y densitómetro, los mismos que se encuentran en el Instituto Ginecomast. El método utilizado para medición de marcadores óseos (β -crosslaps y Osteocalcina) fue quimioluminiscencia, ambos

medidos en sangre en ng/dl. Para las densitometrías se utilizó el equipo General Electric Lunar PDX.

4.5 Plan de análisis de datos

La base de datos y cuadros se realizaron en Microsoft Excel (versión 2007); para la sistematización, procesamiento y análisis de datos se utilizó el programa Epi Info 7 y EPIDAT 3.1, ambos de distribución gratuita.

4.5.1 Análisis univariado: Para las variables cualitativas y cuantitativas se utilizó frecuencias y promedios respectivamente. (Anexo 2)

4.5.2 Análisis multivariado

Para las variables cuantitativas se analizó su significancia utilizando diferencia de promedios, inferencia sobre parámetros en dos poblaciones. Para las variables cualitativas se calculó el Riesgo Relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% y se consideró positiva una significancia de 0.05 o menor. Para la medición de escala de satisfacción y análisis subjetivo de mejoramiento de síntomas se utilizó el instrumento tipo Likert sobre una puntuación que va desde el 1 al 5, en donde 1 corresponde a absoluto desacuerdo y 5 a absoluto acuerdo, posteriormente se realizó el promedio de la escala sobre 5; su significancia se midió con diferencia de promedios.

Se calculó el Riesgo Relativo con factores clínicos que pueden estar asociados al riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Finalmente, para las variables edad

y años de menopausia, se realizó el análisis inferencial sobre el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias estadísticamente significativas.

4.6 Aspectos bioéticos

Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que la información fue recolectada de manera retrospectiva, no se realizó ninguna intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Adicionalmente, se obtuvo el consentimiento informado para la encuesta telefónica y la autorización del Instituto de Ginecología “Ginecomast”.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

Se conformó dos cohortes retrospectivas de pacientes que fueron identificadas en base a la adherencia del tratamiento. El tamaño de la muestra fue la siguiente: 66 pacientes en el grupo que recibieron Ácido Zoledrónico (ACLASTA) con una dosis de 5 mg intravenoso anual en infusión intravenosa durante treinta minutos y 60 pacientes en el grupo que recibió Ácido Ibandrónico (BONVIVA) con una dosis de 3 mg/3ml de administración intravenosa por 2 a 5 minutos cada tres meses (total 4 dosis por año). El 100% de las pacientes fueron estudiadas al año de iniciado el tratamiento con otra densitometría y marcadores de recambio óseo. El control a los dos años se realizó en 28 pacientes para el grupo de Ácido Zoledrónico y 22 pacientes en el grupo de Ácido Ibandrónico para la densitometría y los marcadores óseos completaron 30 pacientes en el grupo de Ácido Zoledrónico y 20 pacientes en Ac. Ibandrónico, cada grupo con su segundo esquema de tratamiento.

5.1 Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes

El promedio de edad fue de 59,1 años (DE: 8,94) para el grupo de Ácido Zoledrónico y 53,4 años (DE: 9,31) en el grupo de Ácido Ibandrónico. Pacientes en el grupo de Ácido Ibandrónico fueron aproximadamente 5 años más jóvenes que en el grupo de Ácido Zoledrónico.

En relación al tiempo de menopausia el promedio de años estuvo en 11,2 (DE: 7,69) y 8,3 (DE: 7,93) años en el grupo del Ácido Zoledrónico e Ibandrónico respectivamente.

El 27,2% (18) tuvieron enfermedades concomitantes en el grupo de ac. Zoledrónico y el 38,3% (23) en el grupo de Ac. Ibandrónico. La mayor frecuencia de las enfermedades concomitantes fue el hipotiroidismo tanto en el grupo del Ácido Zoledrónico (13,6%) como en el grupo del Ácido Ibandrónico (20%).

Con respecto al uso de Terapia de reemplazo hormonal, el 30,3% (20) en el grupo de Ácido Zoledrónico y el 18,3% (11) en el grupo de Ac. Ibandrónico se encontraban en dicho tratamiento. El uso de fármacos complementarios como el Calcio + Vitamina D, el 50% (33) se encontraban en tratamiento en el grupo de Ac. Zoledrónico y el 41,6% (25) en Ac. Ibandrónico. El uso de corticoides se identificó en el 3,03% (2) pacientes del primer grupo (Ac. Zoledrónico) y en el 1,6% (1) en el segundo (Ac. Ibandrónico).

Actividad física realizaron el 62,1% (41) de las pacientes en tratamiento con Ácido Zoledrónico mientras que el 55% (33) en el grupo de Ac. Ibandrónico. En relación al hábito de fumar se encontraron similares frecuencias en los dos grupos 4,55% (3) y 5% (3) respectivamente. Ninguna de las pacientes consumía alcohol.

En relación al índice de masa corporal (IMC) el promedio se encontró en 25,8 kg/m² para el Ac. Zoledrónico y 24,7 kg/m² para el Ac. Ibandrónico.

Dentro de los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad ósea, en el grupo del Ácido Zoledrónico fue del 6,06% (4) y 8,3% (5) pacientes en Ac. Ibandrónico.

Según estos resultados, los dos grupos de pacientes tienen características similares, categorizándoles como homogéneos, excepto por la edad y años de menopausia, en los que se encontraron diferencias significativas para lo cual se realizó el análisis

inferencial de los mismos sobre la incidencia de fracturas, sin obtener influencia de los mismos. (Anexo 3)

Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de todas las pacientes.

	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (n= 66)	ÁCIDO IBANDRÓNICO (n= 60)	Valor de p (Fisher)
EDAD años (promedio)	59,12 (DE: 8,94)	53,4 (DE: 9,31)	0,0003
AÑOS DE MENOPAUSIA (promedio)	11,21 (DE: 7,69)	8,3 (DE: 7,93)	0,008
PRESENCIA DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES	27,27%	38,33%	0,12
TIPO DE ENFERMEDADES CONCOMITANTES	18	23	0,62
Hipotiroidismo	13,6%	20%	
HTA	6,06%	3,3%	
Artritis Reumatoidea	3,03%	3,3%	
Artrosis		3,3%	
Ca. Cérvix		1,6%	
Ca. Mama	1,5%	1,6%	
Ca. Tiroides	1,5%	1,6%	
Diabetes		1,6%	
Gastritis		1,6%	
Hiperparatiroidismo	1,5%		
TRATAMIENTO HORMONAL	30,30%	18,33%	0,08
Calcio y vit D	20	11	
Corticoides	50,00%	41,67%	0,22
Actividad física	33	25	
Fumadora	3,03%	1,67%	0,53
peso (kg) (promedio)	2	1	
talla (m) (promedio)	62,12%	55,00%	0,26
IMC (kg/m ²) (promedio)	41	33	
Alcohol	4,55%	5,00%	0,61
Antecedente familiar con fractura por fragilidad	3	3	
DMO espina lumbar (L2-L4), T score (promedio)	61,77	60,61	0,43
	1,54	1,56	0,053
	25,88	24,72	0,06
	0	0	1
	6,06%	8,33%	0,43
	4	5	
	-1,62	-1,34	0,11

DMO cadera total, T score (promedio)	-1,27	-1,16	0,48
DMO antebrazo, T score (promedio)	-1,68	-1,34	0,08
	(n= 34)	(n= 31)	
MARCADORES ÓSEOS			
B-cross (ng/ml) (promedio)	0,77	0,76	0,69
Osteocalcina (ng/ml) (promedio)	31,95	28,45	0,058

HTA= Hipertensión Arterial; IMC= Índice de masa corporal; DMO= Densitometría mineral ósea.

Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.2 ANÁLISIS INTRAGRUPPO DE TASAS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Para analizar la respuesta al tratamiento se estableció la diferencia de promedios de la densitometría y los marcadores de recambio óseo al año de tratamiento y a los 2 años.

5.2.1 Densitometría Mineral Ósea de columna lumbar

El promedio en la DMO de columna lumbar previo al inicio del tratamiento para el grupo de Ácido Zoledrónico (n=66) fue de -1,628 (DE: 1,10)(T-socre); al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de -1,507 (DE: 1,16) sin diferencias significativas ($p=0,54$). El segundo control se realizó a los dos años de iniciado el tratamiento y al año de recibir la segunda dosis, en un total de 28 pacientes, el promedio fue de -1,157 (DE: 1,21), siendo estas diferencias no significativas ($p=0,47$). (Figura 15 y Anexo 4,5)

Para el grupo del Ácido Ibandrónico (n=60), el promedio en la DMO basal de columna lumbar fue de -1,346 (DE: 0,82); al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de -1,265 (DE: 0,93) y a los dos años (n=22) el promedio fue de -1,468. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,61$ en los dos controles). (Figura 16)

5.2.2 Densitometría Mineral Ósea de cuello de fémur

El promedio de la DMO femoral basal en el grupo de Ácido Zoledrónico fue de -1,272 (DE: 0,67). Al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de -1,236 (DE: 0,65) y a los dos años el promedio fue de -1,025. Ambos sin diferencias significativas ($p=0,75$ y $p=0,10$ respectivamente) (Figura 15).

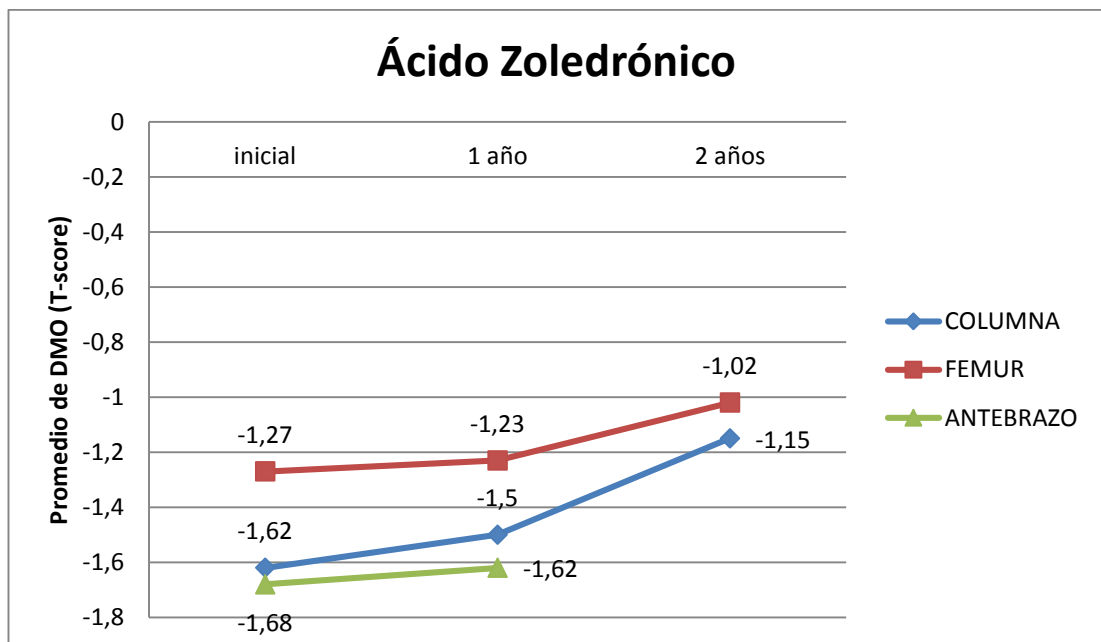
El promedio de la DMO basal de cuello de fémur para el grupo de Ácido Ibandrónico fue de -1,168 (DE: 0,75). El promedio en el primer año de control fue de -1,016 (DE: 0,75) siendo diferencias no significativas ($p=0,27$) y al segundo año de tratamiento el promedio fue de -1,009 (DE: 0,90) ($p=0,14$) (Figura 16).

5.2.3 Densitometría Mineral Ósea de antebrazo

La valoración de la densitometría no se realizó en el 100% de las pacientes, por lo que el número correspondiente para el primer control anual se lo hizo sobre un total de 65 pacientes, 34 para el grupo de Ácido Zoledrónico y 31 para el grupo de Ácido Ibandrónico; el análisis del segundo año no se realizó por tener un mínimo número de pacientes. Los datos obtenidos muestran un promedio de la DMO basal de antebrazo

para el grupo de Ac. Zoledrónico (Figura 15), de -1,685 (DE: 1,03) y al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de -1,620 (DE: 1,02) sin diferencias estadísticamente significativas. Para el grupo del Ácido Ibandrónico el promedio de la DMO basal de antebrazo fue de -1,341(DE: 0,77). Al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de -1,190 (DE: 0,89), sin diferencias significativas ($p=0,47$) (Figura 16).

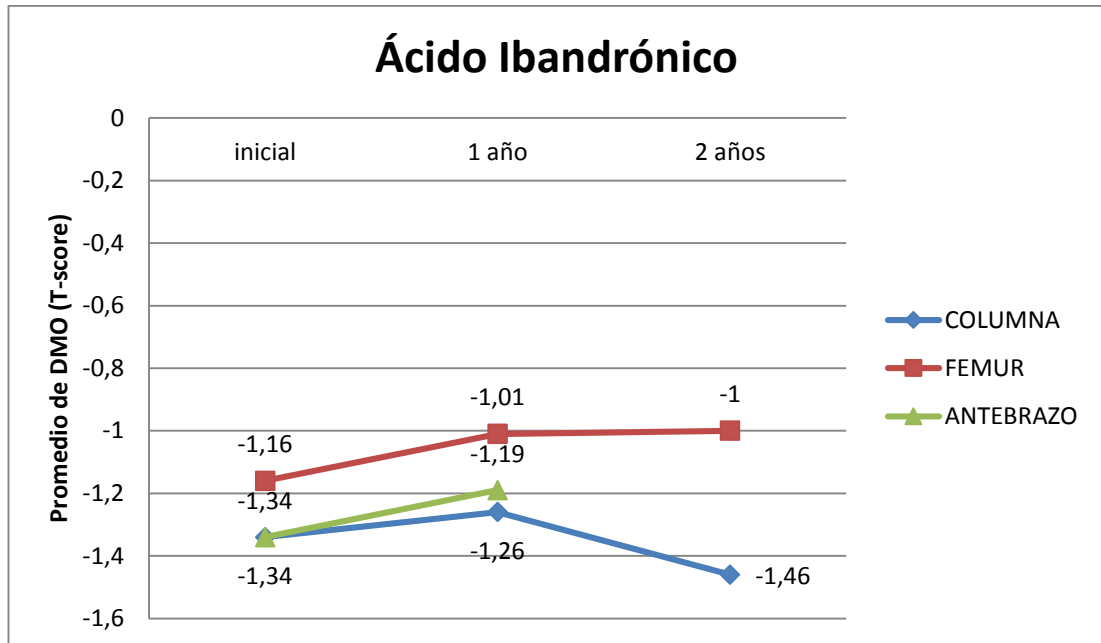
Figura 15. DMO de columna, fémur y antebrazo (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

Figura 16. DMO de columna, fémur y antebrazo (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.2.4 Marcadores de recambio óseo (B-crosslaps y Osteocalcina)

El promedio basal de B-crosslaps en el grupo del Ácido Zoledrónico fue de 0,774 ng/dl (DE: 0,27); al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de 0,922 ng/dl (DE: 0,40) con diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,01$). (Figura 17).

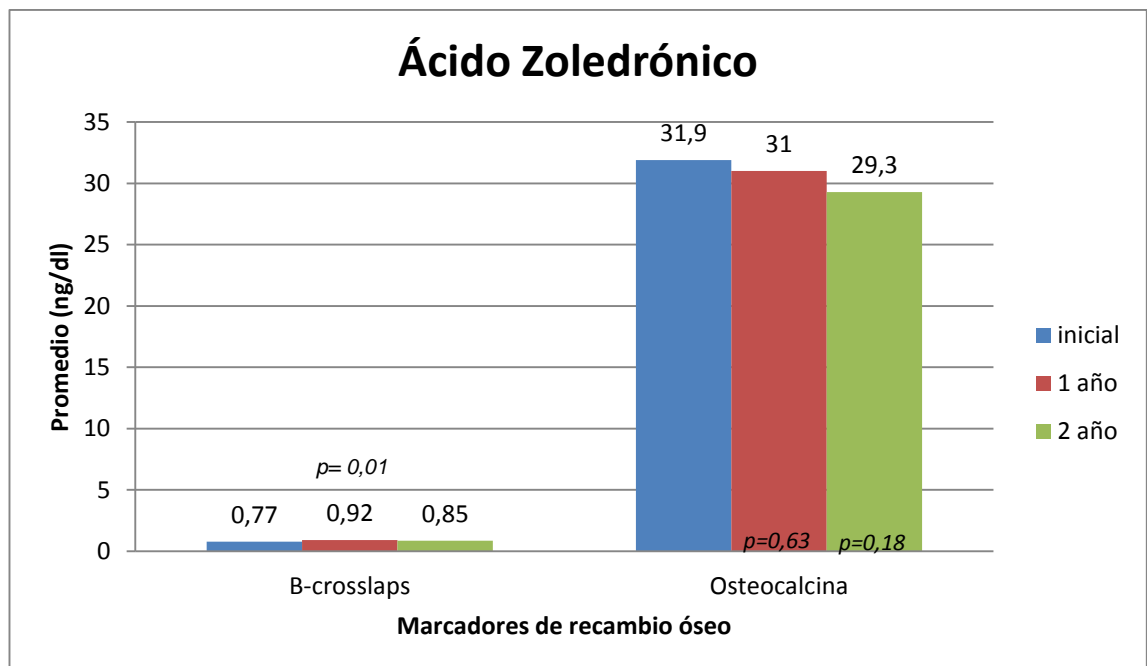
En el segundo año de tratamiento el promedio fue de 0,851 (DE: 0,40) sin diferencias significativas ($p=0,16$)

En el grupo del Ácido Ibandrónico (Figura 18), el promedio basal de B-crosslaps fue de 0,766 ng/dl (DE: 0,27). Al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de 0,914 ng/dl (DE: 0,46) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$). En el

segundo año de tratamiento el promedio fue de 0,741 ng/dl (DE: 0,33) ($p=0,60$). Datos del promedio, significancia y número de pacientes se encuentran en el Anexo 4 y 5.

En relación al marcador óseo Osteocalcina, en el grupo del Ácido Zoledrónico, el promedio basal fue de 31,95 ng/dl (DE: 10,07). En el control del primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de 31,07 ng/dl (DE: 11,31) y en el control del segundo año se obtuvo un promedio de 29,36 (DE: 9,63), ambos sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,63$ y $p=0,18$ respectivamente) (Figura 17).

Figura 17. Comportamiento de los marcadores de recambio óseo (β -crosslaps y Osteocalcina) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico.

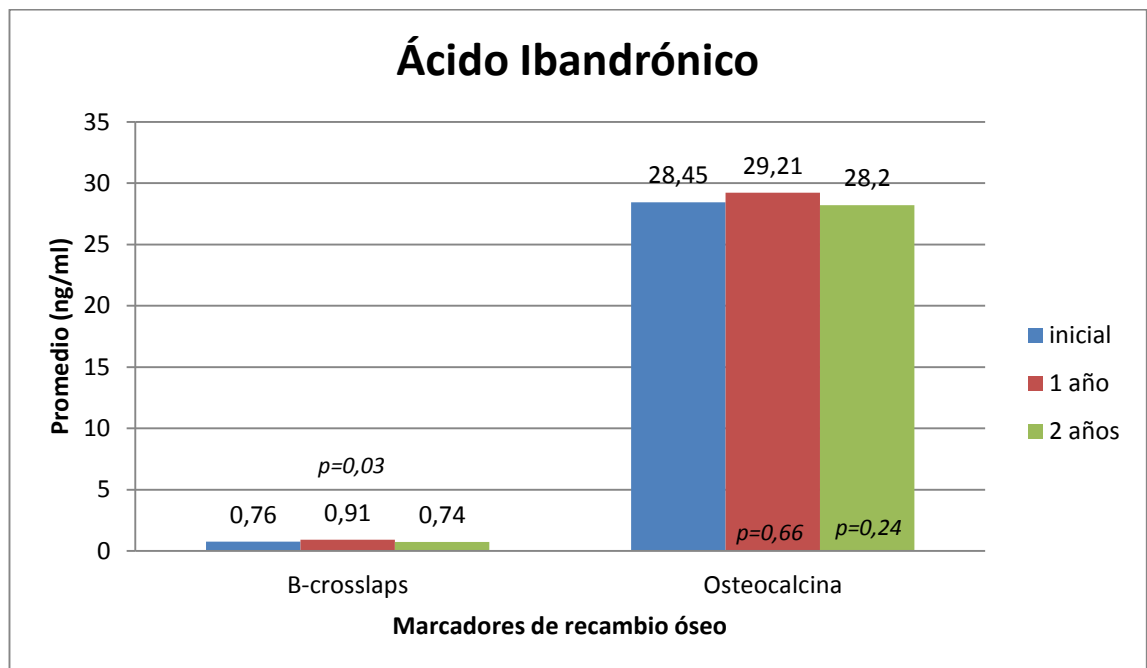


Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

Finalmente, en el grupo del Ácido Ibandrónico, el promedio basal de Osteocalcina fue de 28,45 ng/dl (DE: 9,40); al primer año de tratamiento se obtuvo un promedio de 29,21 ng/dl (DE: 9,76) y el promedio al segundo año de tratamiento fue de 28,2 ng/dl (DE: 8,22), siendo diferencias no significativas ($p=0,66$ primer año y $p=0,24$ en el segundo) (Figura 18).

Figura 18. Comportamiento de los marcadores de recambio óseo (β -crosslaps y Osteocalcina) en pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.3 ANALISIS INTERGRUPO DE TASAS DE RESPUESTA COMPARANDO EL ÁCIDO ZOLEDRONICO VS ÁCIDO IBANDRONICO

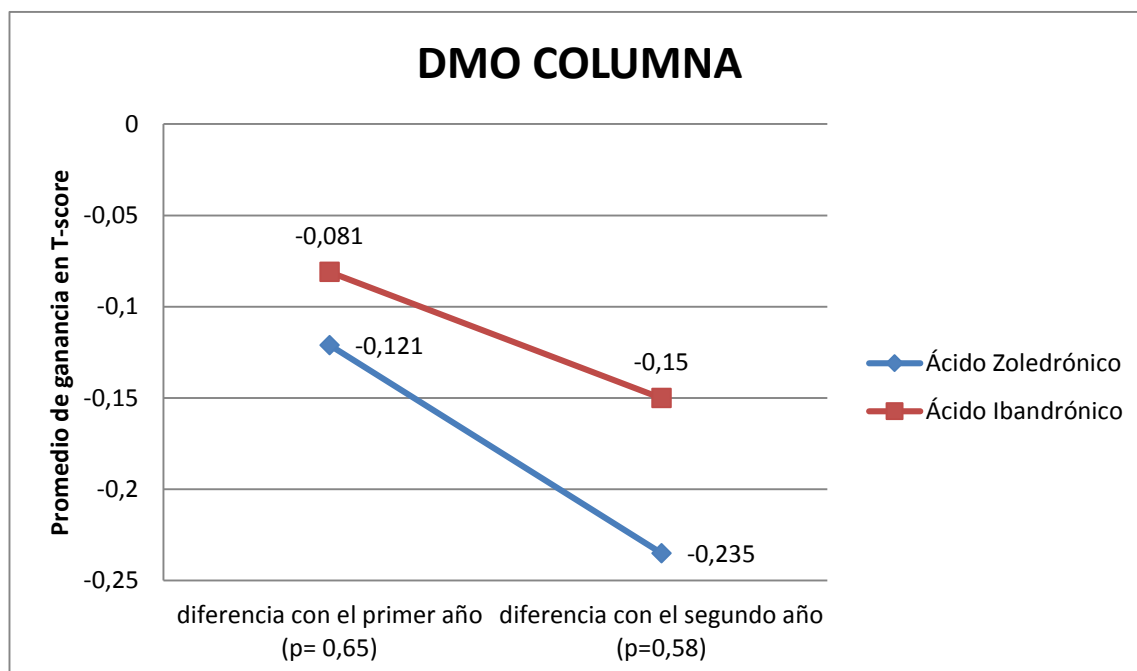
Se realizó la comparación entre los tratamientos a partir de las diferencias entre el promedio basal y el promedio al primer y segundo año de tratamiento, para cada una

de las variables (DMO de columna lumbar, cuello de fémur y antebrazo y de los marcadores óseos B-crosslaps y Osteocalcina) (Anexo 6 y 7)

5.3.1 Cambios en la densitometría mineral ósea (DMO) de columna, cuello de fémur y antebrazo

En la DMO de columna lumbar (Figura 19) la diferencia entre el promedio basal y al año de tratamiento fue -0,121 (DE: 0,56) en el grupo del Ácido Zoledrónico y de -0,081 (DE: 0,42) en el grupo del Ácido Ibandrónico, siendo la diferencia no significativa ($p= 0,65$). La diferencia con el segundo año de tratamiento obtuvo un promedio de -0,235 (DE: 0,52) en el grupo del Ácido Zoledrónico y -0,150 (DE: 0,56) para el grupo de Ac. Ibandrónico, sin diferencias significativas ($p= 0,58$).

Figura 19. DMO de columna (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico.

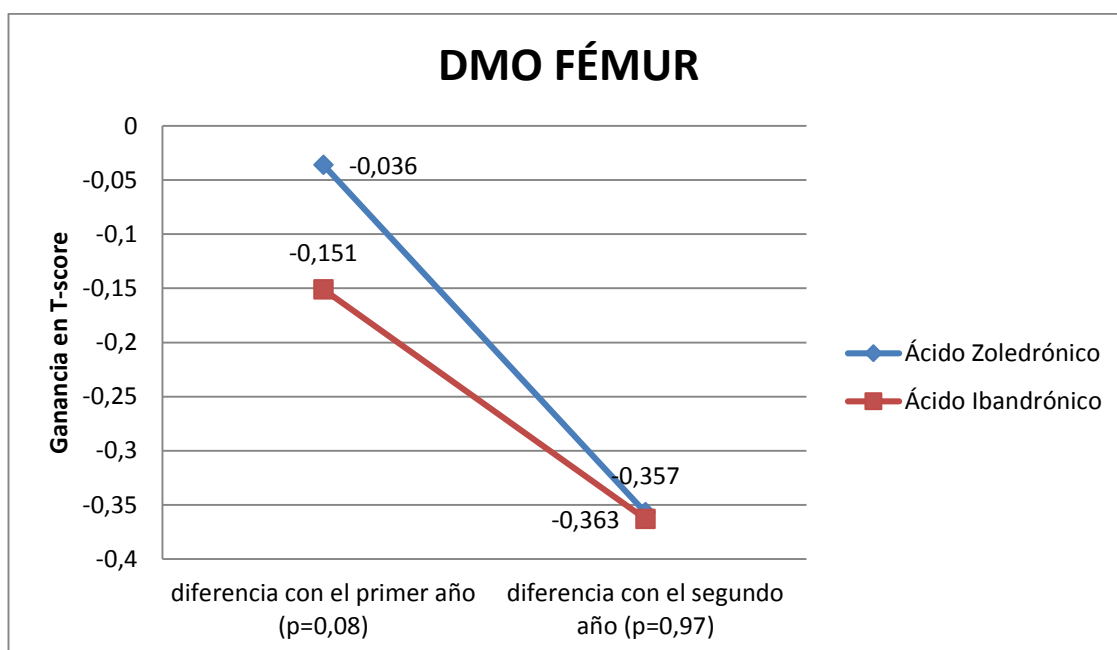


Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

En la DMO de cuello femoral (Figura 20) la diferencia con el primer año de tratamiento obtuvo un promedio de -0,036 (DE: 0,29) en el grupo del Ácido Zoledrónico y de -0,151 (DE: 0,43) en el grupo de Ácido Ibandrónico, sin diferencias significativas ($p=0,08$); con el segundo año de tratamiento el promedio fue de -0,357 (DE: 0,63) para el grupo de Ac. Zoledrónico y -0,363 (DE: 0,71) para Ac. Ibandrónico; los resultados no fueron significativos ($p=0,97$).

Figura 20. DMO de cuello de fémur (T-score) en pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico vs Ácido Ibandrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

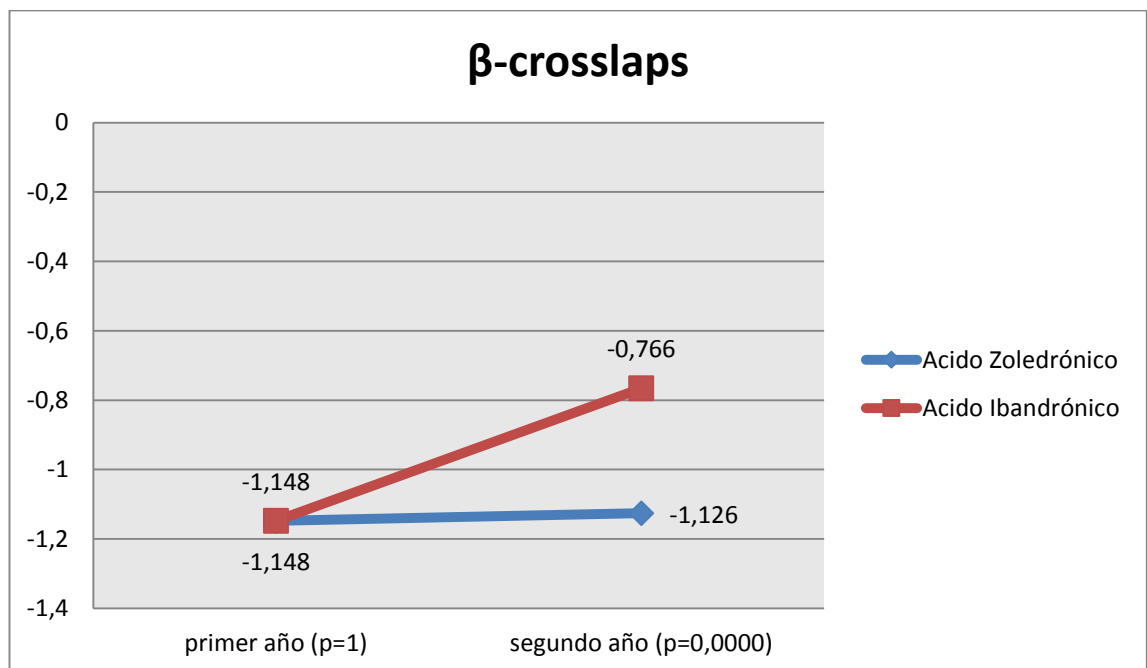
En relación a la DMO de antebrazo, la diferencia entre el promedio basal y al año de tratamiento fue -0,064 (DE: 0,50) en el grupo de Ácido Zoledrónico y -0,190 (DE: 0,64) en el grupo del Ácido Ibandrónico; no se obtuvieron diferencias significativas

($p= 0,37$). Datos del promedio, significancia y número de pacientes se encuentra en el Anexo 6.

5.3.2 Cambios en los marcadores de recambio óseo

En relación al marcador β -crosslaps, la diferencia entre el promedio basal y al año del tratamiento fue $-0,148$ ng/ml en los dos grupos (Ácido Zoledrónico DE: $0,47$; Ácido Ibandrónico DE: $0,46$), sin diferencias significativas ($p= 1,0$). El promedio con el segundo año de tratamiento fue mejor en el grupo del Ácido Ibandrónico (promedio: $-0,048$ ng/dl; DE: $0,44$) que con el Ácido Zoledrónico (promedio: $-1,126$ ng/dl; DE: $0,47$), con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,0000$) (Figura 21 y Anexo 7)

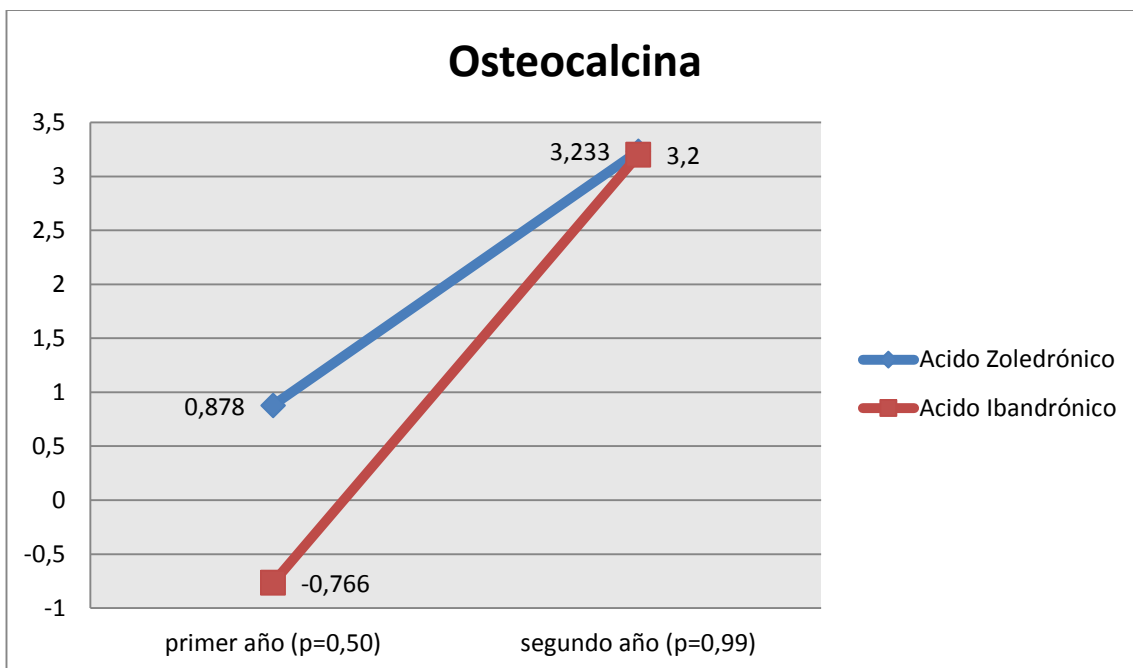
Figura 21. B-crosslaps. Diferencia del promedio basal con el primer y segundo años de tratamiento con Acido Zoledrónico vs Acido Ibandrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica. Elaborado por: Autores

En relación a la Osteocalcina, la diferencia entre el promedio basal y al año de tratamiento fue 0,878 ng/ml (DE: 15,02), en el grupo del Ac. Zoledrónico, mejor que en el grupo del Ácido Ibandrónico cuyo promedio fue de -0,766 (DE: 12,63); no se obtuvieron diferencias significativas (0,50). Al segundo año de control se encontró una mínima diferencia en el grupo del Ácido Zoledrónico (promedio: 3,233 ng/ml (DE 10,70) comparado con el Ácido Ibandrónico (promedio: 3,200 ng/dl, DE: 11,78), sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,99$) (Figura 22 y Anexo 7)

Figura 22. Osteocalcina. Diferencia del promedio basal con el primer y segundo años de tratamiento con Acido Zoledrónico vs Acido Ibandrónico.



Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.4 Riesgo de fracturas

La incidencia de fracturas por fragilidad fueron del 3% para ambos grupos de tratamiento (RR=1,03; IC95%: 0,94 – 1,06), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,65$). El riesgo de fracturas vertebrales fue mayor (1,6%) en el grupo del Ácido Ibandrónico comparado con el Ácido Zoledrónico (0%) (RR= 1,016; 016 (IC 95%: 0,984 – 1,051), sin diferencias significativas ($p=0,47$). (Tabla 11)

Tabla 11. Análisis de riesgo de fracturas y fracturas vertebrales

	Ácido Zoledrónico	Ácido Ibandrónico	Riesgo Relativo (RR)	Valor de p
Incidencia de fracturas por fragilidad ósea	3,03%	3,33%	1,003 (IC 95%: 0,941 – 1,068)	0,65
Riesgo de fracturas vertebrales	0%	1,67%	1,016 (IC 95%: 0,984 – 1,051)	0,47

IC= Intervalo de confianza; *2 pacientes con fractura de antebrazo; **1 paciente con fractura de columna lumbar y 1 paciente con fractura de cadera.

Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.5 Valoración de seguridad

Efectos adversos. La incidencia de efectos adversos fue mayor en el grupo tratado con Ácido Zoledrónico (24%) comparado con el 8,3% en el Ácido Ibandrónico. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,01$). Los efectos adversos presentados más frecuentemente fueron de tipo musculo-articular seguido por los síntomas tipo influenza (15,1% y 12,1% respectivamente) (Tabla 12).

5.6 Escala de satisfacción y mejoramiento de síntomas

La satisfacción en cuanto al intervalo de dosis fue mejor en las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico (4,33/5) comparado con el Ácido Ibandrónico (3,58/5), con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,0005$)(Tabla 12).

Las pacientes en tratamiento con Ácido Zoledrónico tuvieron mayor alivio subjetivo de síntomas (4,06/5), que las pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico (3,91/5), siendo las diferencias no significativas ($p= 0,31$).

Tabla 12. Análisis de seguridad y mejoramiento de síntomas de las pacientes en cada grupo de tratamiento.

	Ácido Zoledrónico	Ácido Ibandrónico	Valor de p
Efectos adversos	24,24%	8,33%	0,01
Dolor muscular y articular	15,1%	5%	
Síntomas tipo influenza	12,1%	---	
Vómito	---	1,6%	
Mareo	---	1,6%	
Alergia de miembros inferiores	1,5%		
Satisfacción del tratamiento por la frecuencia de administración	4,33/5	3,58/5	0,00052
Escala de mejoramiento de síntomas secundarios de la enfermedad	4,060/5	3,916/5	0,21

Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

5.7 Factores clínicos asociados a la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales

Existió una tendencia de riesgo para fracturas vertebrales y no vertebrales con la presencia de enfermedades concomitantes (RR= 1,02; IC95%: 0,95-1,10), la

utilización de corticoides (RR=1,46; IC95%: 0,65 – 3,2), fumadoras actuales (RR=1,17; IC95%: 0,81 – 1,67) y los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad (RR=1,09; IC95%: 0,86 – 1,38), ninguno estadísticamente significativo. Mientras que se encontró como factor protector al tratamiento hormonal concomitante (RR=0,95; IC95%: 0,91 – 0,99) y la actividad física (RR=0,98; IC95%: 0,92 – 1,05); sin diferencias significativas (Tabla 13).

Tabla 13. Factores de riesgo asociados a la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Variables	PRESENCIA DE FRACTURA		Riesgo Relativo (DE)	Valor de p
	SI	NO		
Presencia de enfermedades concomitantes	50% (2)	50% (2)	1,02 (0,95 – 1,10)	0,8
Toma Calcio y Vitamina D	50% (2)	50% (2)	1,00 (0,94 – 1,07)	0,7
Toma tratamiento hormonal	0% (0)	100% (31)	0,95 (0,91 – 0,99)	0,5
Corticoides	33,33% (1)	66,67% (2)	1,46 (0,65 – 3,2)	0,09
Fumadora	16,7% (1)	83,3% (5)	1,17 (0,81 – 1,67)	0,17
Alcohol	0	0		
Realiza actividad física	50% (2)	50% (2)	0,98 (0,92 – 1,05)	0,8
Antecedentes familiares de fracturas por fragilidad	11,1% (1)	88,9% (8)	1,09 (0,86 – 1,38)	0,67

DE= desviación estándar

Fuente: Historias clínicas y entrevista telefónica.

Elaborado por: Autores

CAPÍTULO VI.

DISCUSIÓN

La fractura es la mayor consecuencia de la osteoporosis y la prevención de esta es el enfoque central en el manejo de la osteoporosis. El presente estudio comparó el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales con el Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico y el comportamiento de la densitometría y marcadores de recambio óseo en dos años de seguimiento. Además valoró estándares de seguridad con efectos adversos y adherencia al tratamiento con la escala de satisfacción en el intervalo de administración y mejoramiento subjetivo de síntomas.

Las pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico fueron más jóvenes y de menos años de menopausia que las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico. El análisis inferencial de estas dos variables sobre la presencia de fracturas no fue significativo.

Este estudio demuestra que no hubo diferencias significativas en la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales con el tratamiento de Ácido Zoledrónico comparado con el Ácido Ibandrónico ($p= 0,47$) después de dos años de seguimiento. La incidencia encontrada fue del 3% en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, como hallazgo de impacto, encontramos que las fracturas más severas se encontraron en el grupo de pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico, como fue una fractura vertebral y otra de cadera, mientras que las dos fracturas en el grupo del Ácido Zoledrónico fueron de muñeca. Estos resultados son ratificados por el mejoramiento de la DMO lumbar con Ácido Zoledrónico comparado con el mejoramiento de la DMO femoral y de antebrazo del Ácido Ibandrónico, aunque sin diferencias significativas.

Comparado con los estudios que valoran el riesgo de fractura, Reid et. al (2013), en su estudio valoró la administración de Ácido Zoledrónico una sola dosis y otra administración anual por 3 años y encontró a los 3 años una reducción del riesgo de fractura del 32% en dosis única y del 34% en las que recibieron 3 o más infusiones. A los 2 años la reducción estadísticamente significativa fue del 36% y del 34% en una y tres dosis respectivamente.⁸⁵

En el estudio BONE (2004), que comprende 3 años de tratamiento con 2,5mg diarios de ibandronato oral vs 20 mg cada dos días por 12 dosis cada 3 meses, produjo una reducción de riesgo de fractura vertebral del 62% y 50% respectivamente y un incremento del 6,5% de la DMO de columna lumbar, acompañados de la reducción de la concentración del marcador de recambio óseo CTX (β -crosslaps) del 50-60% a los 3 meses.⁸⁶ En el presente estudio la incidencia de fracturas no tuvo diferencias significativas; es probable que el pequeño número de eventos o el tiempo de seguimiento insuficiente hayan contribuido a este hallazgo. En el estudio HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid One Yearly-Pivotal Fracture Trial, 2013) la reducción de fracturas vertebrales fue del 68% en aquellas que recibieron una única dosis de Ácido Zoledrónico y del 69% en las que recibieron tres dosis vs placebo, durante 3 años de seguimiento.⁸⁵

Como lo ratifica el estudio Os des Femmes de Lyon (2005), existe mayor riesgo de fractura en huesos con densidad mineral disminuida, en donde el 48% de fracturas ocurrieron en mujeres con masa ósea disminuida y solo el 8% en la población con DMO normal.⁸⁷

El riesgo de fractura en cada grupo pudo haber sido subestimado debido a que el número de pacientes disminuyó considerablemente a más de la mitad en el segundo año del seguimiento, al pequeño número de eventos, escaso tiempo de seguimiento

El presente estudio demuestra que tanto en el tratamiento con Ácido Zoledrónico como con Ibandrónico, hubieron mejorías en la DMO de columna, fémur y antebrazo durante los dos años de seguimiento, excepto el deterioro de la DMO de columna en el segundo año de tratamiento con Ácido Ibandrónico. Es importante señalar que los cambios pueden además estar influenciados por factores clínicos o ambientales.

Cuando se compara al Ácido Zoledrónico vs el Ibandrónico, las mejorías de la DMO de columna fueron en pacientes tratadas con el Ácido Zoledrónico, mientras que con el Ácido Ibandrónico las mejorías fueron en la DMO de fémur y antebrazo en los dos años de tratamiento; sin embargo la DMO femoral del grupo de Ac. Zoledrónico igualó al Ibandrónico en el segundo año de tratamiento; ninguna diferencia fue significativa. En el estudio de Reid et. al (2013), en la DMO de cadera la reducción fue de 3,8% con una infusión de Ácido Zoledrónico vs 6,2% en las pacientes que recibieron 3 infusiones.⁸⁵ En el estudio de McClung et. al (2009),⁸⁸ el uso de Ácido Zoledrónico también tuvo un incremento significativo de la DMO lumbar de 5,18% con 2 dosis y de 4,42% con una dosis. Similares hallazgos se observaron en la DMO de cuello de fémur. Adicionalmente encontraron diferencias significativas en la disminución de marcadores de recambio óseo, encontrando mayor diferencia al mes y tres meses de su valor basal.

Como se ha visto todos los estudios demuestran una reducción significativa del riesgo de fractura vertebrales y no vertebrales así como mejorías en la DMO de columna lumbar, fémur y antebrazo y una disminución de los marcadores óseos, sin embargo los estudios son comparados con placebo, con diferentes dosis e intervalos del mismo fármaco o comparando dos fármacos (bifosfonatos) diferentes de los comparados en este estudio.

No se ha encontrado estudios similares, por lo que este estudio permite dar una visión general del comportamiento de estos fármacos y la oportunidad de tener un mejor criterio en el momento de elegir el tratamiento que cumpla con expectativas de eficacia, conveniencia, seguridad y adherencia. Además como lo ratifican los estudios, los bifosfonatos son conocidos para prevenir la pérdida ósea y preservar la arquitectura trabecular en mujeres postmenopáusicas.

En relación a los cambios observados en los marcadores de recambio óseo se encontró una divergencia respecto a los resultados encontrados en varios estudios,^{42,86} en donde los marcadores tuvieron disminuciones significativas a sus valores basales. En este estudio, el marcador óseo β -crosslaps, en las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico, aumentó significativamente ($p=0,01$) en el primer año y disminuye al segundo año sin mejorar sus valores basales. La Osteocalcina disminuyó en los dos años de seguimiento con Ácido Zoledrónico, sin diferencias significativas. Con el Ácido Ibandrónico se encontró un aumento significativo de β -crosslaps en el control del primer año y disminución en el segundo año, mejorando su valor basal, mientras que la Osteocalcina tiende a aumentar en el primer año y disminuir en el segundo año de tratamiento con Ibandronato superando su valor basal, sin diferencias significativas.

Comparando los dos fármacos, la disminución en el marcador de recambio óseo Osteocalcina es superado en las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico en los dos años de seguimiento comparado con el Ibandrónico, mientras que con el marcador β -crosslaps no hubo diferencias en el promedio al primer año de tratamiento; en el segundo año fue mejor con el uso del Ácido Ibandrónico que con el Ácido Zoledrónico.

En el reporte de Bianchi et. al (2012), la disminución de los niveles séricos de β -crosslaps fue de aproximadamente el 50% con el uso del Ácido Ibandrónico a los seis meses de control tanto con 3mg intravenoso trimestral como con 2mg intravenosos bimensual y una disminución del marcador propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1(P1NP) del 74% con 2mg y 63% con 3mg en el primer año, con una tendencia a aumentar, obteniendo una disminución aproximada del 30% hasta los 60 meses de control. En otro estudio, la reducción de CTX o β -crosslap con 0,5mg IV de Ácido Ibandrónico cada 3 meses fue del 7,3% y en la DMO lumbar de 3,9% de CTX y con 1mg cada 3 meses fue del 10,8% de reducción para CTX Y 4,9% en la DMO lumbar.⁴²

Según Reid et. al (2013), con el Ácido Zoledrónico, los cambios del marcador P1NP medidos a los 3 años con una sola dosis de 5mg tuvieron una reducción del 44% al año, 33% al segundo año y 27% al tercer año comparado con placebo,⁸⁵ mientras que otro estudio de Reid et. Al (2013) describe que con β -crosslaps la administración anual de 5 mg de Ácido Zoledrónico tuvo una reducción del 50% en el primer año y del 60% en el tercero, comparado con placebo.^{31,85}

La mayoría de estudios valoran estos marcadores con un intervalo trimestral y en metanálisis y ensayos clínicos la comparación es anual, similar a este estudio. Es probable que los resultados del presente estudio no tengan similitud con los analizados debido a la limitación que resume los costos elevados de estas pruebas para cubrir un seguimiento más estrecho y por períodos más largos, agregando también la pequeña muestra analizada.

En cuanto a los intervalos de administración, las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico superan significativamente la satisfacción con su intervalo, que las pacientes tratadas con Ácido Ibandrónico, lo que asegura la satisfacción con el tratamiento, una mejoría clínica y finalmente una disminución de riesgo de fracturas, que como se conoce abarca un gran costo social y económico, así como un deterioro del estilo de vida. Dosis menos frecuentes pueden asegurar el cumplimiento y la administración anual de Ac Zoledrónico ha sido mayormente aceptada por las pacientes y garantiza un efecto terapéutico.³⁷

Los datos encontrados en el estudio de Reid et. al, también indican que un efecto terapéutico adecuado más allá de un año después de una única dosis de Ácido Zoledrónico, sugiere que puede tener una ventana segura de tiempo durante el cual infusiones subsecuentes podrían ser administradas.⁸⁵

Algunos estudios sustentan que el frecuencia y el tiempo de administración farmacológica debería ser personalizado de acuerdo a la severidad de la osteoporosis y no se debería abandonar la dosis anual en pacientes con alto riesgo de fractura, como lo ha demostrado Reid et. al (2013), la disminución de riesgo de fractura a los tres años de una única dosis de infusión de Ácido Zoledronico fue del 68% comparado con una

dosis anual por 3 años que fue del 69%, sin embargo, en los cambios en la densitometría y marcadores de recambio óseo el beneficio de una sola dosis se ve limitada, mientras que la persistencia de efectos se sustentan con una administración continua, aunque no se refleje en el valor total de riesgo de fractura.⁸⁵

Probablemente las divergencias entre bifosfonatos se vean reflejados por las diferencias en la afinidad al hueso mineral. Como se evidencia en el estudio de Bone et. al⁸⁹ en donde después de 5 años de tratamiento con alendronato, y un vez suspendido el fármaco, la DMO y los marcadores de recambio óseo mantuvieron mejoras significantes de su valor basal a los 10 años de revaloración. Mientras que después de discontinuar el tratamiento de 3 años con risedronato, al año sin tratamiento, los valores en la DMO de fémur y marcadores de recambio óseo volvieron a su valor inicial, aunque con un evidente beneficio residual en el riesgo de fractura vertebral y DMO de columna.⁸⁹

Al igual que las divergencias en el comportamiento de la DMO y marcadores de recambio óseo observado en este estudio, algunos estudios soportan que el aumento de los marcadores de recambio óseo correlacionado con una mejoría de la DMO en el mismo sitio sea factor predictor de riesgo de fractura independiente de la DMO.²⁸

En relación a la seguridad del tratamiento, las complicaciones descritas como la fractura subtrocantérica o la osteonecrosis mandibular son la mayor preocupación, principalmente con el bifosfonato Ácido Zoledrónico, pero esta, no está todavía establecida en la población. En este estudio no se encontró efectos severos. Sin embargo, las pacientes tratadas con Ácido Zoledrónico tuvieron mayor frecuencia de efectos adversos que las que utilizaron Acido Ibandrónico, aunque fueron de leve

intensidad y limitados ($p=0,01$). En general, como lo reportan los estudios, los efectos adversos más comunes pos dosis de Ácido Zoledrónico son dolor, pirexia, escalofrío, mialgias y náusea, que ocurren entre el 8 y 20%, siendo leves a moderados en intensidad y ocurren dentro de los tres días postinfusión y la mayoría son bien tolerados como lo confirma Black et. al.³³ Una vacancia medicamentosa podría mantener un hueso con una microarquitectura más equilibrada y con menor riesgo de efectos secundarios severos como las mencionadas anteriormente.

Finalmente, los factores de riesgo que pueden aumentar la incidencia de fracturas vertebrales como no vertebrales, son coincidentes con muchos estudios,^{64,65,66,68} encontrando al igual que en el presente estudio al uso de corticoides, fumador, presencia de enfermedades concomitantes y antecedentes familiares de fracturas por fragilidad. Mientras que se observó al tratamiento hormonal concomitante y actividad física como factores protectores.

Las actualizadas guías de sociedades profesionales recomiendan que la terapia farmacológica debería ser considerada para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y para mujeres sin osteoporosis pero con moderado a elevado riesgo de fracturas, basados en la combinación de la DMO y los factores clínicos de riesgo. Se requiere concordancia de criterios para iniciar un tratamiento farmacológico, por lo que recientes guías recomiendan en mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida y moderado o elevado riesgo de fractura, la utilización de una validada herramienta de predicción como el índice FRAX.⁶⁸ Además, se debería establecer estudios prospectivos que investiguen el intervalo de seguridad en cuanto a las dosis y tiempo de tratamiento, antes de presentar efectos adversos severos.

Los costos de una administración anual de Ácido Zoledrónico son similares al total de las cuatro dosis recibidas cada tres meses de Ácido Ibandrónico, sin obtener diferencias significativas en cuanto a la DMO y marcadores de recambio óseo observados en este estudio; creemos que las pacientes estarían en la posibilidad de optar por un tratamiento seguro según su disponibilidad económica, que cumplan las expectativas del médico tratante dentro de los parámetros de eficacia, conveniencia, seguridad y adherencia, e informando, educando y creando conciencia sobre las complicaciones de esta enfermedad.

Debido a las limitaciones en el insuficiente tiempo de seguimiento para valorar cambios a largo plazo, incumplimiento de las pacientes al tratamiento y al seguimiento de exámenes complementarios e información incompleta en las historias clínicas, no pudimos completar una muestra lo suficiente para obtener cambios con probable significancia. Finalmente, puede que estos hallazgos no sean extrapolables a otras poblaciones que no tengan similares características al de las pacientes de este estudio.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

- El tratamiento del Ácido Zoledrónico no tuvo diferencias en relación al riesgo de fracturas tanto vertebrales y no vertebrales que si se tratara con Ácido Ibandrónico, en pacientes postmenopáusicas con densidad ósea disminuida.
- El uso de Ácido Zoledrónico mejoró la DMO de columna, fémur y antebrazo en el primer y segundo año de tratamiento.
- El uso de Ácido Ibandrónico mejoró la DMO de fémur y antebrazo en el primer y segundo año de tratamiento y la DMO de columna en el primer año de tratamiento.
- Comparando el uso del Ácido Zoledrónico vs el uso del Ácido Ibandrónico, el primer grupo se vio beneficiado con el mejoramiento en la DMO de columna tanto en el primer como en el segundo año de tratamiento y de fémur en el segundo año, mientras que en el grupo del Ácido Ibandrónico mejoraron la DMO de fémur en los dos años de tratamiento y de antebrazo en el primer año.
- El marcador de recambio óseo β -crosslaps aumentó en el primer año y disminuyó significativamente a los 2 años de tratamiento en el grupo del Ácido Ibandrónico, en comparación con el Ácido Zoledrónico que aumentó en los dos años de tratamiento.
- La Osteocalcina disminuyó en mayor proporción en el primer y segundo año con el tratamiento de Ácido Zoledrónico que con el Ácido Ibandrónico.

- Los efectos adversos fueron significativamente mayores en el grupo de Ácido Zoledrónico aunque de leve intensidad y transitorios que con el grupo tratado con Ácido Ibandrónico.
- La mayor satisfacción en cuanto a la frecuencia de dosis fue significativamente, en el grupo tratado con Ácido Zoledrónico en comparación con el Ácido Ibandrónico.
- No hubo diferencias en la mejoría subjetiva de síntomas después del tratamiento.
- El riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales se ve incrementado por la presencia de enfermedades concomitantes, el uso de corticoides, estado de fumador y antecedentes familiares de fracturas por fragilidad, en pacientes postmenopáusicas con baja masa mineral ósea, sin diferencias significativas.
- La actividad física y el tratamiento hormonal son factores protectores para la presencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, en pacientes postmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida.
- Las comparaciones entre bifosfonatos aseguran una elección óptima de estos fármacos que cumplan mejor los parámetros de seguridad, conveniencia, adherencia y eficacia.
- La administración anual del Ácido Zoledrónico puede combinar efectivamente estos parámetros para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida.

CAPÍTULO VIII

RECOMENDACIONES

- Llevar una historia clínica completa y ordenada que garantice la información necesaria con el fin de identificar factores de riesgo potenciales o factores protectores para enfermedades como la Osteoporosis.
- Utilizar estándares universales y cuantificables que categoricen cuales pacientes podrían beneficiarse del tratamiento farmacológico como por ejemplo la utilización del índice FRAX, para que puedan ser comparables con otros estudios.
- Generar estudios necesarios para la validación del calculador FRAX® para disponer de datos propios de nuestra población.
- Realizar una valoración primero universal y luego independiente en cada paciente con el fin de no subestimar riesgos a la hora de escoger el fármaco, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, con conocimientos actualizados de los estudios con primer nivel de evidencia.
- Considerar estudios prospectivos que investiguen el intervalo de tiempo de seguridad antes de presentar efectos adversos severos.
- Considerar estudios con mayor tiempo de seguimiento; como se ha visto en algunos estudios, las diferencias significativas en la disminución de riesgo de fracturas aparecen aparentemente a los 3 años de tratamiento.
- Considerar un registro nacional de pacientes postmenopáusicas así como un archivo ordenado y estricto sobre el tratamiento elegido, con registros claros de dosis, intervalos y duración del tratamiento.

- No se recomienda utilizar los marcadores óseos (β -crosslaps y Osteocalcina) como diagnóstico, ni como determinación sistemática en la evaluación de todo paciente con osteoporosis.
- Utilizar marcadores de recambio óseo (β -crosslaps y Osteocalcina) destinados a orientar sobre la dinámica del recambio óseo en pacientes con un mayor riesgo de fractura y no en la población general, puesto que son útiles para valorar tempranamente la respuesta al tratamiento.
- Cuando se utilizan los marcadores es recomendado usar solo uno de los marcadores de formación y uno de los de resorción.
- Contribuir en la prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento seguro y eficaz para osteoporosis que constituye un reto para el médico ya que disponemos de una amplia variedad de tratamientos y muchas pacientes siguen sin protección, sabiendo que constituye un problema de salud pública en el Ecuador.
- Concienciar a la población femenina postmenopáusica sobre las severas complicaciones, secuelas incapacitantes, mortalidad y elevados costos que ocasiona esta enfermedad infravalorada, subdiagnosticada y no tratada.

ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables.

VARIABLES	DEFINICION	NATURA LEZA DE VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Tipo de tratamiento	Tipo de bifosfonato utilizado en paciente postmenopausica con disminución de masa ósea	Cualitativa	Nominal	Ácido Zoledrónico Ácido Ibandrónico	Nominal
Satisfacción de la paciente en relación al mejoramiento de síntomas y al intervalo de dosis	Valoración subjetiva de la paciente del fortalecimiento óseo y comodidad de intervalo de administración de dosis	Cuantitativa	1= Muy insatisfecho 2= 3= 4= 5= Muy satisfecho	Escala de Likert	
Efectos adversos	Efecto de un medicamento que es perjudicial y no deseado, que ocurre a dosis usadas con fines terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico.	Cualitativa	SI NO	Dolor muscular, articular. Síntomas como influenza Enfermedad ocular Osteonecrosis mandibular	Nominal
Fracturas	Fractura ocasionada por fragilidad ósea producto del desgaste óseo postmenopausico causado por un traumatismo menor	Cuantitativa	Numérica	Vertebral Cadera Muñeca No vertebral	Numérica
Edad (años)	Años cumplidos del paciente referidos en historia clínica	Cuantitativa		Años cumplidos	Numérica
Años desde menopausia	Años cumplidos después de un año del cese de la menstruación	Cualitativa	1		Nominal
Índice de masa corporal	Índice del peso de una persona en relación con su talla	Cuantitativa	Peso/talla ²	Kg/m ²	Numérica
Densitometría mineral ósea	Densidad ósea medida por absorciometría de rayos X de energía dual (T-score)	Cuantitativa	< -1,0 a >- 2,5 >-2,5	Lumbar Cuello de fémur	Numérica
Densitometría mineral ósea	Densidad ósea medida por absorciometría de rayos X de energía dual (T-score)	Cualitativa	Osteopenia Osteoporosis	Lumbar Cuello de fémur Radio	Nominal
Historia de fracturas		Cualitativa	No	Si	Numérica
Marcadores óseos bioquímicos		Cuantitativa	B-cross	DIMENSION B-cross LAPS	Numérica

			PREMENOP AUSIA hasta 0.6 ng/ml POSTMENO PAUSIA hasta 1.0 Osteocalcina hasta 40 ng/ml	Osteocalcina	
Enfermedades sistémicas concomitantes	Enfermedades crónicas que aumentan la probabilidad de disminuir la masa mineral ósea.	Cualitativa		Artritis Reumatoide Lupus Enfermedad inflamatoria intestinal Cirugía para pérdida de peso Diabetes Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Mieloma múltiple Ca de mama Desórdenes alimenticios Transplante de órganos	Nominal
Actividad física	cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que tiene como resultado un gasto de energía		Si No	> 3 días/sem por al menos 30 min o más	
Estado de fumador	Persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos (OMS)		Si No		

Anexo 2. Análisis univariado

VARIABLES	INDICADOR
Tipo de tratamiento	Frecuencia %
Satisfacción de la paciente en relación al mejoramiento de síntomas y al intervalo de dosis	Frecuencia %
Efectos adversos	Frecuencia %
Fracturas	Frecuencia %
Edad (años)	Promedio
Años desde menopausia	Promedio
Índice de masa corporal	Promedio
Densitometría mineral ósea	Promedio
Historia de fracturas	Frecuencia %
Marcadores óseos bioquímicos	Promedio
Enfermedades sistémicas concomitantes	Frecuencia %
Actividad física	Frecuencia %
Fumador	Frecuencia %

Anexo 3. Análisis inferencial de variables sociodemográficas

Edad	Presencia de fracturas		RR ajustado	IC 95%	valor de p
	>60 años	<60 años			
Ácido Zoledrónico	0	2	1,01	(0,95 - 1,07)	0,9
Ácido Ibandrónico	1	1			

Años de menopausia			RR ajustado	IC 95%	valor de p
	> 15 años	< 15 años			
Ácido Zoledrónico	1	1	1	(0,94 - 1,06)	0,6
Ácido Ibandrónico	1	1			

RR: Riesgo Relativo; IC 95%= Intervalo de confianza del 95%

Anexo 4. Análisis intragrupo de DMO lumbar, cadera, antebrazo y marcadores de recambio óseo después de un 1 año de tratamiento.

	ÁCIDO ZOLEDRONICO n=66			ÁCIDO IBANDRONICO n=60		
	BASAL (promedio)	Primer año de control (promedio)	Valor de p	BASAL (promedio)	Primer año de control (promedio)	Valor de p
COLUMNA (T score)	-1,6288 DE 1,109	-1,5076 DE 1,164	0,54	-1,3467 DE 0,820	-1,265 DE 0,939	0,61
FEMUR (T score)	-1,272 DE 0,671	-1,236 DE 0,653	0,75	-1,168 DE 0,755	-1,016 DE 0,752	0,27
ANTEBRAZO (T score)	-1,685 DE 1,035 n=34	-1,62 DE 1,024 n=34	0,79	-1,3419 DE 0,770 n=31	-1,19 DE 0,891 n=31	0,47
BETA CROSS (ng/ml)	0,774 DE 0,279	0,922 DE 0,407	0,01	0,766 DE 0,273	0,914 DE 0,461	0,03
OSTEOCALCINA (ng/ml)	31,954 DE 10,077	31,075 DE 11,310	0,63	28,45 DE 9,401	29,216 DE 9,768	0,66

DMO= Densitometría mineral ósea; DE= desviación estándar;

Anexo 5. Análisis intragrupo de DMO lumbar, cadera, antebrazo y marcadores de recambio óseo después de 2 años de tratamiento.

	ÁCIDO ZOLEDRONICO				ÁCIDO IBANDRONICO			
	BASAL (promedio)	2 año de control (promedio)	Valor de p	n	BASAL (promedio)	2 año de control (promedio)	Valor de p	n
COLUMNA (T score)	-1,392	-1,157	0,47	28	-1,618	-1,468	0,61	22
	DE 1,234	DE 1,216			DE 0,929	DE 1,048		
FEMUR (T score)	-1,382	-1,025	0,10	28	-1,372	-1,009	0,14	22
	DE 0,670	DE 0,916			DE 0,677	DE 0,908		
BETA CROSS (ng/ml)	0,725	0,851	0,16	30	0,692	0,741	0,60	20
	DE 0,265	DE 0,408			DE 0,257	DE 0,330		
OSTEOCALCINA (ng/ml)	32,6	29,366	0,18	30	31,4	28,2	0,24	20
	DE 8,880	DE 9,636			DE 9,069	DE 8,224		

DMO= Densitometría mineral ósea; DE= desviación estándar

Anexo 6. Análisis intergrupo de la diferencia de la DMO lumbar, cadera y antebrazo en el primer año y segundo año de control postratamiento.

	Ácido Zoledrónico	Ácido Ibandrónico	valor (p)
Primer año			
COLUMNA (T score)	-0,121	-0,081	0,65
	DE 0,567	DE 0,423	
FEMUR (T score)	-0,036	-0,151	0,08
	DE 0,296	DE 0,433	
ANTEBRAZO* (T score)	-0,064	-0,19	0,37
	DE 0,505	DE 0,641	
Segundo año			
COLUMNA	-0,235	-0,15	0,58

(T score) promedio	DE 0,524	DE 0,567	
	Ácido Zoledrónico	Ácido Ibandrónico	valor (p)
FEMUR (T score) promedio	-0,357	-0,363	0,97
	DE 0,631	DE 0,7195	

DMO= Densitometría mineral ósea; DE= desviación estándar. *n= 34 para el grupo de Ácido Zoledrónico y n=31 para el grupo de Ácido Ibandrónico.

Anexo 7. Análisis intergrupo de la diferencia de los marcadores de recambio óseo (β -crosslaps y Osteocalcina) entre el valor basal y primer y segundo años de control postratamiento.

	Ácido Zoledrónico	Ácido Ibandrónico	Valor de p
Primer año			
B CROSSLAPS (ng/ml) promedio	-0,148	-0,148	1,00
	DE 0,471	DE 0,463	
OSTEOCALCINA) (ng/ml) promedio	0,878	-0,766	0,50
	DE 15,029	DE 12,636	
Segundo año			
B CROSSLAPS (ng/ml) promedio	-1,126	-0,048	0,0000
	DE 0,478	DE 0,440	
OSTEOCALCINA (ng/ml) promedio	3,233	3,2	0,99
	DE 10,708	DE 11,781	

DE= desviación estándar.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Development on Osteoporosis. 2001
2. Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *National Institutes of Health*; March 2000.
3. John A. Kanis, L. Joseph Melton, Claus Christiansen, Conrad C. Johnston. THE DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994; 9(8)
4. Valdivia Cabrera Gonzalo, Szot Meza Jorge. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS. *Boletín de la Escuela de Medicina*. Chile, 1999. 28:1-2
5. Consenso Iberoamericano De Osteoporosis. OSTEOPOROSIS: PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. *Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)*. 2009
6. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002.
7. Luis Alonso González, Gloria María Vásquez, José Fernando Molina. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev.Colomb.Reumatol*. Bogotá-Colombia. March 2009.
8. Ponce L, Lucía, Larenas Y, Gladys Y, Riedemann G, Pablo. Alta prevalencia de osteoporosis en mujeres mapuches postmenopáusicas asintomáticas. *Rev. Méd. Chile*, Dic. 2002.
9. Becarra-Rojas F, Jupari M. Epidemiology of Osteoporosis in Peru. *Bone* 2001.
10. Aguirre W, Jervis R. Menopausia y Osteoporosis conceptos actuales y manejo práctico. *Wellington Aguirre & Raul Jervis editores*. Octubre 1999.
11. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. Feb 2009.
12. <http://www.essalud.gob.pe/>.
13. Miraval Niño de Guzmán T, Segami SI, Chávez CJ et. al. Fractura de cadera a trauma mínimo en mayores de 50 años: Morbimortalidad, pronóstico funcional. *Rev Per Reumatol* 2000.
14. Morales-Torres J, Gutiérrez-Ureña S, Osteoporosis Committee of PANLAR. The Burden of Osteoporosis in Latin America. *Osteoporos Int* 2004.
15. Capunay MP, Vincentelo R, Dorregaray J, Angulo J (2002) Incidencia de fractura de femur proximal atribuible a osteoporosis en una población de Lima. *J Clin Rheumatol* 2002.
16. Zanchetta José y miembros del Consejo Asesor Regional. AUDITORÍA REGIONAL DE AMÉRICA LATINA. Epidemiología, costos e impacto de la osteoporosis en 2012. *International Osteoporosis Foundation IOF*. 2012

17. Bracho V. Complicaciones de la Osteoporosis. *Revista Ecuatoriana de Ortopedia y Traumatología*. Vol 3, Fasc 2, Diciembre 1998.
18. INEC Instituto Nacional Estadísticas y Censos de Ecuador.
<http://www.inec.gov.ec>
19. Bracho V Carlos, Arizaga Esteban. CONSENSO DE MANEJO DE FRACTURAS OSTEOPOROTICAS. *Comité Ecuatoriano de Manejo de Fracturas Osteoporóticas*. Sep – 2008.
20. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep* 2008.
21. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact n quality of life. *Am J Med*. 1997.
22. Brown JP et. al, Josse G, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Ass J* 2002.
23. Cauley Ja, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000.
24. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, et. al. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:666-674
25. Salica, D. Osteoporosis inducida por tabaco. *Rev Arg Osteolog* 2003;2(1):20-29
26. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129:81-8.
27. Branca F. Physical activity, diet and skeletal health. *Public Health Nutr* 1999.
28. Menopause and osteoporosis update 2009. http://www.sogc.org/guidelines/documents/Menopause_JOGC-Jan_09.pdf. Retrieved July 11, 2009.
29. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. May 2004.
30. Kanis Ja, Burlet N, Cooper C, et. al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2008.
31. I. R. Reid, D. M. Black, R. Eastell, C. Bucci-Rechtweg, G. Su, T. F. Hue,P. Mesenbrink, K. W. Lyles, and S. Boonen. Reduction in the Risk of Clinical Fractures After a Single Dose of Zoledronic Acid 5 Milligrams. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013, 98(2):557–563
32. Cauley J, Black D, Boonen S et. al. Effect of Zoledronic Acid (ZOL 5) mg on fracture risk by age and geographic region in women with postmenopausal osteoporosis: Results from HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteo Int* 2006; 17(1):S1-S124.

33. Black D, Delmas S, Eastell R et. al for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 2007; 356(18):1809-22.
34. Reginster J, Minne H, Sorensen O, et. al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int* 2000; 11:83 -91
35. Ettinger B, Black D, Mitlak B et. al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7):637-45. Erratum in: *JAMA* 1999; 282:2124.
36. Reginster J, Seeman E, De Vernejoul Met. al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Endo Crin Met* 2005; 90(5):2816–22
37. Saag K, Lindsay R, Kriegman A et. al. Zoledronic acid 5mg/100 ml IV produces more rapid reduction in bone resorption markers compared to weekly 70mg oral alendronate in post-menopausal women with osteoporosis/osteopenia. *J Clin Densitometry* 2007; 10(2): 221
38. Lindsay R, Saag K, Kriegman A et. al. A single zoledronic acid 5mg infusion is preferred over weekly 70 mg oral alendronate in a clinical trial of postmenopausal women with osteoporosis/osteopenia. *Osteo Int* 2006; 17(1):S1- 124.
39. Omizo M, McClung M, Minkoff J. A single infusion is preferred to oral weekly treatment in post-menopausal women with low bone mineral density previously treated with alendronate. Presented at 28th Annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), USA 2006.
40. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Zanchetta J. R.et. al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int*. Mayo 2008.
41. International Osteoporosis Foundation. *Nutrición y Salud ósea*. 2011
42. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int*. June 2012; 23(6):1769-78.
43. Favys MJ, ED. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. 5TH ED. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003.
44. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-795
45. Cooper C, Westlake S, Harvey N, et. al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17:337-347.

46. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006;116:1186-1194.
47. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, et. al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *J Clin Invest*. 2000;106:1229-37.
48. Sambrook P. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-18.
49. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et. al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3597-602.
50. Bastida Calvo JC, Carbonell Abella C, Valdés y Llorca C. *Guía de la Buena Práctica clínica en Osteoporosis postmenopáusica. Prevención de fracturas por fragilidad. Consejería General de Colegios Oficiales de Médicos de España. OMC. 2011*
51. Ebeling P, Akesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:385-400.
52. Belen Reynaga Montecinos, Susana Noemí Zeni. *Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Argentina; 2009*
53. Dempster D. Bone remodeling and its regulation. En: *ECTX training course in bone markers. 35 th European Symposium on Calcified Tissues (ECTS) 24 de mayo de 2008. Barcelona – España; 2008. p.9.*
54. Noble BS. The osteocyte lineage. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 106-11.
55. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, et. al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004.
56. McCormick RK. Osteoporosis: intergrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev* 200.
57. Carmen M. Romero Barco, Sara Manrique Arijá, Manuel Rodríguez Pérez. *Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. Reumatol Clin*. 2012;08:149-52
58. Miller P, Hochberg M, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover?. *Curr Med Res Opinion*. 2005;21:545-54.
59. Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:739-50.
60. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et-al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3970-7.
61. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000;15:613.
62. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporosis Int*. 2005;16:149-54.

63. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4: 50-63.
64. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et. al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004.
65. Schurman L , Bagur A, Claus-hermberg H. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Medicina. Buenos Aires, Argentina. 2013
66. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:164-71.
67. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et. al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:557-563.
68. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013
69. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et. al for the International Society for Clinical Densitometry. Official position of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3651-3655
70. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929-36.
71. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et. al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract*. 2003;9:544-64.
72. Rosen, CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:595-603.
73. Shea B, Wells G, Cranney A, et. al. VII. Meta-Analysis of Calcium Supplementation for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews*. August 2002;23(4):552-559.
74. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et. al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-2264.
75. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701-7.
76. Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endoc Metab*. 2006;4:211-219.
77. Khosla S. (chair)., Burr D, Cauley J, Dempster DW, et. al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1470-1489/1479-1491.
78. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et. al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006 Jul 13;355(2):125-137.
79. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et. al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002.

80. Grady D, Herrington D, Bither V, et. al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA*. 2002;288:49-57
81. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et. al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. Jan, 2009.
82. Liu Y, Berendsen AD, Jia S, et. al. Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation. *J Clin Invest* 2012.
83. Fernández I. Construcción de escala aditiva tipo Likert. España. 2005
84. Sánchez, F. y otros. *Psicología social*. Madrid: McGraw-Hill. 1998
85. Reid I. R, Black M, Eastell R, Bucci-Rechtweg C et. al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of Zoledronic Acid 5 miligrams. HORIZON Pivotal Fracture Trial and HORIZON Recurrent Fracture Trial Steering Committees. *J Clin Endocrinol Metab*. February 2013; 98 (2) 557-563.
86. Delmas P D, Recker R R, Chesnut C H, Skag A, Stakkestad J A, Emkey R. *et. al* Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004. 15792–798.798
87. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813–9.
88. Michael McClung, MD, Paul Miller, MD, Chris Recknor, MD, Peter Mesenbrink, et. al. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. November 2009
89. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J, et. al. Ten year`s experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N England J Med*. 2004; 350: 1189-1199.
90. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-67.
91. Miller PD, Baran DT. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitometry*. 1999
92. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et. al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005.
93. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005.