

## Manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)\*

Recibido para publicación febrero 15 de 2010. Revisado y aceptado 25 de febrero de 2010

### RESUMEN

**Objetivo.** Actualizar la declaración de consenso basada en la evidencia publicada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) en 2006 respecto al manejo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

**Métodos.** La NAMS siguió los principios generales establecidos para guías basadas en la evidencia para crear este documento actualizado. Un panel de clínicos e investigadores expertos en el campo de las enfermedades metabólicas del hueso y/o salud de la mujer fueron seleccionados para revisar la declaración de consenso de 2006 de la NAMS, compilar las declaraciones que los soportan y lograr consenso en las recomendaciones. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Consultor de la NAMS.

**Resultados.** La osteoporosis, que es especialmente prevalente en mujeres postmenopáusicas mayores, incrementa el riesgo de fracturas. Las fracturas de cadera y columna se asocian particularmente con una alta morbilidad y mortalidad en esta población. Dadas las implicaciones que sobre la salud tienen las fracturas osteoporóticas, la meta primaria del tratamiento de la osteoporosis es prevenir las fracturas, lo cual se logra al desacelerar o frenar la pérdida ósea, manteniendo la fortaleza del hueso y minimizando o eliminando factores que puedan contribuir a una fractura. La evaluación del riesgo de osteoporosis en la mujer postmenopáusica requiere una historia clínica, examen físico y pruebas diagnósticas. Los mayores factores de riesgo para osteoporosis (definida por densidad mineral ósea) incluyen: genéticos, edad avanzada, estilos de vida (tales como bajo consumo de calcio y vitamina D, cigarrillo), bajo peso y estado de menopausia. Los factores de riesgo más comunes para fractura por osteoporosis son: edad avanzada, baja masa ósea y una fractura previa como adulto. El manejo se enfoca primero en medidas no farmacológicas, tales como una dieta balanceada, consumo adecuado de calcio y vitamina D, ejercicio apropiado, abandono del cigarrillo, evitar el consumo excesivo de alcohol y prevención de caídas. Si la terapia farmacológica está indicada, entre las opciones aprobadas por el gobierno se encuentran: bisfosfonatos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, hormona paratiroidea, estrógenos y calcitonina.

**Conclusiones.** Las estrategias de manejo para la mujer postmenopáusica incluyen la identificación de aquellas en riesgo para fracturas, seguidas por la instauración de medidas que se enfoquen en reducir los factores de riesgo modificables a través de cambios en la dieta y en estilos de vida, y, en los casos indicados, terapia farmacológica.

**Palabras clave:** menopausia, osteoporosis, fracturas, densidad mineral ósea, terapia estrogénica, terapia hormonal, bisfosfonato, modulador selectivo del receptor de estrógenos, calcitonina, hormona paratiroidea, calcio, vitamina D, FRAX, absorciometría de energía dual por rayos X, NAMS.

\* Traducido del inglés: Germán Barón C. MD.

## ABSTRACT

**Objective.** To update the evidence-based position statement published by the North American Menopause Society (NAMS) in 2006 regarding the management of osteoporosis in postmenopausal women.

**Methods.** NAMS followed the general principles established for evidence-based guidelines to create this updated document. A panel of clinicians and researchers expert in the field of metabolic bone diseases and/or women's health was enlisted to review the 2006 NAMS position statement, compile supporting statements, and reach consensus on recommendations. The panels recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

**Results.** Osteoporosis, which is especially prevalent among older postmenopausal women, increases the risk of fractures. Hip and spine fractures are associated with particularly high morbidity and mortality in this population. Given the health implications of osteoporotic fractures, the primary goal of osteoporosis therapy is to prevent fractures, which is accomplished by slowing or stopping bone loss, maintaining bone strength, and minimizing or eliminating factors that may contribute to fractures. The evaluation of postmenopausal women for osteoporosis risk requires a medical history, physical examination, and diagnostic tests. Major risk factors for postmenopausal osteoporosis (as defined by bone mineral density) include advanced age, genetics, lifestyle factors (such as low calcium and vitamin D intake, smoking), thinness, and menopause status. The most common risk factors for osteoporotic fracture are advanced age, low bone mineral density, and previous fracture as an adult. Management focuses first on nonpharmacologic measures, such as a balanced diet, adequate calcium and vitamin D intake, adequate exercise, smoking cessation, avoidance of excessive alcohol intake, and fall prevention. If pharmacologic therapy is indicated, government-approved options are: bisphosphonates, selective estrogen-receptor modulators, parathyroid hormone, estrogens, and calcitonin.

**Conclusions.** Management strategies for postmenopausal women involve identifying those at risk for fracture, followed by instituting measures that focus on reducing modifiable risk factors through dietary and lifestyle changes, and, if indicated, pharmacologic therapy.

**Key words:** menopause, osteoporosis, fractures, bone mineral density, bone density, estrogen therapy, hormone therapy, bisphosphonate, selective estrogen-receptor modulator, calcitonin, parathyroid hormone, calcium, vitamin D, FRAX, dual energy X-ray absorptiometry, NAMS.

La osteoporosis se convierte en una amenaza seria para la salud de la mujer postmenopáusica que envejece al predisponerla a un riesgo incrementado de fractura. Las fracturas osteoporóticas están asociadas con morbilidad y mortalidad sustancial en la postmenopausia, especialmente en mujeres mayores.

Como respuesta a la necesidad de definir estándares para la práctica clínica en Norteamérica, ya que se relacionan con condiciones de salud asociadas con la menopausia, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) ha creado esta declaración de consenso basada

en la evidencia. El objetivo de ésta es el de proporcionar asesoría sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, a médicos, asistentes médicos, enfermeras practicantes, enfermeras y otros profesionales de la salud encargados de la atención en salud de la mujer postmenopáusica, especialmente aquellos en los campos de práctica clínica de obstetricia y ginecología, medicina interna, medicina familiar y geriatría.

Esta declaración de consenso es una actualización de la publicada en 2006<sup>1</sup>. Desde entonces la publicación de evidencia científica

adicional ha creado la necesidad de actualizar la declaración de consenso.

Para esta revisión, la NAMS condujo una búsqueda de la literatura médica publicada desde que el consenso anterior fue remitido para publicación, en febrero de 2006. Se realizó la búsqueda de ensayos clínicos, metaanálisis y guías de práctica clínica publicadas en inglés y relacionadas con osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, usando la base de datos MEDLINE. Los Encabezados de Términos Médicos (MeSH) usados para la búsqueda fueron osteoporosis postmenopáusica y pérdida ósea; y subtítulos para epidemiología, etiología, diagnóstico, prevención y control y tratamiento. En la Cámara Nacional de Guías y la Librería Cochrane se buscaron revisiones sistemáticas relevantes. Se dio prioridad a la evidencia de estudios clínicos aleatorios y controlados y a metaanálisis de dichos estudios, seguida por la evidencia derivada de estudios observacionales controlados, usando los criterios descritos en otra parte<sup>2-4</sup>. Conclusiones de otras guías basadas en la evidencia también fueron revisadas. Dado que los estándares de cuidado y las opciones de tratamiento que se ofrecen difieren a lo largo del mundo, el enfoque es limitado a las terapias disponibles en Norteamérica.

Para ayudar con la revisión, la NAMS seleccionó un Comité Editorial de cinco personas compuesto de endocrinólogos, internistas y reumatólogos, tanto de la práctica clínica como de investigación, con experiencia en enfermedades metabólicas del hueso o salud de la mujer. El Comité Editorial revisó la declaración de consenso previa e incorporó los datos publicados desde entonces, compiló las declaraciones que lo soportan e hizo recomendaciones. Donde la evidencia era contradictoria o inadecuada para llegar a una conclusión, se estableció una opinión basada en el consenso. (Parámetros de estándares de práctica relacionados con las declaraciones de consenso de la NAMS han sido descritos en una editorial<sup>5</sup>). El Consejo Consultor de la NAMS fue responsable de la revisión final y la aprobación de este documento. Actualizaciones a esta declaración de consenso revisada serán publicadas a medida que haya desarrollo en la investigación científica que altere de manera sustancial las conclusiones.

## Marco teórico

Osteoporosis —el trastorno más frecuente del hueso que afecta a los humanos— es un trastorno esquelético caracterizado por el compromiso de la fortaleza del hueso, predisponiendo a la persona a un riesgo incrementado en el riesgo de fractura<sup>6</sup>. La fortaleza del hueso (y por ende el riesgo de fractura) es dependiente de muchas cualidades del hueso, entre las cuales la Densidad Mineral Ósea (BMD) es la que con mayor frecuencia se mide<sup>6</sup>. Expresada como gramos de mineral por área de volumen, la BMD a cualquier edad es una función de ambas, el pico de masa ósea (alcanzado a la edad de 30) y cuanto hueso se pierde de manera subsecuente. Otras cualidades del hueso diferentes a la BMD (incluyendo el grado de mineralización, el tamaño de los cristales de hidroxapatita, la estructura del colágeno, la heterogeneidad de la microarquitectura del hueso, la conectividad de las trabéculas y la microlesión) son difíciles o imposible de medir en la práctica clínica en este momento, aunque se adelantan investigaciones prometedoras.

Para estandarizar valores de diferentes pruebas de densitometría ósea, los resultados son reportados como un score-Z o un score-T, ambos expresados como unidades de Desviación Estándar (DE).

- El score-T es útil para expresar la BMD en una población postmenopáusica y se calcula al comparar la BMD actual con el pico medio de BMD en una población normal, adulta joven del mismo género. La base de datos de referencia es de mujeres blancas (no ajustada por raza), aunque sobre esta aproximación no hay acuerdo universal.
- Para mujeres premenopáusicas menores de 50 años, el uso del score-Z es la manera preferida de expresar la BMD.
- El score-Z está basado en la diferencia que existe entre la BMD de la persona y la BMD de una población de referencia del mismo género, edad y origen étnico.

La NAMS apoya las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional para Densitometría Clínica<sup>7</sup>

de osteoporosis en una mujer postmenopáusica o un hombre mayor de 50 años como una BMD con score-T menor o igual a -2.5 en la cadera total, el cuello femoral o la columna lumbar (por lo menos dos niveles vertebrales medidos en la proyección antero-posterior, no la lateral) (ver la barra lateral). Si factores anatómicos tales como obesidad o artritis hacen las medidas inválidas, la Densidad Ósea del tercio distal del radio puede considerarse como un sitio diagnóstico. Sin embargo, la relación entre el score-T en este sitio y el riesgo de fractura no se ha evaluado sistemáticamente.

#### Definiciones de densidad ósea basadas en la BMD

|                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| Normal:                      | score-T mayor o igual a -1.0 |
| Baja masa ósea: <sup>a</sup> | score-T entre -1.0 y -2.5    |
| Osteoporosis:                | score-T menor o igual a -2.5 |

<sup>a</sup> Osteopenia

De la Organización Mundial de la Salud<sup>7</sup>.

Además del diagnóstico a través de la densitometría, la osteoporosis puede ser diagnosticada clínicamente, sin tener en cuenta la densitometría. La presencia de una fractura por fragilidad constituye un diagnóstico clínico de osteoporosis.

El pico de masa ósea es alcanzado por una mujer en la tercera década de la vida<sup>8</sup>. El proceso de pérdida ósea comienza en ese momento y se acelera en la menopausia. Para la edad de 80 muchas mujeres pueden haber perdido en promedio 30% de su pico de masa ósea<sup>9</sup>. Sin embargo, la osteoporosis no siempre es el resultado de la pérdida ósea. Una mujer que no adquiere un adecuado pico de masa ósea, como adulto joven puede tener baja masa ósea sin una pérdida sustancial de hueso a medida que envejece.

La osteoporosis no tiene signos de alerta. Con frecuencia la primera indicación de la enfermedad es una fractura. Prácticamente todas las fracturas no vertebrales son causadas por una caída; sin embargo las fracturas vertebrales ocurren sin una caída y no necesariamente son dolorosas. Apenas cerca de una tercera parte de las fracturas vertebrales son dolorosas, mientras que dos terceras partes de ellas son indolo-

ras. La pérdida marcada de estatura con los años puede ser un signo de fracturas vertebrales por compresión subyacentes, incluso sin que haya dolor lumbar bajo significativo. Las fracturas de muñeca o de otro tipo pueden ocurrir a edades más tempranas que las vertebrales o de cadera y también pueden ser una expresión clínica temprana de la osteoporosis<sup>10</sup>.

La osteoporosis se caracteriza como primaria o secundaria. La osteoporosis primaria es generalmente debida a la pérdida ósea que ocurre con el envejecimiento. La osteoporosis secundaria es el resultado de medicaciones (p.ej. glucocorticoides) o enfermedades (p.ej. malabsorción) que afectan de manera adversa la salud del esqueleto.

La meta primaria del manejo de la osteoporosis es reducir el riesgo de fractura. Esto se puede lograr disminuyendo o frenando la pérdida ósea, aumentando la masa ósea o mejorando la arquitectura del hueso, manteniendo o aumentando la fortaleza del hueso y minimizando los factores que contribuyen a las caídas. Las estrategias de manejo incluyen medidas generales de salud e intervenciones farmacológicas.

#### Prevalencia

La mayoría de casos de osteoporosis ocurre en mujeres postmenopáusicas y la prevalencia de este desorden, definido como baja BMD aumenta con la edad. Datos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y de Examen de Nutrición<sup>11</sup> indican que del 13% al 18% de las mujeres blancas de 50 años o más tienen osteoporosis de la cadera, que la encuesta definió como una BMD de por lo menos 2.5 DS por debajo de la media de una mujer blanca, joven y sana (score-T de -2.5 o por debajo). Otro 37% a 50% tienen baja Masa Ósea (osteopenia) de la cadera, definida como un score-T entre 1 y 2.5 DS por debajo de la media<sup>11</sup>. La prevalencia de osteoporosis aumenta de 4% en mujeres de 50 a 59 años a 52% en mujeres de 80 años y mayores<sup>9</sup>.

La osteoporosis, definida como una baja BMD es un contribuyente común a las fracturas. La osteoporosis es responsable de un cálculo de 90% de todas las fracturas de cadera y de columna en mujeres americanas blancas de 65 a

84 años de edad<sup>12</sup>. Sin embargo, la mayoría de mujeres postmenopáusicas con fracturas no tienen valores de Densidad Ósea consistentes con osteoporosis basados en los criterios de la OMS<sup>13</sup>. En el Estudio de Fracturas Osteoporóticas,<sup>14</sup> 28% de las fracturas de cadera y 13% de todas las fracturas ocurrieron en mujeres con osteoporosis (BMD de cadera total de -2.5 o menor). BMDs de -1.5 o menos estuvieron presentes en 51% de los sujetos con fractura de cadera, 38% con fractura vertebral y 25% de todas las fracturas. En un seguimiento de 2 años de mujeres mayores de 65 años, 49% de las fracturas de cadera ocurrieron en mujeres con score-T de cadera total por encima de -2.5; 28% se presentaron en mujeres con score-T superior a -2.0<sup>15</sup>.

Para mujeres blancas americanas a la edad de 50, el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica por lo que les queda de vida se ha estimado en 40%,<sup>16</sup> con dos tercios de las fracturas ocurriendo luego de los 76 años de edad<sup>17</sup>. Los riesgos estimados para fracturas en lo que resta de vida luego de los 50 años para cadera, vértebra y antebrazo son del 17.5%, 15.6% y 16.0%, respectivamente<sup>16</sup>.

En los Estados Unidos las tasas de osteoporosis y de fractura varían con el origen étnico. En un gran estudio de mujeres postmenopáusicas de cinco grupos étnicos (blancas americanas, afroamericanas, asiáticas, hispánicas y nativas americanas),<sup>18</sup> las afroamericanas tuvieron la BMD más alta, mientras que las asiáticas tuvieron la más baja; las diferencias en la BMD no pudieron explicarse únicamente por las variaciones en el peso. Luego de ajustar por peso, BMD y otros covariables, las mujeres blancas americanas y las hispanas tuvieron el riesgo más elevado para fractura osteoporótica, seguidas por las nativas americanas, las afroamericanas y las asiáticas americanas. Los riesgos para toda la vida ajustados por edad de fractura de cadera en mujeres de Estados Unidos son 17% para mujeres blancas, 14% para hispanas y 6% para afroamericanas<sup>11</sup>. Estas diferencias, sin embargo, pueden relacionarse más a tamaño corporal que a raza<sup>12,19</sup>.

Los datos canadienses sobre fracturas de cadera son recogidos de manera confiable de los

egresos hospitalarios –un análisis mostró una reducción ajustada por edad en la incidencia de fractura de cadera (descensos de 31.8% en mujeres y 25% en hombres) a lo largo de los 21 años del estudio<sup>20</sup>.

## Morbilidad y mortalidad

Las fracturas de cadera, que en promedio se presentan a los 82 años de edad, cobran un peaje particularmente devastador representado en mayor costo, discapacidad y mortalidad que todas las otras fracturas osteoporóticas combinadas. Las fracturas de cadera ocasionan hasta un 25% de incremento en la mortalidad en el lapso de 1 año desde el incidente. Aproximadamente el 25% de las mujeres requieren cuidados a largo plazo luego de la fractura de cadera y 50% tendrán algún tipo de pérdida de la movilidad.

Las fracturas de otros sitios también pueden resultar en morbilidad seria. Las fracturas vertebrales ocurren, en promedio, a mediados de los setentas de la mujer. Las fracturas múltiples o severas pueden causar dolor significativo, así como pérdida de estatura y cifosis torácica exagerada (curvatura anormal de la columna dorsal). El dolor de la columna y la deformidad pueden restringir de manera importante el movimiento, incluyendo el inclinarse y alcanzar. De manera importante, las fracturas vertebrales aumentan mucho (entre cinco y siete veces) el riesgo de fracturas vertebrales subsecuentes<sup>21,22</sup>. Las fracturas torácicas pueden restringir la función pulmonar y causar problemas digestivos<sup>23</sup>. En el Estudio de Intervención de Fracturas,<sup>24</sup> luego de un seguimiento promedio de 3.8 años, el riesgo relativo (RR) de mortalidad fue 6.7 (IC 95%, 3.08-14.52) para fractura de cadera y 8.64 (IC 95%, 4.45-16.74) para fractura vertebral.

Las fracturas osteoporóticas también tienen un costo psicológico<sup>25</sup>. Las fracturas de cadera y vertebrales y sus resultantes: dolor, pérdida de la movilidad, cambio en la imagen corporal y pérdida de la independencia; pueden tener un fuerte impacto en la autoestima y el ánimo.

## Fisiopatología

El remodelado óseo es un proceso acoplado de resorción seguido de formación ósea. A nivel

celular, los osteoclastos promueven la resorción ósea al estimular la producción de ácido y enzimas que disuelven el mineral y las proteínas del hueso. Los osteoblastos promueven la formación ósea creando una matriz protéica consistente principalmente en colágeno que pronto es calcificado, resultado en hueso mineralizado.

En la remodelación normal del hueso, la resorción ósea es balanceada por la formación. La pérdida ósea sucede cuando hay un desbalance entre la resorción y la formación ósea, resultando en decremento en la masa ósea y aumento en el riesgo de fractura.

La menopausia se asocia con unos pocos años de pérdida ósea rápida atribuida a niveles más bajos de 17 $\beta$ -estradiol, relacionada principalmente con la pérdida de la inhibición de la resorción ósea mediada por los estrógenos sin que exista un total incremento compensatorio en la formación ósea<sup>26</sup>. Sin embargo, tan solo hay una asociación débil entre los niveles séricos de estradiol y las tasas de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas.

### Factores de riesgo clínicos

Para determinar factores de riesgo, es importante distinguir entre factores de riesgo para *osteoporosis definidos por BMD* (tanto causas primarias como secundarias) y factores de riesgo para *fractura osteoporótica*. Para osteoporosis definida por BMD los mayores factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas son la edad avanzada, la genética, los estilos de vida (p.ej. bajo consumo de calcio y vitamina D, fumar), bajo peso y estado de menopausia.

En ausencia de otros predictores de riesgo tales como la BMD, los factores de riesgo clínico pueden ser utilizados para evaluar el riesgo futuro de fracturas o ayudar a la decisión de cuales mujeres deben ser tamizadas con absorciometría de fotón dual (DXA). Dichos factores de riesgo aumentan el riesgo de fractura entre 1.5 y 3 veces sobre el observado en individuos no afectados. Mujeres con múltiples factores de riesgo tienen mayor posibilidad de tener fracturas si tienen baja BMD. El uso de score-T de la BMD para evaluar el riesgo de fracturas puede mejorarse sustancialmente si se combina con la información de otros factores

de riesgo, particularmente la edad de la mujer y su historia de fracturas.

Aunque existe buena evidencia de que muchos factores de riesgo clínico pueden incrementar el riesgo de fracturas, es menos claro cuál de ellos tiene algún efecto separado al que tiene sobre la densidad ósea. Por lo tanto, los factores de riesgo clínico podrían ayudar a mejorar la reducción del riesgo de fracturas, pero aún falta por determinar cuáles factores escoger y cómo integrarlos.

Recientemente, la OMS condujo un metaanálisis de la relación entre los factores de riesgo clínicos y fracturas usando los datos globales de epidemiología de 12 cohortes con aproximadamente 250.000 personas-año, 60.000 pacientes y más de 5.000 fracturas, que fue confirmada en 11 cohortes adicionales<sup>27</sup>. Factores de riesgo candidatos fueron escogidos con base en la disponibilidad de datos globales, independencia del factor de riesgo de la BMD, facilidad de su uso en la práctica clínica, respuesta a intervención terapéutica y su utilización intuitiva en el cuidado clínico. Un total de 10 factores de riesgo que cumplieron estos criterios fueron identificados. Los factores de riesgo luego fueron usados para crear una plataforma llamada FRAX<sup>®</sup>, la cual calcula el riesgo a 10 años de fractura osteoporótica mayor (cadera, hombro, puño y vertebral clínica). Nótese que el modelo canadiense del FRAX no está disponible aún, pero los clínicos pueden utilizar un modelo de un país con etnias y demografía similar. (Ver la sección de "Evaluación" para más detalles sobre FRAX).

### Densidad mineral ósea y riesgo de fractura

La BMD es una determinante importante en el riesgo de fractura, especialmente en mujeres de 65 años de edad o más<sup>29,30</sup>.

En general, las BMD más bajas están asociadas con mayor riesgo de fractura. Un descenso de 1 DS en la BMD representa un 10% a 12% de disminución en la BMD y un aumento de 1.5 a 2.6 veces en el riesgo de fractura, dependiendo del tipo de fractura y la medida<sup>31,32</sup>. BMD y riesgo de fractura están relacionados de manera más estrecha cuando la BMD se usa para prede-

cir el riesgo de fractura en el mismo sitio. Los riesgos para fractura de columna y de cadera aumentan 2.3 y 2.6 veces respectivamente, por cada 1 DS de descenso de la BMD ajustada por edad en la columna y la cadera, respectivamente<sup>31</sup>. El riesgo de cualquier fractura aumenta 1.6 veces con cada DS de BMD ajustada por edad en la cadera. El gradiente de riesgo (RR por DS) es mayor a menor edad y disminuye marcadamente con la edad. Por ejemplo, el gradiente de riesgo para fractura de cadera es 3.68 por DS de cambio en la BMD a los 50 años, disminuyendo progresivamente con la edad hasta que a los 85 años es de 1.93 por DS<sup>33</sup>. Aunque los estudios epidemiológicos han estudiado la BMD tanto en el cuello femoral como en la cadera total, las dos regiones pueden ser utilizadas de manera intercambiada, sin que se indique una prioridad de corte para alguna<sup>33</sup>.

Cambios inducidos por la DMO no siempre se correlacionan de manera adecuada con reducciones en el riesgo de fractura vertebral<sup>34-37</sup>. Además las reducciones en respuesta a la terapia antirresortiva ocurren de manera mucho más rápida que cambios discernibles en la BMD. Por ejemplo, se ha reportado reducción significativa del riesgo de fractura luego de 6 meses de terapia con risedronato,<sup>38</sup> aunque los incrementos observados en la BMD son mínimos en ese momento<sup>39</sup>.

## Edad

A medida que la mujer envejece su riesgo de fractura aumenta. En general, el riesgo de fractura osteoporótica se duplica cada 7 u 8 años a partir de los 50. La edad mediana para fractura de cadera es de 82 años. Se cree que la mediana de ocurrencia de fractura vertebral se da en los setentas de la mujer<sup>12</sup>.

La edad es un factor de riesgo particularmente fuerte para fractura, especialmente la de cadera. Con base únicamente en la edad, se esperaría que el riesgo de fractura de cadera aumente cuatro veces entre los 55 y los 85 años de edad. Sin embargo, la edad aumenta el riesgo de fractura de cadera hasta 40 veces en esas tres décadas de vida. Por ende, el impacto del aumento de la

edad es mucho mayor o, por lo menos 10 veces mayor, que aquel del descenso en la BMD<sup>34</sup>. Por ejemplo, usando FRAX 3.0, una paciente de 50 años de edad con BMD de cuello femoral con un score-T de -1.5 tiene una probabilidad de fractura de cadera a 10 años de aproximadamente 2.5%, pero a los 80 años esa probabilidad es aproximadamente de 7% con el mismo score-T en el mismo sitio<sup>34</sup>. Para cualquier fractura osteoporótica, la probabilidad a 10 años con un score-T de -2.5 DS en el cuello femoral varía de 7% a los 50 años a 20% a los 80<sup>34</sup>.

## Historia de fracturas

Está bien establecido por cualquier estudio de cohorte, casos y controles y de corte transversal, que una fractura osteoporótica previa incrementa el riesgo futuro de fracturas. Una fractura previa de antebrazo se asocia con una duplicación en el riesgo subsecuente de una fractura. En dos análisis de estudios, una mujer peri o postmenopáusica que ha tenido una fractura, tiene aproximadamente el doble de riesgo de sostener otra fractura; el ajustar por BMD no afectó de manera significativa el riesgo<sup>22,40</sup>. Cuando se examina el grupo placebo en estudios aleatorios y controlados (RCTs),<sup>41,42</sup> el riesgo de deformidades vertebrales futuras durante los 3 años de los estudios es cinco veces mayor en aquellas pacientes con deformidad vertebral previa respecto a las que no la tienen. En un estudio de mujeres mayores (edad promedio de 74 años) con fractura vertebral reciente se encontró que aproximadamente el 20% de estas mujeres experimentaron una nueva fractura vertebral dentro del primer año de una fractura vertebral incidente<sup>21</sup>. Sin embargo, el riesgo de una fractura recurrente se vio afectado de manera significativa por el número de fracturas existentes —mujeres con dos o más fracturas vertebrales tuvieron un riesgo aumentado significativamente (RR 11.6) de otra fractura vertebral dentro del primer año—.

En parte, este riesgo incrementado de fractura puede ser atribuido a menor BMD en pacientes que han tenido fracturas. Sin embargo, cuando el riesgo aumentado se ajusta por BMD, el RR ajustado es sólo ligeramente menor. La razón de riesgo sólo es reducida marginalmente (cerca a

10%) cuando se tiene en cuenta la BMD, argumentando que la presencia de una fractura es un potente marcador de la calidad alterada de la calidad del hueso por encima de la BMD<sup>43</sup>.

## Genética

La mayor influencia en el pico de masa ósea de una mujer (o sea la máxima BMD ganada durante el desarrollo del esqueleto y fase de maduración) es la herencia. Estudios han sugerido que hasta 80% de la variabilidad en el pico de BMD puede ser atribuida a factores genéticos<sup>44,45</sup>. Hijas de mujeres con fractura osteoporótica tienen menor BMD de lo esperado para su edad<sup>46,47</sup>. Parientes en primer grado (madre, hermana) de mujeres con osteoporosis también tienden a tener menor BMD que aquellas sin historia familiar de osteoporosis<sup>48</sup>.

La historia de una fractura en un familiar en primer grado también aumenta de manera significativa el riesgo de fractura. En un metaanálisis,<sup>49</sup> la historia familiar de fractura se encontró asociada con aumentos significativos de cualquier fractura osteoporótica. Los riesgos de fractura de cadera fueron cerca de 50% más elevados –127% más altos si una fractura de cadera había ocurrido en un familiar–. Los riesgos relativos fueron ligeramente mayores para fractura de cadera (RR 1.63) que para otras fracturas (RR 1.18) o para cualquier fractura osteoporótica (RR 1.22). La historia parental de fractura de cadera (más que otra) da una razón de riesgo para cualquier fractura de 1.42 similar a aquella de cualquier fractura osteoporótica (RR 1.54); el riesgo más alto fue para fractura de cadera (RR 2.27). Teniendo en cuenta que el tipo de fractura que el paciente recuerda con mayor frecuencia es el de cadera, la historia de padres con fractura de cadera fue escogida como factor de riesgo clínico en FRAX<sup>28</sup>.

## Estilos de vida

Diversos estilos de vida se han asociado con el riesgo de baja BMD y fractura. Éstos incluyen la pobre nutrición, la actividad física insuficiente, el consumo de cigarrillo y el consumo excesivo de alcohol. (Para una descripción completa de factores de estilos de vida en osteoporosis,

ver la sección sobre “Manejo: enfoques de estilo de vida”).

## Índice de Masa Corporal y delgadez

Ser delgado –a veces citado como tener un peso corporal por debajo de 57.7 kg (127 lb), el cuartil más bajo de peso para mujeres de Estados Unidos de 65 años de edad o más o; un Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 21 kg/m<sup>2</sup> –es un factor de riesgo para BMD<sup>50</sup>. La delgadez también se ha asociado con incremento en el riesgo de fractura, especialmente en mujeres mayores<sup>51</sup>.

El bajo peso o un IMC bajo es un factor de riesgo bien documentado para fracturas futuras, mientras que el IMC alto puede ser protector. Aunque el riesgo de fractura aumenta con el descenso en el IMC, la razón de riesgo con el IMC no es lineal<sup>33</sup>. La razón de riesgo es marcadamente alta con los valores más bajos de IMC, especialmente cuando éste último es de 20 kg/m<sup>2</sup> o menos. En contraste, entre un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> y uno de 35 kg/m<sup>2</sup>, las diferencias en la razón de riesgo son menores. Parece haber un punto de inflexión en el cual incrementos del IMC por encima de 22 kg/m<sup>2</sup> se asocia con descensos modestos en el riesgo de fractura, mientras que el riesgo está considerablemente aumentado por debajo de ese umbral<sup>33</sup>. Este gradiente de riesgo con el IMC es reducido de manera importante cuando se ajusta por BMD, sugiriendo que la BMC es una intermediaria importante o variable de confusión. Sin embargo, cuando la BMD no está disponible, el IMC bajo puede ser utilizado para identificar poblaciones con baja BMD y alto riesgo de fracturas. En FRAX, el bajo IMC es usado cuando la BMD no está disponible<sup>33</sup>.

## Estado de menopausia

El aumento en la tasa de resorción ósea inmediatamente después de la menopausia indica claramente que existe una influencia hormonal en la densidad ósea en mujeres. La explicación más probable para esta resorción incrementada es la caída en la producción ovárica de estrógenos que acompaña la menopausia.

La pérdida ósea se empieza a acelerar aproximadamente 2 a 3 años antes del último período

menstrual y esta aceleración termina 3 o 4 años luego de la menopausia. Durante un intervalo de unos pocos años alrededor de la menopausia, las mujeres pierden cerca de 2% del hueso por año. Posteriormente, la pérdida ósea se desacelera a cerca de 1 a 1.5% por año<sup>52,53</sup>. Un estudio prospectivo longitudinal de mujeres blancas reportó pérdidas de la BMD durante este intervalo de 5 a 7 años de 10.5% para la columna, 5.3% para el cuello femoral y de 7.7% para el cuerpo total<sup>52</sup>. Aunque algo del descenso puede atribuirse a factores relacionados con la edad, niveles más bajos de estrógenos fueron implicados como la causa de aproximadamente dos terceras partes de la pérdida ósea. Niveles más bajos de estrógenos también se han asociado significativamente con riesgo de fractura aumentado en mujeres mayores (edad promedio de 75 años)<sup>54</sup>.

Mujeres que experimentan la menopausia a los 40 años o antes –bien sea de manera espontánea o inducida (por ejemplo a través de ooforectomía bilateral, quimioterapia o radioterapia pélvica)– están en el mayor riesgo de BMD baja respecto a cualquier otra mujer de la misma edad que no ha llegado a la menopausia<sup>55</sup>. Sin embargo, a los 70 años de edad, cuando es más probable que ocurran las fracturas, estas mujeres tienen el mismo riesgo para BMD o fractura que mujeres que llegaron a la menopausia a edad promedio<sup>56,57</sup>.

### Causas secundarias de pérdida ósea

Varios medicamentos, estados de enfermedad y trastornos genéticos se asocian a pérdida ósea. Hay alguna evidencia temprana de que ciertas enfermedades pueden aportar un riesgo de fractura superior a aquel que es proveído por la BMD. Estos trastornos incluyen hipertiroidismo, diabetes tipo 1, espondilitis anquilosante y artritis reumatoidea (AR), entre otras<sup>33</sup>. Sin embargo, debido a la ausencia de datos sobre osteoporosis secundaria, FRAX utiliza corrientemente la AR como un factor de riesgo subrogado significativo para cualquier fractura (RR 1.45), fractura osteoporótica (RR 1.56) y fractura de cadera (RR 1.95). Este riesgo persiste luego de ajustar para el uso de corticoides, BMD y fractura previa<sup>33</sup>. El riesgo de fractura vertebral es aproximadamente dos veces mayor

en pacientes con AR que en controles e independiente de la BMD o el uso previo de glucocorticoides<sup>58</sup>.

Hay evidencia fuerte de que ciertas medicaciones como los glucocorticoides orales resultan en pérdida de masa ósea y aumento en el riesgo de fractura. Otros estudios<sup>59,60</sup> sugieren que no hay pérdida de BMD con las dosis aprobadas de esteroides inhalados. Datos epidemiológicos sugieren que el riesgo de fracturas de cadera, antebrazo y hombro se duplica prácticamente en pacientes que toman glucocorticoides. El riesgo de fracturas vertebrales puede ser mayor. En el mayor estudio que examina el riesgo de fracturas,<sup>61</sup> aproximadamente 250.000 usuarios de glucocorticoides fueron pareados con controles de la misma edad y sexo. Se observó un efecto dependiente con una dosis de prednisolona de 7.5 mg/día o su equivalente (diariamente, RR de fractura vertebral, 5.2), mientras que con 5.0 mg/día a 7.5 mg/día el riesgo fue menor (RR 2.6). El haber utilizado alguna vez glucocorticoides se ha asociado con un incremento significativo del riesgo de cualquier fractura a todas las edades comparado con el riesgo que enfrentan personas que no han sido expuestas a glucocorticoides<sup>33</sup>. Esta discrepancia no es explicada por la BMD. Por ejemplo, para individuos a la edad de 50, el RR para cualquier fractura con glucocorticoides fue 1.9; de manera similar, el RR para cualquier fractura fue 1.98 cuando se ajustó para BMD. Estos datos sugieren, de manera importante, que el riesgo de todas las fracturas es sustancialmente mayor en la osteoporosis inducida por glucocorticoides que en la osteoporosis postmenopáusica en el mismo nivel de BMD.

Dos medicamentos prescritos corrientemente en mujeres premenopáusicas –agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) intramuscular de depósito– se han asociado con pérdida ósea. Los agonistas de GnRH contribuyen a la pérdida ósea creando un hipogonadismo iatrogénico<sup>62</sup>. La pérdida ósea con la terapia a corto plazo de agonistas de GnRH es reversible. La pérdida ósea con el uso a largo plazo puede ser disminuida al “adicionar” una terapia de estrógenos (TE) en dosis bajas. El uso de AMP de depósito (150 mg/3 meses) es un anticon-

ceptivo que se ha asociado con pérdida de hueso<sup>63,64</sup>. Esta pérdida ósea, que nunca se ha ligado con ocurrencia de fracturas osteoporóticas, en algunos estudios se ha demostrado que puede ser reversible; sin embargo, otros estudios indican que la BMD tiene tan sólo una recuperación parcial.

Los inhibidores de la aromatasa usados para el tratamiento del cáncer de mama también se han asociado con pérdida ósea<sup>65</sup>. Pacientes con cáncer de mama tienen mayor riesgo de una fractura clínica comparadas con la población postmenopáusica en general y los inhibidores de la aromatasa tienen un pequeño efecto aditivo en el riesgo de fractura (por ejemplo, anastrozole [RR, 1.36]) sobre 5 años<sup>66</sup>.

Condiciones médicas que también se han asociado con pérdida ósea incluyen excreción excesiva de calcio en la orina, que puede ser causada por una fuga renal de calcio o por hipertiroidismo. La deficiencia de vitamina D, una condición especialmente común en mujeres mayores, es una causa corregible de hiperparatiroidismo secundario y pérdida ósea acelerada. Otras condiciones que pueden tener un efecto deletéreo sobre el hueso incluyen el mieloma múltiple, trastornos endocrinos como el hiperparatiroidismo y el síndrome de Cushing y trastornos de las estructuras del colágeno. La falla renal puede ocasionar, bien sea incremento en la resorción ósea (hiperparatiroidismo secundario/terciario) o disminución en la formación ósea, llevando a osteodistrofia renal.

### **Otros factores de riesgo potencialmente importantes**

Revisiones recientes sugieren que el uso de índices bioquímicos del remodelado óseo pueden servir como posibles predictores del riesgo de fractura en la osteoporosis postmenopáusica<sup>67</sup>. Una revisión reciente de los estudios prospectivos y de corte transversal concluye que el aumento en los marcadores de resorción ósea se asoció a un incremento en el riesgo de fractura,<sup>68</sup> pero los datos globales no estuvieron disponibles para habilitar el uso de los marcadores óseos en FRAX. (Para más detalles sobre marcadores de recambio óseo, ver la sección sobre “Evaluación”).

De acuerdo al Estudio Canadiense Multicéntrico sobre Osteoporosis, la pérdida ósea documentada por cambios en la BMD a lo largo del tiempo se asocia con aumento en el riesgo de fractura<sup>69</sup>. Sin embargo, esto no se ha incluido en la calculadora de FRAX debido a la falta de datos globales.

FRAX usa la historia de una fractura clínica previa como un factor de riesgo clínico. Una fractura vertebral morfométrica previa, documentada en tres cohortes, se asocia con un riesgo incrementado de una fractura osteoporótica subsecuente (RR 2.27) y de fractura de cadera (RR 2.68)<sup>33</sup>. Por esta razón, el término “fractura previa” no sólo debe tener en cuenta las fracturas vertebrales clínicas, sino también las morfométricas.

### **Limitaciones al uso de factores de riesgo para predecir fracturas**

Es importante reconocer que el poder de un factor de riesgo varía de acuerdo al desenlace de fractura. En general, los factores de riesgo están más fuertemente asociados con fractura de cadera que con el riesgo de cualquier fractura osteoporótica. Por ende, los modelos permiten calcular el riesgo de fractura de cadera separado del riesgo de otras fracturas osteoporóticas.

Con frecuencia los estudios existentes no tienen en cuenta la dosis respuesta, sino que dan razones de riesgo promedio para una dosis o exposición promedio. Sin embargo, hay buena evidencia que el riesgo asociado con el exceso de alcohol o el sobreuso de glucocorticoides responde de acuerdo a la dosis.

### **Evaluación**

Todas las mujeres postmenopáusicas deben ser evaluadas para factores de riesgo asociados con osteoporosis y fractura. Esta evaluación requiere historia clínica, examen físico y los exámenes diagnósticos necesarios. Las metas de esta aproximación son: evaluar el riesgo de fractura, descartar causas secundarias de osteoporosis, identificar riesgos modificables y determinar candidatas apropiadas para terapia farmacológica.

## Historia clínica y examen físico

La historia médica y el examen físico deben buscar factores de riesgo clínicos para osteoporosis y fractura; también deben evaluar para causas secundarias de osteoporosis y fractura por fragilidad. Esto incluye los factores de riesgo de FRAX de la OMS (historia personal de fractura luego de los 40 años, historia de fractura de cadera en uno de los padres, consumo de cigarrillo, consumo excesivo de alcohol, uso de glucocorticoides, AR, otras causas secundarias de osteoporosis. Los factores de riesgo deben ser recolectados de manera acertada, con frecuencia con la ayuda de un cuestionario simple. Los factores de riesgo pueden ayudar a identificar causas que contribuyen a la osteoporosis y que son esenciales en la determinación de FRAX. Esta herramienta, usada en conjunto con guías de manejo para umbrales de tratamiento, es muy útil en identificar candidatas para terapia farmacológica. La osteoporosis puede ser diagnosticada por medición de la densidad mineral en mujeres postmenopáusicas por encima de 50 años. Una fractura por fragilidad también puede indicar un diagnóstico clínico de osteoporosis.

La pérdida de estatura y la cifosis pueden ser signos de fractura vertebral. Luego de alcanzar una estatura máxima, las mujeres pueden perder hasta 2.0 a 3.8 cm (1.0 a 1.5 pulgadas) de altura, como parte del proceso normal del envejecimiento; primariamente como resultado de artritis degenerativa y contracción de los discos intervertebrales. La pérdida de estatura mayor de 3.8 cm (1.5 pulgadas) aumenta la posibilidad de que una fractura vertebral esté presente<sup>71</sup>. La estatura debe medirse anualmente con un método acertado, tal como una regla montada en la pared o un estadiómetro. La pérdida de más de 3.8 cm (1.5 pulgadas) indica la evaluación con una radiografía lateral de columna toracolumbar o evaluación de fractura vertebral (VFA) por DXA para identificar fracturas vertebrales.

El peso también debe ser registrado para identificar aquellas mujeres con IMC bajo. Se debe prestar atención a cambios en el peso que pueden interferir con la interpretación de la BMD a lo largo del tiempo.

La evaluación debe incluir la aparición de dolor lumbar bajo agudo o crónico, lo cual

puede indicar la presencia de fracturas vertebrales. Signos de molestias a la percusión pueden indicar una fractura aguda o una enfermedad infiltrativa del hueso. Las vértebras de la parte media de la espalda, T11-T12 y L1 son los sitios más comunes de fractura vertebral, seguidos por T6 a T9<sup>72-74</sup>. Las fracturas vertebrales por compresión pueden producir cifosis, el signo más obvio de osteoporosis.

Dado que el dolor lumbar, la pérdida de estatura y la cifosis pueden aparecer sin osteoporosis y que las dos terceras partes de las fracturas vertebrales son asintomáticas,<sup>75,76</sup> las fracturas vertebrales deben ser confirmadas por radiografías laterales de columna o la visualización de una fractura en VFA durante la medición de la BMD<sup>77,78</sup>. La pérdida de la altura de la vértebra de más de 20% –más de 2 mm medidos o más de 4 mm histórico– en la dimensión anterior, media o posterior de una vértebra en las imágenes es indicativo de una fractura vertebral<sup>79,80</sup>. La clasificación de las fracturas vertebrales y el porcentaje de la reducción de altura (grado 1, leve, 20%-25%; grado 2, moderada, 25%-40%; grado 3, severa, superior a 40%) por la metodología semicuantitativa de Genant o su equivalente es muy importante en la evaluación de la paciente con osteoporosis severa. Tanto el número como la severidad de las fracturas vertebrales existentes predicen el riesgo de una fractura futura.

Luego de la menopausia, el riesgo de una mujer para sufrir caídas debe ser evaluado. Los factores de riesgo para caídas incluyen los siguientes:

- Historia de caídas, desmayos o pérdida de conciencia
- Debilidad muscular
- Vértigo, problemas de coordinación o balance
- Dificultad para levantarse o caminar
- Artritis de las extremidades inferiores
- Neuropatía de las extremidades inferiores
- Visión alterada

El riesgo de caídas también se aumenta con el uso de medicamentos que afectan el balance

y la coordinación (p.ej. sedantes, analgésicos narcóticos, anticolinérgicos y antihipertensivos) o por el uso de múltiples medicamentos<sup>81</sup>.

A mayor número de factores de riesgo, mayor el riesgo de caídas. En un estudio, tener cuatro o más de estos factores de riesgo aumentó el riesgo de caídas en cerca de 80%<sup>82</sup>. Diversos estudios han indicado que el ejercicio y que el entrenamiento en pasos/balance pueden disminuir el riesgo de caídas<sup>83,84</sup>.

Peligros de seguridad en el ambiente de la casa y el trabajo, tales como obstáculos y pobre iluminación, también contribuyen al riesgo de caídas. Estos peligros pueden ser evaluados interrogando a la mujer o a través de una visita a la casa o sitio de trabajo (o ambos) por una terapeuta ocupacional u otro profesional del área de la salud conocedor de la prevención de caídas.

## Medición de la BMD

Para el diagnóstico densitométrico de osteoporosis se requiere medición de la BMD de la cadera (cuello femoral, cadera total), columna (por lo menos dos cuerpos vertebrales) o radio (un tercio del radio). Mediciones de la fortaleza ósea diferentes a la densidad ósea en estos sitios pueden predecir el riesgo de fracturas, pero no pueden usarse para diagnosticar osteoporosis. El diagnóstico clínico de osteoporosis puede realizarse si fracturas por fragilidad están presentes, independientemente de la BMD.

## Indicaciones para medir la BMD

La decisión para medir la BMD en una mujer postmenopáusica debe basarse en su perfil de riesgo. La medición no está indicada a menos que sus resultados puedan influir en una decisión de manejo. Aunque mujeres perimenopáusicas pueden ser clasificadas por los criterios de la OMS y pueden ser candidatas a la evaluación del riesgo por FRAX, se debe tener cuidado en evaluar de manera apropiada los exámenes de DXA para hacer las recomendaciones correctas para reducir los factores de riesgo y en ocasiones terapia farmacológica. Otros factores, tales como la disponibilidad de equipos

para medición de BMD y reembolso por los seguros, pueden también afectar la decisión de medir la BMD.

La NAMS recomienda que la BMD sea medida en las siguientes poblaciones:

- Todas las mujeres mayores de 65 años, independientemente de sus factores de riesgo.
- Mujeres postmenopáusicas con causas médicas de pérdida ósea (p.ej. uso de esteroides, hiperparatiroidismo), independientemente de la edad.
- Mujeres postmenopáusicas de 50 años de edad o más con factores de riesgo adicionales (ver abajo).
- Mujeres postmenopáusicas con una fractura por fragilidad (p.ej. fractura de una caída desde la propia altura).

La medición debe considerarse en mujeres postmenopáusicas de 50 o más años cuando uno o más de los siguientes factores de riesgo para fractura se han identificado:

- Fractura (diferente a del esqueleto, hueso facial, tobillo, dedos y artejos) luego de la menopausia.
- Bajo peso (peso corporal < 57.7 kg [127 lb] o IMC < 21 kg/m<sup>2</sup>).
- Historia de fractura de cadera en uno de los padres.
- Fumadora actual.
- Artritis Reumatoidea.
- Consumo de alcohol de más de dos unidades diarias (una unidad es 12 oz de cerveza, 4 oz de vino o 1 oz de licor).

## Opciones para medición del hueso

El riesgo de fracturas puede ser estimado por una variedad de tecnologías en numerosos sitios del esqueleto. La BMD medida por DXA es la única tecnología diagnóstica en la cual las mediciones se realizan en la cadera, la columna y el radio. Éstos son sitios importantes de fractura osteoporótica<sup>85</sup>.

Cuando al examinar la BMD está indicada, la NAMS recomienda medir la cadera total, el

cuello femoral y la columna lumbar posteroanterior, utilizando el puntaje más bajo de las tres mediciones de BMD para el diagnóstico. En algunas pacientes, cambios degenerativos u otros artefactos en la columna hacen las mediciones en este sitio poco confiables. En dichos casos, se debe medir el tercio distal del radio y usarlo como sitio válido para el diagnóstico. La columna puede ser un sitio útil para medir la BMD en mujeres recientemente menopáusicas, dado que la disminución en la BMD es más acelerada en la columna que en la cadera.

Aunque las mediciones en sitios periféricos (p.ej. tibia, dedos, calcáneo) pueden identificar mujeres en riesgo de fractura, no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis y tienen limitado o ningún valor en el seguimiento de las pacientes<sup>86</sup>. La medición en sitios periféricos puede ser útil para elevar la conciencia sobre la salud ósea y se ha usado como un pretamizaje para pruebas con DXA donde la disponibilidad de ésta última es limitada<sup>87</sup>.

## Seguimiento de las pruebas de BMD

En la mayoría de los casos, los exámenes de DXA repetidos en mujeres postmenopáusicas no tratadas no es útil hasta que hayan pasado de 2 a 5 años, dada la tasa de pérdida ósea de 1% a 1.5% por año. Las mujeres postmenopáusicas, luego de pérdidas sustanciales de la BMD en la postmenopausia temprana, generalmente pierden cerca de 0.5 unidades de score-T cada 5 años<sup>51,88</sup>.

Para mujeres que reciben terapia para osteoporosis, la monitorización de la BMD puede no aportar información clínica de utilidad hasta luego de 1 o 2 años de tratamiento. La BMD estable (dentro del error de precisión del instrumento) indica una terapia exitosa; las reducciones en el riesgo de fractura en pacientes con terapia antirresortiva son similares con densidad mineral estable o con aumento en la BMD. Descensos marcados en la BMD predicen un mayor riesgo de fractura y deben disparar una reevaluación para causas secundarias de osteoporosis o inadecuada adherencia al tratamiento.

Cada centro de DXA debe realizar pruebas de precisión para determinar el cambio mínimo

significativo que pueda ser detectado en su población de pacientes. Descensos estadísticamente *insignificantes* en la BMD deben ser reportados como densidad ósea estable dentro del error de precisión del instrumento. Cambios *significativos* en la BMD (iguales o mayores al mínimo cambio significativo) deben ser reportados como tal.

## Marcadores de recambio óseo

Marcadores bioquímicos del recambio óseo pueden ser medidos en el suero o la orina. Pueden indicar bien sea resorción ósea osteoclástica (productos de la ruptura del colágeno tipo I en el hueso: N-telopéptidos, C-telopéptidos, deoxipiridinolina) o funcionamiento osteoblástico (síntesis de la matriz de colágeno: fosfatasa alcalina específica del hueso, procolágeno tipo I propéptido N-terminal, osteocalcina). Los marcadores de recambio óseo no pueden diagnosticar osteoporosis y tienen habilidad variable para predecir el riesgo de fractura cuando se han estudiado en grupos de pacientes en ensayos clínicos<sup>89,90</sup>. También tienen valor variable para predecir la respuesta individual del paciente a la terapia. Sin embargo, estos exámenes pueden mostrar una respuesta individual de la paciente a la terapia de una manera más temprana que cambios en la BMD; a veces en el rango de 2 a 3 meses, en contraposición a 1 a 3 años que se requieren con la BMD<sup>91,92</sup>. La mayoría de marcadores de recambio varían de manera importante de un día a otro, son afectados por el consumo de comida y el momento del día y carecen de estandarización de la prueba, lo cual limita su utilidad clínica. En algunos casos, marcadores de recambio óseo persistentemente elevados en presencia de una terapia antirresortiva pueden alertar al clínico sobre la no adherencia al tratamiento, pobre absorción de la medicación u otras causas secundarias de osteoporosis.

El valor de los marcadores de recambio óseo en animar la adherencia al tratamiento ha sido motivo de debate. Diversos estudios no han encontrado diferencia en la adherencia cuando los valores de los marcadores son comunicados a las mujeres<sup>93,94</sup>.

## Exámenes para causas secundarias

La baja masa ósea en mujeres postmenopáusicas es con mayor frecuencia el resultado de un bajo pico de masa ósea, descensos postmenopáusicos en la densidad ósea (relacionados con deficiencia de estrógenos) o ambos. Hay, sin embargo, causas secundarias importantes de pérdida ósea que deben ser identificadas clínicamente y a través de pruebas de laboratorio apropiadas. Los exámenes de rutina para pacientes con baja masa ósea incluyen un recuento completo de células sanguíneas, calcio sérico, fósforo, creatinina, hormona estimulante del tiroides, fosfatasa alcalina y albúmina. Pruebas para 25-hidroxivitamina D en suero [25(OH)D] y excreción de calcio en orina de 24 horas pueden ser útiles para detectar pacientes con pobre nutrición de calcio y vitamina D, así como aquellas con hipercalcemia. Pruebas especiales que pueden ser apropiadas en algunas circunstancias clínicas incluyen cortisol libre en orina de 24 horas, electroforesis de proteínas séricas, anticuerpos contra transglutaminasa tisular y hormona paratiroidea (PTH) intacta.

## Bibliografía I

1. The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006;13:340-367.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, et al. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1800-1805.
3. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines [editorial]. *BMJ* 1998;317:427-428.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines: an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. Accessed August 22, 2009.
5. Boggs P, Utian W. The North American Menopause Society develops consensus opinions [editorial]. *Menopause* 1998;5:67-68.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;85:785-795.
7. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-381.
8. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 1994;4(suppl 1):S7-S13.
9. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8: 468-489.
10. Eastell R. Forearm fracture. *Bone* 1996;18(suppl 3):S203-S207.
11. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-1768.
12. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
13. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112.
14. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947-1954.
15. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787-2793.
16. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16(suppl 2):S3-S7.
17. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-1010.
18. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *J Bone Miner Res* 2005; 20:185-194.
19. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident

- nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293:2102-2108.
20. Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, et al., for the Osteoporosis Surveillance Expert Working Group. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009;26;302:883-889.
  21. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-323.
  22. Klotzbuecher CM, Ros PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-739.
  23. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S, for the Health-Related Quality of Life Subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2611-2619.
  24. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-561.
  25. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures: physiologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:255-262.
  26. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.
  27. Silverman SL. Selecting patients for osteoporosis therapy. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:91-95.
  28. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK FRAX: WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Accessed August 19, 2009.
  29. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-1815.
  30. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-75.
  31. Kanis JA, Gluer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation: an update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
  32. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
  33. Kanis JA, for the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Sheffield, UK: University of Sheffield, 2008;100-131.
  34. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-995.
  35. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with antiresorptive therapy. *Bone* 2004;34:599-604.
  36. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:1246-1254.
  37. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004;7:255-261.
  38. Roux C, Seeman E, Eastell R, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20:433-439.

39. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
40. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-1037.
41. Black DM, Cummings SR, Karpt DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
42. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
43. Burger H, de Laet CE, van Daele, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1998;147:871-879.
44. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991;6:561-567.
45. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-710.
46. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-665.
47. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320:554-558.
48. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, et al. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988;109:870-873.
49. Kanis JA, De Laet C, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and fracture risk. *Bone* 2004;35:375-382.
50. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
51. van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:630-638.
52. Recker RR, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-1973.
53. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause: results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996;25:277-280.
54. Devine A, Dick IM, Dhaliwal SS, Naheed R, Beilby J, Prince RL. Prediction of incident osteoporotic fractures in elderly women using the free estradiol index. *Osteoporos Int* 2005;16:216-221.
55. Pouilles JM, Tremollieres F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 1994;9:311-315.
56. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996;18:227-231.
57. Gerdhem P, Obrant KJ. Bone mineral density in old age: the influence of age at menarche and menopause. *J Bone Miner Metab* 2004;22:372-375.
58. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004;164:420-425.
59. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, et al. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001;16:782-787.
60. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:581-588.
61. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-1389.
62. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophinreleasing hormone analogues

- for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4: CD001297.
63. Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxy-progesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82: 1580-1586.
  64. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581-587.
  65. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE, for the ATAC Trialists\_group. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-1223.
  66. Bell R, Lewis J. Assessing the risk of fracture in postmenopausal women who are receiving adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1045-1051.
  67. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11(suppl 6):S2-S17.
  68. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl 16):S55-S65.
  69. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, et al., for the CaMOS Research Group. Association between change in bone mineral density (BMD) and fragility fracture in women and men. *J Bone Miner Res* 2009;24:361-370.
  70. van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-3229.
  71. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403-410.
  72. Wasnich RD. Vertebral fracture epidemiology. *Bone* 1996;18(suppl): 179S-183S.
  73. Wu CY, Li J, Jergas M, Genant HK. Comparison of semiquantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1995;5:354-370.
  74. Hedlund LR, Gallagher JC, Meeger C, Stoner S. Change in vertebral shape in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989;44:168-172.
  75. Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005;165:905-909.
  76. Schneider DL, von Muhlen D, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2004;31:747-752.
  77. Greenspan SL, von Stetten E, Emond SK, Jones L, Parker RA. Instant vertebral assessment: a noninvasive dual x-ray absorptiometry technique to avoid misclassification and clinical mismanagement of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2001;4:373-380.
  78. Ferrar L, Jiang G, Barrington NA, Eastell R. Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 2000;15:575-585.
  79. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-1148.
  80. Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:984-996.
  81. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 30-50.
  82. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319: 1701-1707.

83. Iwamoto J, Suzuki H, Tanaka K, et al. Preventative effect of exercise against falls in the elderly: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2009;20:1233-1240.
84. Fortinsky RH, Baker D, Gottschalk M, King M, Trella P, Tinetti ME. Extent of implementation of evidence-based fall prevention practices for older patients in home health care. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:737-743.
85. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
86. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-2822.
87. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al., for the American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001;7:293-312.
88. Knoke JD, Barrett-Connor E. Weight loss: a determinant of hip bone loss in older men and women. The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1132-1138.
89. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:201-210.
90. Delmas P, Munoz F, Black D, et al., for the HORIZON-PFT Research Group. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 25:1544-1551.
91. Marcus R, Holloway L, Wells B, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999;14:1583-1595.
92. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JT, et al. Practical clinical applications of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999;2:323-342.
93. Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-554.
94. Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009;338:b2266.
95. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1740-1747.