

Sección: Revisión de temas

Osteoporosis

Martha Susana Forero, M.D.*

RESUMEN

Aunque en la actualidad hay una mejor comprensión de la biología ósea y de los mecanismos de pérdida ósea que tienen que ver con la edad, el conocimiento es todavía limitado en relación con la patogénesis de la osteoporosis y, subsecuentemente, con un tratamiento efectivo. Son necesarias más investigaciones para poder dar un tratamiento adecuado a estos enfermos. La aproximación más prometedora es desarrollar medidas preventivas. Debido a que es imposible tratar a toda la población expuesta al riesgo, será necesario desarrollar criterios de selección para medidas preventivas de quienes tienen un mayor riesgo.

La osteoporosis involucional es un gran problema de salud pública. Se le atribuye cerca de un millón de fracturas, incluyendo 200,000 fracturas de cadera cada año en los Estados Unidos¹. La incidencia acumulativa de fracturas de cadera a la edad de 90 años es 32% para mujeres y 17% para hombres. Este tipo de fracturas es la causa de muerte en 15% de las víctimas y precipita invalidez en la mitad de los sobrevivientes¹. Las fracturas vertebrales ocurren en 25% a 100% de las mujeres caucásicas postmenopáusicas y por lo menos en la mitad de las que alcanzan los 80 años. En 1984 la Conferencia sobre Osteoporosis realizada por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos concluyó: "Hay una gran necesidad de resultados adicionales para poder entender mejor la biología ósea humana, definir los individuos que tienen un riesgo especial y desarrollar en una forma segura, efectiva y a bajo costo estrategias para la prevención de fracturas".

FISIOPATOLOGIA

Para que haya pérdida del tejido en los huesos, debe haber alzas absolutas o relativas en la resorción sobre las formaciones óseas. La osteoporosis podría ser causada por un aumento en la actividad o en la duración de las acciones de los osteoclastos (que originan profundas lagunas de resorción) o un descenso en la actividad o en la duración de la acción de los osteoblastos, o por combinación de ambos. Todos estos 3 mecanismos se han observado y la osteoporosis se puede asociar con recambio óseo bajo, normal o alto²⁻⁴.

FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS

Etiología. 1. Edad. Tal vez la faceta más importante en la etiopatogenia de la osteoporosis es la pérdida ósea que tiene que ver con la edad. La composición ósea respecto a la edad varía, no sólo en relación con el área del esqueleto incluida o afectada y a las pérdidas proporcionales de hueso trabecular y cortical, sino también con respecto a las 3 superficies microanatómicas del hueso^{5,6}. En la superficie del periostio el balance óseo, positivo a través de la vida, lleva con la edad a un incremento progresivo en el diámetro óseo. En la superficie del endostio el balance es siempre negativo. Durante el crecimiento lineal se forma un exceso de hueso trabecular en la osificación endondral, por medio de la creación de un nuevo núcleo secundario de espongiado. Concomitantemente la masa cortical ósea aumenta debido a que la aposición del periostio excede la resorción del endostio con una elevación en la amplitud para mantener la forma del hueso, pero después que se cierra la placa epifisiaria del crecimiento la resorción del endostio excede la aposición del periostio y lleva a producir una pérdida continua de hueso. Hay una tercera superficie, la intracortical (o harvesiana), que se encuentra en el hueso cortical pero no en el trabecular; el balance neto óseo en esta superficie es ligeramente negativo, y lle-

* Profesora Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

va con los años a un aumento gradual en la porosidad. Debido a que todas las superficies óseas están expuestas a los mismos factores circulantes hormonales y bioquímicos, la existencia de una heterogeneidad microanatómica sugiere fuertemente que los factores sistémicos no pueden explicar que toda la pérdida ósea se relaciona con la edad, e implica un papel para factores locales en la determinación de las respuestas encontradas^{7,8}.

La pérdida ósea cortical comienza en ambos sexos hacia los 40 años. En los hombres continúa a una tasa de 0.3% por año durante toda la vida⁹. Las mujeres difieren en 2 aspectos: en primer lugar, al empezar la edad donde se inicia la pérdida, tienen una masa ósea 30% menor y su densidad ósea es 15% menos⁹. En segundo lugar, aunque comparten con los hombres la fase de pérdida lenta a través de la vida, después de la menopausia hay un incremento transitorio de 2-3% por año que disminuye exponencialmente con el tiempo, hasta llegar a ser asintomático en la fase de pérdida lenta después de 8-10 años¹⁰.

La tasa y el tiempo de comienzo de la pérdida ósea trabecular son controvertibles. Los estudios de tomografía cuantitativa computadorizada han mostrado una disminución lineal en el contenido mineral vertebral en los hombres, que comienza en el hombre joven y continúa a una tasa de pérdida aproximada de 1.2% por año⁷. Meunier y colaboradores⁴ observaron que en mujeres la disminución no es lineal y encontraron que era alrededor de 2.5% por año, hasta los 70 años, disminuyendo luego más lentamente. La menopausia acelera la pérdida, tanto de hueso trabecular como cortical y podría ser alrededor de 10%-15% para la pérdida cortical y de 15%-20% para la pérdida trabecular.

La causa más importante de pérdida ósea en relación con la edad se puede explicar por una formación insuficiente de hueso a nivel de las unidades individuales de remodelación⁶.

2. Masa ósea. La masa ósea a cualquier edad es el resultado de 2 variables: la cantidad de hueso que se adquiere durante el crecimiento y la subsecuente tasa de pérdida ósea. La acumulación insuficiente de masa esquelética en los adultos jóvenes predispone a fracturas posteriores en la vida, relacionadas con la pérdida de hueso de acuerdo con la edad. Además, hay diferencias raciales y sexuales que pueden explicar las variaciones en la densidad ósea cuando se adquiere una madurez esquelética, y que podría afectar la incidencia diferente de osteoporosis.

En las mujeres blancas el esqueleto es más liviano, mientras en los hombres negros es más pesado. Los hombres

blancos y las mujeres negras tienen una densidad intermedia. Este mismo rango de orden corresponde al que se presenta en las fracturas^{1,11}.

3. Factores nutricionales. Los requerimientos basales de calcio son relativamente altos, debido a las pérdidas obligatorias fecales y urinarias de cerca de 150-250 mg por día¹². Cuando la cantidad de calcio absorbido en la dieta es insuficiente para estas pérdidas, el calcio se debe tomar del hueso, donde hay cerca de 99% de los depósitos totales del cuerpo. Tanto la menopausia como la edad aumentan los requerimientos de calcio en la dieta, principalmente porque disminuye la eficiencia de su absorción intestinal. Los cálculos basales en los balances metabólicos sugieren que las mujeres premenopáusicas necesitan alrededor de 1000 mg de calcio por día para mantener un equilibrio de calcio, y que las postmenopáusicas precisan 1500 mg por día¹². Se ha demostrado que las dietas altas en proteínas pueden aumentar la pérdida ósea. El papel, si es que existe alguno, de la ingesta dietética de fosfatos y de otros nutrientes para mantener el balance óseo no está claro hasta el momento¹³.

4. Factores hormonales. a) La menopausia y otras anomalías en la función endocrina contribuyen a la osteoporosis. Los estrógenos juegan un papel primordial en la patogénesis de la osteoporosis; se conoce su efecto antirresortivo^{14,15} y se ha sugerido que su deficiencia podría aumentar la respuesta ósea a la hormona paratiroidea. Se sabe que la menopausia quirúrgica acelera la pérdida ósea tanto axial como apendicular^{16,17}.

b) Hormona paratiroidea. La hormona paratiroidea es el factor circulante más importante en la regulación de la tasa de resorción ósea. Se han sugerido 2 variaciones de la hormona paratiroidea en la osteoporosis: una, el descenso de su secreción en respuesta a la pérdida ósea acelerada en la osteoporosis postmenopáusica, y en segundo lugar, un incremento gradual en la secreción de la hormona paratiroidea con la edad avanzada, lo cual podría contribuir a la fase de pérdida ósea lenta¹⁸⁻²⁰ (Cuadro 1).

c) Vitamina D. Se ha encontrado una disminución sérica de la 1,25-dihidroxi-vitamina D y de la absorción de calcio en pacientes osteoporóticos^{21,22}. El fenómeno parece ser debido a mecanismo diferentes: en el período postmenopáusico es secundario a la pérdida ósea inducida por la deficiencia de estrógenos y, después de ese período, el deterioro de la capacidad del riñón en sintetizar la 1,25-dihidroxi-vitamina D podría contribuir a la patogénesis de la osteoporosis senil²³⁻²⁵ (Cuadro 1).

d. Calcitonina. La calcitonina es un potente antirresortivo.

Cuadro 1
Clasificación de la Osteoporosis

1. Osteoporosis primaria: juvenil, idiopática, involucional.
2. Osteoporosis secundaria
 - A. Enfermedades endocrinas
 - Hipogonadismo
 - Agenesia ovárica
 - Hiperadrenocorticismo
 - Hipertiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - ¿Diabetes mellitus?
 - B. Enfermedades gastrointestinales
 - Gastrectomía subtotal
 - Síndromes de malabsorción
 - Ictericia obstructiva crónica
 - Cirrosis biliar primaria
 - Malnutrición severa
 - Anorexia nerviosa
 - Alactasia
 - C. Desórdenes de la médula ósea
 - Mieloma múltiple
 - Mastocitosis sistémica
 - Carcinoma diseminado
 - D. Enfermedades del tejido conectivo
 - Osteogénesis imperfecta
 - Homocistinuria
 - Síndrome de Ehlers-Danlos
 - Síndrome de warfarina
 - E. Causas misceláneas
 - Inmovilización
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Alcoholismo crónico
 - Administración crónica de heparina
 - ¿Artritis reumatoidea?

vo. En concentraciones cercanas al rango fisiológico, la calcitonina humana inhibe la actividad osteoclástica in vitro^{26,27}.

Milhaud & Moukhtar²⁸ sugieren una deficiencia absoluta o relativa de calcitonina como una causa de osteoporosis; sin embargo, esos datos son difíciles de interpretar, porque los sistemas de radioinmunoensayo miden formas múltiples de calcitonina circulante, y casi todas esas formas son biológicamente inactivas. Con métodos más específicos Tiegs y colaboradores²⁹ encontraron que mujeres con osteoporosis postmenopáusica aunque tenían niveles basales elevados de calcitonina, no eran diferentes del grupo control de igual edad. Esto sugiere que la secreción de calcitonina es apropiada para el incremento del calcio esquelético liberado, y en esta forma no sería causa contribuyente en la osteoporosis postmenopáusica. No obstante, Body & Heath³⁰ demostraron que en todos los grupos de edad las mujeres tenían niveles más bajos de calcitonina, lo cual permite suponer que la deficiencia relativa de calcitonina en mujeres a lo largo de toda la vida podría contribuir a la diferencia de la pérdida ósea entre hombres y mujeres.

e) Otras hormonas, factores generales y locales. Hay muchas otras hormonas que afectan el metabolismo óseo, p.e. las hormonas tiroideas, que pueden estimular la resorción ósea directamente. Los glucocorticoides adrenales tienen efectos directos e indirectos sobre el esqueleto, tales como descenso de la absorción intestinal de calcio y aumento en la resorción ósea que puede ser mediado indirectamente por una elevación en la sensibilidad del hueso a la hormona paratiroidea. Igualmente, disminución de la formación ósea mediada por una inhibición de la biosíntesis del colágeno^{31,32}. La hormona de crecimiento y el factor-I también llamado somatomedina-C disminuyen sustancialmente con la edad^{32,33}. Recientemente, Rifas y colaboradores³⁴ describieron un factor de crecimiento derivado de los macrófagos para los osteoblastos y los condroblastos, que puede participar en la coordinación de la remodelación ósea. Las investigaciones futuras estarán dirigidas a caracterizar esos factores y a determinar cuáles de ellos se incluyeron en la patogénesis de la osteoporosis.

5. Varios factores de riesgo. Entre los factores ambientales de riesgo para la pérdida ósea se incluyen el consumo alto de alcohol, la disminución de la actividad física, el cigarrillo, la inmovilización y el bajo peso.

SINTOMAS CLINICOS ESPECIFICOS

La osteoporosis primaria ha sido llamada "juvenil", "idiopática en adultos jóvenes" o "involucional", según la edad del paciente; también cuando la osteoporosis se asocia con algunas condiciones patológicas se la ha llamado "secundaria" (Cuadro 2).

Cuadro 2
Diferencias entre Osteoporosis Tipo I y Tipo II

	Tipo I	Tipo II
Edad	51 a 65 años*	Mayor de 75 años
Relación de sexo	M:H 6:1	M:H 2:1
Pérdida de hueso:		
Tipo	Principalmente trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad	Acelerado	No acelerado
Tipo de fractura	Principalmente vertebral	Columna vertebral y cadera
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Absorción de calcio	Disminuida	Disminuida
Metabolismo de la 25 (OH)D a 1,25 (OH) 2D	Disminución secundaria	Disminución primaria
Factores etiológicos mayores	Menopausia	Formación ósea disminuida, hiperparatiroidismo secundario

* Ambos tipos aparecen en la década de 66 a 75 años¹

Las osteoporosis "juvenil" e "idiopática en adultos jóvenes" son relativamente poco frecuentes. La primera tiene lugar en niños prepuberales y con una remisión espontánea después de un período de 2-4 años. No hay terapia adecuada; el tratamiento consiste en la protección de la columna hasta que la remisión ocurra. La osteoporosis "idiopática en adultos jóvenes" es etiológicamente heterogénea, con un curso clínico impredecible. Algunas veces es similar a la osteoporosis involucional, pero en otras ocasiones es rápidamente progresiva y produce invalidez severa y hasta la muerte.

OSTEOPOROSIS INVOLUCIONAL

Es claro que la osteoporosis involucional no es una entidad única o simple, sino que se puede dividir por lo menos en 3 síndromes distintos³⁵.

OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA TIPO I

Se presenta entre 15 y 20 años después de la menopausia. Estas personas tienen una pérdida acelerada de hueso trabecular, pero la tasa de pérdida cortical es ligeramente más alta que en los sujetos normales del mismo grupo de edad. Las manifestaciones clínicas principales son la fractura de columna, y la fractura de Colles del radio distal^{1,35}. Además de la deficiencia de estrógenos, parece que debe haber algunos factores que podrían determinar la susceptibilidad individual. La pérdida acelerada de hueso lleva a una disminución de la secreción de hormona paratiroidea y, en consecuencia, se disminuye la producción de la 1,25-dihidroxi-vitamina D²², que resulta en un deterioro de la absorción de calcio y llevaría a un incremento en la pérdida ósea^{36,37} (Cuadro 1).

OSTEOPOROSIS SENIL TIPO II

Aparece en personas mayores de 75 años y se manifiesta por fracturas de cadera, columna y de otros huesos como el húmero proximal, la tibia proximal y la pelvis. En estos pacientes hay pérdidas proporcionadas de hueso cortical y trabecular, con tasas similares a las de la población general³⁸. Como se vio antes, la edad podría producir deterioro en la formación de hueso⁶ e hiperparatiroidismo secundario³⁵; la combinación de tales factores explica este tipo de osteoporosis.

ASPECTOS CLINICOS

Los pacientes con osteoporosis pueden referir dolor de espalda, pérdida de altura con incremento en la cifosis de la columna dorsal, fractura de cadera, muñeca y manos y, con

menos frecuencia de otros huesos. En las radiografías la columna vertebral muestra una acentuación de las carillas vertebrales, trabeculación vertical notoria y pérdida de contraste en la radiodensidad entre el interior del cuerpo vertebral y los tejidos blandos adyacentes. La deformidad de las vértebras se puede evidenciar como colapso que implica reducción en la altura anterior o balonamiento, con compresión biconcava de las carillas. Por las presiones del disco intervertebral puede ocurrir la herniación localizada de los núcleos pulposos dentro del cuerpo vertebral que se llama nódulo de Schmorl. La severidad de la osteoporosis se puede seguir por la determinación de la pérdida de altura y el número de vértebras fracturadas. Como los cambios radiológicos de osteoporosis sólo aparecen después de perder 30% de masa ósea, no son métodos de diagnóstico precoz. Dan información temprana otros métodos como medir la densidad vertebral por densitometría con doble fotón y la tomografía computadorizada³⁸. Las diferencias entre los tipos de osteoporosis aparecen en el Cuadro 2.

TRATAMIENTO

El tratamiento para los pacientes con osteoporosis involucional deberá ser individualizado.

MEDIDAS TERAPEUTICAS GENERALES

El dolor lumbar causado por una nueva fractura de las vértebras responde a analgésicos, calor, pero algunas veces se requiere un brazaletes ortopédico y un período corto de reposo en cama. Los pacientes se deberán movilizar tan pronto como sea práctico y se deberá instituir un programa moderado de ejercicios. Se les debe entrenar y dar instrucción en cuanto a la postura, advirtiéndoles que eviten levantar y movilizar objetos pesados y sobre la posición adecuada del cuerpo.

Los pacientes deben tener una dieta adecuada en calcio, proteínas y vitaminas. Hay que prescribir un suplemento de calcio a dosis de 1.0 a 1.5 g de calcio elemental diario. Esta dosis puede reducir la pérdida de hueso cortical e igualmente la tasa de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica^{39,40}. Sobre otro tipo de sales cálcicas se prefieren las tabletas de carbonato de calcio que contienen 40% de calcio elemental. Usualmente el carbonato de calcio es bien tolerado, aunque se pueden presentar flatulencia y constipación como efectos secundarios.

Vitamina D y 1,25-dihidroxi-vitamina D. Recker y colaboradores⁴¹ mostraron que el tratamiento con 1,25-dihidroxi-vitamina D disminuía la tasa de fracturas en pacientes con osteoporosis tipo I. La vitamina D o sus metabolitos se deberían usar sólo en aquellos pacientes en

quienes se haya demostrado un deterioro en la absorción intestinal de calcio.

La dosis de 1,25-dihidroxi-vitamina D se debe restringir de 0.5 a 0.75 $\mu\text{g}/\text{día}$ ⁴², y la ingesta de calcio en la dieta deberá ser alrededor de 800 mg diarios, sin suplemento de calcio, por riesgo de hipercalcemia. Se puede sospechar clínicamente una disminución en la absorción de calcio en los casos de osteoporosis donde, a pesar de una ingesta adecuada de calcio, la excreción urinaria es de menos de 75 mg/día. Los calcios sérico y urinario se deben dosificar durante el tratamiento con vitamina D.

Estrógenos. Como los estrógenos disminuyen la resorción ósea, la terapia con ellos puede ser útil en la osteoporosis tipo I que se asocia con un recambio óseo normal o alto. Riggs y colaboradores⁴³ han mostrado disminución en la resorción ósea de 60-70% en este tipo de enfermos. La dosis terapéutica de estrógenos es de 0.625 a 1.25 mg diarios de estrógenos conjugados o su equivalente en otra preparación estrogénica; se deberá dar cíclicamente para minimizar el ciclo menstrual normal. Las dosis menores de 0.325 mg por día no tienen efectividad constante⁴⁴, y las mayores de 1.25 mg diarios a menudo se toleran mal.

Las preparaciones estrogénicas, aunque son bastante efectivas en el tratamiento de la osteoporosis, tienen potencialmente efectos severos secundarios. Los estrógenos estimulan las glándulas mamarias y pueden producir mastodinia. También inducen retención de líquidos y edemas e incrementan el riesgo de hipertensión y de trombosis⁴⁵, pero tal vez el aspecto más importante es la elevación en el riesgo relativo de carcinoma endometrial⁴⁵, que se puede reducir si los estrógenos se administran cíclicamente por 20 días de todo el ciclo menstrual, en combinación con 5 a 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por día durante los últimos 10 días de cada ciclo⁴⁶. Hay alguna evidencia del incremento del riesgo de carcinoma mamario que podría ser menor cuando se usa una combinación de estrógenos-progestágenos.

Los estrógenos solos pueden disminuir la pérdida ósea y el recambio óseo, pero su mayor acción está en la pérdida ósea acelerada en el período postmenopáusico, aunque su efecto sobre la fase de pérdida ósea lenta es muy pobre.

Esteroides anabólicos. Aunque los andrógenos no se deben usar en mujeres para el tratamiento de la osteoporosis, ciertos productos sintéticos análogos proveen una alternativa en la terapia estrogénica; p.e. el tanozolol a 6 mg/día parece ser más potente que la metaandrostenediona, pues eleva a casi 4.4% el calcio total corporal en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas, en un período de 29 me-

ses⁴⁷. Otros datos metabólicos en estos pacientes sugieren que el mecanismo de acción sería el estímulo en la formación ósea más que un descenso en la resorción⁴³. Los efectos secundarios son comunes, y se relacionan sobre todo con la actividad androgénica y en algunos pacientes pueden inducir disfunción hepática.

Calcitonina. La capacidad de la calcitonina para inhibir la resorción ósea ha permitido su uso en osteoporosis^{26,48}, pues se ha demostrado que aumenta temporalmente el calcio total porque disminuye la resorción ósea⁴⁹. Así que la indicación de la calcitonina en la terapia de la osteoporosis sería aquella donde se puede demostrar un recambio óseo alto, que se puede determinar con técnicas de histomorfometría en la biopsia ósea, o probablemente en el futuro mediante la determinación de la osteocalcina que es la proteína no colágena mayor del hueso. Se deberá administrar una dosis de 100 U/día, asociada con 1.5 g de calcio elemental diario. Los efectos indeseables de la terapia con calcitonina son fenómenos de enrojecimiento post-inyección, anticuerpos neutralizantes, el costo y la inconveniencia de la administración parenteral.

Fluor. El fluoruro de sodio es un estimulador potente de los osteoblastos y puede producir un aumento sustancial en el hueso trabecular del esqueleto axial, pero se requiere la administración simultánea de suplementos de calcio para prevenir o disminuir la mineralización incompleta que podría ocurrir cuando se administra el fluor solo⁵⁰. Los estudios de biopsia ósea sugieren que la terapia con fluor puede saltar la secuencia de remodelación normal, e inducir formación osteoblástica de novo en superficies previamente en reposo⁵¹. Aunque el hueso fluorótico puede ser en sus estructuras menos fuerte que un equivalente de hueso normal⁵¹, el incremento de sustancia en la masa ósea produciría un alza neta en la firmeza del hueso.

Riggs y colaboradores⁵² mostraron que las personas tratadas con fluor tuvieron menos fracturas, pero hubo 20-40% de los pacientes que respondieron en forma incompleta o que no respondieron a la terapia. Los que no respondieron fueron sobre todo quienes tenían un recambio óseo alto previo al tratamiento. Por lo menos una tercera parte de los sujetos tratados desarrolla efectos reumáticos o gástricos⁵⁰. Los efectos gástricos se deben a irritación de la mucosa gástrica y consisten en náuseas, sensación de quemadura epigástrica y ocasionalmente úlcera péptica. Los efectos reumáticos consisten en dolor periarticular, particularmente en las rodillas, tobillos y pies. También, recientemente O'Duffy y colaboradores⁵³ informaron la aparición de microfracturas de estrés. La dosis diaria recomendada está entre 50-75 mg de fluoruro de sodio y 1.0-1.5 g de calcio elemental suplementario⁵⁴.

Hormona paratiroidea (HPT). Algunos estudios en animales de experimentación han mostrado que la HPT en dosis bajas puede tener efecto anabólico sobre el hueso trabecular. La administración de HPT humana por períodos cortos, en dosis de 450 U/día a pacientes osteoporóticos mejoró el equilibrio de calcio, mientras que 750 U/día⁵⁵ lo deterioraron y tuvieron un efecto catabólico. Así que la dosis es crítica para obtener efecto benéfico.

Reeve & Meunier⁵⁶ encontraron que la administración de 500 U/día de HPT a mujeres osteoporóticas por 6 a 24 meses aumentó sustancialmente el hueso trabecular en muestras de cresta ilíaca.

Rasmussen y colaboradores⁵⁷ mostraron que la estimulación endógena de HPT, mediante la administración de calcitonina y fosfatos, resultó en aumento del volumen óseo trabecular.

Régimen ADFR. Frost⁵⁸ describió una aproximación teórica para el tratamiento de la osteoporosis en la que se manipula una población coherente de células óseas.

Un curso inicial de un agente activador como HPT (A) de ciclos de remodelación^{32,35}. Luego un agente depresor (D) que disminuye la actividad y duración de la fase de resorción con período libre de drogas (F), repitiendo de nuevo todo el ciclo (R). Este modelo está siendo evaluado en humanos.

Tratamiento del paciente individual. El tratamiento ideal debería ser profiláctico, pero como la osteoporosis involucional es una entidad multifactorial, y como la interacción de esos factores no se conoce, sólo se pueden mencionar medidas generales para todas las mujeres postmenopáusicas, a saber: una dieta balanceada en proteínas y minerales, suplementos de calcio de 1.0-1.5 g/día y una actividad física moderada y evitar, por supuesto, drogas o agentes que puedan tener una acción tóxica sobre las células óseas.

La terapia para sujetos con osteoporosis involucional se debe individualizar. En personas con enfermedad leve, particularmente en los mayores de 75 años, se deben usar suplementos de calcio solos (1.0-1.5 g/día). Para enfermedad más extensiva, sobre todo en mujeres dentro de los 15 años después de la menopausia, se podría emplear una terapia de estrógenos a dosis bajas, como ciclos de 0.625 mg de estrógenos conjugados de 0.025 mg de etinil estradiol, incluyendo a las mujeres histerectomizadas, que deberían recibir terapia cíclica. Si las fracturas ocurren dentro de este régimen, la dosis de estrógenos se debe doblar. Como el riesgo de cáncer endometrial es sustancialmente mayor

con esta dosis, hay que administrar secundariamente un progestágeno, como acetato de medroxiprogesterona, 10 mg/día durante los 10 últimos días del ciclo, para disminuir o prevenir la aparición de hiperplasia endometrial.

La vitamina D y sus metabolitos quizás se deben reservar para enfermos con un deterioro documentado o sospechado de la absorción intestinal de calcio. Esto se puede deducir de una relativa excreción urinaria baja de calcio, menos de 75 mg/día, especialmente si no aumenta en forma significativa con el suplemento de calcio. La calcitonina es probablemente más efectiva en individuos que sufren osteoporosis asociada con un recambio óseo alto.

Los hombres con osteoporosis rara vez tienen deficiencia de esteroides sexuales y por eso no necesitan tratamiento con hormonas, pero entre 10% y 20% tienen hipogonadismo parcial o completo de varias causas. Los pacientes con niveles bajos de testosterona deberán recibir terapia de reemplazo, por ejemplo, enantato de testosterona en dosis de 200-400 mg intramuscular cada 4 semanas y suplementos de calcio con o sin dosis farmacológicas de vitamina D.

REFERENCIAS

1. Melton, L.J. III & Riggs, B.L. Epidemiology of age-related fractures. Pp. 45-72. En Avioli, L.V. (ed) *The osteoporotic syndrome: detection and prevention*. Grune and Stratton, 1983.
2. Parfitt, A.M. Quantum concept of bone remodelling and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1978, 28: 1-5.
3. Whyte, M.P., Bergfeld, M.A., Murphy, W.A. et al. Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from treated patients. *Am J Med*, 1982, 72: 193.
4. Meunier, P.J., Sellami, S., Briancon, D. et al. Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis. En: Deluca, H.F., Frost, H.M., Jee, W.S.S. et al (eds) *Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment*. Baltimore, University Park Press, 1980.
5. Frost, H.M. *Bone remodelling and turnover. Implications for the pathogenesis of osteoporosis*. Springfield, Thomas, C. (ed), 1973.
6. Lips, P., Courpron, P., & Meunier, P.J. Mean wall thickness of trabecular bone packets in human iliac crest: changes with age. *Calcif Tissue Res*, 1978, 26: 13-17.
7. Marcus, R., Kosek, J., Pfefferbaum A., et al. Age related loss of trabecular bone in premenopausal women: a biopsy study. *Calcif Tissue Int*, 1983, 35: 406-409.
8. Heaney, R.P., Recker, R.R. & Saville, P.D. Menopausal changes in bone remodelling. *J Lab Clin Med*, 1978, 92: 964-970.
9. Mazess, R.B. On aging bone loss. *Clin Orthop*, 1982, 165: 239-252.
10. Johnston, C.C. & Norton, J.A. Age-related bone loss. En: Barzel, U. (ed). *Osteoporosis II*. Grune and Stratton, 1979.
11. Farmer, M.E., White, L.R., Brody, J.A. et al. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health*, 1984, 74: 1374-1380.
12. Heany, R.P., Recker, R.R. & Saville, P.D. Menopausal changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med*, 1978, 92: 953-963.
13. Heany, R.P. & Recker, R.R. Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med*, 1982, 99: 40-45.

14. Lindsay, R., Aitken, J.M., Anderson, J.H. *et al.* Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen: evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet*, 1976, 1: 1038-1041.
15. Riggs, B.L., Jowsey, J., Kelly, P.J. *et al.* Effect of sex hormones on bone in primary osteoporosis. *J Clin Invest*, 1969, 48: 1065-1072.
16. Genant, H.K., Cann, C.E., Ettinger, B., *et al.* Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Int Med*, 1982, 97: 699-705.
17. Harris, W.H. & Heaney, R.P. Skeletal renewal and metabolic bone disease. *N Engl J Med*, 1968, 280: 253-259.
18. Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Jernbak, C.M. *et al.* The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. *J Lab Clin Med*, 1980, 95: 373-385.
19. Marcus, R., Madvig, P. & Young, G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58: 223-230.
20. Forero, M.S., Klein, R., Nissenson, R. *et al.* Effect of age on circulating immunoreactive and bioactive parathyroid hormone levels in women. *J Bone Min Res*, 1987, 2: 363-366.
21. Sorensen, O.H., Lumholtz, B., Lund, B. *et al.* Acute effects of parathyroid hormone on vitamin D metabolism in patients with the bone loss of aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54: 1258-1261.
22. Slovik, D.M., Adams, J.S., Neer, R.M. *et al.* Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly patients. *N Engl J Med*, 1981, 305: 372-374.
23. Gallagher, J.C., Riggs, B.L., Eisman, J. *et al.* Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*, 1979, 64: 729-736.
24. Tsai, K.S., Heath, H., Kumar, R. *et al.* Impaired vitamin D metabolism with aging in women: possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest*, 1984, 73: 1668-1672.
25. Kumar, R. The metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocr Rev*, 1980, 1: 258-267.
26. Austin, L.A. & Heath, H. Calcitonin. Physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*, 1981, 304: 269-278.
27. Deftos, L.J., Weisman, M.H., Williams, G.W. *et al.* Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med*, 1980, 302: 1351-1355.
28. Milhaud, G. & Moukhtar, M.S. Calcitonin deficiency with age in osteoporosis. *Biomedicine*, 1978, 29: 272-276.
29. Tiegs, R.D., Body, J.J., Wahner, H.W. *et al.* Calcitonin secretion in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1985, 312: 1097-1099.
30. Body, J.J. & Heath, H. Estimates of circulating monomeric calcitonin. Physiological studies in normal and thyroidectomized man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 897-903.
31. Bennett, A., Wahner, H.W., Riggs, B.L. *et al.* Insulinlike growth factors, aging and bone density in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59: 701-704.
32. Peck, W.A., Brandt, J. & Miller, I. Hydrocortisone-induced inhibition of protein synthesis and uridine incorporation in isolated bone cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci*, 1967, 57: 1599-1607.
33. Rudman, D., Kutner, M.H., Rogers, C.M. *et al.* Impaired growth hormone secretion in the adult population. *J Clin Invest*, 1981, 67: 1361-1369.
34. Rifas, L., Shen, V., Mitchell, K. *et al.* Macrophage-derived growth factor for osteoblast-like cells and chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci*, 1984, 81: 4558-4562.
35. Riggs, B.L. & Melton, L.J.III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*, 1983, 75: 899-901.
36. Riggs, B.L., Arnaud, C.D., Jowsey, *et al.* Parathyroid function in primary osteoporosis. *J Clin Invest*, 1973, 52: 181-184.
37. Riggs, B.L., Melton, L.J.III & Wahner, H.W. Heterogeneity of involutional osteoporosis. Evidence for two distinct osteoporosis syndromes. En: Frame, B., Potts, J. (eds) *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Detroit, 1983.
38. Riggs, B.L., Wahner, H.W., Dunn, W.L. *et al.* Differential changes in bone mineral density of the appendicular skeleton with aging. Relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1982, 67: 328-225.
39. Schwartz, N., Panariello, V.A. & Sach, J. Radioactive calcium kinetics during high calcium intake in osteoporosis. *J Clin Invest*, 1965, 44: 1547-1560.
40. Riggs, B.L., Jowsey, J., Kelly, P.J. *et al.* Effects of oral therapy with calcium and vitamin D in primary osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42: 1139-1144.
41. Recker, R.R., Gallagher, J.C. & Heaney, R.P. The metabolic effects of treatment with calcitriol in patients with postmenopausal osteoporosis. *Clin Res*, 1984, 32: 406A.
42. Gallagher, J.C., Jernbak, C.M., Jee, W.S.S. *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D₃: short and long-term effects on bone and calcium metabolism in patients with postmenopausal osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci*, 1982, 79: 3325-3329.
43. Riggs, B.L., Jowsey, J., Goldsmith, R.S. *et al.* Short and long-term effects of estrogen and synthetic anabolic hormone in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1972, 51: 1659-1663.
44. Lindsay, R., Hart, D.M., Forrest, C. *et al.* Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet*, 1980, 2: 1151-1154.
45. Judd, H.L., Meldrum, D.R., Deftos, L.J., *et al.* Estrogen replacement therapy: indications and complications (UCLA Conference). *Ann Intern Med*, 1983, 98: 195-205.
46. Lindsay, R., Hart, D.M., Purdie, D. *et al.* Comparative effects of oestrogen and a progesterone on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 54: 193-195.
47. Chesnut, C.H.III, Ivey, J.L., Gruber, H.E. *et al.* Stanazolol in postmenopausal osteoporosis. Therapeutic efficacy and possible mechanism of action. *Metabolism*, 1983, 32: 571-580.
48. Chambers, T.J. & Moore, A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57: 819-824.
49. Gruber, H.E., Ivey, J.L., Baylink, D.J. *et al.* Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 1984, 33: 295-303.
50. Riggs, B.L. Treatment of osteoporosis with sodium fluoride and appraisal. Pp. 366-393. En: Peck, W.A. (ed) *Bone and mineral research. Annual 2: A yearly survey of developments in the field of bone and mineral*. New York, Elsevier, 1984.
51. Briancon, D. & Meunier, P.J. Treatment of osteoporosis with fluoride calcium and vitamin D. *Orthop Clin North Am*, 1981, 12: 629-648.
52. Riggs, B.L., Seeman, E., Hodgson, S.F. *et al.* Effect of the fluoride/calcium regimen in vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1982, 306: 446-450.
53. O'Duffy, J.D., Muhs, J., Wahner, H.W. *et al.* Mechanism of acute lower extremity pain syndrome in fluoride treated osteoporotic patients. *Clin Res* (Presentada para publicación).
54. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. *Osteoporosis*, NIH Consensus Development Conference, Washington, April 2-4, 1984.
55. Slovik, D.M., Neer, R.M. & Potts, J.R. Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone (1-34) administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. *J Clin Invest*, 1981, 68: 1261-1271.
56. Reeve, J. & Meunier, P.J. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J*, 1980, 1: 1340-1344.
57. Rasmussen, H. & Bordier, P. Effect of combined therapy with phosphate and calcitonin on bone volume in osteoporosis. *Met Bone Dis Rel Res*, 1980, 2: 107-111.
58. Frost, H.M. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin Orthop*, 1979, 143: 227-244.