

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA/UN PROBLEMA CLÍNICO FRECUENTE

Osteoporosis en el varón

M.J. Moro-Álvarez^a y J.A. Blázquez Cabrera^{b,*}

^aUnidad de Metabolismo Mineral y Óseo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España

^bServicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 5 de septiembre de 2009; aceptado el 30 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 23 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Osteopenia;
Hombre;
Hipogonadismo;
Fracturas;
Prevención;
Tratamiento;
Bisfosfonatos;
Teriparatida;
Testosterona

Resumen

La osteoporosis en hombres continúa estando infradiagnosticada e infratratada. Su presencia obliga a descartar condiciones o enfermedades predisponentes. Se deben recomendar medidas de prevención generales y cuando sea necesario también suplementación con 1.200 mg/día de calcio y, al menos, 800 UI/día de vitamina D. Los bisfosfonatos (BF), específicamente alendronato y risedronato, son el tratamiento de elección en los varones con osteoporosis. En los casos graves con alto riesgo de fractura y en los pacientes con fallo terapéutico con los BF o que no toleren estos fármacos puede estar aconsejado el uso de teriparatida (TRPT). La evidencia disponible sugiere que la eficacia antifractura del tratamiento con alendronato, risedronato y TRPT es similar en ambos sexos. Los andrógenos solo están justificados si existe hipogonadismo clínico. Aun en ese caso, probablemente deban asociarse BF o TRPT si el riesgo de fractura es muy elevado a pesar de la sustitución androgénica.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteoporosis;
Osteopenia;
Man;
Male hypogonadism;
Fractures;
Prevention;
Treatment;
Bisphosphonates;
Teriparatide;
Testosterone

Osteoporosis in men

Abstract

Osteoporosis in men continues to be underdiagnosed and undertreated. Its presence makes it necessary to rule out predisposing conditions and diseases. General prevention measures should be recommended and when necessary also supplementation with 1200 mg/day of calcium and at least 800 IU/day of vitamin D. Bisphosphonates, specifically alendronate (ALN) and risedronate (RSN), are the treatment of choice in men with osteoporosis. In severe cases with high risk of fracture and in patients with therapeutic failure with the bisphosphonates or who do not tolerate these drugs, the use of teriparatide may be recommended. The evidence available suggests that anti-fracture efficacy of treatment with ALN, RSN and teriparatide is similar in both genders. Androgens are only justified if

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jblazquez@sescam.jccm.es, jblazquez.cabrera@gmail.com (J.A. Blázquez Cabrera).

there is clinical hypogonadism. Even in this case, bisphosphonates or teriparatide should probably be associated if the risk of fracture is very high in spite of androgen replacement. © 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El problema clínico

Un varón de 44 años de edad consulta por lumbalgia intensa de 6 meses de evolución. En los estudios de imagen (radiología simple y resonancia magnética nuclear de la columna dorsal y la columna lumbar [CL]) se objetivaban fracturas vertebrales en T₇, T₁₁ y en L₁, L₂ y L₅. El paciente bebía más de 3 l de cerveza/día y fumaba 2 paquetes/día. Tomaba una ración diaria de lácteos. A los 40 años tuvo una fractura pertrocántrea de la cadera derecha, aparentemente traumática. Presentaba una talla de 1,52 m, un peso de 51,5 kg y un índice de masa corporal de 23,5 kg/m²; se apreciaban rasgos de hipogonadismo. Se realizó una densitometría ósea que mostró en la CL una densidad mineral ósea (DMO) de 0,708 g/cm², un T-score de -2,77 y un Z-score de -2,77; en el cuello femoral (CF) una DMO de 0,610 g/cm², un T-score de -2,57 y un Z-score de -2,04, lo que corresponde al diagnóstico de osteoporosis (OSP). ¿Cuál es la actitud por seguir?

Exposición del problema

Aunque la OSP es un trastorno que afecta predominantemente a las mujeres, desde hace unos años se ha reconocido su importancia también como problema de salud en los hombres, en los que a menudo está infradiagnosticada. Más de la cuarta parte de los pacientes con fractura de cadera son varones, con una mortalidad y una discapacidad por dicha patología mayor que la que ocurre en la mujer^{1,2}. En cuanto a la prevalencia de fractura vertebral, la diferencia entre ambos sexos es menor³. Hay que señalar que en torno al 60% de las fracturas en el varón, vertebrales y no vertebrales, se produce en pacientes con osteopenia, lo que indica que, además de la DMO, otros factores, como la calidad ósea, son determinantes del riesgo de fractura⁴.

A diferencia de la OSP femenina, cerca de la mitad de los hombres con OSP tiene algún trastorno o condición que favorece la aparición de esta. El resto pertenece al grupo de la OSP senil e idiopática del varón, que comparte los mismos factores de riesgo genéticos y ambientales con la OSP de la mujer. En los varones menores de 70 años, como en el caso descrito, la OSP secundaria representa el 60% del total. Las tres causas principales de la OSP secundaria en el varón son el hipogonadismo, incluido el causado por el tratamiento supresor hormonal del cáncer de próstata⁵, la administración de corticoides y el alcoholismo crónico; de las restantes, destaca la baja ingesta de calcio y el déficit de vitamina D, la gastrectomía y otros trastornos gastrointestinales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la hipercalciuria⁶⁻⁸ (tabla 1).

El hipogonadismo tiene un efecto desfavorable sobre el hueso por la deficiencia de testosterona, pero también por la falta de estradiol, consecuencia de la anterior. En el varón, los estrógenos se obtienen fundamentalmente por la

aromatización de la testosterona; de ahí que un descenso en la producción de testosterona ocasione un déficit estrogénico que favorece la fragilidad ósea^{9,10}. En ocasiones, no hay un déficit absoluto de testosterona, pero sí de la fracción de testosterona efectiva, debido a un aumento de la proteína transportadora *sex hormone-binding globulin* (SHBG), que se produce con la edad; en este caso, los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) indicarían una deficiencia real de testosterona, como ocurre en el síndrome de Klinefelter. Otra hormona implicada en el hombre es el *insulin-like growth factor* (IGF-I, factor de crecimiento análogo de la insulina). La deficiencia de IGF-I parece tener un papel determinante en la pérdida de hueso trabecular, que se produce en edades más tempranas, mientras que los niveles bajos de testosterona no unida a SHBG y de estradiol ejercen su efecto sobre el hueso cortical a partir de los 50 años, aproximadamente¹¹. Asimismo, se ha descrito que este déficit androgénico puede disminuir la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D, provocando una disminución de la absorción intestinal de calcio y una reducción de la formación ósea⁵.

La terapia de privación androgénica se emplea frecuentemente en pacientes con carcinoma de próstata no metastásico y está asociada a un aumento del remodelado óseo con una pérdida significativa de DMO (del 4-5% anual) y a un aumento en la aparición de fracturas dependiendo de la duración del tratamiento^{12,13}. La pérdida de masa ósea más

Tabla 1 Causas de osteoporosis masculina

Primarias
Envejecimiento
Idiopáticas
Secundarias
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Hipogonadismo
Exceso de glucocorticoides
Alcoholismo
Malabsorción y otros trastornos digestivos, hepatopatías
Baja ingesta de calcio y déficit de vitamina D
Hiperparatiroidismo
Hipercalciuria
Anticonvulsivantes
Tirotoxicosis
Tabaquismo
Anemias, hemoglobinopatías
Inmovilización
Osteogénesis imperfecta
Homocistinuria
Mastocitosis generalizada
Neoplasias
Artritis reumatoide

acusada ocurre de forma temprana en el primer año, de modo que estos pacientes deberían ser evaluados con densitometría al inicio y periódicamente mientras estén recibiendo terapia de deprivación androgénica. Se ha estimado una prevalencia del 27% de OSP y del 51% de osteopenia en los pacientes con carcinoma de próstata no metastásico¹⁴. En el caso de existir OSP o pérdida ósea asociada a otros factores de riesgo, debería indicarse tratamiento antirresortivo. Fármacos como raloxifeno¹⁵, alendronato (ALN)¹⁶, risedronato (RSN)¹⁷, ácido zoledrónico (ZLN)^{18,19} y recientemente denosumab²⁰ han demostrado su eficacia en prevenir la pérdida ósea en este tipo de pacientes. Asimismo, en todos los pacientes que reciben terapia de deprivación androgénica se deben implementar las medidas generales para la prevención de fracturas, que veremos más adelante, incluyendo una ingesta adecuada de calcio (1.200 mg/día) y vitamina D (800–1.000 UI/día²¹).

El alcoholismo tiene un papel multifactorial en el aumento del riesgo de fracturas en el varón, debido a los déficits nutricionales de calcio, vitamina D y proteínas, hipogonadismo y propensión a las caídas²². El tema de la OSP inducida por glucocorticoides rebasa los límites de esta revisión.

Este paciente de edad joven presenta una OSP, con fracturas vertebrales, silentes previas y dolorosa en L₁ actualmente. Además, tiene el antecedente de una fractura de cadera. Reúne varias condiciones causales, como el tabaquismo, la ingesta excesiva de alcohol e hipogonadismo. El caso requiere un abordaje simultáneo de tres problemas: tratamiento del dolor, investigación de la causa principal y un plan inmediato de prevención de nuevas fracturas.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de OSP en el hombre requiere una historia clínica precisa, un examen físico detallado, una evaluación radiológica de la columna para explorar si existen fracturas vertebrales (hay que diferenciar la fractura de la deformidad no osteoporótica) y una determinación de la masa ósea por DMO. Un Z-score por debajo de -2 obliga a investigar una causa de OSP secundaria.

Las pruebas de laboratorio básicas para realizar son el hemograma, la VSG y el perfil bioquímico completo, TSH, calciuria de 24 h y el índice calcio/creatinina. Además, se recomienda cuantificar los niveles de 25-OH-vitamina D, debido a la alta prevalencia de su déficit. Debe realizarse la determinación de testosterona y LH. Si es posible, se cuantificarán los niveles de estradiol, ya que tienen una relación más estrecha con la DMO que la testosterona. Asimismo, en algunos casos (varones obesos con resistencia a la insulina) puede ser útil la determinación de SHBG. Otras pruebas específicas se realizarán si existe sospecha de algún trastorno, por anomalías en la clínica o analítica (tabla 2). No se recomienda realizar de forma sistemática la determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo, aunque sí pueden ser útiles en algunos casos, como aquellos en que no se ha aclarado la etiología, tras un estudio amplio²³. Rara vez puede ser necesaria la biopsia ósea, para diferenciar OSP de osteomalacia. Cuando se hayan excluido las causas secundarias, el paciente será diagnosticado de OSP idiopática (fig. 1).

Tabla 2 Pruebas diagnósticas específicas en la evaluación de osteopenia y osteoporosis en el varón

Enfermedades endocrinas	Evaluación diagnóstica
<i>Hipogonadismo</i>	Testosterona sérica, estradiol, LH, FSH
<i>Síndrome de Klinefelter</i>	Cariotipo
<i>Hemocromatosis</i>	Sideremia, saturación de transferrina
<i>Síndrome de Cushing</i>	Cortisol libre urinario
<i>Hipertiroidismo</i>	T ₄ libre y TSH
<i>Hiperparatiroidismo primario</i>	Calcio sérico y PTH
<i>Hipercaleciuria renal idiopática</i>	Calciuria 24 h
<i>Hiperprolactinemia</i>	Prolactina, LH, testosterona
<i>Acromegalía</i>	IGF-I, GH
Trastornos hematopoyéticos	Evaluación diagnóstica
<i>Mieloma múltiple</i>	Proteinograma en sangre y orina/immunolectroforesis
Enfermedad mieloproliferativa o linfoproliferativa	Biopsia de médula ósea
<i>Mastocitosis sistémica</i>	Triptasa sérica e histamina

FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: hormona luteinizante; IGF-I: *insulin-like growth factor* 'factor de crecimiento análogo de la insulina'; PTH: hormona partiroidea; T₄: tiroxina o tetrayodotironina; TSH: hormona estimulante del tiroides.

A diferencia de los criterios densitométricos diagnósticos para la OSP posmenopáusica, hay dudas sobre los puntos de corte de DMO para el diagnóstico de OSP masculina. Los resultados de los estudios muestran cierta controversia acerca de si hay o no diferencia entre hombres y mujeres en la relación entre DMO y riesgo de fractura. En pacientes ancianos, la fractura de cadera se produce con una DMO similar entre ambos sexos; sin embargo, en pacientes de edad menos avanzada las fracturas ocurren en los varones con una media de DMO mayor que en las mujeres^{24,25}. De esta forma, existen dos posibles criterios: el primero es utilizar el T-score en el CF inferior o igual a -2,5 respecto a la media juvenil femenina, y el segundo es utilizar el mismo valor de T-score inferior o igual a -2,5 pero respecto a la media juvenil masculina. Parece que este último es el criterio actual predominante; de hecho, todos los densímetros incorporan ya los datos específicos para varones. Hay que señalar que, de esta forma, la prevalencia de OSP en el varón se ve ligeramente incrementada.

Por tanto, según la DMO en el CF, podemos formular la siguiente clasificación²⁶:

- Normal: T-score superior o igual a -1.
- Osteopenia: T-score inferior a -1 y superior a -2,5.
- Osteoporosis: T-score inferior o igual a -2,5.
- Osteoporosis severa (osteoporosis establecida): T-score inferior o igual a -2,5 y la presencia de una o más fracturas por fragilidad.

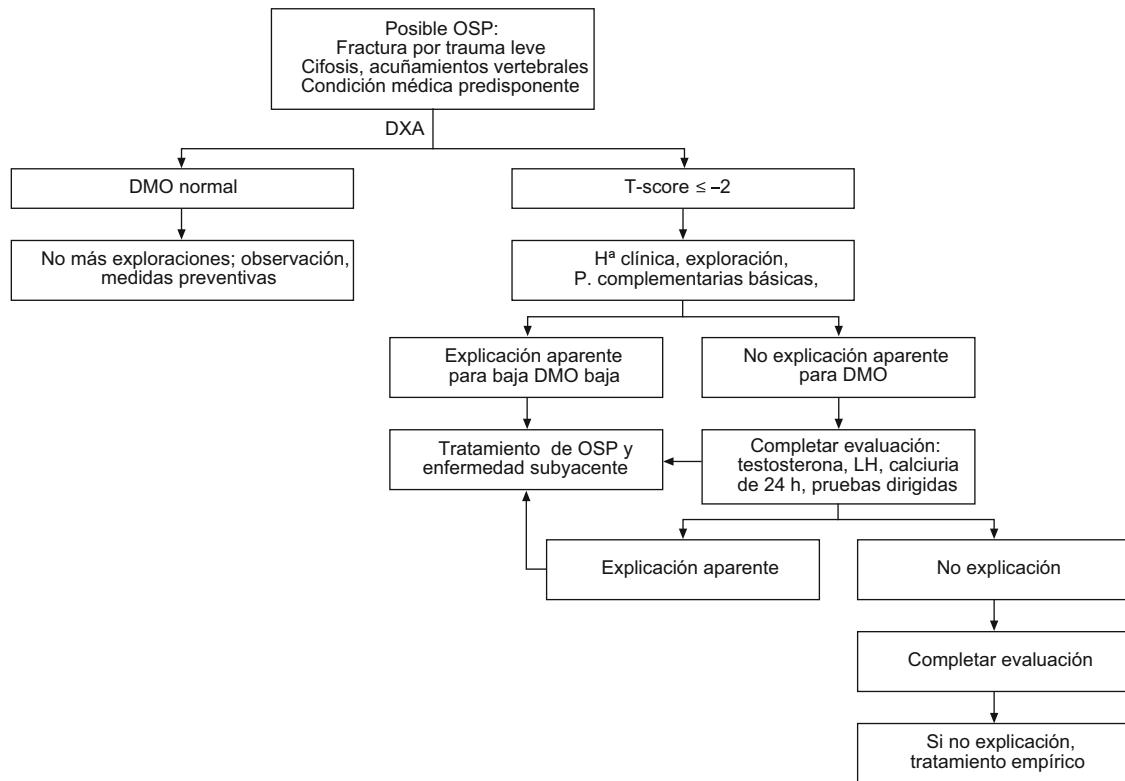


Figura 1 Algoritmo para el diagnóstico y evaluación de la osteoporosis del varón.

Tabla 3 Indicaciones para la densitometría en varones

Fracturas no traumáticas
Cifosis, pérdida de estatura
Hipogonadismo (natural o inducido por medicamentos)
Ingesta excesiva de alcohol
Terapia con glucocorticoides
Hiperparatiroidismo
Otras causas secundarias (enfermedades gastrointestinales, etc.)

Las indicaciones que recomiendan los expertos para la densitometría en el varón se exponen en la tabla 3.

Aunque el principal riesgo de fractura es la baja masa ósea, el uso de la DMO de forma aislada en el diagnóstico de la OSP captura sólo una parte del riesgo de un problema, la fractura osteoporótica, que es claramente multifactorial. Se ha visto que la valoración de factores de riesgo junto con la DMO mejora la predicción del riesgo de fractura con respecto al uso exclusivo de la DMO. Así, por ejemplo, los marcadores bioquímicos del remodelado óseo²⁷, los niveles bajos de testosterona y de estradiol²⁸ y los niveles bajos de 25-OH-vitamina D⁵ han demostrado ser útiles en predecir un aumento de riesgo de fractura en el varón. Además, el uso aislado de DMO tiene poca sensibilidad y un alto coste que la hace inviable como cribado poblacional. Por otro lado, las decisiones con respecto al tratamiento se deben basar en el cálculo del riesgo absoluto para fractura del paciente. Con este objetivo, la OMS ha desarrollado una herramienta conocida como *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®, 'herramienta de evaluación de riesgo de fractura')

Tabla 4 Riesgo de fractura de cadera ajustado según edad y densidad mineral ósea en hombres y mujeres^a

Factor de riesgo	RR (IC 95%)
IMC bajo o alto, kg/m ²	
20 vs. 25	1,42 (1,23–1,65)
30 vs. 25	1,00 (0,82–1,21)
Fractura previa en > 50 años de la edad	1,62 (1,30–2,01)
Historia parental de fractura de cadera	2,28 (1,48–3,51)
Fumador activo	1,60 (1,27–2,02)
Uso de corticoides > 3 meses	2,25 (1,60–3,15)
^b Ingesta excesiva de alcohol	1,70 (1,20–2,42)
Artritis reumatoide	1,73 (0,94–3,20)
^c Disminución de testosterona	
Fractura de cadera	1,88 (1,24–2,82)
Otras fracturas no vertebrales	1,32 (1,03–1,68)

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo.

^aAdaptado de Kanis et al.²⁹

^bLa ingesta excesiva de alcohol se define como más de 2 unidades, o 18g por día, equivalente a 533ml o más de cerveza, 207ml o más de vino, o 59ml o más de alcohol por día.

^cLos datos sobre testosterona baja provienen de Meier et al.

(tabla 4). El FRAX® proporciona el cálculo de riesgo de las fracturas osteoporóticas más importantes (cadera, vertebral, antebrazo, húmero) y de fractura de cadera específicamente, a 10 años. Este cálculo puede hacerse con

los factores de riesgo exclusivamente o bien incluir la DMO. El FRAX® no es aplicable a varones por debajo de 50 años de edad, como este caso.

Una cuestión clave con el FRAX® es que no conocemos el umbral de indicación de tratamiento o evaluación densitométrica (cuando no se ha hecho previamente); para establecer este umbral se necesita conocer los resultados en costeefectividad del país correspondiente. Según un estudio sobre este tema, resulta costeefectivo tratar a varones de 50 años con OSP cuando tengan un riesgo de fractura de cadera a 10 años del 2% y del 6,5% para la edad de 80 años. También estaría indicado tratar a los mayores de 65 años con historia de fractura previa y a los mayores de 80 años con o sin fractura previa. En los varones menores de 70 años, sin fractura previa, el tratamiento sería costeefectivo solo cuando el coste de la terapia oral con un bifosfonato (BF) esté por debajo de 500 dólares por año³².

En definitiva, ¿a qué pacientes debemos tratar? Hay pocos ensayos clínicos de terapias de OSP realizadas específicamente en hombres con las fracturas como variable principal, por lo que el tratamiento de la OSP en el varón no está tan bien definido como en la mujer. Los resultados disponibles indican que la eficacia de los fármacos en el varón es similar a la de la mujer. A continuación hablaremos de los tratamientos disponibles, que siempre deben ir acompañados de las medidas generales de prevención: dieta variada, rica en lácteos, actividad física, sobre todo ejercicios de carga, y, especialmente importante en la OSP del varón, supresión del alcohol y del tabaco.

Calcio y vitamina D

Se ha valorado el efecto de calcio y vitamina D en poblaciones mixtas de hombres y mujeres, con resultados beneficiosos en términos de disminución de fracturas vertebrales³³ o de fractura de cadera⁵. Sin embargo, el efecto sobre el varón no queda claro y en algunos estudios que han valorado su efecto en varones, aunque con limitaciones de diseño, no parecen haber encontrado que disminuyan el riesgo de fracturas^{6,7}. Una revisión sistemática reciente de casi 64.000 participantes en ensayos randomizados demostró que la ingestión de calcio (1.200 mg/día) o calcio con vitamina D (800 UI o más diariamente) disminuye las fracturas osteoporóticas cerca del 12% en hombres y mujeres de 50 años o más³⁴. Sobre esta base se recomienda en los pacientes mayores un aporte diario de calcio, alimentario o mediante suplementos, de 1.200–1.500 mg/día y 800–1.000 UI diarias de vitamina D (400–800 UI en menores de 70 años), con el objetivo de lograr unos niveles de 25-OH-vitamina D superiores o iguales a 30 ng/ml³⁵.

Bisfosfonatos

Los fármacos más estudiados son el ALN y el RSN. Ambos han demostrado un aumento de DMO en la CL y el CF igual o superior al conseguido en las mujeres (en torno al 3% anual en la CL y al 2% en el CF). Dicho incremento se ha observado tanto en pacientes con testosterona baja como normal, lo cual demuestra su eficacia en el hipogonadismo^{23–28}.

En cuanto a la prevención de fracturas, el ALN ha demostrado una disminución significativa del riesgo de fractura vertebral (el 57%, $p=0,04$), si bien como objetivo secundario del estudio. No se encontraron diferencias significativas en la reducción de riesgo de fracturas no vertebrales^{36–39}.

El ALN ha sido aprobado por la Food and Drug Administration y por la Agencia Europea del Medicamento para el uso en la OSP masculina, pero en España, según figura en ficha técnica, no está aprobada dicha indicación.

El RSN dispone de estudios observacionales y de ensayos aleatorizados, controlados por placebo y doble ciego de hasta 24 meses de duración en varones con OSP primaria o secundaria en los que ha demostrado una disminución significativa del riesgo de fractura vertebral (el 82,4%; $p=0,008$). También ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en un pequeño estudio de pacientes con ictus previo^{40–43}. El RSN ha sido aprobado por la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento, para el tratamiento de la OSP masculina. Hasta la fecha es el único BF aprobado en España para el tratamiento de esta enfermedad en varones.

El ALN y el RSN han demostrado también su eficacia en pacientes varones con OSP secundaria, por glucocorticoides e inmovilización, así como en la prevención de fracturas de estrés^{44–46}.

Con ibandronato no existen ensayos controlados en varones con OSP, tan solo disponemos de algunos datos observacionales sobre DMO no concluyentes⁴⁷.

El ácido zoledrónico (ZLN) intravenoso a dosis de 5 mg anual, en un ensayo clínico que incluía varones con fractura de cadera previa, redujo globalmente un 35% la aparición de nuevas fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, con diferencia significativa respecto al grupo placebo ($p=0,001$), pero no hubo reducción de las fracturas de cadera⁴⁸. El ZLN también ha demostrado su eficacia en pacientes varones con OSP asociada a enfermedades inflamatorias⁴⁹.

Agentes anabólicos

Los agentes anabólicos pueden corregir un defecto subyacente en la función osteoblástica que se ha implicado como causa de OSP en el varón⁵⁰.

Hormona paratiroidea (PTH): PTH intacta o PTH 1-84 y fragmento 1-34 de PTH (PTH 1-34) o teriparatida (TRPT). Aunque ambas se encuentran comercializadas en nuestro país, esta última es la única aprobada con la indicación de tratamiento de la OSP masculina, pues no existen estudios con PTH intacta en el tratamiento de la OSP del varón. Disponemos de varios estudios de distinto período de duración (de 11–30 meses), donde TRPT, a dosis de 20 µg o 40 µg en inyección diaria subcutánea, logró un aumento significativo de DMO en la CL de hasta el 13,5% y en el CF de hasta el 2,9%. Además, ha demostrado una reducción significativa del riesgo relativo (83%) y del riesgo absoluto (5,7%) de fracturas vertebrales moderadas o severas tras 30 meses de tratamiento. No hubo diferencias en las fracturas no vertebrales^{51–53}. La TRPT, a dosis de 20 µg/día, está indicada solamente en pacientes con OSP severa, con fracturas vertebrales y en aquellos en los que ha fallado el tratamiento con BF o bien no los toleran⁵⁴.

Se han estudiado los efectos de los tratamientos secuenciales de TRPT y BF. El incremento de la DMO con TRPT se ve mitigado cuando previamente se ha administrado ALN, cosa que no sucede con RSN⁵⁵. Una vez completado el tratamiento con TRPT (24 meses ahora aprobados en España) se recomienda seguir tratamiento con un BF, ya que de esta forma parece consolidarse la ganancia en masa ósea de TRPT^{52,56}.

Otros fármacos

Calcitonina. Algunas evidencias sugieren una disminución de las fracturas vertebrales con calcitonina⁴⁷.

Ranelato de estroncio. Hay estudios en marcha sobre su efecto en la OSP del varón, cuyos resultados aún no están disponibles.

Tratamiento con testosterona

El reemplazo con preparados de larga duración de testosterona se debe tener en cuenta en los pacientes osteoporóticos u osteopénicos con niveles séricos bajos de dicha hormona, en cuyo caso el objetivo del tratamiento será normalizar dichos niveles. En cambio, la escasez de datos disponibles sobre el efecto de los andrógenos sobre la masa ósea en varones con OSP idiopática hace que no sea recomendable su uso en ausencia de hipogonadismo franco.

Esta terapia ha demostrado aumentar la DMO en varones con hipogonadismo⁵⁷, sobre todo en el caso de adolescentes⁵⁸; sin embargo, su eficacia en prevención de fracturas no ha sido estudiada. Existen preparados de administración transdérmica y preparados por vía intramuscular; solamente estos últimos han demostrado eficacia en mejorar la DMO⁵⁹. Se ha visto que las diferencias en la respuesta densitométrica pueden depender de los niveles de testosterona previos al tratamiento⁶⁰. Este tipo de terapia ha de individualizarse y se debe tener precaución, ya que existe riesgo de cáncer prostático, por lo que exige controles periódicos que incluyan tacto rectal y determinación de antígeno específico prostático. Tampoco se recomienda en varones con cardiopatía isquémica importante.

Áreas de incertidumbre

Resumiendo, podemos destacar como áreas de incertidumbre o todavía no bien definidas las siguientes: criterios diagnósticos densitométricos de la OMS (utilizar T-score $\leq -2,5$ respecto a la media juvenil femenina o T-score $\leq -2,5$ respecto a la media juvenil masculina), intervalo óptimo para realizar la densitometría como seguimiento de la enfermedad, umbral terapéutico basado en el riesgo absoluto de fractura (por ejemplo, con la herramienta FRAX[®]), algunos tratamientos como la testosterona, que requieren todavía de más estudios para demostrar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la OSP; además, hasta el momento, hay pocos datos sobre la eficacia de BF y TRPT en la reducción del riesgo de fractura de cadera en el varón, y, por último, carecemos de estudios costeefectivos para el tratamiento de la OSP en hombres en nuestro país.

Tabla 5 Criterios de tratamiento de osteoporosis en varones de 50 años o más

Historia de fractura vertebral o de cadera
Otras fracturas previas y T-score inferior o igual a 1,0 y superior a $-2,5^a$
T-score inferior o igual a $-2,5^a$ después de evaluación y exclusión de causas secundarias
T-score inferior o igual a 1,0 y superior a $-2,5^a$ y causas secundarias asociadas con alto riesgo de fractura, como el uso de glucocorticoides y la inmovilización total
T-score inferior o igual a 1,0 y superior a $-2,5^a$ y riesgo de fractura de cadera a 10 años del 3% y cualquier fractura osteoporótica mayor del 20% ^b

^aT-score inferior o igual a 1,0 y superior a $-2,5$ en el cuello femoral, la cadera total o la columna lumbar medidos por densitometría.

^bRecomendaciones de la National Osteoporosis Foundation para EE. UU.

Guías clínicas

Como guías más recientes sobre este tema destacamos las siguientes:

- 1) Osteoporosis Diagnosis and Treatment ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement). Disponible en: www.icsi.org/osteoporosis/diagnosis_and_treatment_of_osteoporosis_3.htm
- 2) Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Disponible en: www.seiomm.org/documentos/Rev_Clin_Esp_Guias_SEIOMM.pdf
- 3) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Disponible en: www.nof.org/professionals/cliniciansguide_form.asp
- 4) 2002 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. Disponible en: www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/10_suppl/s1

En general, podemos decir que estas guías recomiendan el cribado en varones mayores de 65–70 años y en sujetos más jóvenes si existe fractura o algún factor predisponente para OSP. Los BF aparecen como primera opción terapéutica; la TRPT estaría indicada en casos graves, con alto riesgo de fractura, y en aquellos pacientes en los que ha fallado el tratamiento con BF o no los toleran. Se recomienda tratar a todos los varones de 50 años de edad o más que cumplan criterios de OSP en la densitometría o tengan fracturas vertebrales o de cadera y a hombres con osteopenia y un riesgo absoluto para fractura de cadera igual o mayor al 3% y para cualquier fractura importante por fragilidad, igual o mayor al 20%. En la tabla 5 se recogen las recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation americana⁶¹.

Recomendaciones y conclusión

La OSP en hombres continúa estando infradiagnosticada e infratratada. Su presencia obliga a descartar condiciones o

enfermedades predisponentes. Se deben recomendar medidas de prevención generales y cuando sea necesario también suplementación con 1.200 mg/día de calcio y, al menos, 800 UI/día de vitamina D. Los BF, específicamente ALN y RSN, son el tratamiento de elección en los varones con OSP. En los casos graves con alto riesgo de fractura y en los pacientes con fallo terapéutico con los BF o que no toleran estos fármacos puede estar aconsejado el uso de TRPT. La evidencia disponible sugiere que la eficacia antifractura del tratamiento con ALN, RSN y TRPT es similar en ambos sexos. Los andrógenos sólo están justificados si existe hipogonadismo clínico. Aun en ese caso, probablemente deban asociarse BF o TRPT si el riesgo de fractura es muy elevado a pesar de la sustitución androgénica.

En el caso del paciente referido se completó el estudio. Las pruebas hormonales mostraron testosterona total de 0,4 ng/ml (2,8–8), LH inferior a 0,1 mU/ml (1,7–8,6), FSH de 0,35 mU/ml (1,5–12,4), estradiol inferior a 12 ng/ml (11–44), IGF-I de 132 ng/ml (55–360). El cortisol y las hormonas tiroideas fueron normales. En la resonancia magnética nuclear de silla turca se objetivó una disminución del tamaño de la hipófisis. Los análisis iniciales del metabolismo calcio-fósforo fueron normales. En el curso evolutivo, ya con tratamiento de calcio y vitamina D, se objetivó una calciuria de 24h de 380 mg.

El paciente fue diagnosticado de OSP establecida, con fracturas vertebrales múltiples e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se inició tratamiento con analgésicos, testosterona en gel, RSN, carbonato cálcico (1.200 mg/día, en dos tomas) y vitamina D (800 UI/día), junto con el abandono del consumo de alcohol y tabaco. Posteriormente se realizó un tratamiento con TRPT durante año y medio, con reanudación del BF a su término. En el curso evolutivo se añadió hidroclorotiazida como tratamiento de la hipercalciuria. Mejoró el dolor de espalda y no ha tenido nuevas fracturas. La última densitometría ósea, a los 3 años de la primera, muestra una DMO en el CL de 0,998 g/cm², un T-score de -0,23 y un Z-score de -0,26, cambio global en la DMO+ del 28,2%, cambio medio anual+ del 9,4%.

Bibliografía

- Center JR, Nguyen HD, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet*. 1999;35:878–82.
- Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002;162:2217–22.
- Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:326–31.
- Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34:195–202.
- Francis RM, Peacock M, Aaron JE. Osteoporosis in hypogonadal men: Role of decreased 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone*. 1986;7:261–8.
- Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism: Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med*. 1986;80:393–7.
- Rapado A, Yague M, Diaz Curiel M. Osteoporosis en el varón. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:389–93.
- Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol*. 1995;34:936–41.
- Barrett-Connor E, Mueller JE, Von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:219–23.
- Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int*. 1995;56:341–6.
- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: Evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008;23:205–14.
- Israeli RS, Ryan CW, Jung LL. Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2008;179:414–23.
- Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*. 2007;18:1439–50.
- Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: Risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2004;172:529–32.
- Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3841–6.
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:416–24.
- Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, Kanbe N, Kitahara S, Yoshida K. Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol*. 2007;14:1071–5.
- Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, Broderick WR, Iyer P, Arcenas AG, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2009;182:2257–64.
- Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2007;5:271–7.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745–755.
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2–7.
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, et al. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*. 2000;22:147–57.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 2008;29:441–64.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1185–94.
- Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, Osteoporotic Fractures in Men (MoRF) Research Groups. Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. *BMD*

- and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: A prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1550–6.
26. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltaev N, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:467–75.
 27. Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:579–87.
 28. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med.* 2008;168:47–54.
 29. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16:581–9.
 30. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002;13:527–36.
 31. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033–46.
 32. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA.* 2007;298:629–37.
 33. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: Diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine.* 1990;69:139–52.
 34. Tang BM, Eslik GD, Nowson C, Simth C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: A meta analysis. *Lancet.* 2007;370:657–66.
 35. NIH releases consensus statement on optimal calcium intake. *Am Fam Physician.* 1994;50(6):1385–7.
 36. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int.* 2004;24:110–3.
 37. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Bruni D, Caffarelli C, Breschi M, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: A three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2003;73:133–9.
 38. Shimon I, Eshed V, Doolman R, Sela BA, Karasik A, Vered I. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. *Osteoporos Int.* 2005;16:1591–6.
 39. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343:604–10.
 40. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study.* *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006–13.
 41. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: Results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006;26:427–31.
 42. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: Results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009;29:311–5.
 43. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Ann Intern Med.* 2005;165:1743–8.
 44. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of antifracture drugs in postmenopausal, male and glucocorticoid-induced osteoporosis-usefulness of alendronate and risedronate. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:2743–56.
 45. LeBlanc AD, Driscoll TB, Shackelford LC, Evans HJ, Rianon NJ, Smith SM. Alendronate as an effective countermeasure to disuse induced bone loss. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002;2:335–43.
 46. Milgrom C, Finestone A, Novack V, Pereg D, Goldich Y, Kreiss Y, et al. The effect of prophylactic treatment with risedronate on stress fracture incidence among infantry recruits. *Bone.* 2004;35:418–24.
 47. Lamy O, Sandini L, Pache I, Fatio S, Burnand J, Burckhardt P. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: An open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:728–32.
 48. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.
 49. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloa VS, Papanastasiou P, Ortmann CE, O'Connor PJ, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1410–4.
 50. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:957–64.
 51. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Pérez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:9–17.
 52. Kauffman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: Treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005;16:510–6.
 53. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3069–76.
 54. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2008;358:1474–82.
 55. Miller P, Lindsay R, Watts N, Meeves S, Lang T, Delmas P, Bilezikian J, et al. Patients previously treated with risedronate demonstrate greater responsiveness to teriparatide than those previously treated with alendronate: The OPTAMISE study. *J Bone Miner Res.* 2007;22:S26.
 56. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)]. *Osteoporos Int.* 2004;15:992–7.
 57. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:503–10.
 58. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:776–83.
 59. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Island). *Age Ageing.* 1993;22:285–8.
 60. Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone.* 1996;18:171–7.
 61. NNOF's New Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. 2008 [consultado 4/7/2009]. Disponible en: www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.