

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA. TRATAMIENTO ACTUALIZADO

SECONDARY OSTEOPOROSIS. UPDATE IN TREATMENT

DRA. SOFÍA OVIEDO G. (1).

1. Endocrinóloga. Presidenta Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. Directora Fundación Chilena de Osteoporosis.

Email: sofia.oviedo@gmail.com

RESUMEN

La osteoporosis se caracteriza por alteración de la microarquitectura del hueso con disminución de la resistencia lo que predispone a fracturas, siendo éstas la complicación más grave por su alta morbimortalidad. Es una patología prevalente, pero subdiagnosticada con muerte asociada a complicaciones que son más frecuentes que otras patologías como el cáncer de mama. La osteoporosis secundaria se manifiesta con fracturas por fragilidad y se presenta en mujeres premenopáusicas, hombres adultos jóvenes y en el 30% de las mujeres postmenopáusicas. Una anamnesis y examen físico acucioso así como determinaciones de laboratorio, densitometría ósea y radiología de columna son fundamentales para el conocimiento de su causa, ya sea endocrina, hematológica, gastroenterológica o medicamentos entre otras. El tratamiento de la patología de base asociado a terapia específica para osteoporosis comprende cambios en el estilo de vida, aporte de calcio y vitamina D, bifosfonatos, teriparatide y denosumab los que se indican de acuerdo a la causa y magnitud del compromiso.

Palabras clave: Osteoporosis secundaria, calcio, vitamina D, bifosfonatos, denosumab, teriparatide.

SUMMARY

Osteoporosis is characterized by an alteration of the microarchitecture of the bone that leads to decrease

strength predisposes to fractures. These fractures are associated to high morbimortality. Demographically this disease is very prevalent but underdiagnosed with death related to its complications that are superior to those of other illnesses of which society is more aware, such as breast cancer. Secondary osteoporosis presents itself as fractures due to bone fragility in premenopausal women, young adults males and in 30% of postmenopausal women. A thorough history and physical exam, coupled with pertinent laboratory tests, bone densitometry and X ray of the spine, are essential in establishing its cause; endocrine, hematologic, gastrointestinal, secondary to medications and others. The management requires treatment of the causative factors plus specific treatments for osteoporosis, such as changes in life habits, supplements of calcium and vitamin D, biphosphonates, teriparatide and denosumab. The selection and intensity of the therapy relates to the cause and to the severity of the osteoporosis.

Key words: Secondary Osteoporosis, calcium, vitamin D, biphosphonater, denosumab, teriparatide.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una patología que aumenta en la medida que la expectativa de vida se prolonga, por otra parte no está exenta de riesgos ya que aumenta la incidencia de fracturas las que pueden dejar

como consecuencia una limitada calidad de vida. Se ha estudiado que más mujeres son hospitalizadas por fracturas osteoporóticas que por ataques cardíacos o cáncer de mama. La incidencia anual de fracturas por OP es de 1.500.000 y la de cáncer de mama 184.000 (1, 2). Lamentablemente los registros de causa de muerte por fracturas por OP no siempre son adecuados ya que habitualmente se consigna la complicación final, como accidente vascular cerebral, sepsis u otros y no la fractura, minimizando un grave problema de salud pública.

Estadísticas internacionales muestran que 30 a 50% de las mujeres postmenopáusicas padecerán de OP lo que se agrava al presentar una fractura de cadera en que la mortalidad al año de producida es alrededor del 20% y de éstas el 10% quedan dependientes y 19% con cuidados domiciliarios (3).

Es importante por lo tanto pesquisar la población con riesgo de presentar OP y evaluar previo al uso de medicamentos si obedece a una causa secundaria que requiera un tratamiento específico ya que de lo contrario impediría una respuesta adecuada a la terapia si no es detectada desde un comienzo.

La **osteoporosis secundaria (OS)** se presenta en más del 50% de las mujeres premenopáusicas y el 30% de las postmenopáusicas y en los hombres entre el 30 al 60% especialmente en adultos jóvenes (3). La presencia de fracturas por fragilidad con densitometría ósea (DO) baja en estas poblaciones deben hacer sospechar su diagnóstico. Es por este motivo que es fundamental una vez hecho el diagnóstico de OP realizar una anamnesis detallada, examen físico y análisis de laboratorio básicos como Hemograma VHS, Perfil bioquímico, creatinina, PTH y calcio en orina 24 horas, entre otros para descartar una OS ya que las causas pueden comprender enfermedades endocrinas, gastrointestinales, reumatológicas, hematológicas, uso de medicamentos como los corticoides de gran impacto sobre el metabolismo óseo y otras (4, 5). Tabla 1.

TABLA 1.	
EXÁMENES A SOLICITAR	EXÁMENES
- Hemograma VHS	COMPLEMENTARIOS
- Perfil bioquímico	- TSH
- Perfil hepático	- PTH
- Creatinina	- FSH
- Calcio y creatinina en orina 24 hrs.	- Ac. Antigliadina
- Testosterona (en hombres)	- Cortisol libre urinario
- Radiografía de columna	- Electroforesis de proteínas
- Densitometría ósea	- Estudio ácido-base

CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Tabla 2.

Causas endocrinas

Osteoporosis inducida por corticoides (OIC)

Los pacientes con hipercortisolismo endógeno como el síndrome de Cushing, presentan disminución de la DO hasta 21% en columna y 18% en cadera. Se ha comprobado que en los casos subclínicos también está afectada la mineralización ósea. Los mecanismos son similares a los descritos con el uso exógeno de corticoides (6).

La indicación de corticoides es ampliamente utilizada por diferentes especialidades para tratar patologías inflamatorias, alérgicas o inmu-

TABLA 2. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA	
ENDOCRINAS	
- Hipogonadismo	- Amenorrea premenopáusica
- Hiperparatiroidismo	- Menopausia precoz
- Hipertiroidismo	- Diabetes Mellitus
- Hipovitaminosis D	- S. Addison
- Síndrome de Cushing	
REUMATOLÓGICAS	
- Artritis reumatoidea	- Lupus sistémico diseminado
- Espondilitis anquilosante	
GASTROINTESTINALES	
- Enfermedad celíaca	- Cirugía bariátrica
- Insuficiencia hepática	- Gastrectomía
- Malabsorción	- Insuficiencia pancreática
HEMATOLÓGICAS	
- Mieloma múltiple	- Mastocitosis
- Leucemia	
RENALES	
- Insuficiencia renal crónica	- Hipercalciuria idiopática
- Acidosis tubular	
OTRAS	
- Trasplante de órganos	- HIV
- Consumo de alcohol	- Hemocromatosis
- Sarcoidosis	- Plejias
- Anorexia nerviosa	- Inmovilización prolongada
- Esclerosis múltiple	

nosupresoras. El 1 a 3% de la población mundial es usuaria crónica de corticoides (más de 3 meses) 20% más de 6 meses y 5% más de 5 años. Su empleo entre 6 a 12 meses produce una pérdida de DO entre 1.5 a 3.0%. Si bien el umbral de riesgo relativo (RR) con dosis bajas, como 2.5 mg de prednisona o equivalente es menor de 5, al compararlo con población que no recibe corticoides el RR es mayor. Tenemos entonces una complicación que se agregará a la patología que estamos tratando y que muchas veces es causa de osteoporosis por sí misma, como la artritis reumatoidea o el lupus eritematoso diseminado.

Del punto de vista de la remodelación ósea hay un aumento de la reabsorción y disminución de la formación afectando especialmente a la columna vertebral además de la atrofia muscular y el compromiso neuromuscular que favorece las caídas. Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales ya que están involucrados factores extraóseos y óseos propiamente tales, los que condicionan disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de su excreción urinaria, disminución de la producción y acción de esteroides sexuales y hormona de crecimiento. A nivel celular se produce un aumento de la formación, actividad y vida media de los osteoclastos y disminución de la osteoprotegerina (7). Por lo tanto la acción de los osteoblastos queda disminuida con el consecuente efecto en la mineralización ósea. Múltiples estudios han demostrado el impacto de los corticoides sobre el riesgo de fracturas, uno de ellos (8) mostró que los pacientes que recibían más de 10 mg de prednisona por más de 3 meses al comparar con un grupo control, el riesgo de fracturas de cadera aumentaba 7 veces y el de vértebras en 17 veces, estas últimas en la mayoría de los casos no son clínicas o sintomáticas, por lo que pasan desapercibidas.

Hipogonadismo

El hipogonadismo es una de las causas más frecuentes de OS especialmente en el hombre, por lo que es esencial descartarlo. Los andrógenos son fundamentales para obtener la masa ósea máxima y mantener las condiciones del hueso, mediado a su vez por los estrógenos (9). En la mujer premenopáusica está relacionado a cuadros de amenorrea de cualquier etiología, la anorexia nerviosa afecta por lo general a mujeres menores de 25 años que aún no han alcanzado el máximo de DO, quedando algunas de ellas con déficit definitivo en su masa ósea (10, 11) En el hombre como en la mujer las causas son múltiples, entre otras se deben considerar patologías menos frecuentes como las hipofisiarias.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es una patología que disminuye significativamente la DO por aumento en la reabsorción ósea, afectando principalmente al hueso cortical como el antebrazo distal y cuello femoral. Su presentación es mayor en mujeres que en hombres y si consideramos que ocurre especialmente en > de 50 años que es un grupo expuesto a osteoporosis per se, el compromiso óseo será mayor. El tratamiento es principalmente quirúrgico con DO <-2.5 o con fractura por osteoporosis, extirpando la o las paratiroides afectadas salvo algunos casos en que el

tratamiento es conservador, sin embargo se ha visto que la disminución de la DO progresa al no ser intervenido (12).

Hipertiroidismo

El ciclo de remodelación en el hipertiroidismo está aumentado, afectando principalmente a los osteoclastos quienes presentan mayor actividad reabsortiva. Se ha comprobado una disminución de la DO en pacientes con hipertiroidismo clínico como subclínico y éstos últimos también tienen un mayor riesgo de fracturas (13). Un estudio en mujeres postmenopáusicas con niveles de TSH <0.1 mU/L se asoció con hasta 5 veces mayor riesgo de fracturas vertebrales y 4 veces de cadera. También en mujeres postmenopáusicas con aporte exógeno de hormonas tiroideas que presentan un hipertiroidismo subclínico por tratamiento para cáncer de tiroides presentan un riesgo mayor que la población sin tratamiento (14).

Diabetes Mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen mayor riesgo de fracturas por osteoporosis por factores metabólicos que son agravados por complicaciones como la polineuropatía y la retinopatía que favorecen las caídas y el compromiso renal que empeora la OP (15, 16). Los pacientes con diabetes tipo 2 presentan DO más alta pero el riesgo de caídas y fracturas es mayor que en la población no diabética.

Hipovitaminosis D

Estudios en poblaciones latinoamericanas incluyendo Chile, han demostrado que la mitad de las mujeres postmenopáusicas presentan déficit de vitamina D. Por otra parte en un estudio nacional en mujeres postmenopáusicas entre 55 y 88 años, se constató la presencia de déficit de vitamina D en 47.5% de ellas (17). Si consideramos que el consumo de lácteos es bajo a mayor edad y no se emplean los suplementos adecuados de calcio y vitamina D, esto facilita el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D que favorece el aumento de la reabsorción ósea (18).

Enfermedades hematológicas

Es conocido que una serie de enfermedades hematológicas son causa de OS. Mieloma múltiple, leucemia, mastocitosis, linfoma. De ellas destaca el mieloma múltiple cuyo mecanismo de compromiso óseo es a través del aumento de la expresión de RANKL que favorece la acción de los osteoclastos y por la secreción desde las células del mieloma de inhibidores de las señales Wnt que suprimen la diferenciación de los osteoblastos favoreciendo la desmineralización ósea (19, 20).

Enfermedades gastrointestinales

Las insuficiencias hepáticas de cualquier etiología particularmente la cirrosis biliar primaria producen osteoporosis, siendo más frecuente en la mujer en edad menopáusica lo que es un factor agravante (21). Otras son las enfermedades inflamatorias intestinales y la enfermedad celíaca. Ésta última pasaba usualmente desapercibida como causa de OS sin embargo con la determinación de anticuerpos específicos se

ha facilitado su diagnóstico. En un estudio se reportó que es 17 veces más frecuente la enfermedad celíaca en pacientes con OP que los que no la padecen (22). Otro mecanismo similar en cuanto a malabsorción es la cirugía bariátrica, la que para corregir la obesidad y las patologías asociadas es un factor emergente en condicionar osteoporosis (23). Algunas de las técnicas como la derivación biliopancreática, banda gástrica o el *by pass en Y de Roux* se pueden asociar a grados variables de compromiso óseo por disminución en la absorción de calcio y vitamina lo que además estaría relacionado con la magnitud de la baja de peso.

Trasplante de órganos

Los pacientes sometidos a trasplante de órganos, salvo los que han presentado una patología aguda que lo requiera, presentan compromiso óseo previo al trasplante, tal es el caso de la enfermedad renal y la insuficiencia hepática crónica entre otras. Luego de realizado el trasplante la situación se agrava por la necesidad de emplear medicamentos inmunosupresores como corticoides en dosis altas. Se ha visto que el primer mes de tratamiento el descenso de la DO es significativa lo que afecta aún más la desmineralización previa predisponiendo a fracturas (24).

Hipercalcemia idiopática

El diagnóstico de hipercalcemia idiopática es fácil y económico, sin embargo muchas veces no se realiza por no considerarlo como una posibilidad de causa de OP y por otra parte no siempre está asociado a litiasis renal. Cuando un paciente se encuentra en tratamiento por OP y luego de un tiempo no responde a la terapia debemos plantearnos que hayamos omitido algún estudio, en éste caso una determinación de calcio en orina de 24 horas nos hace el diagnóstico. La hipercalcemia idiopática se asocia a 20% de disminución de la DO siendo la columna vertebral el hueso más afectado (25).

MEDICAMENTOS QUE CAUSAN OSTEOPOROSIS (TABLA 3).

Inhibidores de la bomba de protones

Estos medicamentos son indicados con mucha frecuencia e incluso los pacientes se automedican, sobre todo cuando están recibiendo muchos medicamentos para "proteger el estómago", sin embargo producen disminución en la absorción de calcio con repercusiones en la mineralización ósea. La disminución de la acidez gástrica disminuye la absorción del carbonato de calcio, pero no del citrato o gluconato de calcio que no dependen del pH gástrico para su absorción. Hay estudios que han demostrado aumento en el riesgo de fracturas en diferentes niveles asociados a su uso pero esta información debe ser aún estudiada más ampliamente (26).

Inhibidores de aromatasa y terapia de privación androgénica

Anastrozol y letrozol se emplean como inhibidores de aromatasa en los cánceres de mama con receptores de estrógenos positivos. Estos han demostrado causar desmineralización ósea significativa por lo que se sugiere tratamiento al comprobar osteopenia u osteoporosis (27).

TABLA 3. MEDICAMENTOS QUE CAUSAN OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

MEDICAMENTOS
- Corticoides
- Inhibidores de aromatasa
- Anticonvulsivantes
- Heparina
- Ciclosporina A
- Tacrolimus
- Micofenolato mofetil
- Pioglitazona y Rosiglitazona
- Litio
- Antipsicóticos
- Topiramato
- Inhibidores de la bomba de protones
- Hormonas tiroideas (dosis suprafisiológicas)

En el caso de cáncer de próstata con metástasis se indica la terapia de privación androgénica lo que tiene como consecuencia una disminución de la DO y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas por lo que es fundamental el tratamiento preventivo.

Tiazolinedionas

Rosiglitazona y pioglitazona medicamentos empleados en diabetes mellitus tipo 2 han demostrado en mujeres postmenopáusicas ser causa de fracturas de cadera, húmero y de falanges de manos y pies (28). El mecanismo sería por un efecto a nivel de las células precursoras de osteoblastos que derivarían a adipocitos por la acción sobre los receptores nucleares PPAR gamma.

Otros medicamentos

Los anticonvulsivantes como fenitoina, fenobarbital, y carbamazepina producen disminución de los niveles de vitamina D, lo que se traduce en una disminución de la absorción intestinal de calcio, predisponiendo a fracturas. La heparina también aumentaría el riesgo de fracturas especialmente las de alto peso molecular.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la causa, así patologías endocrinas como S. de Cushing, hiperparatiroidismo primario se resuelven quirúrgicamente, hipertiroidismo con thyrozol y radioyodo, las enfermedades hematológicas como el mieloma con la terapia anticancerosa correspondiente etc. Sin embargo la terapia específica para el compromiso óseo tiene algunos elementos comunes.

Modificación del estilo de vida

Cualquier causa de osteoporosis va a ser beneficiada con cambios en los hábitos, los cuales incluyen ejercicios como caminar 30 minutos al día así como también corregir o prevenir algunos factores de riesgo, por ejemplo, la suspensión del tabaco.

Aporte de calcio y Vitamina D

Estos elementos forman parte de la nutrición del hueso. El mejor aporte de calcio lo entregan los productos lácteos, sin embargo una parte importante de la población desarrolla intolerancia a la lactosa, lo que limita su consumo. Por este motivo se emplean medicamentos que contengan calcio y vitamina D. La recomendación para un adulto es de 1.200 mg de calcio elemental, vitamina D entre 800 y 1000 UI. Esta última tiene un importante rol en la absorción intestinal de calcio para que sea incorporado al hueso así como efectos extraóseos mejorando el tono muscular y así prevenir caídas (29). En los casos de enfermedad celíaca o enfermedades inflamatorias intestinales incrementa la absorción de calcio, en el tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes se emplea en dosis altas dado el mecanismo de interferencia sobre la metabolización hepática de vitamina D. En todo paciente que recibe corticoides se debe indicar calcio y vitamina D como terapia preventiva (31). El hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D es un elemento que si no es corregido, las terapias antireabsortivas no tendrán efecto. La recomendación internacional es lograr mínimo niveles de 25(OH) D de 30 ng/mL. Previo a iniciar un tratamiento con bifosfonatos se debe indicar calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia y asegurar un sustrato adecuado para que actúen.

Estrógenos y testosterona

En el hipogonadismo femenino y masculino deben ser aportados estrógenos y testosterona respectivamente, para corregir no solamente la disminución de la reabsorción ósea sino también otras consecuencias como los trastornos cognitivos, tono muscular etc. En el caso del hipogonadismo secundario a anorexia nerviosa, se sabe que el aumento de peso y la mejoría del estado nutricional son muy importantes en la restauración de la menstruación (30). Se han empleado también anticonceptivos orales pero no hay evidencia de que haya mejoría significativa de la DO ya que el factor nutricional tendría mayor relevancia que el aporte hormonal en éstos casos. El uso de bifosfonatos en mujeres premenopáusicas no está aprobado ya que se desconocen los potenciales efectos teratogénicos y se emplean en casos muy específicos. En el hipogonadismo masculino, la testosterona ha demostrado mejorar la DO hasta 10.2% en columna lumbar y 2.7% en cuello femoral, pero no hay evidencias sobre prevención de fracturas (9).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos constituyen uno de los avances relevantes en el campo de la OP. En la OS hay estudios que avalan su efecto tanto en prevención de fracturas como en aumento de la DO. Se emplean las formulaciones orales o endovenosas. El alendronato y el risedronato oral, han demostrado ser efectivos como terapia antireabsortiva. En los casos de OS a enfermedades gastrointestinales se indican formulaciones endovenosas

como el ácido zoledrónico para evitar los efectos digestivos. Es así como en los pacientes tratados con corticoides está aprobado el uso de todos ellos. El alendronato y risedronato aumentan la DO a nivel vertebral y cuello femoral y reducen las fracturas vertebrales. Un estudio demostró que el ácido zoledrónico es más efectivo que el risedronato en aumento de DO en OIC (31). El colegio americano de reumatología (ACR), ha desarrollado pautas de tratamiento en éstos casos (32). Los pacientes que reciben más de 7.5 mg de prednisona diaria deben ser tratados considerando además sus factores de riesgo que pueden ser evaluados por el FRAX. Sin embargo éste no está validado para pacientes en tratamiento con corticoides. En Chile disponemos del FRAX desde hace 1 año para la población nacional. Este sistema implementado por la OMS consiste en evaluar riesgo de fractura a 10 años, el médico puede acceder a través de la página de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral (www.schomm.cl) o de otras organizaciones afines para ser aplicada como la International Osteoporosis Foundation (IOF) (www.iof.org).

Los bifosfonatos han mostrado ser efectivos en prevención y tratamiento de OP en trasplante, enfermedades gastrointestinales, hepáticas, hematológicas, reumatológicas, aumentando la DO hasta 10% en columna y 3% en cadera. Existe evidencia de la eficacia antifractura de los bifosfonatos en OS por corticoides, hipogonadismo en hombres y post trasplante sin embargo en los casos de terapia con inhibidores de aromatasa en el cáncer de mama en la mujer (33) o en privación androgénica por cáncer de próstata en el hombre no se ha demostrado aún su eficacia antifractura a pesar del aumento en la DO (34). Los bifosfonatos no deben ser empleados si el clearance de creatinina es inferior a 30 ml/min. Efectos adversos como la osteonecrosis de mandíbula se presenta en baja frecuencia en pacientes tratados por OP (1 en el grupo placebo y 1 en el grupo tratado por ácido zoledrónico), puede ocurrir en pacientes inmunodeprimidos sometidos a altas dosis de corticoides y asociado a medicamentos inmunosupresores. Se recomienda siempre una evaluación dental previo a su uso.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal que a diferencia de los bifosfonatos que actúan inhibiendo la reabsorción por efecto sobre el osteoclasto maduro, produce inhibición a nivel de RANK-L lo que disminuye la población de osteoclastos activos. Se ha empleado en OIC con buena respuesta en dosis de 60 mg subcutáneo cada 6 meses así como en mujeres con medicamentos inhibidores de aromatasa en cáncer de mama (35) y hombres con terapia antiandrogénica en cáncer de próstata logrando aumento de la DO en ambos y reduciendo fracturas vertebrales en el último caso (36). A diferencia de los bifosfonatos pueden ser empleados con clearance de creatinina inferior a 30 ml/min.

Teriparatide

Es otra opción sobre todo en el caso de OIC, la dosis es de 20 ug/d subcutánea diaria (37). Se emplea de preferencia cuando hay compromiso severo a nivel vertebral por su efecto en reducir el riesgo de fracturas y aumentar la DO a ese nivel. El inconveniente es su alto costo y no debe ser empleado cuando hay riesgo de hipercalcemia o si hay antecedentes de nefrolitiasis.

Otras nuevas terapias están en desarrollo y deberán ser probadas su eficacia en OS, como odanacatib, nuevas generaciones de SERMS y los inhibidores específicos de catepsina K.

SÍNTESIS

Deberá ser sospechada una OS en mujeres premenopáusicas y hombres que presenten fracturas por fragilidad ósea. En mujeres postmenopáusicas en que se haya diagnosticado OP siempre deberá ser

realizado al igual que en los casos anteriores una historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio, ya que patologías tan importantes como un mieloma o un hiperparatiroidismo primario, pueden debutar solo con compromiso óseo en una primera etapa. En OS la terapia de la enfermedad de base es fundamental, asociado al aporte de calcio y vitamina D y la administración de bifosfonatos orales o endovenosos, teriparatide o denosumab según corresponda. Estas medidas cambiarán el pronóstico así como la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cummings SR, Black DM Lifetime risks of hip, Colles, of vertebral fracture and coronary heart disease among White postmenopausal women. Arch Intern Med 1989;149(11):2445-2448.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd The worldwide problema of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 1995;17(5S):505S-511S.
- Stein E, Shane E Secondary osteoporosis. Endoc Metab Clin N Am 2003;32:115-134.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-795.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. 2002;87:4431-4437.
- Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Int Med. 2007;147:541-548.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid- induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteop Int 2007;18:1319-1328.
- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. Osteop Int 2004;15:323-328.
- Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. N Engl J Med 2008;358:1474-1482.
- Khosla S, Bilezikian JP. The role of estrogens in men and androgens in women. Endocrinol Metab Clin N A 2003;32:195-218.
- Ventura M, Solis I, Pumarino H, Lillo R, Oviedo S. Osteopenia evaluada por densitometría bifotónica. Rol de la desnutrición y el hipogonadismo. Rev Med Chile 1992;120:69-75.
- Bilezikian JP, Hhan A, Arnold A, Brandi ML, Brown E, Bouillon R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-339.
- Vadiveloo T, Donnan P, Cochrane L, Leese G. The thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS): Morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1344-1351.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romjin JA, Smit JW. The effects of thyrotropin suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2006;16:583-591.
- Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women's Health Study . Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 2001;24:1192-1197.
- Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Stromeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-3354.
- Rodriguez PJA, Valdivia CG, Trincado MP. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in chilean postmenopausal women. 2007;135:31-36.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society Task Force. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-1930.
- Sezer O, Heider U, Zavrski I, Kuehne CA, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. Blood 2003;101:2094-2098.
- Melton LJ III, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple mieloma: a population-based study. J Bone Miner Res 2005;20:487-493.
- Pumarino H, Brahm J, Oviedo S. Osteopenia en cirrosis biliar primaria. Rev Med Chile 1994;122:1398-1414.
- Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Citivelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. Arch Int Med 2005;165:393-399.
- Wang A, Powell A. The effects of obesity surgery on bone metabolism: what orthopedic surgeons need to know. American J Ortop 2009;38:77-79.
- Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:937-963.
- Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria. Urology 2002;59:865-869.
- Tannirandorn P, Epstein S. Drug induced bone loss. Osteop Int 2000;11:637-659.
- Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: A matched cohort study of 19.079 men. J Urol 2010;184:918-924.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittingoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidenione use and bone loss in older diabetes adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3349-3354.
- Holick ME. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
- Oviedo S. Compromiso óseo en anorexia nerviosa. En Temas de

osteoporosis y otras enfermedades óseas. Editado por Fundación Chilena de Osteoporosis. 2011 Cap.29 425-429.

31. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JJ, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-1263.

32. Grossman J, Gordon R, Ranganath V et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-1526.

33. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole:ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-1010.

34. Michaelson M, Kaufman D, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.

35. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-4882.

36. Smith MR, Egerdie B, Hernández N., et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.

37. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-2039.

La autora declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.