

Díaz Curiel M¹, Moro Alvarez MJ²

1 Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

2 Servicio de Medicina Interna - Hospital Central de la Cruz Roja - Madrid

La osteoporosis en varón. Tratamiento

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Introducción

Desde la descripción inicial de la osteoporosis postmenopáusica en 1941, la osteoporosis (OP) ha sido considerada una enfermedad que aparece en las mujeres. Sin embargo, desde hace unos años se ha reconocido que la OP en los hombres representa un importante problema de salud pública, ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y una cuarta a quinta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los varones, causando una importante morbi-mortalidad¹.

Epidemiología de la osteoporosis masculina

No existen muchos trabajos sobre la prevalencia de OP masculina en las diferentes poblaciones. Se calcula que unos 2 millones de varones americanos pueden tener OP y que aumente un 20% para 2015. En nuestra experiencia, el porcentaje de OP densitométrica de la población masculina española es del 4,15% (2,99%-5,31%) lo que supondría que en la actualidad estarían afectados en España entre 418.000 y 743.000 varones².

Incidencia y prevalencia de fracturas en hombres

Incidencia de la fractura de cadera

La proporción de fractura de cadera en la población masculina representa un 30% de todas las fracturas de cadera en el mundo³. El riesgo de por vida para la fractura de cadera en el hombre es del 6% a la edad de 50 años. En 1996 hubo 80.000 fracturas de cadera en los hombres americanos. Para el año 2025 se prevé que aumenten estas cifras.

El estudio MEDOS (*Mediterranean Osteoporosis Study*)⁴, realizado en la cuenca mediterránea, en el

que participó nuestro país, se observó que la incidencia de fractura de cadera debida a la OP en individuos de más de 45 o de 50 años, varía en el caso de los hombres entre 50 y 100 casos por 100.000 habitantes y año. En nuestro país se ha estimado que la incidencia de fractura de cadera en mayores de 50 años oscila entre los 127,8/100.000/año de Gran Canaria y los 267,7/100.00/año de Valladolid⁵, con una relación mujer/hombre entre 2,5-3 por 1.

La morbi-mortalidad por fractura de cadera es mayor en hombres que en mujeres. Un 36% de los hombres con fractura de cadera mueren en el año siguiente de ocurrir la fractura⁶.

Prevalencia de fractura vertebral

Las fracturas vertebrales son más comunes actualmente que lo previamente apreciado, aunque solo 1/3 de las mismas son sintomáticas. En el estudio EVOS (*European Osteoporosis Vertebral Study*), la prevalencia estandarizada de deformidad vertebral en personas mayores de 50 años, fue similar en ambos sexos, con cifras del 20,2%, utilizando el criterio de Eastell y del 12,0% utilizando el de McCloskey, con importantes variaciones entre países de parecida latitud, siendo la tasa en varones españoles de 572 por 100.000 habitantes⁷.

Las deformidades vertebrales y el impacto negativo sobre la salud (dolor de espalda, capacidad funcional disminuida y sensación subjetiva global de salud) fue más importante en los hombres que en las mujeres.

La mortalidad tras las fracturas vertebrales es mayor en los varones. El trabajo de Center y cols.⁸ demostró que, tras el primer año de fractura, el incremento de la mortalidad global fue del 1,66

para mujeres y 2,38 para varones. En pacientes diagnosticados clínicamente de fractura vertebral osteoporótica existen un exceso de mortalidad del 17% a los cinco años⁸. Posiblemente también se asocien otros factores de riesgo como edad, tabaco, alcohol, inmovilidad o bien procesos crónicos como la enfermedad obstructiva crónica pulmonar, enfermedad gastrointestinal o infección.

Etiología

Desde el punto de vista clínico, es importante conocer que aproximadamente entre un 50-60% de los hombres con OP tienen algún trastorno o condición que favorece la aparición de la misma⁹⁻¹¹, destacando entre ellas el hipogonadismo^{10,12,13}, la toma de esteroides¹⁰, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, alcoholismo crónico¹³, trastornos gastrointestinales, hipercalciuria idiopática, enfermedades malignas y la inmovilización prolongada.

En relación con el hipogonadismo, hay que resaltar que la deficiencia a largo plazo de testosterona es típica en un 30% de los hombres con OP vertebral. Comúnmente se presenta en la sexta década de la vida y la gran mayoría tiene síntomas relacionado con el hipogonadismo desde hace 20 o 30 años. Mientras que la deficiencia de testosterona se relaciona con una mayor afectación a nivel del hueso trabecular causando OP vertebral, la afectación del hueso cortical puede afectar también por la hipofunción testicular crónica, especialmente previo al cierre de las epífisis¹⁴. El déficit androgénico disminuye la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D provocando una disminución de la absorción intestinal de calcio (Ca) y además provoca una disminución de la formación ósea¹². La deficiencia gonadal en los hombres puede ser un factor de riesgo para presentar fractura de cadera y también puede contribuir a la disminución de la masa ósea asociada al envejecimiento.

Patogénesis de la OP masculina primaria

Aunque en las mujeres el cese de la función gonadal durante la menopausia es el factor patogénico predominante, esto probablemente no pasa en los hombres, donde son más importantes las causas secundarias y otros factores de riesgo. Existen varios estudios publicados en los que relaciona los factores de riesgo con las fracturas en varones¹⁵⁻¹⁸. Así, en el estudio EVOS¹⁵, se encontró una relación directa con la edad, con la existencia de una fractura de cadera previa, con la falta de ejercicio físico o con un exceso de actividad física en la edad media de la vida, con una baja masa corporal y con el uso previo de esteroides.

La menor incidencia de OP masculina en relación a la femenina está relacionada con diferentes mecanismos que resumimos en la Tabla 1.

Los hombres tienen unos huesos más grandes y la madurez del esqueleto axial y apendicular es más rápida en mujeres que en los hombres de la misma edad cronológica¹⁹, debido a la mayor velocidad de crecimiento y la duración del estirón puberal. Por lo tanto, la pubertad retardada o pre-

Tabla 1. Mecanismos que contribuyen a una menor fragilidad ósea en el varón respecto a la mujer

- Mayor tamaño de las estructuras óseas
- Mayor "pico de masa ósea"
- Menor pérdida de masa ósea, lineal en el tiempo
- Menor perforación y desconexión trabecular con adelgazamiento de las trabéculas, como resultado de una disminución de la formación ósea
- Menor adelgazamiento de la cortical, como resultado de una mayor aposición perióstica y menor reabsorción endostal

coz provoca un déficit o exceso de tamaño, masa y densidad mineral ósea (DMO) dependiendo de cuando ocurre la enfermedad²⁰.

La fase de crecimiento es importante, considerando el patrón diferente de crecimiento del esqueleto axial y apendicular y los cambios en la masa ósea que ocurren durante el crecimiento y envejecimiento. Los hombres tienen un pico de masa ósea (PMO) mayor que las mujeres²¹ porque ellos ganan una cantidad neta de alrededor de 300 gr más de Ca óseo, durante el crecimiento, que las mujeres, (1.200 gr *vs.* 900 gr del Ca corporal total). El PMO en ambos sexos está influenciada por diferentes factores: nutricionales, actividad física, potencial genético y otros factores. Las mujeres presentan un aumento en la masa ósea al comienzo de la adolescencia, completándose al final de la pubertad. En los hombres, como el inicio de la pubertad es más tardía, PMO se alcanza más tarde. Las diferencias en el PMO y el tamaño óseo explican la diferencia en el patrón de fractura que se produce en etapas posteriores de la vida. La pérdida de masa ósea es más tardía que en las mujeres, aunque la cantidad absoluta de pérdida de hueso trabecular y a nivel de la cresta ilíaca durante el envejecimiento es similar en ambos sexos. Los hombres pierden solamente alrededor de 100 gr neto de Ca óseo durante el envejecimiento, mientras que las mujeres pierden cerca de 250 gr de Ca.

Con el envejecimiento existe un continuo crecimiento del periostio en el hombre pero no en las mujeres, por lo que el tamaño óseo es mayor en el varón²². El mecanismo de este continuo crecimiento es desconocido, pero se cree que puede ser debido a un fenómeno relacionado con las hormonas sexuales. Los hombres pierden alrededor de un 10% de su PMO durante el envejecimiento, mientras que en las mujeres esta pérdida puede ser de hasta un 30%. Estas grandes diferencias en el tamaño óseo y en la DMO explicarían la menor incidencia de fracturas en hombre comparado con las mujeres.

Los niveles de testosterona sérica disminuye con la edad debido a la disminución del número de células de Leydig, a los cambios en la función hipotálamo-hipofisiaria y por enfermedad. Existe una asociación entre la testosterona y la DMO en

hombres; en los ancianos institucionalizados los niveles de testosterona se correlacionan con la DMO a nivel de cuello de fémur, reportándose niveles bajos en el 59% de pacientes con fracturas vertebrales comparado con un 18% del grupo control¹⁴.

La asociación entre la masa ósea y la testosterona se ha reportado en una minoría de estudios^{22,23} aunque otros estudios no han encontrado relación entre ambos²⁴.

Por otro parte la hormona de crecimiento (GH) y la IGF1 puede tener un papel importante en la disminución de la formación ósea durante el envejecimiento. Ambas hormonas disminuyen con la edad avanzada^{25,26}, habiéndose comprobado que la IGF1 y la IGF BP3 se asocian positivamente con la DMO. De hecho, la IGF1 puede estar disminuida en hombres con fracturas. Además es conocido que el envejecimiento se asocia con una disminución de los niveles séricos de dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA), habiéndose descrito que el tratamiento con DHEA aumenta los niveles de IGF1 y disminuye la IGF BP3 por lo que la proporción de IGF1/IGFBP3 está aumentada en un 50% lo que aumenta la biodisponibilidad de la IGF1. También sabemos que la testosterona aumenta la IGF1, por lo que se deduce que los efectos de la testosterona pueden en parte estar mediado a través de la GH²⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de OP en el hombre, se establece con una buena historia clínica, examen físico, una radiografía lateral de la columna dorsal y lumbar y la medida de la DMO. La mayoría de los pacientes acuden a la clínica una vez que ya ha aparecido la fractura osteoporótica, y son pocas las ocasiones en las que el diagnóstico se realiza antes de que ella ocurra¹⁰. El problema es establecer el diagnóstico etiológico para determinar el tratamiento apropiado. Debe excluirse cualquier causa corregible de DMO baja por lo que inicialmente se realizará un estudio analítico que incluya un examen de sangre elemental, con perfil bioquímico completo que incluya proteínas séricas e inmunoelectroforesis de proteínas, hormonas tiroideas, testosterona, hormona luteinizante (LH), prolactina, excreción urinaria de calcio en 24 horas. La determinación del cortisol se realizará en cualquier hombre con OP cuando la etiología no sea aparente. Los estudios subsecuentes se realizarán si se determina anomalías en la analítica previa, por ejemplo si existe hipercalcemia se determinará PTH, si existe hipocalcemia, hipocalciuria y/o hipofosfatemia con aumento o no de los niveles de fosfatasa alcalina se determinará niveles de vitamina D. Si existe dolor óseo difuso o cualquier anomalía en el perfil hematológico se realizará una gammagrafía ósea con biopsia de médula ósea. Se recomienda realizar un *screening* de determinación de vitamina D para valor su déficit, en pacientes institucionalizados. El diagnóstico de OP idiopática se realizará cuando se hayan excluido una causa secundaria de OP.

Tratamiento de la osteoporosis en el varón

Aunque se han hecho grandes avances para entender la epidemiología y patogénesis de la OP masculina pero no así en el tratamiento. A diferencia de la OP femenina postmenopáusica, existen pocos estudios concluyentes sobre los resultados del tratamiento de la osteoporosis del varón. La mayoría de los estudios han tenido como objetivo primario los cambios de masa ósea y no la prevención de fracturas, siendo de bajo tamaño muestral. Además incluyen poblaciones no homogéneas, tanto en su etiología –varones con OP idiopática y OP por hipogonadismo– como en los distintos criterios diagnósticos.

El tratamiento de la OP en los hombres consiste fundamentalmente en identificar causas secundarias, y mantener una dieta balanceada con una ingesta adecuada de Ca, y en los casos en que sea insuficiente, administrar Ca y vitamina D, evitando la inactividad, realizar un ejercicio físico adecuado o un programa de terapia física. En varones con OP muy mayores o frágiles, se deberán tomar las medidas para disminuir el riesgo de caídas y reducir el impacto de dichas caídas²⁸.

En pacientes con hipogonadismo, se debe intentar el tratamiento con testosterona. El reemplazo con preparados de larga duración de testosterona se debe tener en cuenta en todo pacientes osteoporótico u osteopéxico con niveles séricos bajos de testosterona. Generalmente se tolera bien. Los escasos estudios disponibles sobre el efecto de los andrógenos en varones de edad con OP idiopática no permiten recomendar su uso en ausencia de hipogonadismo franco. Se ha publicado un meta-análisis sobre los efectos de la testosterona en varones en riesgo de OP (hipogonadales, ancianos o en tratamiento corticoideo) que concluye que la testosterona intramuscular –y no la administración transdérmica– aumenta moderadamente la DMO lumbar sin poder inferirse resultados sobre fracturas²⁹. Debe tenerse precaución con los pacientes con hiperplasia prostática, ya que existe el riesgo de cáncer prostático, estando contraindicado en los pacientes con cáncer de próstata. Es recomendable realizar un tacto rectal y antígeno específico prostático (PSA) en todo hombre mayor de 50 años que vaya a recibir terapia androgénica y durante el seguimiento. Aunque no se ha demostrado cambios a nivel de lípidos plasmáticos, no se recomienda su uso en hombres con hipogonadismo e historia de cardiopatía isquémica importante.

Calcio y vitamina D; derivados de la vitamina D

Al igual que ocurre en la mujer, hay acuerdo en recomendar el uso de suplementos de Ca y la vitamina D en los pacientes con osteoporosis, aun cuando no se dispone de pruebas claras respecto a su eficacia, a fin de evitar las consecuencias negativas que, al menos teóricamente, podría tener su carencia

Los escasos datos disponibles no permiten establecer recomendaciones sobre el uso de alfacalcidol, calcitriol u otros derivados de la vitamina D en la OP del varón³⁰.

Calcitonina (CT)

Los escasos estudios disponibles sugieren que la CT nasal (200 UI/día) continua o intermitente, produce un aumento de la DMO lumbar y una disminución de los marcadores de remodelado óseo en varones con osteoporosis³¹. Los datos sobre DMO femoral son contradictorios. No hay suficientes datos de calidad para pronunciarse sobre su efecto sobre la reducción de la aparición de fracturas osteoporóticas.

Etidronato (EDPN)

No se ha identificado ningún ensayo clínico controlado, por lo que no se pueden establecer recomendaciones respecto a su uso aunque una publicación reciente muestra que tanto EDPN como ALN se asociaron a ganancias de DMO lumbar (superiores para ALN) y se sugiere un efecto positivo sobre DMO femoral y fracturas de ambos bisfosfonatos (BF)³².

Alendronato (ALN)

El ensayo más importante sobre el efecto del ALN en varones con OP primaria (asociada o no a valores séricos bajos de testosterona)³³ incluyó 241 varones con una edad media de 63 años (entre 31 a 87 años). El objetivo primario fue el cambio en la DMO lumbar. Más del 80% de los sujetos finalizaron el estudio (86% para ALN y 83% para el placebo). La incidencia de fracturas vertebrales por métodos cuantitativos la diferencia si alcanzó significación estadística: 0,8 *vs.* 7,1% (-88,7%, ALN *vs.* placebo; (P= 0,02)). Los tratados con ALN también presentaron una menor pérdida de talla (0,6 *vs.* 2,4 mm; P= 0,02).

Esta cohorte fue analizada nuevamente tras 3 años de tratamiento³⁴. 118 sujetos (88%) finalizaron el ensayo. Siete sujetos tratados con ALN (7/68, 10,3%) y 16 con alfacalcidol (16/66, 24,2%) desarrollaron fracturas vertebrales, lo que supuso una reducción significativa del riesgo del 57% (P= 0,04). Los tratados con ALN también perdieron menos altura durante el ensayo (7,1 *vs.* 13,1 mm, P= 0,03). La diferencia en fracturas no vertebrales (6 en ALN -8,7%- y 8 en alfacalcidol -12,1%-) y en dolor vertebral no fue significativa. La adherencia a ambos tratamientos fue superior al 90% y estos fueron bien tolerados.

También se han valorado los efectos del tratamiento con ALN semanal en la osteoporosis masculina idiopática y en la asociada a hipogonadismo (40% del total de sujetos; 57% mayores de 65 años)³⁵. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego de 12 meses de duración en el que se incluyeron 167 varones con escala T <-2 y/o fracturas (más del 60%) tratados con Ca y vitamina D y aleatorizados (2:1) a ALN (70 mg/semana) o placebo. El 86% de los sujetos finalizaron el estudio. Dos sujetos desarrollaron 2 fracturas no vertebrales (una en cada grupo). Nueve sujetos presentaron fracturas vertebrales, 6 (7,5%) con ALN y 3 (7,3%) en el grupo placebo (el 4,6% de los tratados con ALN y el 5,2% del grupo placebo sufrieron fracturas clínicas). El ALN semanal

se asoció a un aumento significativo de la DMO lumbar (4,3%), cuello femoral (+2,1), trocantérea (2,4%) y corporal total (1,4%) respecto al valor inicial y a placebo (P< 0,05), independientemente del estado gonadal, peso o talla.

En conclusión, ALN se asocia un aumento significativo de DMO lumbar, femoral y corporal total en sujetos con OP idiopática y con OP asociada a hipogonadismo, así como a una disminución significativa de los marcadores de remodelado óseo. El ALN diario ha mostrado, aunque como objetivo secundario, una disminución significativa del riesgo de fractura vertebral.

Risedronato (RSN)

Sato y cols.³⁶ han valorado el efecto de RSN en varones japoneses de edad avanzada (>65 años, edad media 76 años) con hemiplejía por un accidente cerebrovascular. Se excluyeron los sujetos con fracturas previas y no se exigía la presencia de OP densitométrica como criterio de inclusión. El objetivo primario fue la incidencia de fracturas de cadera. Se aleatorizaron 280 sujetos para recibir 18 meses de tratamiento con RSN. Hubo 10 fracturas de cadera en el grupo placebo (10/133, 7,5%) frente a 2 con RSN (2/134, 1,5%). El riesgo relativo fue de 0,19 (intervalo de confianza al 95% 0,04-0,89). Todas las fracturas ocurrieron en el lado hemipléjico. La masa ósea valorada por radiogrametría aumentó un 2,5% con RSN mientras que se redujo en un 3,5% en los que recibieron placebo (P< 0,001).

Un estudio abierto que analiza los efectos de RSN *vs.* placebo durante 12 meses en varones con OP o secundaria muestra una reducción del 60% en la aparición de fracturas vertebrales³⁷.

Ibandronato (IBN)

No hemos encontrado en la búsqueda bibliográfica ningún ensayo controlado sobre los efectos de IBN en varones con OP. Un estudio abierto, no controlado con ibandronato intravenoso (2 mg/3 meses) junto a calcio y vitamina D, mostró un aumento de la DMO lumbar del 6,7% y del 3,2% en el trocánter femoral a los 2 años³⁸.

Tiacidas

Pese a que no haberse podido identificar ningún ensayo clínico sobre sus efectos en varones con osteoporosis, la evidencia disponible sugiere el interés del uso de las tiazidas en los varones osteoporóticos con hipercalcemia concomitante³⁹.

Fragmento 1-34 de PTH (PTH 1-34) o teriparatida

Uno de los primeros estudios realizados para evaluar el potencial efecto anabólico del fragmento 1-34 de PTH en varones con OP idiopática fue un ensayo clínico controlado con placebo y doble ciego realizado en 23 varones (edad media 50 años, rango 30-68 años)⁴⁰ donde se incluyeron sujetos con valores de DMO de OP en columna lumbar o en cuello femoral. Todos tenían fracturas osteoporóticas prevalentes (78%) o dolor vertebral

(22%). Los sujetos fueron aleatorizados para a recibir 18 meses de tratamiento con 400 UI de PTH 1-34/día por vía subcutánea (n= 10) o placebo también subcutáneo (n= 13). Sólo 1 sujeto (del grupo placebo) abandonó el ensayo (4,3%). Todos recibieron suplementos diarios de Ca y vitamina D para alcanzar una ingestión de 1.500 mg y 400 UI, respectivamente. Siete sujetos habían recibido otros tratamientos previamente (3 del grupo placebo (23%) y 4 (40%) del grupo PTH 1-34).

Todos los marcadores de remodelado óseo analizados en el estudio aumentaron de forma significativa en los pacientes tratados con PTH 1-34. Los cambios más marcados fueron los de FA ósea que alcanzó su pico a los 9 meses (+168%, P= 0,053) permaneciendo aumentada hasta al final del ensayo (+43%; P< 0,05) y los de la Osteocalcina (BGP), que fue la que mostró cambios de mayor magnitud (+230%, P< 0,001) tras 12 meses de tratamiento (+150% a los 18 meses, P< 0,005). Entre los marcadores de resorción, el NTX urinario alcanzó un pico a 12 meses (+375%, P< 0,001) manteniéndose elevado a los 18 meses (+261%, P< 0,005). Dos sujetos tratados con PTH 1-34 (2/10, 20%) presentaron hipercalcemia que desapareció al reducir las dosis de PTH 1-34. No se detectó aumento de la calciuria. El tratamiento con PTH 1-34 se asoció a un aumento progresivo de la DMO lumbar del 13,5% en 18 meses frente a una estabilización de la DMO en el grupo placebo (P< 0,001). En el cuello femoral también se produjo un aumento significativo de DMO (2,9%; P> 0,05 *vs.* placebo). La DMO de fémur total no cambió significativamente mientras que en el tercio distal del radio, aun sin cambios significativos frente al valor inicial, sí disminuyó frente al grupo placebo (-1,2 *vs.* +0,5%, P< 0,05).

El ensayo más importante realizado en varones con teriparatida⁴¹ incluye 437 sujetos caucásicos con osteoporosis (*T-score* <-2 en columna y/o fémur proximal (total de cadera o cuello femoral). Alrededor el 50% de los pacientes tenían valores séricos de testosterona bajos. La edad media era de 59 años, y la ingesta de calcio de 0,8 g/día. El 15% había recibido tratamiento previo para la osteoporosis. No se aporta información sobre la prevalencia de fracturas osteoporóticas. Los sujetos fueron aleatorizados (diseño controlado con doble ciego) para recibir tratamiento con placebo (n= 147) o con 20 (n= 151) o 40 (n= 139) mg/día de teriparatida por vía subcutánea. Todos los sujetos recibieron 1g/día de Ca y 400-1.200 UI/día de vitamina D. En caso de presentar hipercalcemia, hipercalcemia, náuseas o cefalea, los suplementos de Ca podían reducirse o suprimirse -lo que se hizo en 16 pacientes tratados con teriparatida- e incluso esta dosis se podía reducir a la mitad -lo que se hizo en 7 pacientes tratados con 40 mcg/día-. El cumplimiento estimado fue del 77% y 81 de 437 sujetos (18,5%) abandonaron el ensayo antes de su finalización. La duración prevista del ensayo era de 2 años, pero el desarrollo de osteosarcoma en un estudio experimental en ratas que habían sido tratadas durante casi toda su vida con teriparatida ocasionó que el promotor detu-

viera prematuramente el ensayo, por lo que la exposición media a teriparatida fue de 11 meses, ligeramente inferior en los tratados con teriparatida (15 a 26 días menos, P< 0,05).

Los marcadores de remodelado aumentaron de forma dosis-dependiente. La FA ósea aumentó un 30 y 60% al final del estudio (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,001 *vs.* placebo, pico entre 6-12 meses), el PICP sérico mostró un pico máximo al mes de tratamiento (+35 y +75 para 20 y 40 mcg/día) y posteriormente disminuyó hasta alcanzar los valores iniciales. Los marcadores de resorción ósea aumentaron significativamente en los grupos tratados con teriparatida de forma más tardía que los de formación (al final del ensayo NTX: 50 y 120% y D-Pyr: 40 y 75% para 20 y 40 mcg/día, respectivamente).

Los pacientes tratados con teriparatida mostraron un aumento de la DMO lumbar del 5,9 y 9,0% (para las dosis de 20 y 40 mcg/día, respectivamente, P> 0,001 *vs.* placebo), el aumento ya era evidente a los 3 meses de tratamiento. La DMO femoral aumentó un 1,5 y 2,9% (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,05 y 0,001, respectivamente), mientras que la corporal total aumentó un 0,6 y 0,9% (para 20 y 40 mcg/día, P< 0,05 y 0,01, respectivamente). No hubo cambios significativos en la DMO en radio distal. Los aumentos de DMO fueron independientes del estado de función gonadal, edad, DMO inicial, índice de masa corporal, tabaquismo o ingestión de alcohol.

Sólo se recogen las fracturas no vertebrales, que no mostraron diferencias significativas entre grupos (3, 2 y 1 para los placebo, 20 y 40 mcg/día de teriparatida, respectivamente).

La hipercalcemia se presentó en el 0% (placebo), 6,2% (20 mcg/día) y 16,8% (40 mcg/día) respectivamente a las 4-6 horas tras la inyección, pero ninguno presentó hipercalcemia a las 16-24 horas tras la dosis. Ningún paciente en el grupo placebo y solo un 1,4% de los varones tratados con teriparatida presentaron hipercalcemia en 2 muestras consecutivas. Un paciente del grupo placebo, uno del grupo de teriparatida 40 mcg/día y dos del grupo de teriparatida 20 mcg/día necesitaron ajustes en la dosis de Ca, mientras que ninguno de los tres grupos requirió reducción de la dosis del fármaco administrado. Un varón (0,7%) del grupo de teriparatida 20 mcg/día fue retirado del estudio debido a la presencia de hipercalcemia.

Los abandonos por efectos adversos fueron similares en el grupo placebo y en el de 20 mcg. Estos fueron del 4,8% (placebo), 9,3% (20 mcg/día) y 12,9% (40 mcg/día) (P= 0,052). Los más frecuentes fueron náusea (3,4% (placebo), 5,3% (20 mcg/día) y 18,7% (40 mcg/día); P< 0,001, 40 mcg/día *vs.* placebo) y cefalea (que también fue más frecuente en el grupo de 40 mcg/día 10,8%).

Posteriormente, Kaufman y cols.,⁴² han publicado los resultados del estudio de seguimiento hasta 30 meses tras el tratamiento de este mismo grupo de pacientes (42 meses de periodo de observación en total). Participaron 355 varones con edad media de 59 años, y 41% con fracturas vertebrales

prevalentes. Aún siendo el objetivo primario la seguridad del fármaco, se valoró la evolución de la DMO a 6, 18 y 30 meses y se realizaron radiografías de columna a los 18 meses. Se trata, por lo tanto, de un seguimiento de los sujetos que, tras finalizar el estudio, fueron tratados según la práctica clínica habitual, por lo que un 25 y 29% estaban en tratamiento con otros fármacos (75% BF) a los 18 y 30 meses de seguimiento. En la última visita, el uso de tratamiento para la OP fue significativamente mayor en los sujetos que habían recibido placebo en el estudio original frente a los que recibieron teriparatida ($n=46$, 36%; $n=58$, 25%; respectivamente; $p=0,03$).

Se produjo una disminución progresiva de la DMO durante el seguimiento; no obstante, tanto la DMO lumbar como la de cadera total se mantuvieron significativamente mayores que el valor inicial (4-6% en columna y 1-3% en cadera, en los individuos tratados previamente con 20 y 40 mcg/día, $P<0,001$). Los sujetos que fueron tratados con anti-resortivos presentaron un aumento adicional de la DMO.

Entre los 279 varones de los que se disponía de radiografía lateral de columna al inicio del ensayo original y a los 18 meses de la discontinuación de teriparatida, 22 sujetos desarrollaron nuevas fracturas vertebrales (7,9%) (el 11,7% de los inicialmente tratados con placebo, el 5,4% de los tratados con 20 mcg/día de teriparatida y el 6,0% de los previamente tratados con 40 mcg/día, reducción de riesgo de los tratados con teriparatida 51%, $P=0,07$). La reducción de la incidencia de fracturas vertebrales moderadas o severas en los tratados con teriparatida considerados como un único grupo fue significativa (reducción de riesgo relativo 83%, reducción de riesgo absoluto 5,7%; $p=0,01$). El análisis de los sujetos con fracturas vertebrales prevalentes al inicio del estudio ($n=114$) demostró una reducción del riesgo absoluto de nuevas fracturas vertebrales en los tratados con teriparatida del 13,1%, siendo destacable la ausencia de fracturas moderadas o severas en estos sujetos ($P=0,002$ vs. placebo). No hubo diferencias en las fracturas no vertebrales. No se detectó ningún problema de seguridad entre los pacientes previamente tratados con teriparatida. Los autores concluyen que la eficacia anfracturaria de teriparatida en varones es similar a la de mujeres.

En otro estudio se analizó el efecto de teriparatida tras suspender el tratamiento recomendado durante 18 a 24 meses con teriparatida⁴³. Estudian 21 sujetos hasta 2 años tras la retirada del tratamiento con teriparatida. Este estudio tiene 2 fases, una donde de los 24 sujetos que fue aleatorizada a tratamiento con teriparatida o placebo durante 18 meses⁴¹, 22 aceptaron participar en una extensión. Los que recibieron placebo fueron tratados posteriormente con teriparatida durante 18 meses ($n=11$), mientras que los que recibieron TRTP en el estudio original ($n=11$) recibieron un año adicional de tratamiento (duración total del tratamiento con teriparatida 30 meses). Al finalizar este periodo a 21 de ellos se les siguió donde se les

ofreció continuar tratamiento con un BF, además de Ca y vitamina D, lo que aceptaron 12 sujetos (57%; 10 de ellos con ALN), mientras que 9 (43%) declinaron inicialmente el ofrecimiento, aunque finalmente 6 de ellos (67%) aceptaron tomarlo, 2 a los 6 meses de suspender teriparatida y 4 al año. Por lo tanto, al año de suspender teriparatida, 7 sujetos no habían recibido BF ni otra medicación activa contra la osteoporosis salvo calcio y vitamina D y 11 habían recibido BF y, si bien no se trata de un estudio aleatorizado, ambos grupos fueron similares en cuanto a edad, IMC, duración del tratamiento con teriparatida, DMO y evolución de DMO tras teriparatida.

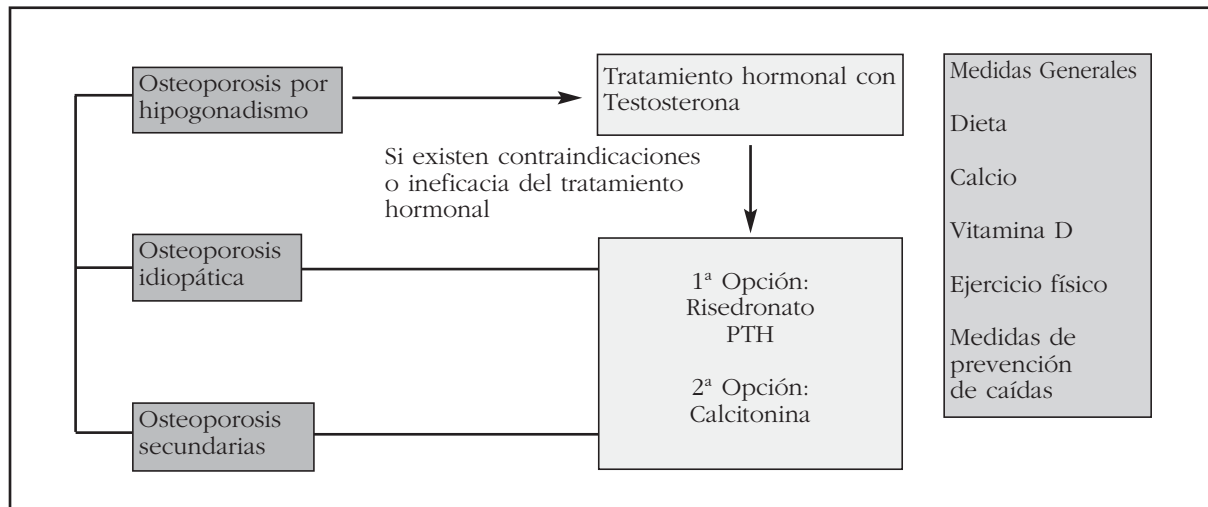
Tras un año de seguimiento, el grupo tratado con BF aumentó la DMO lumbar un 5,1% adicional mientras que los que no recibieron medicación perdieron un 3,7% ($P<0,002$). Los 6 sujetos que siguieron tratamiento con BF durante el segundo año (pero no durante el primero) aumentaron la DMO un 2,6%, aunque este aumento fue menor que el observado al finalizar el tratamiento con teriparatida. Los sujetos que iniciaron tratamiento con BF tras la finalización de la teriparatida consiguieron un aumento adicional de la DMO a los 2 años de seguimiento del 8,9%. Así, el incremento total durante los 4 años del estudio fue del 23,6% para los tratados durante 2 años con teriparatida y posteriormente 2 años con BF frente al 11,1% en los tratados 2 años con teriparatida seguidos de 1 año sin tratamiento y de otro año con BF. Los 3 sujetos que sólo recibieron teriparatida mostraron un aumento a los 4 años de un 5,5%. A pesar de las limitaciones del estudio (no aleatorizado ni controlado con placebo, bajo número de casos...), éste estudio sugiere que el uso inmediato de BF tras la retirada de teriparatida puede optimizar el aumento de la DMO lumbar y que este esquema terapéutico consigue un mayor incremento de la DMO que el tratamiento concomitante con teriparatida o PTH y BF.

En conclusión, la teriparatida produce un aumento de la DMO en la columna lumbar, en el fémur y corporal total en varones con OP idiopática y aumenta de forma dosis dependiente las concentraciones de los marcadores de formación y de resorción ósea. El seguimiento no controlado de pacientes que recibieron previamente teriparatida y tratados según la práctica clínica habitual, sugiere, en análisis *post-hoc*, la permanencia del efecto de teriparatida hasta 30 meses después de su retirada y una menor prevalencia de fracturas vertebrales –entre los que tenían fractura vertebral prevalente–, especialmente moderadas y severas. También estudios no controlados sugieren que es conveniente el uso inmediato de BF al finalizar el tratamiento con teriparatida con el fin de para mantener o aumentar la DMO.

La teriparatida es el único fármaco específicamente osteoformador aprobado en España para el tratamiento de la OP del varón.

Un protocolo posible sobre la intervención en el tratamiento de la OP del varón viene representado en la Figura 1⁴⁴.

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la osteoporosis del varón. Las causas secundarias de osteoporosis en el varón son más frecuentes, por lo que esta población requiere una investigación adecuada



Conclusiones del tratamiento de la OP en el varón

- Según las guías clínicas y los expertos el fármaco de elección en el tratamiento de la osteoporosis masculina es el risedronato. En casos de osteoporosis con alto riesgo de fracturas o si existe intolerancia o contraindicación al tratamiento con bifosfonatos estaría indicado el uso de teriparatida así como en los casos de alto riesgo de fractura.

- Por las mismas razones que en la mujer, es recomendable la administración de calcio y vitamina D a todos los pacientes.

- Cuando se detecte hipercalciuria se puede considerar el uso de una tiazida (Grado C).

- Los andrógenos sólo están justificados si existe hipogonadismo clínico. Aún en ese caso, probablemente deban asociarse aminobisfosfonatos o teriparatida si el riesgo de fractura es muy elevado a pesar de la sustitución androgénica.

Bibliografía

- Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995;98(2A):76S-88S.
- Díaz Curiel M, Turbi C, Rapado A, García JJ. Prevalencia de la osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas (REEMO)* 1997;6:129-133.
- Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly. A world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992;2:285-289.
- Johnell O, Gullberg B, Allaander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe. A study of national register sources. *MEDOS Study Group Osteoporosis Int* 1992;2:298-302.
- Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
- Anderson FH, Cooper C. Hip and vertebral fractures. Osteoporosis in men. The effects of Gender on Skeletal Health. Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999;29-45.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow L, Cooper C, Kanis JA, Silman AL and EVOS Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women. The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-18.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women. *Lancet* 1999;353:878-82.
- Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men. Diagnosis, pathophysiology and prevention. *Medicine* 1990;69:139-52.
- Rapado A, Yague M, Díaz Curiel M. Osteoporosis en el varón. *Med Clin* 1990;95:389-93.
- Peris P, Guañabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:936-41.
- Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson J, et al. 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.
- Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995;56:341-6.
- Ismail AA, TW O'Neill, C Cooper and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Risk factors for vertebral deformities in men: relationship to number of vertebral deformities. *J Bone Mineral Res* 2000;15:278-83.
- Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1993;38:15-6.
- Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr, et al. Long-term bone loss in men: Effects of genetic and environmental factors. *Ann Int Med* 1992;117:286-91.
- Need AG, Wishart JM, Scopacasa F, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE, et al. Effect of physical activity on femoral bone density in men. *Br Med J* 1995;310:1501-2.
- Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. *Bone* 11;1990:67-73.
- Seeman E. Bone size, mass and volumetric density. The importance of structure in Skeletal Health. Osteoporosis in men. The effects of Gender on Skeletal Health. Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999;87-109.
- Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral

- neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int* 1997;7:59-64.
22. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris A, Nordin BEC. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinology* 1995;42:141-6.
 23. Murphy S, Khaw K, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone and Mineral* 1993;20:133-40.
 24. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz Curiel M, Galvao-Telles A, Arver S, et al. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int* 1999;65:417-21.
 25. Nicolas V, Prevett A, Bettica P, Mohan S, Finkelman RD, Baylink DJ, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;78:1011-6.
 26. Johansson AG, Forslund A, Hambræus L, Blum WF, Ljunghall S. Growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. *J Bone Miner Res* 1994;9:915-21.
 27. Martinez Diaz-Guerra G, Hawkins F, Rapado A, Ruiz Diaz MA, Diaz Curiel M. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight. *Osteoporos Int* 2001;12:178-84.
 28. Royal College of Physicians. Treatment of osteoporosis in men. Clinical guidelines for prevention and treatment. London Royal College of Physicians 1999, pag 55-59.
 29. Tracz MJ, Sideras K, Bolaña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011-6.
 30. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
 31. Coth E, Csupor E, Mézáros S, Ferencz V, Németh L, McCloskey EV, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures. An open label study. *Bone* 2005;36:47-51.
 32. Olszynski WP, Davison KS, Ioannidis G, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int* 2006;17:217-24.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, Orwoll E, Rosen C, Ettinger M, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *Clin Drug Invest* 2004;24:333-41.
 36. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:1743-8.
 37. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorso A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26:427-31.
 38. 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.
 39. Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine* 2004;71:51-5.
 40. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, 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.
 41. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez Perez 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.
 42. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky P, 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.
 43. Kurland ES, Samantha SL, Heller L, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, et al. 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.
 44. Moro Alvarez MJ, Diaz Curiel M. Protocolo de intervención en el osteoporosis del varón. *Medicine* 2006, nº extraordinario 49-53.