

MEDICINA

DOYMA

www.doyma.es/medicine

9^a serie

NÚMERO EXTRAORDINARIO

Actividad
acreditada



CONSELL CATALÀ
DE LA FORMACIÓ
MÈDICA CONTINUADA



COMISIÓ DE
FORMACIÓ
CONTINUADA DEL SNS

3,1
CRÉDITOS

Osteoporosis

Actualizaciones Clínicas y Terapéuticas	Protocolos de Práctica Asistencial	Autoevaluación
<p>Fisiopatología de la osteoporosis</p> <p>Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica</p> <p>Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas</p> <p>El diagnóstico de la osteoporosis</p> <p>Diagnóstico diferencial de osteoporosis</p> <p>Tratamiento de la osteoporosis</p>	<p>Protocolo diagnóstico de osteoporosis</p> <p>Protocolo de aplicación de las escalas de riesgo para la osteoporosis</p> <p>Protocolo de intervención en la osteoporosis del varón</p> <p>Protocolo para la prevención de la osteoporosis</p> <p>Protocolo terapéutico de la osteoporosis</p> <p>Protocolo para la derivación de los pacientes con osteoporosis desde Atención Primaria a especializada</p>	

MEDICINE

9^a serie

Septiembre 2006

DOYMA

www.doyma.es/medicine

Ediciones Doyma, S.L., una compañía del grupo Elsevier
Travesera de Gracia, 17-21. 08021 Barcelona (España)
Tel.: 932 000 711. Fax.: 932 091 136
Infanta Mercedes, 90. 28020 Madrid (España)
Tel.: 914 021 212. Fax: 914 250 424
http://www.doyma.es/medicine
23 números al año

Tarifa de suscripción anual	IVA incluido
Profesionales	125,34 €
Instituciones	366,06 €

Suscripciones: Ediciones Doyma, S.L.
Tel.: 932 415 960. Fax.: 932 091 136. Barcelona.
E-mail: suscripciones@doyma.es
Atención al cliente: 902 888 740
MEDICINE se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

LOPD:

«De acuerdo con lo contemplado en la ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Ediciones Doyma, S.L. Usted tiene la posibilidad de ejercer derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a: Ediciones Doyma, S.L. Gestión de bases de datos. Travesera de Gracia, 17-21, 1.º. 08021 Barcelona»

Correspondencia científica:

Ediciones Doyma, S.L.
Infanta Mercedes, 90. 28020 Madrid.
Tel.: 914 021 212. Fax: 914 250 424.
E-mail: medicine@doyma.es

© Copyright de los textos originales españoles y de la iconografía original española de toda la obra 2006. Ediciones Doyma, S.L. Reservados todos los derechos.

© Copyright de la traducción española de los trabajos originales ingleses 2006 Ediciones Doyma, S.L. Reservados todos los derechos.

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma

Miembro de la asociación de Prensa Profesional **APP**

Miembro de la Federación Internacional **FIPP** de la Prensa Periódica

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR N.º 48

Correos: Calificación de 20/12/79
Franqueo concertado N.º 02/285

Depósito legal: B. 6.763-1975
ISSN: 0304-5412

Papel ecológico libre de cloro



Esta publicación se imprime en papel no ácido
This publication is printed in acid-free paper

NÚMERO EXTRAORDINARIO

OSTEOPOROSIS

MEDICINE

9^a
serie

Septiembre 2006

Director: M. Álvarez-Mon Soto

Redactor Jefe: E. Vera López

Secretario de redacción: J. C. Cano Ballesteros

Consejo editorial español

A. Albillos Martínez	J. L. López-Sendón Henstchel
L. Abreu García	J. R. Malagelada Benapres
C. Aguirre Errasti	F. Malpartida de Torres
P. Aljama García	L. Manzano Espinosa
J. I. Arenas Miravé	A. Marañón Cabello
V. Arroyo Pérez	V. Marco Martínez
R. Astorga Jiménez	C. Martínez Alonso
A. Bayés de Luna	J. Martínez López de Letona
A. Benages Martínez	J. M. Martínez Vázquez
J. Berenguer Lapuerta	J. Merino Sánchez
J. Bosch Genover	F. de Miguel de la Villa
E. Bouza Santiago	E. Montserrat Costa
M. Bruguera Cortada	J. A. Moreno Nogueira
F. Camacho Martínez	C. Moro Serrano
J. Carballido Rodríguez	J. Mulero Mendoza
R. Carmena Rodríguez	M. Noya García
A. Caro-Patón Gómez	J. Ortuño Mirete
J. M. Casas Fernández de Tejerina	H. Pardell Alenta
A. Castro Beiras	M. Pérez Miranda
A. Córdova Martínez	C. Perezagua Clamagirand
J. Cosín Aguilar	J. Prieto Valtueña
J. L. Díaz Pérez	A. Purroy Unanua
A. Domínguez-Gil Hurlé	J. M. Ribera Casado
S. Durán García	J. Rodés Teixidor
S. Erill Sáez	J. L. Rodicio Díaz
R. Esteban Mur	V. Rodríguez Valverde
J. Feroso García	M. Rodríguez Zapata
I. Ferreira Montero	C. Rozman Borstnar
J. Font Franco	R. M. Ruilope Urioste
M. Foz Sala	R. Sáinz de Samitier
F. J. García-Conde Bru	J. F. San Miguel Izquierdo
J. García Robles	J. M. Sánchez Tapias
B. Gil Extremera	Á. Sánchez Rodríguez
J. A. Girón González	J. M. Sancho Rof
J. Gómez-Reino Carnota	J. Soler Soler
M. González Barón	J. Solera Santos
J. R. González Juanatey	J. A. Solís Herruzo
M. A. González Lafuente	E. de Teresa Galván
J. González Macías	M. Valdés Chavarri
J. Guardia Massó	J. J. Vázquez Rodríguez
A. de la Hera Martínez	V. Vicente García
J. Hornedo	M. Vilardell Tarres
P. Jaén Olasola	M. Yebra Bango
E. Lissen Otero	J. J. Zarranz Imirizaldu

NÚMERO EXTRAORDINARIO

Coordinador de este número extraordinario

M. Sosa Henríquez

Colaboran en este número extraordinario

I. Cabezas Rodríguez

C. Carbonell Abella

M. Díaz Curiel

J. B. Díaz López

A. Díez Pérez

C. Gómez Alonso

M. J. Gómez de Tejada Romero

J. González Macías

D. Hernández Hernández

E. Jódar Gimeno

M. J. Moro Álvarez

J. M. Olmos Martínez

M. Rodríguez García

M. Sosa Henríquez

M. M. Suárez Cabrera

Consejo editorial en el Reino Unido

Honorary Vice-presidents

Sir Richard Bayliss MD FRCP;
John Horder CBE FRCP FRCGP;

Chairman

Prof. Alasdair M. Geddes
CBE FRCP FRCP (Ed) FRCPPath

Consejo Asesor Internacional

Priscilla Kincaid-Smith CBE
MD DSc FRACP (*Australia*)
J. Alan Gilbert MD FRCP
FRCP (c) (*Canadá*)

Members

John Benson MSc MRCP MRCGP;
Martin F. Muers DPhil FRCP;
James C. Petrie CBE FRCP PRCP(Ed)
FRCP(I) FFPM RCP;
Rodney Phillips MA MD FRCP FRACP;
Caroline O. S. Savage MD PhD FRCP;
Allister Vale MD FRCP FRCP(Ed)
FRCP(GI) FFOM FAACT;
H. Bernard Valman MD FRCP;
John A. H. Wass MA MD FRCP;
D. Gwyn Williams MD FRCP

Osteoporosis

Presentación

M. Sosa Henríquez I

ACTUALIZACIONES

Fisiopatología de la osteoporosis

J. González Macías y J.M. Olmos Martínez

1

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial en cuya génesis intervienen numerosos factores cuantitativos y cualitativos que afectan e intervienen en la remodelación ósea. No se sabe cuál es el grado de recambio óptimo, e incluso es posible que éste no pueda definirse, ya que tal vez sea diferente para las distintas funciones de la remodelación (homeostática y reparadora).

Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica

M. Sosa Henríquez y A. Díez Pérez

8

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas. El envejecimiento y la menopausia son la base de su etiopatogenia, y los factores de riesgo clínicos ayudan a su identificación.

Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas

M. Díaz Curiel y M. J. Moro Álvarez

15

El estudio epidemiológico de la osteoporosis es fundamental para su conocimiento. La compleja definición de la enfermedad dificulta estos estudios, que son escasos en nuestro país. Sí está claro que la incidencia y prevalencia tienen una tendencia a ir en aumento, debido a la mayor longevidad de la población y a los mayores esfuerzos para detectarla precozmente.

El diagnóstico de la osteoporosis

M. J. Gómez de Tejada Romero
y M. Sosa Henríquez

19

Desde hace muchos años se han ido desarrollando métodos para detectar la existencia de la osteoporosis antes de que apareciera la fractura; inicialmente fue la radiografía convencional, para dar paso a técnicas más específicas (densitometría, ultrasonografía, marcadores de remodelado óseo) de uso generalizado en la actualidad. Sin embargo, ninguna de ellas establece un diagnóstico de certeza, por lo que es necesario conocer sus ventajas e inconvenientes para su correcta interpretación.

Osteoporosis

ACTUALIZACIONES

Diagnóstico diferencial de osteoporosis

M.M. Suárez Cabrera y M. Sosa Henríquez

27

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. La mayoría de los casos corresponden a una osteoporosis primaria (posmenopáusica o tipo I, y senil o tipo II). Sin embargo, ante la sospecha de osteoporosis en un paciente el médico siempre debe considerar, previo a su diagnóstico definitivo, la posibilidad de encontrarse ante una osteoporosis secundaria, o ante la existencia de otra enfermedad ósea.

Tratamiento de la osteoporosis

M. Sosa Henríquez y D. Hernández Hernández

35

El objetivo prioritario en el tratamiento de la osteoporosis es evitar, o reducir, la aparición de fracturas osteoporóticas, ya sea por primera vez o refracturas. Por otra parte, también es necesario prestar atención al dolor y procurar aliviarlo cuando existe (como ocurre en la fase aguda de una fractura). Asimismo, deben indicarse medidas para tratar de evitar las caídas y adoptar unos estilos de vida saludables.

Osteoporosis

PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

AUTOEVALUACIÓN

Protocolo diagnóstico de osteoporosis

*M.ª. Gómez de Tejada Romero
y E. Jódar Gimeno*

41

Protocolo de aplicación de las escalas de riesgo para la osteoporosis

E. Jódar Gimeno y M.ª. Gómez de Tejada Romero

45

Protocolo de intervención en la osteoporosis del varón

M.ª. Moro Álvarez y M. Díaz Curiel

49

Protocolo para la prevención de la osteoporosis

*C. Gómez Alonso, M. Rodríguez García,
I. Cabezas Rodríguez
y J.B. Díaz López*

53

Protocolo terapéutico de la osteoporosis

*M. Sosa Henríquez
y D. Hernández Hernández*

57

Protocolo para la derivación de los pacientes con osteoporosis desde Atención Primaria a especializada

C. Carbonell Abella

61



Presentación

M. Sosa Henríquez

La osteoporosis ha sido definida como la epidemia silenciosa del siglo XXI. Su carácter asintomático junto con la elevada prevalencia y cada vez mayor incidencia la han hecho merecedora de tal definición. Pero lo que hace realmente peligrosa la enfermedad es que, en ese contexto, se va haciendo un hueso cuya fragilidad está siendo aumentada cada vez más, hasta que hace que la fractura tenga lugar ante cargas o esfuerzos mínimos. Efectivamente, la osteoporosis es una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas son inexistentes hasta que ocurre la fractura. El deterioro óseo se va produciendo insidiosamente, a lo largo de años (a veces más rápidamente), sin que el paciente sea consciente de ello. Ello ha determinado la dificultad para realizar estudios epidemiológicos fiables que determinasen el alcance de la enfermedad en ausencia de las fracturas. El desarrollo de la densitometría ósea como método preciso de medición de la densidad mineral ósea, y tras el establecimiento de los criterios densitométricos de osteoporosis por parte de la Organización Mundial de la Salud, ha ayudado a fijar datos sobre la prevalencia de la enfermedad; así, en nuestro país, se estimó en un 35-40% de las mujeres mayores de 50 años. Sin embargo, los datos más fiables proceden de los estudios epidemiológicos de fractura; para la fractura vertebral se considera que la prevalencia media por encima de los 50 años se sitúa, para ambos sexos, alrededor del 20%, y aproximadamente el 5% de las mujeres mayores de 65 años ha sufrido una fractura de cadera. Y la incidencia, tanto de la enfermedad como de la complicación, va en aumento debido a la mayor longevidad de nuestra población y al incremento de las osteoporosis secundarias a otras enfermedades y tratamientos. En este sentido es de destacar la incidencia cada vez mayor de la enfermedad en los hombres, cuando tradicionalmente ha sido considerada como típicamente femenina.

Es precisamente esto, la predisposición a las fracturas, lo que ha hecho que durante décadas se dediquen grandes esfuerzos para conocer la etiopatogenia de la enfermedad y aquellos factores de riesgo que facilitan su aparición, así como el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que puedan ser útiles para detectarla antes de que tenga lugar la fractura. En primer lugar, la noción de la enfermedad ha pasado de ser una alteración de la resistencia ósea basada en el concepto de cantidad a adquirir relevancia el de calidad. Cada vez cobra más importancia la estructura ósea (tanto micro como macroscópica), la fisiología (es decir, el remodelado óseo) y los microtraumatismos a los que se expone el hueso,

en contraposición a la masa ósea, factor primordial pero no único en la producción de un hueso frágil. Esta evolución de la concepción de la osteoporosis ha llevado a investigar en otros aspectos etiopatogénicos, lo cual ha supuesto nuevos descubrimientos. El reconocimiento de aquellos factores de riesgo para sufrir la enfermedad y establecer escalas de medición a partir de ellos tiene una importancia trascendental para reconocer a los pacientes, dada la ausencia de sintomatología. También las técnicas para el diagnóstico de la osteoporosis están desarrollándose para una mejor y más precisa evaluación de la enfermedad. Aunque la DXA, método que cuantifica la masa ósea, se mantiene como "patrón-oro" para el diagnóstico, se sabe que es necesario encontrar métodos que nos informen de la calidad del hueso, para de esta manera conocer con más certeza el estado de la resistencia ósea; la ultrasonografía cuantitativa (QUS) va afianzándose como método de predicción de la fractura osteoporótica y se estipula la posibilidad de considerarla como técnica de valoración indirecta de la calidad ósea en la práctica clínica; y la radiología convencional sigue siendo útil para la detección de las fracturas. Pero es importante conocer correctamente las técnicas y sus posibilidades, así como sus limitaciones, para no realizar diagnósticos clínicos erróneos.

Y, por supuesto, estos esfuerzos no se verían justificados si no se acompañasen de una intensa investigación en el campo terapéutico para encontrar fármacos que actúen sobre la etiopatogenia de la osteoporosis. A los fármacos ya consolidados en el mercado (alendronato, risedronato, raloxifeno y calcitonina), se le han añadido nuevos fármacos que se han comercializado en los últimos 3 años para el tratamiento de la osteoporosis, y que suponen importantes novedades por sus mecanismos de acción; si hasta entonces los fármacos empleados para la osteoporosis tenían una acción antirresortiva, los nuevos fármacos osteoformadores, como es teriparatide, ocupan el hueco terapéutico que era necesario llenar para los casos de bajo remodelado óseo. Más recientemente han sido aprobados otros dos fármacos: el ranelato de estroncio, que combina ambos mecanismos de acción, siendo estimulante de los osteoblastos (formación) e inhibidor de los osteoclastos (destrucción); y un nuevo bifosfonato, el ibandronato, que con su administración mensual mejora la adherencia y el cumplimiento del tratamiento, aspecto vital en esta patología cuya terapia debe realizarse a largo plazo y, en muchos casos, en pacientes polimedicados.

Todo este afán investigador se ha visto acompañado de un interés creciente por parte de los facultativos de distintas especialidades médicas (internistas, reumatólogos, traumatólogos, endocrinos, ginecólogos, rehabilitadores, etc.) por conocer y tratar la enfermedad en la práctica clínica, pues es una patología que abarca una presencia muy amplia en las ciencias médicas; pero no podemos olvidar que los médicos de Atención Primaria están implicados en ella de forma especial, como suele ocurrir con aquellas enfermedades que,

OSTEOPOROSIS

como pasa con la osteoporosis, son tan frecuentes en nuestra población. Ellos son los primeros que pueden detectarla, ya que están en continuo contacto con los pacientes y conocen bien su entorno.

De todo lo dicho, es obvio que surgiera la necesidad de elaborar la presente monografía sobre la osteoporosis. Difundir entre los profesionales de la Salud los conocimientos básicos para poder manejar esta enfermedad con soltura y

seguridad ha sido para mí siempre un objetivo; lo cual espero conseguir con la ayuda de quienes han colaborado en su realización, todos los cuales estamos dedicados con devoción al estudio de la osteoporosis. A todos ellos quiero agradecerles su valiosa aportación a esta monografía. Y no puedo olvidar dar las gracias a los Laboratorios Rovi, cuya iniciativa y apoyo han hecho posible que este proyecto sea una realidad.



Fisiopatología de la osteoporosis

J. González Macías y J. M. Olmos Martínez

Departamento de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

Remodelación ósea^{1,2}

Descripción

Remodelación ósea es el término con que nos referimos al incesante fenómeno de renovación a que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. En cada una de ellas el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos y otras células accesorias de significado oscuro) que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones constituye lo que llamamos “unidades de remodelación”.

Las principales funciones del fenómeno de remodelación ósea son sustituir el tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo, adaptarlo a las necesidades mecánicas de cada momento (disponiendo las láminas recién formadas en la forma más adecuada) y contribuir a las necesidades de la homeostasis mineral. Se ha señalado también la posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en la regulación del equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato. Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citocinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento de la médula ósea.

La actuación de las unidades de remodelación se inicia con la activación de un grupo de osteoclastos en un lugar determinado del esqueleto, que da paso a la resorción ósea. A continuación, y en el mismo lugar, se activan los osteoblastos, reponiendo el hueso destruido por los osteoclastos. La resorción se desarrolla durante unas tres semanas, y la formación durante tres o cuatro meses. Las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1,5 y 2 millones de unidades, no sólo en distintos lugares, sino en diferentes momentos funcionales. En el caso del hueso cortical, la actuación celular tiene lu-

PUNTOS CLAVE

Remodelación ósea (RO). Por medio de la remodelación ósea, el organismo sustituye el hueso envejecido o lesionado por tejido nuevo y al mismo tiempo contribuye al mantenimiento de la homeostasis mineral.

Fisiopatología de la osteoporosis. El factor cualitativo más importante es probablemente la alteración de la microarquitectura a que da lugar el aumento del recambio óseo.

Filogenética de la RO. Se ha dicho que el recambio del ser humano actual probablemente sea superior al que le corresponde filogenéticamente, pensando que el de los hombres primitivos, en razón de su elevadísima ingesta de calcio, fuera muy inferior al actual.

Regulación de la RO. En la regulación de la remodelación ósea intervienen factores locales y generales, y es un proceso básicamente complejo.

TABLA 1

Datos numéricos de la unidad de remodelación ósea

Vida de una unidad de remodelación: 6-9 meses
Velocidad de desplazamiento: 25 µm/día
Volumen destruido por cada unidad: 0,025 mm ³
Promedio de vida de los osteoclastos: 2 semanas
Promedio de vida de los osteoblastos formadores de hueso: 3 meses
Intervalo entre la actuación de dos unidades de remodelación en un mismo lugar: 2-5 años
Tasa de recambio del hueso trabecular: 25-28% anual
Tasa de recambio del hueso cortical: 3-4% anual
Tasa de recambio del esqueleto en su conjunto: 10% anual

gar en el seno del mismo. En el hueso trabecular, el fenómeno ocurre en la superficie en contacto con la médula ósea. En la tabla 1 se recogen diversos datos numéricos de la unidad de remodelación ósea y su actuación.

La actuación de las unidades de remodelación comienza con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, que proliferan, se diferencian y se fusionan, para formar las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Para que los osteoclastos desa-

rollen su efecto, las células que recubren el hueso (conocidas como “osteoblastos de revestimiento” o de reposo), deben retraerse y dejar huecos entre ellas. Tras establecer contacto con la matriz ósea, las células osteocásticas experimentan un proceso de “polarización” en virtud del cual la zona de su membrana por la que se realiza dicho contacto adopta una conformación “rugosa”. Circundando a esta zona rugosa se desarrolla un anillo que sella el espacio que queda entre la zona rugosa y la matriz ósea, aislándolo del microambiente óseo. Los osteoclastos segregan al espacio sellado entre la zona rugosa y la matriz, protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas, de las que la más representativa es la catepsina K). La acidificación produce un fenómeno de desmineralización, y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas.

Una vez finalizado el fenómeno de resorción, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de unos pocos fagocitos mononucleares que, además de limpiar la cavidad, tienen la función de formar la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo. Es la fase de inversión, a la que sigue la actuación de los osteoblastos. Se denomina “acoplamiento” esta “adecuación temporoespacial” entre la acción de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Las señales responsables del mismo no se conocen bien, pero se piensa que pueden consistir en factores de crecimiento que, enterrados en la matriz ósea al formarse la misma, son liberados desde ella cuando es destruida. El más conocido es el factor transformante β (TGF β). También podría tratarse no ya de sustancias enterradas en la matriz, sino de elementos constituyentes de la propia matriz.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, se diferencian, y finalmente depositan hueso nuevo, que queda organizado en forma de láminas. El hueso recién depositado inicialmente no está mineralizado (hueso osteoide), pero aproximadamente una semana después de formada la matriz ósea, precipita en ella hidroxapatita, dando lugar al proceso de mineralización. Las láminas se van mineralizando de la profundidad a la superficie, en el mismo orden que fueron depositadas. La mineralización alcanza el 60% de su máximo a las pocas semanas, y después continúa lentamente, durante otros 2-3 años, dando lugar a la denominada mineralización secundaria.

Se considera que aproximadamente la mitad de los osteoblastos formadores de hueso mueren por apoptosis. La otra mitad, o bien se transforma en osteoblastos de superficie, recubriendo el hueso recién formado (“osteoblastos de revestimiento” o de reposo), o bien, a medida que forman hueso, quedan enterrados en él, transformándose en osteocitos. Éstos se mantienen en contacto entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas alojada en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo. Esta red parece guardar relación con la capacidad de los osteocitos para enviar a la superficie del hueso señales producidas cuando detectan cambios en las características mecánicas del tejido circundante. Dichas señales pueden determinar que se ponga en marcha un ciclo de renovación. Se ha propuesto que,

cuando los osteocitos sufren apoptosis, transmiten a través del sistema canalicular señales de reclutamiento y activación osteocástica.

Tanto los osteoclastos como los osteoblastos se originan en la médula ósea. Los precursores de los osteoclastos son de estirpe hematopoyética, mientras que los de los osteoblastos pertenecen al mesénquima (estroma) de la médula.

Regulación de la remodelación ósea¹⁻⁸

Todos los fenómenos anteriores deben estar regulados. La “activación” de los osteoclastos y el “acoplamiento” de los osteoblastos a los osteoclastos son los puntos clave. La activación marca, entre otras cosas, la velocidad del recambio. Ambos, activación y acoplamiento, están integrados por toda una serie de fenómenos parciales como el reclutamiento del tipo de célula de que se trate, su proliferación, su diferenciación y su activación. Cada uno de estos aspectos parciales está regulado independientemente, e incluso, en ocasiones, de forma contrapuesta. En condiciones normales, el ciclo vital de las células de remodelación finaliza por apoptosis. La apoptosis también está sometida a regulación.

La remodelación ósea tiene unos objetivos locales (renovación del hueso deteriorado, adaptación a las necesidades mecánicas) y otros generales (metabólicos). No es de extrañar, por tanto, que en su regulación intervengan mecanismos locales y generales. Los locales son fundamentalmente de dos tipos: mecánicos y humorales (citocinas y factores de crecimiento). Los generales también son de dos tipos: humorales (hormonas) y neurológicos. Los cuatro tipos de factores no actúan de forma independiente, sino conectados entre sí. Por otra parte, se considera que el efecto de todos ellos confluye en una “vía final común”, que actuaría sobre las células efectoras (osteoclastos y osteoblastos), poniendo en marcha mecanismos de señalización intracelular (tabla 2).

Los factores mecánicos deben guardar relación con la existencia de un “mecanostato”, o sistema capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. Su sustrato morfológico o bioquímico no es bien conocido⁹; seguramente está implicado el complejo formado por moléculas de la matriz ósea, la unión de la matriz a las células y de unas células a otras, el citoesqueleto citoplasmático y la matriz nuclear (la denominada “matriz histiocelular”). El osteocito es el principal candidato a actuar como sensor del sistema. En respuesta a los estímulos, enviaría órdenes a los osteoblastos de revestimiento, que se retraerían para dejar libre la superficie ósea y atraerían a los precursores de los osteoclastos.

Antes de continuar con los factores humorales, nos detendremos un momento en la intervención del sistema nervioso. Se considera hoy que el sistema nervioso central ejerce una función inhibitoria del desarrollo de masa ósea, que lleva a cabo a través del sistema nervioso simpático (de hecho, el bloqueo de éste con bloqueadores beta da lugar a un aumento de masa ósea). Los factores que estimulan al siste-

TABLA 2

Mecanismos de regulación de la remodelación**Factores locales**

Mecánicos ("mecanostato")

Factores humorales locales

Factores favorecedores de la disminución de masa ósea: IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PG...

Factores favorecedores del aumento de masa ósea: TGFβ, INFγ, BMP, FGF, IGF...

Factores generales

Humorales (hormonas)

Hormonas calciotropas: PTH, 1,25(OH)₂D, calcitonina

Otras: hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), GH, hormona tiroidea, corticoides, leptina

Sistema nervioso (central y simpático)

Vía final común

Sistema RANKL/OPG

¿Factores estimuladores de la vía ITAM?

Receptores, vías de señalización y factores de transcripción

Osteoclastos: RANK, TRAFs, JNK, Erk, p38, PIK/Akt, ITAM, NFAT...

Osteoblastos: Cbfa-1/Runx2, Osx, PPARγ/lipooxigenasa 15, Wnt (LPR-5, *Frizzled*)

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; M-CSF: factor estimulador de las colonias de macrófagos; PG: prostaglandina; TGFβ: factor transformante β; INFγ: interferón gamma; BMP: proteínas morfogenéticas del hueso; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; PTH: parathormona; GH: hormona de crecimiento.

ma nervioso para que desarrolle esta función no están bien establecidos. El mejor conocido es la leptina¹⁰, hormona secretada por los adipocitos que facilita la acción inhibitoria del sistema nervioso central. Paradójicamente, la hormona tiene el efecto opuesto cuando actúa periféricamente, como veremos.

Los factores implicados en la regulación de la remodelación mejor conocidos son los humorales (generales u hormonas, y locales o citocinas y factores de crecimiento). Dentro de las hormonas suelen distinguirse las denominadas "hormonas calciotropas" (parathormona [PTH], calcitriol –o 1,25(OH)₂D– y calcitonina) y otras que podemos calificar –desde el punto de vista del metabolismo mineral– de "inespecíficas", entre las que se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.

La PTH estimula a los osteoclastos, aunque no parece que lo haga actuando sobre ellos de forma directa, sino a través de los osteoblastos. Los osteoclastos, al ser estimulados, ponen en marcha el ciclo de renovación ósea, lo que en virtud del fenómeno de acoplamiento acaba haciendo intervenir a los osteoblastos. En definitiva, la PTH aumenta el recambio óseo.

El calcitriol tiene un comportamiento un tanto similar al de la PTH, estimulando la resorción ósea, pero el resultado in vivo es el opuesto, porque inhibe la secreción de la PTH. Además, facilita la mineralización ósea.

Se sabe que la calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos, pero se desconoce la trascendencia de su actuación, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Respecto a las hormonas sexuales, se han estudiado mucho más las femeninas que las masculinas. La ausencia de estrógenos da lugar a un aumento de los osteoclastos –y se

cundariamente de los osteoblastos– con un incremento del recambio óseo. Se discute la mayor o menor trascendencia de su actuación directa –a través de los receptores de las células óseas para los estrógenos– y de la indirecta, a través de algunos de los factores locales que comentaremos enseguida (interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral alfa [TNFα], IL-6, prostaglandina [PG]).

La leptina, de la que ya hemos indicado que sobre el sistema nervioso central determina un efecto inhibitorio sobre el desarrollo de la masa ósea, cuando actúa directamente sobre las células periféricas da lugar al efecto contrario. Se ha supuesto que su principal función es esta segunda (periférica), y que la primera debe interpretarse como un mecanismo de seguridad para evitar una pérdida de masa ósea excesiva en situaciones de desnutrición grave (al disminuir el tejido adiposo, desciende la leptina, y desaparece el efecto inhibitorio que desarrolla sobre el sistema nervioso, previniendo la pérdida de masa ósea que de otra forma ocurriría)¹⁰.

Los factores locales reguladores de la remodelación ósea son muy numerosos y constituyen un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros. En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado citocinas y factores estimuladores de colonias. La lista incluye distintas interleucinas (IL-1, IL-6...), el TNF, el factor estimulador de las colonias de monocito-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF), así como la PGE₂ y los leucotrienos. El interferón gamma (INFγ) inhibe la osteoclastogénesis.

Entre los factores estimuladores de los osteoblastos cuentan el TGFβ, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I y II). Los factores que estimulan a los osteoblastos pueden inhibir a los osteoclastos; por ejemplo, el TGFβ parece inducir en los osteoclastos un fenómeno apoptótico, responsable de su desaparición en el foco de resorción, para dar paso a la fase formativa. Por otra parte, el TGFβ inhibe la apoptosis osteoblástica.

En la regulación del fenómeno de remodelación es de gran importancia el sistema RANK-RANKL-OPG¹¹⁻¹³. El RANK (*Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B [NFκB]*) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK, de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Como consecuencia de dicha unión, aumenta la proliferación y actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico, miembro también de la familia TNFR, carente de dominio transmembrana, que, por ello, es secretado al exterior. Su ligando es el propio RANKL, de manera que puede decirse que se interpone entre él y el RANK, con lo que, por tanto, impide su puesta en contacto (se comporta como un receptor "señuelo" o "trampa"). Es decir, el osteoblasto produce tanto el activador de los osteoclastos como una sustancia que neutraliza dicho activador. En general, los mismos factores que estimulan uno, inhiben el otro. En definitiva, lo

que determina la cantidad de hueso a resorber es la relación RANKL/OPG. Las células T expresan RANKL, del que pueden segregar una forma soluble.

El sistema RANK-RANKL-OPG se considera en gran medida la “vía final común” de numerosos factores resorptivos. La PTH, el 1,25(OH)₂D, las hormonas tiroideas, la IL-1, el TNF α , la IL-6, la PGE₂, la IL-11, etc., aumentan la relación RANKL/OPG; los estrógenos desarrollan el efecto contrario.

El RANK activa diversas vías de señalización intracelular (NF κ B –que da nombre al sistema–, JNK, Erk, p38, PI3K/Akt, NFAT). El paso clave inicial en la actuación del RANK es la unión de los TRAF (factores citoplasmáticos asociados al TNFR) a lugares específicos de su dominio intracelular. El 6 es el mejor conocido, y actúa como un adaptador para la unión de diversas proteínas de señalización.

El osteoblasto produce, además del RANKL, otra sustancia necesaria para la osteoclastogénesis, el M-CSF, que se une al receptor c-fms presente en los precursores de los osteoclastos. La presencia simultánea de RANKL y M-CSF se ha venido considerando suficiente para inducir la formación de osteoclastos, pero hoy se sabe que no es así. Deben activarse también inmunorreceptores vinculados a moléculas adaptadoras que contengan en su cola citoplasmática el motivo ITAM¹⁴. Los receptores son el TREM2 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*) y el OSCAR (*osteoclast-specific activating receptor*), y las moléculas adaptadoras a que están vinculados son la DAP12 (*DNAX activating protein*) y la FcR γ (*Fc receptor common gamma chain*). Los ligandos del TREM2 probablemente se encuentran en los propios osteoclastos activados, y los del OSCAR en los osteoblastos, aunque permanecen muchos aspectos por esclarecer en este campo. La coestimulación de la señalización ITAM y del RANK es indispensable para la inducción y activación del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) c1, el factor de transcripción principal en la osteoclastogénesis.

En la diferenciación y función de los osteoblastos intervienen diversos factores¹⁵, de los que merecen señalarse en primer término el Cbfa-1, o Runx-2, y el osterix (Ox), que actúa distalmente a aquél. Ambos son necesarios para la diferenciación de los osteoblastos. El Cbfa-1, además, influye sobre el binomio RANKL/OPG. El receptor PPAR γ , al contrario de lo que hace el factor Cbfa-1, desvía precursores de los osteoblastos hacia adipocitos. La producción de ligandos de este receptor es estimulada por la lipoxigenasa¹⁵, codificada por el gen alox¹⁵, cuya inhibición disminuye la pérdida de masa ósea determinada por la ovariectomía¹⁶. Recientemente se ha reconocido el papel de la proteína 5 relacionada con el receptor LDL (LRP-5), de cuyo gen se han descrito alteraciones en el sentido de ganancia de función, con aumento de masa ósea, y de pérdida, con osteoporosis (síndrome osteoporosis-seudoglioma). La LRP-5 interacciona con el receptor *frizzled* para permitir la unión a ambos de un ligando compartido, las proteínas Wnt, y activar la vía de señalización de este nombre. En la actuación de esta vía de señalización está implicada la beta catenina en interacción con la BMP 2. La esclerostatina, una sustancia producida por los osteocitos, parece inhibir la diferenciación de las células

TABLA 3
Componentes de la calidad ósea

Aspectos estructurales

Aspectos macroestructurales: tamaño, momento de inercia, pandeo ...

Aspectos microestructurales: microarquitectura (conexión trabecular, concentradores de tensión...)

Calidad del tejido óseo

Mineralización

Microdaño

Colágeno

Viabilidad de los osteocitos

Cristalinidad

madre hacia osteoblastos inhibiendo el sistema BMP/Wnt¹⁷.

Calidad ósea^{18,19}

Entendemos por calidad ósea el conjunto de factores determinantes de fragilidad ósea diferentes de la masa ósea. Más específicamente, podría decirse que calidad ósea es el conjunto de factores causantes de fragilidad ósea que no quedan recogidos en la determinación densitométrica. Son muy numerosos y heterogéneos. Suelen sistematizarse agrupándolos en dos grandes apartados. El primero engloba las características estructurales del hueso, tanto a escala macroscópica (“macroarquitectura”) como microscópica (“microarquitectura”). El segundo reúne las características del tejido óseo en sí mismo (calidad del tejido óseo) (tabla 3).

Estructura

Aspectos macroestructurales

Huesos cortos (vértebras). En las vértebras la resistencia depende del tamaño, ya que, a igualdad de densidad, una vértebra mayor es capaz de soportar cargas mayores.

Huesos largos. 1. La distancia de la cortical del hueso al eje del mismo (“momento de inercia”) determina la resistencia a la flexión (a igualdad de masa ósea, cuanto más alejada radialmente del eje del hueso se encuentre la cortical, mayor carga resistirá). El momento de inercia de los huesos tubulares se modifica continuamente a lo largo de la vida en razón de que continuamente se está desarrollando un proceso de formación subperióstica y resorción endóstica (fenómeno conocido como “modelación ósea”).

2. La relación grosor de la pared/radio del hueso también determina la resistencia ósea. Si la relación es pequeña, el hueso tiende a deformarse por compresión (“pandeo” o “abolladura”; *buckling* en terminología anglosajona).

3. En el caso del fémur, la angulación de su cuello con el eje del hueso influye en su capacidad para soportar cargas (mayores cuanto más obtuso sea el ángulo).

Microarquitectura

El concepto de microarquitectura describe en el hueso trabecular el entramado de trabéculas y en el cortical su porosidad.

El entramado trabecular se debilita por diversas razones:

1. *Disminución del grosor y el tamaño de las trabéculas.* El patrón trabecular en un hueso joven normal es del tipo denominado “en panal”, en el que las trabéculas pueden describirse como “paredes”; en los ancianos y las personas osteoporóticas corresponde a un patrón “en enrejado”, en el que las trabéculas recuerdan bastones interconectados.

2. *Desconexión trabecular.* La conexión entre las trabéculas permite un reparto uniforme de la carga mecánica, lo que aumenta la resistencia del hueso. En el caso concreto de las trabéculas verticales, su unión por otras horizontales supone un aumento de su resistencia que viene definido por el principio de Euler (cuanto más larga es una columna, menor es su resistencia), ya que las trabéculas horizontales actúan funcionalmente como si rompieran una columna larga en varias pequeñas.

3. *Presencia de unidades de remodelación en la superficie trabecular.* Supone la aparición en ellas de una cavidad que se comporta como un “concentrador de tensión” (*stress riser*).

El aumento de porosidad en el hueso cortical traduce la existencia de sistemas de Havers, cuyo canal central es más ancho de lo normal y cuyo número, además, está aumentado.

Calidad del tejido óseo

Mineralización

El aumento de la mineralización de cada osteona hace el hueso más rígido, y por ello también más frágil, ya que no es capaz de absorber la energía de la carga deformándose. Inversamente, la falta de mineral, cuando es intensa (como la que tiene lugar cuando se acumula el osteoide) da lugar a una deformabilidad que se traduce en deformaciones (como en la osteomalacia).

Microdaño (“microdamage”)

El microdaño consiste fundamentalmente en microfisuras (*microcracks*) desarrolladas en el hueso cortical o en el trabecular, como consecuencia de sobrecargas repetidas. Su contribución al deterioro de la resistencia ósea es poco conocida. Se considera que una de las funciones de la remodelación ósea es precisamente renovar el hueso en que asientan estas microlesiones.

Fibras de colágeno

El colágeno consiste en fibras formadas por una triple hélice de cadenas, entre las que se forman puentes. Estos puentes son responsables de su resistencia tensil, y se establecen a medida que el hueso madura. Son fundamentalmente de dos tipos, piridinolínicos y pirrólicos. La resistencia del hueso guarda más relación con los segundos (de forma que la rela-

ción [puentes piridinolínicos]/[puentes pirrólicos] es un predictor de resistencia, que aumenta con el cociente).

Osteocitos

Los osteocitos funcionan como mecanosensores que detectan cambios en las condiciones mecánicas de su alrededor, comunicándolas a la superficie. Se supone por ello que desarrollan un papel muy importante en la renovación del hueso, por lo que su viabilidad puede tener claras consecuencias sobre la resistencia del hueso.

Cristalinidad

Tanto el aumento como la disminución del tamaño del cristal de hidroxiapatita se asocian con alteraciones de la resistencia mecánica. La situación óptima es aquella en la que hay una amplia distribución de tamaños de los cristales. La cristalinidad está regulada por las proteínas no colágenas.

Alteraciones de la remodelación ósea

Hay dos grandes tipos de modificaciones del funcionamiento de la unidad de remodelación que pueden dar lugar a un aumento de la fragilidad ósea: modificaciones en el balance óseo y modificaciones en el recambio óseo.

Alteraciones del balance óseo

Por balance óseo entendemos la diferencia entre la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos y la formada por los osteoblastos en cada unidad de remodelación. Cuando en las unidades de remodelación se forma menos hueso del que se destruye (balance negativo), la masa ósea disminuye. En condiciones normales, la masa ósea se mantiene hasta los 35-40 años, momento a partir del cual se instaura un balance negativo, estimado en un 3% por unidad de remodelación. Tal negatividad puede deberse a la pérdida de la capacidad de replicación celular que acompaña al envejecimiento en relación con el acortamiento telomérico, aunque la trascendencia de este fenómeno en los osteoblastos no puede asegurarse. También podría influir en ello el descenso del IGF I que tiene lugar con la edad. Por otra parte, parece haberse comprobado que la OPG producida en la médula ósea disminuye con la edad, lo que facilitaría el predominio de la actividad osteoclástica.

Este balance negativo es el factor determinante de la pérdida de masa ósea que se produce con la edad, y que facilita el desarrollo de osteoporosis.

Modificaciones del recambio óseo

Aumento

El aumento del recambio óseo puede producirse a expensas de un incremento en el número de unidades de remodela-

ción o en su actividad, aunque desempeña un mayor papel lo primero. A la situación resultante se la califica como “de alto recambio” o “de alto *turnover*”. En relación con el aumento en el número de unidades de remodelación debe mencionarse el concepto de “frecuencia de activación”, que, en contra de lo que se podría pensar, no se define como el número de unidades que se activan en un determinado período de tiempo, sino como la probabilidad de que en un determinado lugar de la superficie trabecular se active una unidad de remodelación en un año (se expresa en n.º/año).

Cuando las unidades de remodelación están en situación de balance negativo, un aumento en su número determina una intensificación de las pérdidas óseas. Esto es lo que ocurre con la menopausia y el envejecimiento. Tanto los hombres como las mujeres pueden sufrir ocasionalmente una intensificación en las pérdidas óseas si se dan incrementos esporádicos del recambio (hipertiroidismo) o fenómenos de acentuación del balance negativo (corticoides).

Además de acelerar la pérdida de hueso, el aumento del recambio tiene otras repercusiones desfavorables para el mismo:

1. Puede llegar a determinar la perforación de la trabécula y en definitiva su desaparición, lo que lleva a una disminución de la densidad del entramado trabecular y a una pérdida de puntos de contacto entre las trabéculas (“desconexión trabecular”).

2. En el hueso cortical, el aumento del número de unidades de remodelación y el balance negativo de las mismas se traduce en un incremento de la porosidad.

3. En las unidades próximas al endostio los osteoclastos pueden atravesar el sistema de Havers y alcanzar la médula ósea; la acumulación de múltiples perforaciones puede dar lugar a lo que se denomina “trabeculación” del endostio, cuya consecuencia es un adelgazamiento de la cortical.

4. Además, el aumento del recambio supone un incremento del número de espacios carentes de hueso por estar en renovación (el denominado “espacio óseo en remodelación”), lo que conlleva la aparición de numerosos puntos que se comportan como concentradores de tensión y aumentan la fragilidad ósea.

Una última consecuencia del aumento del recambio óseo es que el hueso comienza un nuevo ciclo de renovación antes de haber completado su mineralización. Ello significa que, en conjunto, el esqueleto está menos mineralizado de lo que debería, lo que contribuye a hacerle menos resistente.

Todo lo anterior significa que el aumento del recambio deteriora la microarquitectura ósea.

Disminución

La disminución del recambio por debajo de la normalidad puede, al menos teóricamente, traducirse en un aumento de fragilidad. A continuación se describen diversas alteraciones a que da lugar la excesiva disminución del recambio.

1. *Mineralización*. Si disminuye el recambio óseo, el hueso dispone de más tiempo para desarrollar la mineralización secundaria, de manera que se “hipermineraliza”. Ello debería aumentar la fragilidad del hueso.

2. *Microdaño*. Los microfisuras son corregidas (eliminadas) por renovación ósea. Por ello, en situaciones de bajo re-

cambio se acumulan, con el riesgo de fractura que ello puede comportar.

3. *Fibras de colágeno*. La concentración relativa de los puentes que prestan resistencia al colágeno está influida por el recambio, ya que con él varía su grado de hidroxilación. Una disminución del recambio conduce a hiperhidroxilación, lo que debería debilitar el hueso.

4. *Osteocitos*. La vitalidad del hueso depende de unos osteocitos normofuncionantes. Cuando los osteocitos mueren, el tejido debe ser renovado. Si no lo es, porque el recambio está enlentecido, la vitalidad del hueso se resiente, y ello debe traducirse en una disminución de la resistencia.

5. *Cristalinidad*. Con la disminución del recambio se producen otros dos fenómenos que debilitan el hueso: por una parte, aumenta el tamaño de los cristales, por otra, el rango de tamaños de los mismos se estrecha.

En definitiva, la disminución del recambio conduce a modificaciones que hacen el hueso más frágil. Sin embargo, es preciso señalar que no se ha demostrado que las disminuciones del recambio que se producen de forma natural (hipoparatiroidismo, por ejemplo) aumenten realmente la fragilidad del hueso. Sólo en situaciones artificiales (radiación ósea) se ha comprobado la misma. En conclusión, no se conoce la auténtica trascendencia de la disminución de la remodelación en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. En: Favus MJ, editor. Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 46-57.
2. Dempster SW. New concepts in bone remodeling. En: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of bone and cartilage metabolism. San Diego: Academic Press; 1999. p. 261-73.
3. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med. 1995;335:305-11.
4. Tanaka Y, Morimoto I, Nakano Y, Okada Y, Hirota S, Nomura S, et al. Osteoblasts are regulated by the cellular adhesion through ICAM-1 and VCAM-1. J Bone Miner Res. 1995;10:1462-9.
5. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999;45:1353-8.
6. ● Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000; 21:115-37.
7. ●● Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature. 2003;423:340-55.
8. ●● Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32:15-24.
9. ● Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. J Cell Biochem. 2003;88:104-12.
10. Khosla S. Leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? Endocrinology. 2002;143:4161-4.
11. ● Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114 hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2355-63.
12. ● Aubin JE, Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000;11:905-13.
13. ●● Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;423:337-42.

14. ●● Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med.* 2005;83:170-9.
15. ●● Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-25.
16. Klein RF, Allard J, Avnur Z, Nikolcheva T, Rotstein D, Carlos AS, et al. Regulation of bone mass in mice by the lipoygenase gene Alox15. *Science.* 2004;303:229-32.
17. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003;22:6267-76.
18. ● Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1049-56.
19. ●● Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:897-911.



Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica

M. Sosa Henríquez^a y A. Díez Pérez^b

^aUniversidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Grupo de Investigación en Osteoporosis. Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria.

^bUniversidad Autónoma de Barcelona. Instituto Municipal de Investigación Musculoesquelética (IMIM). Hospital del Mar. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Osteoporosis.

PUNTOS CLAVE

Concepto. La definición de osteoporosis está basada en el concepto de densidad mineral ósea.

Etiopatogenia. La osteoporosis resulta de una alteración del remodelado óseo con predominio de la resorción, la mayoría de los casos ligada a la deficiencia de estrógenos y al envejecimiento.

Clínica. Es una enfermedad asintomática en ausencia de fractura, la cual se considera una complicación. Desde el punto de vista clínico, y en ausencia de sintomatología, la detección de factores de riesgo de baja masa ósea y fractura, mediante una buena exploración clínica y minuciosa anamnesis, es imprescindible para valorar la enfermedad.

Complicaciones. De las fracturas osteoporóticas, la vertebral es la más frecuente y la más difícil de detectar clínicamente.

Concepto

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el hombre. Inicialmente fue definida por Fulton Allbright como “demasiado poco hueso”. Hoy en día, la definición aceptada por consenso es “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas”^{1,2}. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea³. Todo ello produce un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorece la fragilidad esquelética, lo cual conlleva un incremento del riesgo de fracturas. Precisamente las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis⁴. Se consideran como típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebra y muñeca⁵, aunque la mayor parte de los huesos son susceptibles de fracturarse.

La inevitable relación entre densidad mineral ósea y la definición de osteoporosis

Los cambios antes expuestos pueden ser evaluados indirectamente desde el punto de vista cuantitativo, mediante medidas no invasivas de densidad mineral ósea (DMO). No disponemos en la actualidad de un único método que mida la calidad ósea y los existentes se emplean solamente en estudios de investigación. La DMO explica entre el 75% y el 85% de la variación de la resistencia final del tejido óseo y se correlaciona estrechamente con capacidad de carga del esqueleto determinada por estudios *in vitro*. Así, en la práctica, la enfermedad se define por determinados valores de DMO y no por la presencia de fracturas, que en realidad constituyen una complicación clínica. Esta definición establece una fuerte asociación entre DMO y riesgo de fractura, aunque otros factores, independientes de la masa ósea, tienen gran importancia. Estudios prospectivos muestran que la disminución de una desviación estándar (DE) de DMO (frente a la media de una población ajustada para edad y sexo) incrementa el riesgo de fractura entre un 50% y un 160% (riesgo relativo: 1,5-2,6) dependiendo de la zona de medida y la fractura evaluada⁶. No obstante, los valores de DMO no son el único determinante del riesgo de fractura. Para cualquier valor de masa ósea, el riesgo de fractura es

mayor en personas ancianas, por razones no totalmente conocidas, aunque entre ellas se encuentre una mayor tendencia a las caídas y una pérdida de habilidad para disminuir la fuerza de los impactos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una definición operativa basada en la determinación de la DMO en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca. Así, se establece como *normal* valores de DMO superiores a -1 (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (*T-score* > de -1); *osteopenia* valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score* entre -1 y -2,5); *osteoporosis* valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5) y *osteoporosis establecida* cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas⁷.

Es importante considerar que los criterios de la OMS deben utilizarse preferentemente para conocer la epidemiología de la osteoporosis. Es un error aplicar los mismos aisladamente para indicar medidas preventivas y terapéuticas. Además, esta clasificación incluye el término osteopenia, que además de no tener un sustrato clínico, puede generar temor y confusión entre los pacientes al considerarla como un estado previo a la osteoporosis y a sufrir fracturas⁸.

Factores de riesgo

Estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para osteoporosis⁹⁻¹² (tabla 1). Con el objeto de evitar confusiones, deben separarse los factores de riesgo relacionados con la DMO, y que podríamos considerar propiamente como factores de riesgo para la DMO baja (que hacemos sinónimo de osteoporosis), de los factores de riesgo asociados a las fracturas¹³. Estos últimos pueden ser más útiles para identificar pacientes que se beneficiarán de intervenciones terapéuticas. Un informe reciente de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) considera que un conjunto de 5 factores de riesgo para fractura son especialmente útiles para su aplicación en el escenario clínico. Éstos son: la DMO, la historia previa de fracturas, la historia familiar de fracturas, la delgadez y el hábito tabáquico activo¹⁴. De estos factores, la historia personal de fractura es el más objetivable y de mayor importancia clínica. Existen, además, factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea o la tendencia a las caídas. Algunos seguramente lo hacen modificando la "calidad ósea", como el antecedente personal o familiar de fractura o el grado de recambio óseo; el cuello femoral largo aumenta el riesgo de fractura de cadera; la delgadez supone una disminución de las partes blandas que amortiguan el golpe.

Posiblemente sea más práctico clasificar los factores de riesgo en modificables y no modificables, independientemente de que sean factores asociados a la osteoporosis o a la fractura, para de esta manera incidir en los modificables con medidas preventivas o terapéuticas (ver los capítulos de prevención y tratamiento en esta misma monografía).

TABLA 1

Algunos factores de riesgo para la masa ósea baja

No modificables	Modificables
Edad	Actividad física escasa: sedentarismo
Sexo (mujer)	Escasa ingestión de calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaco
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
Enfermedades:	Abuso de café
Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Delgadez (IMC < 19 kg/m ²)
Reumatológicas: artritis reumatoide	Corticoides
Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Digestivas: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina

IMC: índice de masa corporal.

Etiopatogenia

La osteoporosis es el resultado de una alteración en el remodelado óseo que es siempre debida a un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea, con predominio de esta última, que conduce tanto a la pérdida de masa ósea como al desarrollo de las alteraciones microestructurales que hemos denominado calidad ósea^{3,15}. La fisiopatología del remodelado óseo ha sido estudiada con detalle en otro capítulo de esta monografía.

La mayoría de los pacientes osteoporóticos no padecen otras enfermedades responsables de su trastorno y su pérdida ósea se encuentra ligada a dos factores: la menopausia y el envejecimiento. La deficiencia de estrógenos se considera el mecanismo central de la osteoporosis posmenopáusica. En la mujer, la fase de pérdida ósea acelerada se inicia en la menopausia, se relaciona estrechamente con el cese de la función ovárica y se puede prevenir con tratamiento sustitutivo estrogénico. El mecanismo por el que la deficiencia de estrógenos origina pérdida ósea no se conoce en su totalidad. Las células óseas presentan receptores de estrógenos¹⁶, y la deficiencia estrogénica origina un desequilibrio del remodelado óseo con predominio neto de la resorción. Estos efectos directos sobre el hueso se explican a través de cambios en determinadas citocinas y factores de crecimiento en el microambiente óseo. Así, la deficiencia de estrógenos se considera responsable de la fase transitoria de pérdida ósea acelerada característica de la posmenopausia reciente. En este período, de 8-10 años de duración, una mujer puede llegar a perder entre el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de su masa ósea cortical.

La pérdida ósea relacionada con el envejecimiento comienza en torno a la cuarta o quinta década y se prolonga durante el resto de vida. En esta fase las pérdidas se estiman en un 20-30% de hueso cortical y trabecular y son de similar magnitud en mujeres y varones^{15,16}. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados

a la pérdida ósea propia del envejecimiento. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de parathormona (PTH). Este conjunto de datos han hecho surgir un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central¹⁷.

En relación con la osteoporosis del varón, el hipogonadismo se considera un importante factor de riesgo para osteoporosis, si bien no el único^{16,18}. Varios estudios publicados sobre trastornos genéticos raros, que cursan con resistencia a estrógenos, han puesto de manifiesto la importancia de estas hormonas en el metabolismo óseo del varón. Estos hallazgos se corresponden con análisis poblacionales recientes que muestran, de forma consistente, que la pérdida ósea en varones relacionada con la edad se relaciona más estrechamente con la disminución de los niveles de estrógenos que de andrógenos.

Clínica

La osteoporosis, como tal enfermedad, es asintomática, y es un error muy frecuente incluir el dolor como un síntoma osteoporótico, especialmente cuando es difuso^{10,19}, lo que lleva a que muchos pacientes sean remitidos para valoración de osteoporosis por dolores osteoarticulares erráticos.

La clínica de las fracturas periféricas es la misma que las fracturas de la misma localización no osteoporóticas^{4,5}; lo que las distingue, fundamentalmente, es el hecho de que la fractura osteoporótica se produce ante un traumatismo menor (típicamente, caída simple, desde la posición de bipedestación). Por lo demás, el enfermo presenta igualmente dolor, impotencia funcional y deformidad.

Las fracturas relacionadas característicamente con la osteoporosis son las de la extremidad proximal del fémur, las vertebrales y las de antebrazo distal (fractura de Colles). Sin embargo, como la disminución de masa ósea es un proceso generalizado del esqueleto, casi todas las fracturas que se producen en ancianos son debidas a osteoporosis. Esto incluye fracturas distales del fémur, tibia, costillas, pelvis y húmero, entre otras.

La fractura vertebral es la manifestación clínica más común de la osteoporosis. Su prevalencia en España se estima entre 17% y el 23% en mujeres mayores de 50 años y algo menos en varones de la misma edad²⁰. Estas fracturas pueden ser asintomáticas, diagnosticándose entonces de forma accidental al realizar una radiografía de tórax, o producir dolor u otras complicaciones. Las fracturas vertebrales recientes provocan raquialgia intensa entre el 30-80% de los casos, que suele ceder en un período de 2 semanas a 3 meses. Algunos de estos pacientes desarrollan, tras el episodio inicial, dolor crónico que empeora con bipedestación prolongada y mejo-

ra con el decúbito. Además, las fracturas vertebrales ocasionan una reducción de la talla y una alteración de la estática de la columna vertebral, con cifosis, acortamiento del tronco y rectificación de la lordosis lumbar, según la localización de la vértebra fracturada.

La fractura osteoporótica más grave es la de cadera, que en la mayor parte de las ocasiones se produce tras una caída. Se ha generalizado la creencia popular de que en presencia de una osteoporosis importante, el paciente se fractura la cadera estando de pie y que después cae. Aunque esto ha sido ocasionalmente descrito, en una revisión de 1.175 pacientes con fractura de cadera se comprobó este mecanismo etiopatogénico sólo en dos casos²¹. La mortalidad después de una fractura de cadera es apreciable. Las cifras difieren según las poblaciones estudiadas, pero oscilan entre un 12% y 40% al primer año. Su incidencia en España se estima en unos 220 casos por cada 100.000 habitantes/año, aunque con variaciones en las distintas regiones²¹⁻²³. La fractura de cadera tiene unas repercusiones que son inmediatas tras la propia fractura, como son la intervención quirúrgica en el 80% de los casos y, en general, una elevada estancia hospitalaria. Sin embargo, las repercusiones de una fractura de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino que la calidad de vida de los pacientes se deteriora en gran medida. Así, la mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Por ejemplo, sólo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen 6 meses después. El pronóstico depende, en parte, de la capacidad funcional previa a la fractura.

La fractura de Colles es muy común, y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida. Aunque esta fractura es de las menos deteriorantes de todas las fracturas osteoporóticas, su morbilidad es frecuentemente infraestimada. El 16% de las mujeres entre 45 y 54 años que presentan esta fractura requieren hospitalización, y hasta el 75% de las mayores de 85 años. La fractura de Colles puede originar dolor persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera.

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia²⁴. La aparición de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los pacientes. Las repercusiones familiares que producen la presencia de un paciente con fractura de cadera y a menudo con una gran dependencia física y psíquica, sencillamente no pueden llegar a calcularse por su complejidad.

La historia clínica y la exploración física en la osteoporosis

Como en cualquier otro campo de la Medicina, la historia clínica y la exploración física constituyen la primera aproxi-

mación que un médico debe realizar con un paciente. Sin embargo, es cierto que el diagnóstico definitivo de osteoporosis se realiza hoy en día por medio de pruebas complementarias: una densitometría que muestra un valor inferior a $-2,5 T\text{-score}^7$ y/o radiografías que confirmen la existencia de fracturas, ya sean vertebrales o en cualquier otra localización: antebrazo o fractura de Colles, húmero, extremidad proximal del fémur o fractura de cadera, etc.

No hay signos o síntomas que permitan por sí mismos establecer un diagnóstico definitivo de osteoporosis. La sospecha clínica de la enfermedad precisa de la confirmación por medio de las pruebas complementarias antes mencionadas¹¹.

Hay una serie de factores de riesgo que se han relacionado en múltiples estudios epidemiológicos con el desarrollo de osteoporosis⁹⁻¹² y que pueden ser fácilmente obtenidos con la historia clínica.

Antecedentes familiares

Debe preguntarse y recogerse los antecedentes de osteoporosis, especialmente de madre y hermanas, así como de otros miembros de la familia. Aunque la osteoporosis no es hereditaria, existe un incuestionable factor genético. Que la madre de la paciente haya tenido fractura de cadera es un reconocido factor de riesgo para la osteoporosis²⁵. Las hijas de madres osteoporóticas tienen menos masa ósea que las controles²⁶ y existe una elevada correlación en la DMO de gemelas univitelinas que disminuye cuando éstas son bivitelinadas²⁷. También se han descrito familias completas afectas de osteoporosis. Finalmente, un gran número de estudios ha tratado, sin éxito, de identificar a un gen responsable de la osteoporosis, entre ellos el gen del receptor de la vitamina D²⁸, del codón de inicio del receptor de la vitamina D²⁹, de la colagenasa³⁰, de la PTH³¹, de la calcitonina³², y de la interleucina 6³³, entre muchos otros.

Antecedentes personales

Estilos de vida

Deben recogerse, por medio del interrogatorio, datos sobre los siguientes estilos de vida: consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo de otras drogas, actividad física realizada diariamente, tanto en el trabajo como en el tiempo libre, y una breve encuesta sobre hábitos nutricionales.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha podido identificar al tabaco como factor de riesgo para la osteoporosis por diferentes mecanismos³⁴, unos directos (inhibición de la actividad osteoblástica) y otros indirectos (los fumadores son más delgados que los no fumadores). Lo mismo ocurre con el alcohol, pero a dosis elevadas. El alcoholismo es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria en el varón^{18,35}, y en los alcohólicos existe un mayor riesgo para padecer cualquier fractura (además de la osteoporosis, en ellos son más frecuentes las caídas y los accidentes de todo tipo).

La actividad física cotidiana guarda una relación directa con la masa ósea. Puede recogerse por medio del interrogatorio simplemente clasificando a los pacientes en: a) sedentarios, b) con actividad física moderada y c) con actividad física intensa, o utilizando escala sencillas ya publicadas³⁶.

Con respecto a los hábitos nutricionales, es aconsejable realizar algunas pocas preguntas para conocer los hábitos dietéticos de los pacientes. Las mujeres con anorexia nerviosa³⁷, los pacientes desnutridos³⁸ y los afectos de malabsorción³⁹ tienen más prevalencia de fracturas que los controles, pero éstas son situaciones clínicas menos frecuentes. En la práctica diaria, descartados los grandes procesos antes mencionados, basta con realizar unas preguntas sobre la ingesta de lácteos y derivados, que son la fuente principal de calcio⁴⁰. Una ingesta escasa de calcio, tanto en la edad juvenil como en la posmenopausia, se asocia a una mayor prevalencia de osteoporosis y/o fracturas.

Historia ginecológica

En la mujer debe recogerse la edad de la menopausia (que se establece añadiendo un año a la última menstruación)⁴¹, y si ésta se produjo de manera natural o fue quirúrgica (anexectomía con o sin histerectomía asociada); la edad de la menarquía, para obtener los años fértiles restándola de la menopausia. Así mismo, debe recogerse la presencia de largos episodios de amenorrea, el número de embarazos y la lactancia natural, si la hubo.

La menopausia precoz es un conocido factor de riesgo para la osteoporosis, especialmente si ha sido causada por cirugía. Los baches amenorreicos constituyen otro factor de riesgo descrito, sobre todo, en mujeres deportistas de elite⁴², en la anorexia nerviosa y en otros trastornos endocrinos.

Fármacos

Es necesario interrogar al paciente acerca de los fármacos que consume habitualmente, ya que varios se han asociado a alteraciones del metabolismo mineral óseo. Entre ellos destacan los glucocorticoides, la causa más frecuente de osteoporosis secundaria a fármacos⁴³. Otros medicamentos que pueden afectar al hueso son las sales de litio, los anticonvulsivantes, la heparina, la vitamina A y, posiblemente, incluso la sobredosificación de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁴⁴. Por el contrario, las tiazidas ejercen un efecto protector sobre el metabolismo óseo⁴⁵.

Fracturas

La presencia de fracturas constituye en sí mismo un riesgo para nuevas fracturas, especialmente si son vertebrales⁴⁶. Debe identificarse si la fractura fue consecuencia de un traumatismo importante o si éste fue mínimo. Como la mayor parte de las fracturas se produce por caídas, se considera que un traumatismo es severo cuando la caída que lo genera se produce desde una altura superior al equivalente a un cuerpo y medio del propio paciente. Por último, las fracturas deben documentarse adecuadamente antes de aceptarlas como tales, pues en ocasiones un paciente puede considerar como



Fig. 1. Radiografía lateral de columna que muestra varias deformidades vertebrales.



Fig. 2. Paciente afectada de osteoporosis y fracturas vertebrales.

fractura un esguince. Esta documentación puede hacerse revisando las radiografías, buscando informes clínicos fiables, partes de quirófano u observando la existencia de deformidades u otras secuelas residuales.

La exploración física^{10,47}

En todo paciente afecto o con sospecha de osteoporosis debe realizarse una exploración global, básicamente por dos razones: a) porque se trata de una enfermedad ósea que afecta a componentes que se encuentran formando parte de otros tejidos del organismo, y b) porque en los casos de osteoporosis secundaria pueden manifestarse en la exploración física los signos de las enfermedades causantes¹⁰.

Dado que las microfracturas afectan básicamente a la columna vertebral, los signos de esta localización serán: disminu-

nución de la talla, cifosis de predominio dorsal lo que lleva a un contacto entre costillas y crestas ilíacas, en ocasiones escoliosis. Cuando se produce un colapso vertebral (fig. 1) aparece un dolor local que además limita la capacidad funcional para la movilidad del aparato locomotor y la movilidad respiratoria.

Así, en la exploración física la disminución de la talla se evidencia comparando la talla en bipedestación con la talla sentado; también se debe calcular el índice de masa corporal, así como la envergadura de los pacientes. Ésta es una exploración de gran utilidad en el control de la evolución de la enfermedad y en la evaluación de la eficacia del tratamiento (tabla 2).

Hay que tener presente que la osteoporosis es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada, en las que concomitantemente existen lesiones degenerativas articulares vertebrales que también se traducen en una disminución de la talla y cifosis, por lo que nos ayudará más la manifestación del contacto de las costillas y las crestas ilíacas palpando por detrás de la cresta ilíaca simultáneamente el borde inferior de la arcada costal.

El dolor que se produce por el colapso vertebral se evidencia a nivel local con una palpación dolorosa.

Las fracturas del extremo proximal del fémur y las de tercio distal del antebrazo ocurren por traumatismos leves presentando las características típicas de estas fracturas, por lo que son de fácil diagnóstico. Pero fracturas en otras localizaciones, como por ejemplo la arcada costal posterosuperior, se manifiestan muchas veces por un dolor local leve, y las fracturas de fatiga de las ramas del pubis presentan dolor vago en zona inguinal e impotencia funcional relativa, con limitación global de la cadera y dolor selectivo en zona púbica sin de-

TABLA 2

Datos exploratorios a recoger en los pacientes con sospecha de osteoporosis

Exploración física general

Exploración física específica del aparato locomotor

Talla

Peso

Cálculo del índice de masa corporal: IMC= peso (kg) /talla² (m)

Envergadura

Movilidad articular

Detección de la cifosis y/o escoliosis

sencadenante reconocido por el paciente, lo que dificulta su diagnóstico; si no tenemos datos radiológicos, se debe solicitar una gammagrafía ósea.

Se ha descrito un fenotipo de la “paciente osteoporótica” que, si bien pudiera ser útil en ocasiones, no debe tomarse en absoluto como una norma exacta. Se dice que la osteoporosis idiopática se presenta generalmente en pacientes de edad avanzada, de baja talla y delgadas, vida sedentaria, con tez blanca, piel fina en ocasiones con equimosis en antebrazos por su fragilidad capilar y cutánea de larga evolución, y con cifosis (fig. 2). Los autores anglosajones denominan a la cifosis que pudiera aparecer en estas pacientes como “joroba de la viuda”.

Por último, con mucha frecuencia las enfermedades metabólicas pueden ser secundarias a otros procesos (ver capítulo referente a diagnóstico diferencial). La presencia de signos característicos (como la cara “en luna llena”, con estrías vinosas en el abdomen y obesidad que sugeriría fuertemente la existencia de un síndrome de Cushing, o la presencia de ascitis y arañas vasculares, que harían sospechar la presencia de una hepatopatía, etc.) nos ayudarán en la consideración y/o diagnóstico de una patología que pudiera ser causante de la osteoporosis; o establecer el diagnóstico diferencial con otras independientes cuando sea el caso (por ejemplo, en un paciente joven afecto de osteoporosis que presente signos de excesiva elasticidad cutánea y/o articular y coloración azul de escleróticas, deberemos sospechar osteogénesis imperfecta).

En todo ello no hay más que otro ejemplo de la importancia de aplicar el método clínico para ofrecer un cuidado óptimo a nuestros pacientes.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. ● **NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis.** *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
3. ●● **Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality.** *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2:97-100.
4. Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. *Osteoporosis: una guía para profesionales de la Salud.* Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1997. p. 21-4.
5. ●● **Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.** *Lancet.* 2002;359:1761-7.
6. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *Scientific Review.* *JAMA.* 2002;288:1889-97.
7. ● **World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis.** WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
8. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. *Anal Med Int.* En prensa 2006.
9. ●● **González-Macias J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Álvarez R, et al; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años.** *Med Clin (Barc).* 2004;123:85-9.
10. Sosa Henríquez M. Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. *Manual práctico de*

- Osteoporosis en Atención Primaria.* Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO); 1996. p. 35-44.
11. Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Am Fam Physician.* 2004;69:139-40.
12. ● **Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martínez N, Santos J. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors.** *Int J Fertil Womens Med* 2002;47:22-5.
13. ● **Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview.** *Am J Med.* 2006 ;119 4 Suppl 1:S3-11.
14. ● **Risk assessment. Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis.** National Osteoporosis Foundation (NOF). 2003. o **Importante.** 15. **Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling.** *Clin Chem.* 1999; 45:1353-8.
16. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
17. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res.* 1998;13:763-73.
18. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab.* 2003;21: 86-90.
19. Sklarin PM, Shoback DM, Langman CB. History and physical examination. Clinical evaluation of bone and mineral disorders. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p.143-5.
20. Cooper C, O'Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS) *The Epidemiology of vertebral fractures.* *Bone.* 1993;14:589-97.
21. Sosa M, Navarro R, Arbelo A. Fractura de cadera: la realidad española. En: Díaz Curiel M, editor. *Actualización de osteoporosis.* Madrid: FHOEMO; 2001. p. 13-22.
22. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993;2:41-4.
23. Sosa Henríquez M. Fisiopatología y epidemiología de la fractura de cadera. *Osteoporos Aten Primar.* 1997;3:5-7.
24. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:732-6.
25. Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, Seeman E. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1101-7.
26. Barthe N, Basse-Cathalinat B, Meunier PJ, Ribot C, Marchandise X, Sibatier JP, et al. Measurement of bone mineral density in mother-daughter pairs for evaluating the family influence on bone mass acquisition: a GRIO survey. *Osteoporos Int.* 1998;8:379-84.
27. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson CA, Paton LM, Flicker L, Hopper JL, et al. Determinants of bone density in 30 to 65-year-old women: a twin study. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1650-6.
28. Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;10:991-6.
29. Lucotte G, Mercier G, Burckel A. The vitamin D receptor Fok I start codon polymorphism and bone mineral density in osteoporotic postmenopausal French women. *Clin Genet.* 1999;56:221-4.
30. Wynne F, Drummond F, O'Sullivan K, Daly M, Shanahan F, Molloy MG, et al. Investigation of the genetic influence of the OPG, VDR (FokI), and COL1A1 Sp1 polymorphisms on BMD in the Irish population. *Calcif Tissue Int.* 2002;71:26-35.
31. Katsumata K, Nishizawa K, Unno A, Fujita Y, Tokita A. Association of gene polymorphisms and bone density in Japanese girls. *J Bone Miner Metab.* 2002;20:164-9.
32. Kim JG, Choi YM, Moon SY, Lee JY. Association of the calcitonin gene (CA) polymorphism with bone mass and bone responsiveness to hormone therapy in postmenopausal Korean women. *Menopause.* 2003;10:544-9.
33. Feng D, Ishibashi H, Yamamoto S, Hosoi T, Orimo H, Machida T, et al. Association between bone loss and promoter polymorphism in the IL-6 gene in elderly Japanese women with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2003;21:225-8.
34. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health.* 1994;114:265-9.
35. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1693-701.
36. Littman AJ, White E, Kristal AR, Patterson RE, Satia-Abouta J, Potter JD. Assessment of a one-page questionnaire on long-term recreational physical activity. *Epidemiology.* 2004;15:105-13.
37. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders—a nationwide register study. *Int J Eat Disord.* 2002; 32:301-8.
38. Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep.* 2003;3:187-92.
39. Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk of fracture in patients with gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:865-8.

OSTEOPOROSIS

40. Cummings SR, Block G, McHenry K, Baron RB. Evaluation of two food frequency methods of measuring dietary calcium intake. *Am J Epidemiol.* 1987;126:796-802.
41. Ausín Ulizar J. Definición y epidemiología de la menopausia. En: Palacios Gil-Antuñano S, editor. *Climaterio y Menopausia.* Madrid: Mirpal. Ciba-Geigy; 1992. p. 9-15.
42. Tomten SE, Falch JA, Birkeland KI, Hemmersbach P, Hostmark AT. Bone mineral density and menstrual irregularities. A comparative study on cortical and trabecular bone structures in runners with alleged normal eating behavior. *Int J Sports Med.* 1998;19:92-7.
43. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Horm Res.* 2003;60 Suppl 3:77-9.
44. Rapado Errazti A, editor. *Osteoporosis secundarias.* Madrid: Asociación Hispana Española de Estudio de la Osteoporosis y Metabolismo Mineral (AHOEMO) y Pharma-Consult S. A. 1994.
45. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2000; 109:362-70.
46. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1993;3:120-6.
47. Carbonell Abelló J. *Semiología de las enfermedades metabólicas óseas.* En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, editores. *Patología Metabólica Ósea.* Barcelona: Sandoz SAE; 1990. p. 1-10.



Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas

M. Díaz Curiel^a y M.J. Moro Álvarez^b

^aServicio de Medicina Interna/Enfermedades Metabólicas Óseas. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de la Cruz Roja. Madrid.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de padecer fracturas¹.

Como en todas las enfermedades crónicas, y que además son muy frecuentes, el estudio de la epidemiología de la osteoporosis es fundamental para su conocimiento. Para describir la representación epidemiológica de un proceso en una población se dispone de dos parámetros: la *prevalencia* y la *incidencia*. La *prevalencia* nos da la cifra de personas que en un momento dado padecen un proceso, expresándose en casos por 100.000 habitantes. La *incidencia* nos dice los casos de una enfermedad que se producen *ex novo* en un período determinado de tiempo, soliendo expresarse en casos por 100.000 habitantes y año. Pero para determinar cuántos casos hay de una enfermedad deben ser identificados, y, al ser la osteoporosis una enfermedad de instauración y desarrollo asintomáticos, la mayoría de ellos pasan desapercibidos.

Un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto unos criterios diagnósticos de osteoporosis y osteopenia basados en la determinación de densidad mineral ósea (DMO). Se considera que existe osteoporosis cuando los valores de masa ósea, determinados por densitometría se sitúan por debajo de -2,5 desviaciones estándares (DE) del pico de masa ósea, máximo valor de masa ósea alcanzado por el adulto². Con este valor, alrededor de un 30% de las mujeres americanas posmenopáusicas tienen osteoporosis, lo que coincide aproximadamente con el número de fracturas a lo largo de toda la vida de dichas mujeres. En ese mismo trabajo, el grupo de expertos define osteo-

PUNTOS CLAVE

Epidemiología de la osteoporosis. Los criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud son la base para definir su prevalencia e incidencia en ausencia de fracturas.

Epidemiología de la fractura osteoporótica. La dificultad para realizar una densitometría a una muestra lo suficientemente representativa de toda la población hace que la mayor parte de los estudios epidemiológicos se hagan en base a la existencia de fracturas osteoporóticas. De ellas, las más fácilmente valorables son las de cadera y antebrazo, ya que prácticamente su totalidad se reciben en centros sanitarios.

Epidemiología de la fractura vertebral. Sin embargo, los estudios epidemiológicos de fractura vertebral constituyen un verdadero problema, debido a su difícil detección, por ser muchas veces asintomáticas y por existir dificultad para su definición radiológica.

openia como aquellos valores situados entre -1 DE y -2,5 DE, y como osteoporosis establecida la que tiene existencia añadida de fractura.

Esta definición propuesta por la OMS para el diagnóstico de osteoporosis² tiene sus limitaciones, ya que no siempre se puede realizar una densitometría a una muestra lo suficientemente importante de población. Por lo tanto, muchos de los estudios epidemiológicos se han basado clásicamente en su fenómeno de mayor relevancia clínica, las fracturas.

En efecto, las fracturas asociadas a la osteoporosis son las que le dan su trascendencia, hasta el punto de que en un determinado momento fueron un requisito indispensable para poder establecer el diagnóstico. En este sentido, se podría argumentar que tan sólo los casos de pacientes con osteoporosis y fractura son los que presentan interés para su estudio. Pero lo cierto es que la osteoporosis es un proceso patológico que predispone a las fracturas, como la hipertensión predispone a los accidentes cardiovasculares, y es la enfermedad de fondo, la osteoporosis en este caso, la que debe ser abordada antes de asistir a sus complicaciones.

Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas

Cuando queremos analizar la prevalencia de esta enfermedad podemos abordarlo como prevalencia de osteoporosis con

TABLA 1
Prevalencia de osteopenia y osteoporosis a nivel de columna lumbar en la población femenina española por grupos de edad

Edad	L2-L4	%
20-44 años	Osteopenia	13,08
	Osteoporosis	0,34
	Normal	86,57
45-49 años	Osteopenia	31,9
	Osteoporosis	4,31
	Normal	63,79
50-59 años	Osteopenia	41,99
	Osteoporosis	9,09
	Normal	48,92
60-69 años	Osteopenia	50
	Osteoporosis	24,29
	Normal	25,71
70-80 años	Osteopenia	39,39
	Osteoporosis	40,00
	Normal	20,61

TABLA 2
Prevalencia de osteopenia y osteoporosis a nivel del cuello de fémur en la población femenina española por grupos de edad

Edad	Cuello de fémur	%
20-44 años	Osteopenia	12,56
	Osteoporosis	0,17
	Normal	87,09
45-49 años	Osteopenia	26,72
	Osteoporosis	0,00
	Normal	73,28
50-59 años	Osteopenia	38,96
	Osteoporosis	1,30
	Normal	59,74
60-69 años	Osteopenia	51,43
	Osteoporosis	5,71
	Normal	42,86
70-80 años	Osteopenia	57,58
	Osteoporosis	24,24
	Normal	18,18

critérios densitométricos o prevalencia de fracturas, y así poder definir quién tiene osteoporosis³.

Prevalencia de la osteoporosis

Son pocos los trabajos que han estudiado la prevalencia de la osteoporosis sin fracturas en la población general siguiendo los criterios densitométricos. En nuestra experiencia, y en España, y apoyándonos en el estudio de la normalidad de la masa ósea en nuestro país⁴, sabemos que la prevalencia global de osteoporosis en columna lumbar en mujeres es del 11,13%, con un intervalo de confianza (IC) 95% de 9,4% a 12,8%, siendo la prevalencia en mujeres mayores de 50 años del 22,8%⁵. La prevalencia global de osteoporosis en cuello de fémur es del 4,29% (IC 95% de 3,2% a 5,4%), siendo del 9,1% en mujeres mayores de 50 años (tablas 1 y 2).

TABLA 3
Prevalencia de osteopenia y osteoporosis a nivel de columna lumbar en la población masculina española por grupos de edad

Edad	L2-L4	%
20-44 años	Osteopenia	17,91
	Osteoporosis	1,39
	Normal	80,52
45-49 años	Osteopenia	27,96
	Osteoporosis	3,23
	Normal	67,74
50-59 años	Osteopenia	28,95
	Osteoporosis	3,68
	Normal	67,37
60-69 años	Osteopenia	31,10
	Osteoporosis	6,10
	Normal	62,80
70-80 años	Osteopenia	28,70
	Osteoporosis	11,30
	Normal	59,13

La prevalencia de osteoporosis, bien en columna lumbar bien en cuello femoral, en mujeres mayores de 50 años es del 26,07% con un IC 95% de 22,57% a 29,57%. Esta cifra es inferior a la referida por Looker et al en la población blanca de Estados Unidos (20% en la población global mayor de 50 años)^{6,7} y por Kanis et al en la población de Inglaterra y Gales (22,5% en la población global mayor de 50 años)², lo que podría explicar, junto con la existencia de otros factores (diferencias en la longitud del cuello del fémur y del área del mismo) la menor proporción de fracturas del cuello de fémur en nuestra población comparada con países menos septentrionales.

Un 12,73% de la población femenina española tiene osteoporosis, ya sea en columna lumbar ya en el cuello de fémur, y un 2,68% tiene osteoporosis en ambas localizaciones.

La prevalencia de osteoporosis entre los hombres es diferente: la global fue 11,12%. Como no existen otros trabajos publicados sobre ello con estos criterios, no podemos comparar nuestros resultados, y sólo queremos comentar que la cifra es inferior a la encontrada en mujeres, especialmente a partir de los 50 años, lo que explicaría la menor incidencia de fracturas osteoporóticas de hueso trabecular en varones con relación a ellas⁷ (tablas 3 y 4).

Las estimaciones actuales de prevalencia calculan que existen unos 10 millones de personas afectadas en Estados Unidos, y que ésta aumentará hasta los 14 millones de adultos mayores de 50 años en el año 2025. A nivel mundial, el número de mujeres afectadas es de unos 200 millones. Estas cifras irán en aumento, puesto que, aunque en la actualidad los países más afectados son los pertenecientes al primer mundo, en los países en vías de desarrollo también se está incrementando la longevidad de la población.

Epidemiología de las fracturas vertebrales

Las fracturas vertebrales son las complicaciones más comunes en los enfermos con osteoporosis⁸. Se calcula que, a lo

TABLA 4

Prevalencia de osteopenia y osteoporosis a nivel del cuello de fémur en la población masculina española por grupos de edad

Edad	Cuello de fémur	%
20-44 años	Osteopenia	6,09
	Osteoporosis	0,17
	Normal	93,74
45-49 años	Osteopenia	9,68
	Osteoporosis	1,08
	Normal	88,17
50-59 años	Osteopenia	15,26
	Osteoporosis	1,05
	Normal	83,68
60-69 años	Osteopenia	28,05
	Osteoporosis	0,61
	Normal	71,34
70-80 años	Osteopenia	38,26
	Osteoporosis	2,61
	Normal	58,26

largo de la vida, cerca de un 25% de las mujeres mayores de 50 años sufrirá una o más fracturas vertebrales osteoporóticas. El riesgo de fracturas vertebrales para el hombre es también importante, alrededor del 5,4%⁹.

Prevalencia global

La prevalencia de fracturas vertebrales ha sido estudiada en diversos países, tanto en hombres como en mujeres; en nuestro país este estudio epidemiológico ha sido limitado, y sólo conocemos una aproximación basada en la experiencia de 4 hospitales, donde oscila entre 900 y 1.800/100.000 habitantes, según Cabasés¹⁰.

En el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporotic Study*), se observó que la prevalencia estandarizada fue similar en ambos sexos (20,2%) utilizando el criterio de Eastell, y del 12,0% utilizando el de McCloskey. Se observaron importantes variaciones entre países de parecida latitud¹¹. De manera que, por ejemplo, el número de deformidades vertebrales en Madrid estaba alrededor del 10%, mientras que ascendió al 18% en Oviedo, al igual que otras regiones europeas, como Praga (8%) y Budapest (18%).

El porcentaje de prevalencia de deformidades vertebrales ascendió del 5% en los sujetos estudiados de 50 a 54 años hasta el 70% en aquellos enfermos con más de 90 años. Si se analiza por sexo y edad, en el rango de 50-64 años los hombres tienen mayor prevalencia que las mujeres, sucediendo lo contrario en el rango de 65-79 años¹².

Epidemiología de la fractura de cadera

En la fractura de cadera se producen varios hechos que la hacen muy apropiada para ser considerada como modelo de la fractura osteoporótica. En primer lugar, por su relación con la osteoporosis. A partir de los 50 años se asume que la fractura de cadera se debe casi exclusivamente a la osteoporosis, una vez que se excluyen las fracturas patológicas asociadas a neoplasias. Y en segundo lugar, por su dramatismo: los pa-

cientes que sufren una fractura de cadera prácticamente siempre ingresan en un centro hospitalario. Precisamente la necesidad de este ingreso hace que sea relativamente sencillo recoger todos los casos de esta enfermedad en un momento dado para efectuar estudios epidemiológicos. La mortalidad en la fase aguda del ingreso oscila entre el 5,6% y el 8,3%. La mortalidad al cabo del año asciende a valores cercanos al 30%, y cuando el seguimiento se realiza a dos años puede llegar hasta el 38%¹³. La morbilidad que genera esta fractura también es elevada, con una gran cantidad de incapacidades, necesidades de traslado a centros de crónicos e importante deterioro de la calidad de vida¹⁴.

La incidencia global de la fractura de cadera referida a toda la población (número de casos/100.000 habitantes) se ha utilizado en algunos estudios, obteniéndose cifras muy dispares. Si nos referimos a la fractura de cadera debida a la osteoporosis, es más adecuado estudiar las producidas en individuos mayores de 50 años. Se sabe que la incidencia de esta fractura aumenta con la edad, y se calcula que su incidencia es alrededor de 2/100.000 en personas menores de 35 años, y de 3.000/100.000 en los mayores de 85 años¹⁵. Aún así, existe, probablemente debido a variaciones geográficas y errores metodológicos, mucha variedad en las cifras que en nuestro país van de 127/100.000 personas mayores de 50 años a 267/100.000 personas de esa edad¹³. Esto se traduce en aproximadamente 30.000 fracturas de cadera al año debidas a la osteoporosis¹⁶.

La fractura de cadera es un proceso que afecta más a la mujer que al hombre, y no sólo porque se trate de una complicación de la osteoporosis, que es una enfermedad que afecta más al sexo femenino¹⁶, sino además porque la mujer vive más años que el varón: el cociente mujer/hombre es muy variable en las distintas series publicadas, oscilando entre 2 y 3.

Otras fracturas: fracturas de radio

La mayoría de las fracturas del tercio distal del radio, la mayoría del tipo de Colles, presentan un patrón diferente de incidencia comparado con las fracturas vertebrales y las de cadera. Predominan en el sexo femenino en una proporción de 4:1, ocurriendo el 85% de ellas en mujeres, donde existe un aumento lineal de su incidencia hasta los 60 años, a partir de los cuales la curva se aplana¹⁷. La razón de este aplanamiento posiblemente esté en relación con el cese de la pérdida rápida de hueso trabecular que ocurre tras la menopausia. Aunque existe también una incidencia variable según las zonas geográficas de este tipo de fractura osteoporótica, debido al hecho de que sólo el 20% de las fracturas de Colles se hospitalizan, las diferencias pueden ser parcialmente explicables por problemas metodológicos¹⁸.

En resumen, puesto que la osteoporosis es una enfermedad íntimamente ligada al progreso de la edad, el envejecimiento demográfico de los países del área occidental hace prever que el problema vaya a multiplicarse. En España, el número de habitantes mayores de 65 años pasará de 3,5 millones en 1970 a 6,24 millones en el año 2010. Esto hace prever que las fracturas de fémur anuales en el año 2010 se-

rán unas 45.000, suponiendo que se mantengan las tasas de incidencia actuales. También en Estados Unidos y en Europa se espera un aumento de la incidencia, y no sólo con relación a la edad, sino que parece existir un aumento de la misma relacionada con factores inherentes a los cambios en el nivel de vida del mundo occidental. Tampoco debemos olvidar que la incidencia de fractura también aumentará en otras zonas del planeta, como por ejemplo en Asia, donde se espera un gran incremento¹⁹.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Ensayo clínico controlado

✓ Epidemiología

1. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. ●● Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
3. Melton LJ III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2309-15.
4. ●● 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. *Osteoporos Int.* 1997;7:59-64.
5. ●● Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
6. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
7. Looker AC, Johnston C, Wahner HW, Dunn W, Calvo M, Harris TB, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S women from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1995;10:796-802.
8. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone.* 1992;13 Suppl 2:S1-10.
9. Rapado A. Fractura vertebral. En: Díaz Curiel M, editor científico. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2001. p. 23-33.
10. Cabasés JM, Carmona G. Impacto económico de la fractura osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria.* 1998;7:5-8.
11. O'Neill TW, Varlow J, Felsenberg D, Johnell O, Weber K, Marchant F, and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Variation in vertebral height ratios in population studies. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1895-907.
12. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ, and the EVOS Group. Anthropometric measurements and vertebral morphology. *Am J Epidemiol.* 1997;146:287-93.
13. Sosa M. Fractura de cadera: la realidad española. En: Díaz Curiel M, editor científico. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2001. p. 13-23.
14. ●● Knobel H, Díez A, Arnau D, Alier A, Ibáñez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1992;98:441-4.
15. ●● Cooper C, Campion G, Melton LJIII. Hip fractures in the elderly. A worldwide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2:285-9.
16. ●● Díez A, Puig A, Martínez MT, Díez JLK, Aubía J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:382-6.
17. ●● Owen RA, Melton LJIII, Jonhson KA, Ilstrup DM, Riggs BL. Incidence of Colles fracture in a North American community. *Am J Public Health.* 1982;72:605-7.
18. Miller SWM, Evans JG. Fractures of the distal forearm in Newcastle: an epidemiological survey. *Age Ageing.* 1985;14:155-8.
19. ●● Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005; 16 Suppl 2: S3-7.



El diagnóstico de la osteoporosis

M. J. Gómez de Tejada Romero^a
y M. Sosa Henríquez^b

^aUnidad de Osteoporosis. Departamento de Medicina.
Universidad de Sevilla.

^bUniversidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Grupo de Investigación en Osteoporosis.
Hospital Universitario Insular.
Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea.
Las Palmas de Gran Canaria.

El diagnóstico de osteoporosis

La importancia del diagnóstico de la osteoporosis radica en la capacidad de predecir el riesgo de fractura. La osteoporosis es una enfermedad silente, que ocasiona un progresivo deterioro y fragilidad del tejido óseo, y cuya peligrosidad está en ocasionar en quien la sufre una probabilidad de fractura cada vez mayor. Entre los factores que determinan una disminución de la resistencia ósea está la cantidad de hueso, traducida en masa o densidad mineral ósea (DMO). Y ha sido el progreso de las técnicas de medición de la masa ósea, concretamente la densitometría ósea, lo que ha permitido predecir el riesgo de fractura con objetividad. Efectivamente, múltiples estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre la DMO y el riesgo de fractura¹⁻⁶, hasta tal punto que se ha podido cuantificar esta relación, como más adelante veremos.

Pero la resistencia ósea no viene determinada sólo por la densidad ósea. Otros factores como la microarquitectura, el remodelado óseo, el grado de mineralización, el daño acumulado (microfracturas), y las propiedades del colágeno y la matriz ósea⁷ nos hablan de la calidad del hueso y establecen el riesgo de fractura por disminución de la resistencia tanto como la cantidad. Sin embargo, todos estos factores que engloban la calidad ósea son difíciles de objetivar mediante métodos asequibles a la práctica clínica en la actualidad; de ahí que la densitometría ósea se haya alzado como el método diagnóstico clínico por excelencia.

No obstante, disponemos de otras herramientas que pueden ser útiles para, de alguna manera, completar la información de la densitometría ósea (que nos habla sólo de cantidad). Así, la ultrasonografía y los marcadores de remodelado óseo, de uso amplio en la clínica, nos ofrecen aspectos del hueso

PUNTOS CLAVE

Diagnóstico de osteoporosis. El diagnóstico de osteoporosis debe hacerse precozmente, antes de que se produzca la fractura ósea por fragilidad. Ello se hace determinando el riesgo de fractura del individuo.

Diagnóstico densitométrico. Los criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud para la osteoporosis no son más que parte de un complejo entramado de factores que nos ayudan a establecer el riesgo de fractura.

Valoración de los factores de riesgo de fractura. El reconocimiento de aquellos factores clínicos, densitométricos y bioquímicos específicos de la enfermedad que determinan dicho riesgo, y la adecuada valoración de los mismos son necesarios para su correcto manejo.

que pudieran estar relacionados con la calidad. Por último, la radiología convencional y la evaluación de los factores de riesgo (objeto de estudio en otro capítulo) obtenidos en una buena historia clínica pueden completar el panel de métodos que nos ayuden a realizar el correcto diagnóstico de osteoporosis, y, lo que es más importante, predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas del paciente.

Vamos a analizar cada uno de estos métodos para ver la importancia y el significado que tienen en el diagnóstico de la osteoporosis, y ayudar a realizar una correcta interpretación de sus resultados.

Densitometría ósea

Hoy en día, cuando hablamos de densitometría ósea, estamos refiriéndonos a la absorciometría radiológica dual (DXA). Durante muchos años ha sido considerada la técnica patrón-oro, debido a sus excelentes cualidades para cuantificar la masa ósea. El establecimiento, en los años noventa, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los criterios densitométricos de osteoporosis elevaron a esta técnica a la categoría de prueba diagnóstica, y durante mucho tiempo ha sido considerada como decisiva. Hoy en día, como más adelante veremos, se contempla como una técnica que ayuda de manera importante al diagnóstico de osteoporosis, pero sin ser definitiva.

Está claro que la disminución de la masa ósea constituye parte de la patogenia de la enfermedad osteoporótica. Una

TABLA 1
Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud

Normal	$T\text{-score} \geq -1$
Osteopenia	$T\text{-score} < -1, > -2,5$
Osteoporosis	$T\text{-score} \leq -2,5$
Osteoporosis severa	$T\text{-score} \leq -2,5 + \text{fractura}$

baja DMO aumenta el riesgo de sufrir fracturas, principalmente en la localización medida, como es de esperar⁸⁻¹⁰, aunque también en otras localizaciones¹¹. Así, el mejor predictor de riesgo de fractura en la cadera es la DMO en fémur proximal, pero asimismo puede ser indicativa de alto riesgo de fractura en antebrazo o vértebras; como una DMO baja en columna lumbar o en antebrazo es indicativa además de mayor riesgo de fractura de cadera. Estudios recientes han demostrado que incluso una mayor tasa de pérdida de masa ósea, independientemente de la DMO basal, aumenta el riesgo de fractura en cadera y antebrazo^{12,13}.

Esta circunstancia junto con el desarrollo de la densitometría ósea por absorciometría radiológica, capaz de cuanti-

ficar la masa ósea con gran precisión y exactitud siendo a la vez mínimamente lesiva, y tras un estudio densitométrico realizado en una amplia población de mujeres en Estados Unidos (NHANES III)¹⁴, llevó a la OMS a establecer unos criterios diagnósticos según una base epidemiológica que relacionaba la prevalencia de fractura con la masa ósea¹⁵ (tabla 1) en una población de referencia (la del estudio NHANES III), y el concepto de *T-score* (que veremos más adelante) de la DMO de un sujeto aplicado a la misma. Ya sabemos que la masa ósea varía de forma fisiológica con la edad y el sexo; además, no es igual en todos los lugares del esqueleto. Por tanto, los valores de normalidad deberán hacer referencia a estas variables: se establecen valores de normalidad en función del sexo y de la edad, así como el lugar de medición. Estos valores vendrán expresados en forma de medias y desviaciones estándares.

Una vez hemos obtenido los valores de referencia, lo lógico sería comparar el valor de la paciente con la referencia a su edad, sexo y lugar de medición, estableciendo el número de desviaciones estándares que se aleja de la media correspondiente, tanto en sentido positivo (masa ósea por encima de la media) o negativo (masa ósea por debajo de la media). Es lo que se llama *Z-score* (figs. 1 y 2). Cuanto menor es la *Z-score*, mayor es el riesgo de fractura.

Pero el interés de conocer el valor de masa ósea radica en que nos ayuda a predecir el riesgo de fractura, y este riesgo (que nunca es nulo) aumenta con la edad, aun cuando la masa ósea es normal; es decir, una mujer con 70 años y una masa ósea normal para su edad tiene más riesgo de sufrir una fractura que otra mujer de 40 años con una masa ósea también normal. Por la necesidad de incluir en la valoración de la masa ósea este "riesgo por la edad", se estableció la llamada *T-score*, mediante la cual se compara el valor de masa ósea con el valor medio más alto obtenido a lo largo de la vida, denominado "pico de masa ósea". La *T-score* se corresponde con el número de desviaciones estándares que se aleje de este pico de masa ósea, tanto en sentido positivo como negativo (figs. 1 y 2). Respecto a la *T-score*, hay que decir que se ha cuantificado la relación entre la DMO y el riesgo de fractura, de manera que por cada -1 *T-score* el riesgo de fractura se duplica en cadera⁸. Sin embargo, dado que la población basal era muy concreta (mujeres caucásicas posmenopáusicas) y la

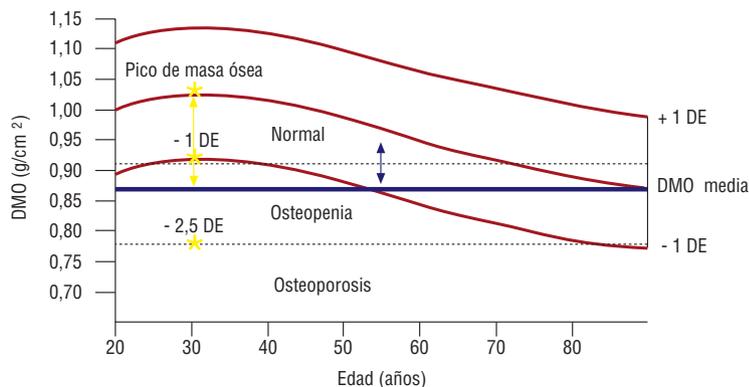


Fig. 1. Curva de densidad mineral ósea (DMO). *Z-score* (flecha azul), *T-score* (flecha amarilla) en un paciente de 60 años. La línea horizontal azul representa la DMO del paciente.

$$Z\text{-score} = \frac{\text{DMO del paciente} - \text{DMO media de su grupo de edad y sexo}}{\text{Desviación estándar de su grupo de edad y sexo}}$$

$$T\text{-score} = \frac{\text{DMO del paciente} - \text{DMO media del pico* de DMO de su sexo}}{\text{Desviación estándar del pico* de DMO de su sexo}}$$

*Máxima DMO alcanzada en el adulto, que se corresponde aproximadamente a los 30 años.

Fig. 2. Fórmulas para la obtención de la *T-score* y la *Z-score*. DMO: densidad mineral ósea.

Aplicaciones de la DXA

Las utilidades clínicas de la medición de la masa ósea son el diagnóstico de una masa ósea baja (determinar la DMO), la predicción de las fracturas y la vigilancia seriada¹⁶. Ya hemos visto la adecuación de la DXA para las dos primeras; ambas aplicaciones pueden realizarse con la medición de cualquiera de las localizaciones clásicas, columna lumbar (fig. 3) y fémur proximal (total y la subregión de cuello femoral) (fig. 4), aunque también puede considerarse válida la del tercio distal del radio cuando no es posible la determinación de la DMO en las otras dos localizaciones, o ante un hiperparatiroidismo. La vigilancia seriada es necesaria en casos en los que es importante hacer seguimiento de masa ósea (por ejemplo, para detectar pérdidas que aumenten el riesgo de fractura), o para monitorizar el tratamiento. Y la DXA, por su precisión, puede ser utilizada para ello, siendo las mediciones más idóneas, por su bajo coeficiente de variación, las de la columna lumbar y el fémur total. Los intervalos entre mediciones no deben ser inferiores a un año (mejor dos), excepto en casos en los que existan circunstancias asociadas a pérdidas rápidas de masa ósea, como el tratamiento corticoideo, en que podrán acortarse. Una vez que la eficacia del tratamiento ha sido establecida, los intervalos se harán cada vez más largos. Al respecto es importante decir que la eficacia del tratamiento no viene dada exclusivamente por la DMO; efectivamente, los ensayos clínicos realizados en los últimos años con fármacos para la osteoporosis han demostrado una eficacia antifracturaria independientemente del aumento de la masa ósea¹⁷. Ello está en concordancia con el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad, en el cual no sólo participa la cantidad de hueso (es decir, la DMO que es lo que mide la DXA), sino también la calidad ósea (es decir, propiedades del hueso que escapan a la densitometría). Por esto las mediciones seriadas deben ser interpretadas con cautela, y no considerarse que un tratamiento fracasa por el hecho de no aumentar la DMO; aunque si ocurre un incremento de la masa ósea clara-

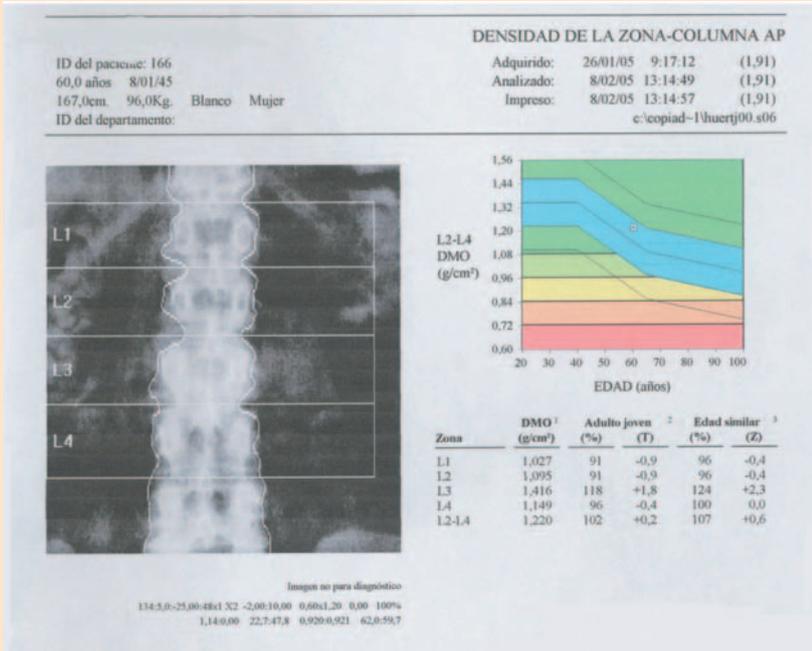


Fig. 3. Imagen de una densitometría de columna.

medición de la masa ósea se realizó en un lugar específico (fémur), pronto surgieron dudas sobre la validez de su aplicación para otras poblaciones y localizaciones (hombres, mujeres premenopáusicas, sujetos de raza negra o asiática, columna lumbar, antebrazo). Sociedades científicas especializadas han procurado establecer unas recomendaciones o guías que uniformen los criterios en el uso de la densitometría.

medición, puede ser utilizada para ello, siendo las mediciones más idóneas, por su bajo coeficiente de variación, las de la columna lumbar y el fémur total. Los intervalos entre mediciones no deben ser inferiores a un año (mejor dos), excepto en casos en los que existan circunstancias asociadas a pérdidas rápidas de masa ósea, como el tratamiento corticoideo, en que podrán acortarse. Una vez que la eficacia del tratamiento ha sido establecida, los intervalos se harán cada vez más largos. Al respecto es importante decir que la eficacia del tratamiento no viene dada exclusivamente por la DMO; efectivamente, los ensayos clínicos realizados en los últimos años con fármacos para la osteoporosis han demostrado una eficacia antifracturaria independientemente del aumento de la masa ósea¹⁷. Ello está en concordancia con el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad, en el cual no sólo participa la cantidad de hueso (es decir, la DMO que es lo que mide la DXA), sino también la calidad ósea (es decir, propiedades del hueso que escapan a la densitometría). Por esto las mediciones seriadas deben ser interpretadas con cautela, y no considerarse que un tratamiento fracasa por el hecho de no aumentar la DMO; aunque si ocurre un incremento de la masa ósea clara-

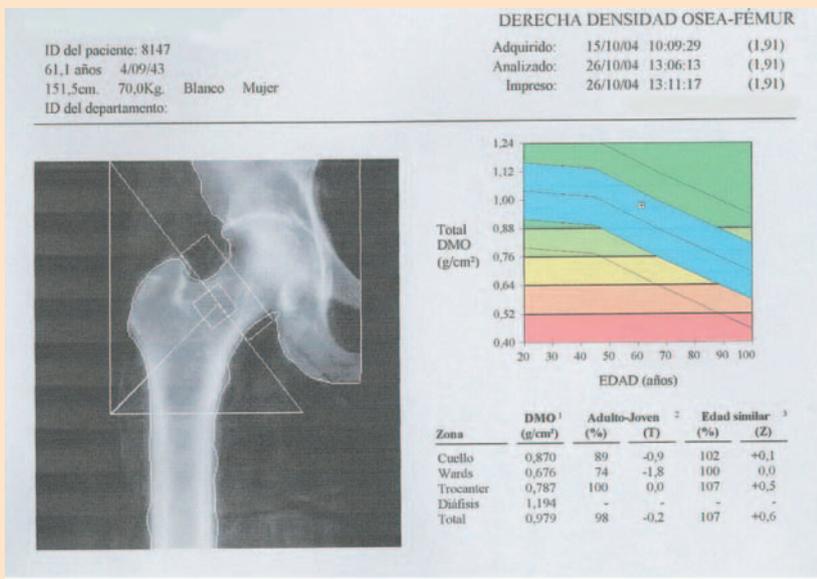


Fig. 4. Imagen de una densitometría de fémur.

mente se está produciendo una reducción del riesgo de fractura, y, por tanto, podemos asegurar que el tratamiento está siendo eficaz¹⁸.

Indicaciones de la DXA

Está claro que no es operativo realizar una densitometría a toda la población para detectar a aquellas personas que tienen osteoporosis o un alto riesgo de fractura; es necesario limitar su uso de tal forma que sea rentable y efectivo, que no se sature realizando mediciones innecesarias a personas de bajo riesgo e impidiendo acceder a ella a aquéllas otras que se van a beneficiar de un tratamiento, para de esta forma hacer un uso correcto de la densitometría incrementando la relación coste-beneficio.

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional sobre Densitometría Clínica (ISCD) sobre las indicaciones de una densitometría son¹⁹:

1. Mujeres de 65 años o mayores.
2. Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo.
3. Hombres de 70 años o mayores.
4. Adultos con fracturas por fragilidad.
5. Adultos con enfermedades asociadas con baja masa o pérdida óseas.
6. Adultos que tomen fármacos asociados con baja masa o pérdida óseas.
7. Cualquier persona en quien se esté considerando establecer un tratamiento farmacológico para la osteoporosis.
8. Cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis, para monitorizar su efecto.

Interpretación de la DXA

Es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones para realizar una correcta interpretación de la DXA. En primer lugar, el empleo de la *T-score* y los criterios diagnósticos densitométricos de la OMS sólo deben aplicarse a mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años cuyas mediciones hayan sido realizadas con aparatos DXA en columna lumbar y en fémur proximal, pero sólo las de cuello femoral y fémur total. La medición del tercio distal de radio podrá ser utilizada para aplicar estos criterios, pero sólo en las circunstancias antes descritas¹⁹.

Para las mujeres antes de la menopausia y hombres menores de 50 años, la ISCD recomienda utilizar la *Z-score* (aunque hay que tener en cuenta que en las décadas de los 30 y 40 años las *T* y *Z-scores* prácticamente coinciden), y en ellos definir como “dentro del rango esperado para su edad” la DMO que se corresponda a una *Z-score* superior a -2, siendo “por debajo del rango esperado para su edad” si la *Z-score* es igual o inferior a -2. En este último caso, se puede hacer el diagnóstico de osteoporosis si la baja masa ósea se acompaña de causas secundarias (tratamiento corticoideo, hipogonadismo, hiperparatiroidismo, etc.). No debe hacerse en ellos basándose exclusivamente en los criterios densitométricos.

Es de gran importancia conocer la población de referencia para aplicar la *T* y la *Z-score*, ya que los valores absolutos de DMO variarán de unas poblaciones a otras, en función de las características étnicas y del tamaño muestral empleado en su determinación. De cualquier forma, la mayor parte de los aparatos DXA llevan en su base de datos los de la población del estudio NHANES III, y es ésta la que se debe utilizar en el caso de querer aplicar la *T-score* y los criterios de la OMS. Sin embargo, si queremos aplicar la *Z-score*, es mucho mejor tener la referencia de la población específica local, siempre que ésta exista. Así, en España se realizó un estudio multicéntrico para obtener esos datos de referencia correspondientes a nuestra población²⁰.

Respecto a las mediciones seriadas, hay que tener en cuenta que no se pueden comparar si están realizadas con aparatos de distintas casas comerciales, pues sus programas informáticos y los algoritmos que emplean para la medición son distintos, dando valores absolutos distintos. Por otro lado, es necesario también conocer la precisión específica del aparato, ya que de ella depende la importancia o el valor real que debemos dar a los cambios longitudinales de la DMO. De la misma forma, cuando se esté monitorizando un tratamiento, hay que recordar que la eficacia de los fármacos no depende exclusivamente de la DMO.

Por último, hay que identificar aquellas mediciones que no son válidas, por presencia, por ejemplo, de escoliosis importante, osteofitosis lumbar, fracturas en 3 de las 4 primeras vértebras lumbares, prótesis vertebrales lumbares o de fémur proximal, artefactos (enema de bario, calcificaciones superpuestas al área explorada, grapas quirúrgicas, etc.), y que nos obligan a considerar la medición en otra de las localizaciones validadas.

En resumen, la DMO es un buen predictor del riesgo de fractura y permite monitorizar el tratamiento a largo plazo (más de un año). Pero no es el único factor implicado en la resistencia ósea; otros han demostrado predecir el riesgo de fractura, independientemente de la DMO (edad, etc.), por lo que hay que tenerlos en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de fractura. Los criterios de la OMS son más bien de carácter epidemiológico que realmente diagnóstico, y no son, por otro lado, únicos indicadores de tratamiento ni de la efectividad del mismo.

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Como resultado de la acción acoplada osteoblástica-osteoclástica, es decir, del remodelado óseo, se liberan una serie de péptidos y proteínas que pueden ser detectados en sangre y orina: son los denominados marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO) (tabla 2), que nos indican de manera indirecta la fisiología (formación/resorción) ósea. Un aumento de dichos marcadores se pondrá de manifiesto ante una situación de recambio óseo acelerado; un incremento de los valores de MRO de resorción traduce un desajuste negativo en el balance del remodelado que llevará a una pérdida ósea, por lo que se considera que es predictivo de dicha pérdida²¹.

TABLA 2

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo más utilizados**Marcadores de formación**

Fosfatasa alcalina ósea (FAO)
 Osteocalcina (OC)
 Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PICP)
 Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP)

Marcadores de resorción

Hidroxiprolina (HP)
 Piridinolina (Pyr) y desoxipiridinolina (D-Pyr)
 Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
 Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX)
 Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)

Además, el remodelado óseo es uno de los factores que participan en la patogenia de la osteoporosis, al ser uno de los elementos determinantes de la calidad ósea, puesto que es el efector de la microarquitectura y el responsable de la reparación de los microdaños; cuando se altera el remodelado óseo se produce una alteración de la calidad ósea, la cual lleva a un aumento de la fragilidad del hueso²². Esta participación en la calidad ósea ha sido evidenciada en múltiples estudios prospectivos en los que se ha encontrado una clara relación entre una resorción ósea elevada y un mayor riesgo de fractura^{23,24}, incluso independientemente de la DMO^{25,26}.

En los últimos años, diversos ensayos clínicos realizados con fármacos antirresortivos han puesto de manifiesto su eficacia antifracturaria a corto plazo (de 3 a 6 meses en término medio) sin que se produzcan o con mínimos aumentos significativos de la DMO, pero sí con cambios ostensibles de los marcadores bioquímicos. Por esto, los MRO han sido considerados como buenos indicadores de la capacidad terapéutica de los fármacos que actúan a nivel de remodelado óseo, y de la adecuación de unos u otros en función del balance formación/resorción²⁷, por lo que pueden ser empleados para monitorizar la respuesta al tratamiento cuando aún no puede ser utilizada la DXA, es decir, a corto plazo (3-6 meses)¹⁸.

Sin embargo, no está tan claro el papel que desempeñan estos marcadores en el manejo de la osteoporosis en la práctica clínica. Para empezar, ninguno de ellos es específico de la enfermedad. Sólo reflejan una situación fisiopatológica ósea que puede haber sido producida por múltiples causas y en el curso de diversas patologías óseas. Situación que, por otro lado, puede ser transitoria, aunque produzca pérdidas óseas locales lo suficientemente considerables como para deteriorar su resistencia (aumentando así el riesgo de fractura). Pero no está aceptado en absoluto que los MRO puedan ser utilizados para el diagnóstico de osteoporosis.

Otro problema está implicado en la cuestión; y es la elevada variabilidad que los valores de MRO presentan, tanto por circunstancias invariables del propio individuo (edad, sexo, estado menopáusico, lactancia y embarazo, fractura reciente, toma de fármacos –corticoides, anticonvulsivantes, heparina–, enfermedades –tiroideas, diabetes, renales, hepáticas–, y el encamamiento o la inmovilización, como más importantes), como por situaciones controlables, como el ritmo circadiano, la dieta, el estado de ayuno o el ejercicio²⁸, así

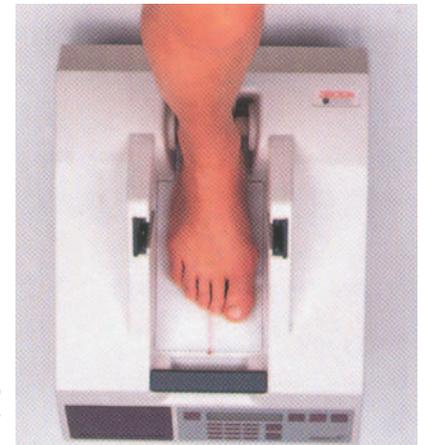


Fig. 5. Imagen de un aparato de ultrasonografía cuantitativa (QUS).

como las derivadas de las técnicas de determinación en sí, que las hacen de difícil aplicación en los casos individuales de la práctica diaria. En la actualidad, para minimizar la variación analítica la mayoría de los MRO se realizan con autoanalizadores completamente automatizados. Se debe tomar la muestra para la determinación a primera hora de la mañana, antes de las 9:00 horas y tras ayunar toda la noche, y la orina debe ser la primera o segunda de la mañana²⁹. Para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes individualmente y disminuir la variabilidad, se ha sugerido utilizar fórmulas matemáticas, como el “menor cambio significativo” (*least significant change -LSD-*), aplicable también a la DXA, que define el cambio biológico real debido a la intervención terapéutica en un sujeto determinado después de tener en cuenta las variaciones totales (biológicas y analíticas) de un marcador determinado³⁰, así como otros modelos para mejorar la precisión³¹. Una forma más sencilla es determinar dos valores basales y tomar como real el promedio de ambos. Pero no es aceptable que un valor puntual de los MRO puede ser empleado para clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea ni establecer la situación de su remodelado óseo.

En resumen, la utilidad de los MRO para valorar la osteoporosis en el contexto de la clínica diaria está en^{32,33}:

1. Identificar sujetos con riesgo de pérdida ósea acelerada.
2. Valorar el riesgo de fractura.
3. Valorar la respuesta al tratamiento antirresortivo a corto plazo.

Pero nunca deben ser utilizados para diagnosticar la enfermedad.

Ultrasonografía cuantitativa

Los métodos de ultrasonidos cuantitativos han sido introducidos en los últimos años para la valoración del estado esquelético en la osteoporosis. Surgieron por la necesidad de disponer de un método económico, de fácil uso, de pequeñas dimensiones y transportable (fig. 5), como contraposición de la DXA.

Sin embargo, aunque es un método cuantitativo, no mide realmente la DMO; los parámetros de medición (velocidad

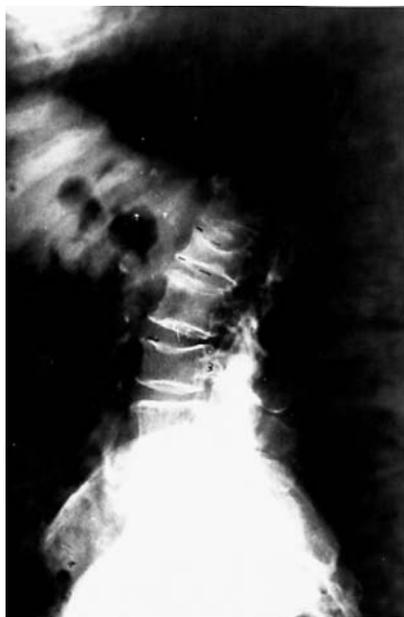


Fig. 6. Radiografía lateral de columna que muestra fracturas vertebrales.

de transmisión -SOS-; atenuación de la amplitud de onda -BUA-; índice de calidad -QUI o *stiffness*-) reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Dada la aceptación de la densitometría como técnica diagnóstica de osteoporosis, y para hacerla de alguna forma “equivalente” a ella, se estimó a partir de los parámetros QUS la DMO, a la que, para diferenciarla de la real (medida por DXA), se la llamó *densidad mineral ósea estimada*. Sin embargo, este término indujo a error, de tal modo que se aplicaron a la ultrasonografía cuantitativa (QUS) las interpretaciones y los criterios que habían sido asignados y creados para la densitometría ósea.

Hoy en día sabemos que esto es incorrecto; efectivamente, aunque existe una cierta correlación entre ambas técnicas³⁴, no podemos aplicar los criterios de la OMS, definidos específicamente para la DXA, a la QUS, debido a que son medidas de distintos aspectos del hueso, que se comporta de distinta forma ante medios físicos distintos (rayos X y ultrasonidos)^{35,36}. Algunos autores han realizado sugerencias de aplicación de una *T-score* alternativa, que podría estar en 1,8^{37,38}.

No obstante, el hecho de que no sea equiparable a la DXA no invalida a la QUS como método de valoración de la osteoporosis. Numerosos estudios han demostrado que la QUS tiene capacidad para predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas³⁹⁻⁴³; y puesto que los parámetros QUS no miden cantidad ósea (DMO) como hace la DXA, es de suponer que, si predice el riesgo de fractura, esté valorando otros aspectos determinantes de la resistencia ósea que estén relacionados con la calidad del hueso. Por esto ha sido considerada como una valoración indirecta de la misma. De hecho, en 1994, Glüer et al⁴⁴ demostraron una asociación entre BUA y características estructurales de hueso bovino (conectividad y anisotropía), que era independiente de la DMO. Gonnelli et al⁴² han demostrado que la efectividad de los QUS para identificar las fracturas osteoporóticas en hombres es independiente de la DXA, al igual que Stewart et al⁴⁵ en un estudio muy recientemente publicado y realizado en mujeres peri-

menopáusicas. Esta capacidad de predicción hace posible su aceptación como método de utilidad en el estudio de la osteoporosis.

No obstante, su reproducibilidad no es tan buena como sería deseable (la precisión *in vivo* obtenida en un estudio nacional fue 4,8% para el BUA, 0,36% para el SOS y 3,4% para QUI)⁴⁶, lo que impide que pueda tener otras aplicaciones de interés, como es el seguimiento, tanto del riesgo como del tratamiento. Esto, junto a su limitación de explorar sólo sectores periféricos (falange, calcáneo, tibia) y la peculiaridad de sus mediciones, cuya interpretación aún no está consensuada, así como la determinación de su exactitud, hacen que el uso de esta técnica hoy en día se limite, desde el punto de vista de la práctica clínica, a hacer cribados poblacionales para la realización de una posterior densitometría⁴⁷.

Resumiendo, la QUS es una técnica que ha demostrado su validez para predecir el riesgo de fractura en circunstancias en las que no se dispone de DXA o para seleccionar aquellos sujetos que precisan de una medición de DMO.

La radiología convencional

Aunque la radiología es el método más específico para el diagnóstico de la fractura osteoporótica (fig. 6), tiene escasa validez para el diagnóstico de osteoporosis antes de que ocurra la fractura, ya que los signos radiológicos clásicos de osteopenia (aumento de la radiolucidez, resalte de los platillos vertebrales y pérdida de la trabeculación horizontal del cuerpo vertebral) aparecen cuando ya existe una gran pérdida de masa ósea (al menos un 30%), y además son signos de interpretación subjetiva dependiente de las circunstancias técnicas en que se realiza la radiografía (voltaje, dureza del haz, distancia foco-placa...), lo cual también dificulta su reproducibilidad.

El problema de la definición de la fractura vertebral

La interpretación de los hallazgos radiográficos depende a menudo de la preparación y motivación del observador, y no existe un “patrón oro” que defina la fractura vertebral⁴⁸. Hay una amplia variabilidad interindividual en el tamaño y la forma de los cuerpos vertebrales, e incluso debe tenerse en cuenta que cuerpos vertebrales normales pueden mostrar imágenes que induzcan al error, por ejemplo, cuando los mismos son proyectados oblicuamente, como ocurre en los casos de mal posicionamiento de los pacientes en el momento de la realización de la radiografía⁴⁹.

Aun cuando se define la existencia de una deformidad, el siguiente paso es determinar si estos cambios se deben a una fractura osteoporótica verdadera, ya que las deformidades observadas pueden deberse a alteraciones en el desarrollo, a enfermedades degenerativas y neoplásicas o a la enfermedad de Scheuerman. Todas estas posibles causas de deformidad constituyen la principal fuente de falsos positivos en la identificación de las fracturas vertebrales⁵⁰⁻⁵².

Para objetivar lo máximo posible estas deformidades, se recurre a métodos de medición morfométrica de las alturas vertebrales. Tras ser determinados en radiografías laterales de columna (dorsal centrada en D7 y lumbar centrada en L2) los valores medios poblacionales de las alturas anterior, media y posterior de cada vértebra, se establecen unos criterios de deformidad. Los métodos morfométricos más empleados son⁵³:

1. Método de Eastell, que considera deformidad de grado I cuando se produzca una reducción en una de las alturas anterior, media o posterior mayor de -3 desviaciones estándares del valor medio, y fracturas graves o de grado II a las que están a -4 o más desviaciones estándares de esta media.

2. Método de McCloskey-Kanis. Sigue el criterio anterior, exigiendo además que la altura disminuida lo esté también al menos en -3 desviaciones estándares respecto a un valor de altura posterior predefinida.

3. Método de Genant. Deformidad grado I si la disminución de una o más de las alturas es entre el 20% y el 25% de la media; grado II si es mayor del 25% y grado III si es mayor del 40%.

Otro método radiológico de valoración de las deformidades vertebrales es el índice de deformidad espinal (IDE), método semicuantitativo que otorga una puntuación a cada vértebra (desde D4 a L4) de acuerdo con distintas clasificaciones; siendo la más aceptada actualmente la clasificación de Genant: vértebra normal (0 puntos), deformidad grado I (1 punto), deformidad grado II (2 puntos) y deformidad grado III (3 puntos); puntuándose entre un mínimo de 0 y un máximo de 39 puntos.

En resumen, la radiología convencional queda relegada al diagnóstico de las fracturas osteoporóticas o a ser un método que justifique la realización de una densitometría cuando aparezcan los llamados signos radiológicos de osteopenia (debiendo interpretarlas siempre con cautela).

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *An J Obstet Gynecol.* 1985;153:745-51.
2. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991;114:919-23.
3. Cumming SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet.* 1993;341:72-5.
4. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Whaner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1227-33.
5. Huang Ch, Ross PD, Wasnich RD. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 1998;13:107-13.
6. ●● 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.
7. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA.* 2001;285:785-95.
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9.
9. Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Van der Perre G, Dequeker J. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1439-43.
10. Lochmuller EM, Eckstein F, Kaiser D, Zeller JB, Landgraf J, Putz R, et al. Prediction of vertebral failure loads from spinal and femoral dual-energy X-ray absorptiometry, and calcaneus ultrasound: an *in situ* analysis with intact soft tissues. *Bone.* 1998;23:417-44.
11. ●● Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman, JA, Fujiwara S, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17:527-34.
12. Sornay-Rendu E, Muñoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1929-35.
13. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1195-201.
14. Looker AC, Whaner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Proximal femur bone mineral levels on US adults. *Osteoporos Int.* 1995;389-409.
15. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO; 1994.
16. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:267-88.
17. Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res.* 2000;15:183-7.
18. ●● Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* 2006;119 4 Suppl 1:S25-31.
19. ●● Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 position development conference. *J Clin Densitom.* 2006;9:4-14.
20. ● 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. Multi-centre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7:59-64.
21. ● Stepan JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S45-54.
22. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
23. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1531-8.
24. ● Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004;19:386-93.
25. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2000; 11 Suppl 6:S55-65.
26. ●● Sornay-Rendu E, Muñoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.
27. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S66-76.
28. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S30-44.
29. ● Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M; Comité Scientifique du GRIIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2005;72:26-31.
30. Braga de Castro-Machado A, Hannon R, Eastell R. Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:602-8.
31. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: A 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta.* 2005;356:67-75.
32. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, for the Committee of Scientific Advisors Of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17.
33. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM, Maricic M, Abdelmalek A, Gluck O, et al. Clinical use of serum and urine bone markers in the management of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1015-26.
34. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-Ray Absorptiometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:354-69.
35. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int.* 2000;11:321-30.

36. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría, el T-score y los criterios de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas*. 2002;11:165-6.
37. Blake DM, Knapp K, Fogelman I. Should equivalent T-scores be based on absolute fracture risk? *Osteoporos Int*. 2001;12 Suppl 2:S8-9.
38. ● Sosa M, Saavedra P, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N, et al. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp*. 2003; 203;329-33.
39. Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int*. 2006;17:237-44.
40. ● Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*. 2004;74:357-65.
41. Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S, Alhava E. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int*. 2004;15: 190-5.
42. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int*. 2005; 16:963-8.
43. Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Martínez Díaz Guerra G, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured with Quantitative Ultrasound and Densitometry. *J Clin Densitom*. 2005;8: 430-5.
44. ● Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int*. 1994;55:46-52.
45. ● Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res*. 2006;21:413-8.
46. ● Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int*. 2002;13:487-92.
47. Díez-Pérez A, Marín F, Vila J, Abizanda M, Cervera A, Carbonell C, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2003;6:237-45.
48. ● Sosa Henríquez M. La fractura vertebral. Una entidad en busca de definición. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:661-2.
49. ● Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int*. 2005;16:717-28.
50. Díaz López B, Navés Díaz ML, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Epidemiología de la fractura vertebral osteoporótica e historia natural de la enfermedad. En: La fractura vertebral osteoporótica. Desde la perspectiva del clínico y el paciente. Madrid: Medical Marketing Communications; 1999. p. 37-52.
51. Cooper C, Melton LJ III. Vertebral fractures. *BMJ*. 1992;304:1634-5.
52. Hurxthal LM. Measurement of anterior vertebral compressions and bi-concave vertebrae. *Am J Roentgenol*. 1968;103:635-44.
53. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San Valentin R, et al for The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 1995;10:890-902.



Diagnóstico diferencial de osteoporosis

M. M. Suárez Cabrera y M. Sosa Henríquez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Las Palmas de Gran Canaria.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. La mayoría de los casos se deben a osteoporosis primaria o involutiva, ya sea, posmenopáusica o tipo I, o bien, senil o tipo II¹. Sin embargo, en otros muchos se trata de una osteoporosis secundaria a otra patología primaria, que se presenta independientemente de la edad y la menopausia, con las mismas consecuencias nefastas en cuanto a fracturas y morbimortalidad se refiere. Así mismo, existen otras enfermedades óseas que también pueden cursar con fracturas o masa ósea baja, y que deben diferenciarse de la osteoporosis.

Diagnóstico diferencial entre osteoporosis primaria y secundaria

Cuando se establece el diagnóstico de osteoporosis en un paciente, siempre debe realizarse un estudio amplio para descartar que dicha osteoporosis sea secundaria a otra enfermedad². Esta sospecha es fundamental o imprescindible en las mujeres premenopáusicas (50%) y en los hombres, ya que hasta en un 64% de los varones existe una causa identificable; en las mujeres posmenopáusicas también pueden darse casos de osteoporosis secundaria aunque con menor frecuencia (20%)³. El reconocimiento de estas causas secundarias de osteoporosis es de vital importancia para no retrasar el diagnóstico y el consiguiente tratamiento de enfermedades muchas veces desconocidas hasta ese momento³.

Las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en mujeres perimenopáusicas son: la toma de glucocorticoides, el hipertiroidismo y los tratamientos anticonvulsivantes⁴. En los hombres destacan: el hipogonadismo, el alcoholismo crónico, y la toma de corticoides⁴⁻⁷; también, aunque en menor grado, las neoplasias, las enfermedades reumáticas, la inmovilización prolongada, el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo primario, los trastornos intestinales y la hipercalcemia idiopática⁸.

PUNTOS CLAVE

Osteoporosis secundaria. Debe sospecharse principalmente en pacientes varones o mujeres premenopáusicas. Las causas más frecuentes incluyen el tratamiento con glucocorticoides, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo en el varón, alcoholismo, enfermedades reumáticas, digestivas o neoplasias.

Diagnóstico diferencial. Otras enfermedades óseas, como por ejemplo el raquitismo y la osteomalacia, la enfermedad de Paget, y la osteopatía de la insuficiencia renal, cursan con masa ósea baja y/o fracturas, y deben diferenciarse de la osteoporosis.

Manejo del paciente. Una correcta anamnesis y exploración física constituyen el punto de partida para llevar a cabo un correcto diagnóstico diferencial.

Las enfermedades o situaciones clínicas más frecuentes responsables de una osteoporosis secundaria se detallan en la tabla 1.

Osteoporosis en las enfermedades endocrinas

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1 mal controlada suelen presentar una disminución progresiva de la masa ósea, que produce inicialmente una osteopenia⁹. La prevalencia de osteoporosis en pacientes con DM tipo 1 en España se sitúa en torno al 20% y afecta tanto al hueso cortical como al trabecular. La patogenia no se conoce bien, pero parecen estar implicados diversos factores¹⁰, como la hipercalcemia ligada a la diuresis osmótica, los déficits de insulina y de factores de crecimiento, y los depósitos de hemoglobina glucosilada en la matriz de colágeno ósea.

En la DM tipo 2 no se halla una constancia en los valores de densidad mineral ósea, y no parece existir un patrón de afectación del remodelado óseo específico⁹.

Hipertiroidismo

En los pacientes con hipertiroidismo se produce un alto recambio óseo, con un balance a favor de la resorción, que desemboca en la osteoporosis¹¹, y que al provocar un aumento de la calcemia acaba produciendo una inhibición de la hor-

TABLA 1

Causas más frecuentes de osteoporosis secundaria

Enfermedades endocrinas	Hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing e hipercortisolismo exógeno, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, acromegalia, déficit de hormona del crecimiento en el adulto, diabetes insípida central
Enfermedades gastrointestinales y trastornos nutricionales	Síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía bariátrica con by-pass yeyuno-ileal, etc.), gastrectomía, enfermedad hepática grave (colestasis crónica, hepatitis crónica activa), insuficiencia pancreática (fibrosis quística) Malnutrición, anorexia nerviosa, anemia perniciosa, déficit de calcio y vitamina D, nutrición parenteral, dietas hiperproteicas
Enfermedades neoplásicas y hematológicas	Enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, producción de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos, mastocitosis sistémica Hemofilia, talasemia, anemias hemolíticas
Enfermedades reumatológicas	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática
Estados hipogonadales primarios y secundarios	Hipogonadismo femenino (síndrome de Turner, hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, anorexia nerviosa, menopausia precoz) Hipogonadismo masculino (fallo gonadal primario -síndrome de Klinefelter, orquiectomía-, o secundario)
Fármacos	Heparina, dicumarínicos, anticomiciales, neurolepticos, ciclosporina A, L-tiroxina, glucocorticoides, análogos de GnRH, metotrexato, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa, teofilina, vitamina A y retinoides
Tóxicos	Alcohol, tabaco, cafeína
Otros	Inmovilización prolongada, ejercicio excesivo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, embarazo y lactancia, escoliosis, esclerosis múltiple, sarcoidosis, amiloidosis, postrasplante, hipercalcemia, trabajadores del aluminio

mona paratiroidea (PTH) que potencia la disminución de la masa ósea. Afecta tanto al hueso trabecular como al cortical. Así mismo, los pacientes hipotiroideos que reciben tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden desarrollar una osteoporosis.

Osteoporosis esteroidea

La osteoporosis esteroidea es la forma de osteoporosis secundaria más frecuente. Se debe al exceso de glucocorticoides en el organismo, tanto por sobreproducción endógena en el síndrome de Cushing, como por ingesta en forma de tratamientos farmacológicos para otras patologías (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades autoinmunes y reumatológicas, enfermedad inflamatoria intestinal). Se estima que un 0,5% de la población toma glucocorticoides durante períodos largos, cifra que se eleva al 1,7% en mujeres mayores de 55 años¹².

El aumento de glucocorticoides en el organismo, ya sea exógeno ya sea endógeno, afecta principalmente al hueso trabecular, más abundante en el tejido óseo vertebral. Las fracturas habituales son las vertebrales, costales y pubianas, pero también aumenta el riesgo de fracturas de cadera. Se produce un descenso de la masa ósea, más intenso en los primeros 3 a 6 meses del tratamiento, y una alteración de la calidad de la microarquitectura ósea. Los efectos devastadores sobre el hueso se ejercen por la producción de una activación de la reabsorción de hueso y una disminución en su formación. El descenso de la calcemia, a través de la reducción de la absorción de calcio a nivel intestinal y el aumento de su filtración a nivel renal, produce un aumento de los niveles de PTH que activan la reabsorción ósea. El descenso de producción de hormonas sexuales favorece la reabsorción y disminuye la formación de hueso. Así mismo, los glucocorticoides actúan sobre los osteoblastos inhibiendo su replicación y diferenciación, favoreciendo fenómenos de apoptosis, y disminuyendo su capacidad funcional, de forma directa y a través de su acción sobre múltiples mediadores locales y sobre la matriz ósea¹³.

El síndrome de Cushing o hipercortisolismo endógeno puede ser primario, cuando la causa está en un trastorno de



Fig. 1. Fenotipo asociado al síndrome de Cushing.

las glándulas suprarrenales, o secundario, cuando se produce hipersecreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), generalmente debida a microadenomas hipofisarios. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por obesidad con una distribución característica, retraso del crecimiento, hirsutismo, atrofia cutánea, estrías, trastornos menstruales, ginecomastia, hipertensión arterial, trastornos psicológicos y debilidad muscular (fig. 1). Asocia osteoporosis en la mayoría de los casos y se producen fracturas vertebrales en el 20% de los pacientes.

La administración exógena de glucocorticoides produce una disminución de la masa ósea que guarda una relación directamente proporcional con la dosis y el tiempo de administración de tratamiento esteroideo¹⁴. Aunque está absolutamente aceptado que a partir de 7,5 mg de prednisona diaria, o dosis equivalente de otros esteroides, se produce una pérdida significativa de hueso¹⁵, un estudio reciente¹⁴ demostró que ya a partir de 5 mg al día se afecta al remodelado óseo; con dosis menores también existe un mayor riesgo de sufrir fracturas¹⁶, probablemente por la influencia de los efectos sistémicos, sobre todo a nivel muscular. A partir de tres meses de tratamiento con dosis altas existe riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. La administración local, sea

TABLA 2

Manifestaciones clínicas de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario

Capacidad de concentración del túbulo renal alterada	Poliuria y polidipsia
Aparato digestivo	Náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, úlcera péptica, pancreatitis
Sistema neuromuscular	Deterioro de la capacidad intelectual, depresión, alteraciones del nivel de conciencia, debilidad muscular proximal
Aparato cardiovascular	Hipertensión arterial, disminución del intervalo QT, hipertrofia del ventrículo izquierdo
Depósitos de calcio en múltiples tejidos	Prurito, conjuntivitis, queratopatía en banda, tendinitis calcificante, condrocalcinosis, nefrocalcinosis, calcificaciones vasculares, pulmonares o miocárdicas
Aparato urinario	Litiasis renal cálcica, nefrocalcinosis, insuficiencia renal

tópica o inhalada (< 800 microgramos de beclometasona o budesonida), no produce afectación en el metabolismo óseo^{17,18}. Otros factores a tener en cuenta son la edad, el sexo y el estado hormonal basal de los pacientes que reciben tratamiento glucocorticoideo, ya que pueden potenciar los efectos negativos sobre la arquitectura ósea.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por una hipersecreción de PTH que produce afectación ósea, renal y de otras partes del organismo. Se desarrolla generalmente a partir de la quinta década de la vida y afecta con mayor frecuencia a mujeres (3:1), con una prevalencia aproximada en mujeres posmenopáusicas del 2%. Si aparece en la infancia o juventud suele estar en el contexto de un síndrome hereditario.

El HPTP es la causa más frecuente de hipercalcemia detectada en los pacientes ambulatorios, la mayoría de las veces de forma totalmente casual. Es asintomático en más del 50% de los casos¹⁹⁻²¹. En el resto, los síntomas se deben a los niveles elevados de calcemia que ejercen múltiples efectos a nivel de casi todos los órganos y sistemas; en la tabla 2 se detallan, de forma resumida, las manifestaciones clínicas no óseas de la hipercalcemia que ocurre en el HPTP¹⁹.

La afectación ósea del HPTP es igualmente asintomática en la mayoría de los casos. Pero en algunos pacientes aparecen dolor óseo y fracturas patológicas. Aún sin objetivarse alteraciones radiológicas, existe un descenso de la masa ósea que afecta principalmente al hueso cortical de la región distal del radio y el cuello femoral, y en mucha menor intensidad en las vértebras (hueso trabecular)²². Los hallazgos radiológicos típicos se detectan en muy pocos casos, variando desde los cambios iniciales, consistentes en resorción subperióstica localizada de manera típica en el borde radial de la segunda y tercera falanges, hasta la afectación del hueso cortical del cráneo, que produce la imagen “en sal y pimienta”^{19,20}.

El diagnóstico del HPTP se establece con la existencia de niveles elevados de calcio y PTH activa o intacta en sangre, observándose unos niveles de fósforo inorgánico y magnesio en límites normales o bajos. La calciuria y fosfaturia suelen estar elevadas. Cuando existe hipovitaminosis D, los niveles de calcio pueden aparecer normales en el HPTP^{19,20}. No obstante, existen otras situaciones que producen hipercalcemia y elevación de la PTH: tratamientos con tiazidas o litio, algunos tumores neuroendocrinos y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar o hipercalcemia familiar benigna, que se caracteriza por niveles de magnesio altos o en los límites

superiores de la normalidad, hipocalciuria en orina de 24 horas y cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina menor de 0,01.

Osteoporosis secundaria a hipogonadismo en el varón

La existencia de hipogonadismo en el varón, sea primario o secundario, se relaciona directamente con la aparición de osteoporosis²³. La insuficiencia gonadal masculina genera un déficit cuantitativo de testosterona y una deficiencia relativa de estrógenos, y ambos factores influyen en el metabolismo óseo, incrementando la resorción ósea y disminuyendo la formación. No obstante, la pérdida fisiológica de la función gonadal en el hombre es un proceso lento y progresivo, que se desarrolla en edades más avanzadas de lo que ocurre en la mujer, siendo también más lenta la disminución de la masa ósea.

Sin embargo, en procesos patológicos que conllevan la producción de un hipogonadismo en el varón la osteoporosis es frecuente, así como las fracturas, que suelen ser inicialmente vertebrales, ya que se afecta principalmente el hueso trabecular. Existen síndromes de resistencia a la acción de la testosterona, en los que también se observa osteoporosis^{24,25}. Se puede destacar el hipogonadismo masculino inducido de forma iatrogénica por los tratamientos hormonales empleados en el cáncer de próstata²⁶, en el que el riesgo de fracturas aumenta hasta un 20% tras 10 años de tratamiento hormonal.

Osteoporosis en las artropatías inflamatorias o enfermedades reumatológicas

Los pacientes con artropatías inflamatorias sufren diversas circunstancias asociadas que les predisponen a padecer osteoporosis. Son patologías que predominan en el sexo femenino, y aparecen en las edades medias de la vida, coincidiendo con la menopausia²⁷.

La situación de inflamación mantenida afecta al remodelado óseo de forma sistémica y también local por medio de la activación de los linfocitos T, que inducen una diferenciación de los macrófagos sinoviales a osteoclastos; por otro lado, estas patologías suelen acompañarse de dolor, que induce una inmovilización parcial o total del paciente; además, los tratamientos que se aplican incluyen en la mayoría de las veces glucocorticoides, así como inmunosupresores que en ocasiones también influyen de forma negativa en el remodelado óseo²⁸.

Osteoporosis en las enfermedades digestivas

El porqué de la afectación de la masa ósea en los pacientes con determinadas enfermedades digestivas se comprende fácilmente teniendo en cuenta la fisiología de la mineralización del hueso²⁹⁻³¹. El problema común y principal en las patologías digestivas que conllevan osteoporosis es la alteración en la absorción de calcio y vitamina D o la alteración en su síntesis, sea por déficit en la dieta, por problemas funcionales que impiden la absorción normal de estos nutrientes, por déficit de la hidroxilación hepática necesaria en la cadena de síntesis de la vitamina D, por déficit de síntesis hepática de la proteína transportadora de vitamina D, o por la disminución de la respuesta del intestino a la acción de la vitamina D, con la consiguiente dificultad en la absorción de calcio a ese nivel.

Por supuesto, el tratamiento con corticoides, habitual en muchas enfermedades digestivas, influye, como ya se ha visto, en el remodelado óseo. Además, la propia naturaleza inflamatoria de muchas de estas enfermedades genera aumento de mediadores y sustancias que finalmente rompen el equilibrio en el remodelado óseo a favor de la resorción.

Osteoporosis secundaria a enfermedades neoplásicas

El paciente con cáncer sufre, de manera habitual, un gran deterioro clínico con postración y caquexia o malnutrición que actúan negativamente sobre la masa ósea. Además, tanto el proceso neoplásico como los fármacos inmunosupresores que se emplean en su tratamiento, pueden favorecer el desarrollo de osteoporosis³².

Se sabe que las células neoplásicas producen múltiples sustancias, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1 y 6, linfotoxinas, etc., que influyen en el remodelado óseo y estimulan el proceso de resorción generando descensos de la masa ósea y, a veces, lesiones osteolíticas locales o generalizadas.

En los niños, la neoplasia más frecuente que suele producir alteraciones en el metabolismo óseo es la leucemia. La mastocitosis, aunque es poco frecuente, se caracteriza por la osteopenia difusa. Otros tumores, como el cáncer de mama, linfomas, cáncer de próstata y testicular, influyen sobre la masa ósea a través de una situación de hipogonadismo secundario.

Una neoplasia típica y frecuente a descartar en el diagnóstico diferencial de un paciente con osteoporosis es el mieloma, que puede producir lesiones óseas únicas (plasmocitoma solitario), una osteoporosis indistinguible de la primaria o idiopática, o, lo más frecuente, lesiones osteolíticas múltiples que pueden manifestarse con dolor de espalda por fracturas vertebrales por aplastamiento o no traumáticas en un paciente todavía asintomático desde el punto de vista sistémico. Y esto es así porque la resorción ósea se desarrolla desde las fases más precoces de la enfermedad, incluso cuando ana-



Fig. 2. Lesiones metastásicas múltiples en radiología ósea.

líticamente sólo se detecta una gammapatía monoclonal de significado incierto y se desconoce cuál va a ser su evolución. Normalmente, los pacientes con mieloma desarrollan hipercalcemia en las fases avanzadas de la enfermedad, relacionada con el aumento de la actividad osteoclástica y la insuficiencia renal³³.

El hueso es el tercer lugar más frecuente en el asiento de metástasis, después del pulmón y el hígado. Los tumores que más frecuentemente metastatizan en hueso son: próstata, mama, pulmón, riñón y tiroides. Las lesiones óseas suelen encontrarse en la pelvis, la columna vertebral y las costillas. Aunque pueden ser osteoblásticas, lo más frecuente es que sean osteolíticas (fig. 2), lo que favorece el desarrollo de fracturas patológicas e hipercalcemia.

El dolor de origen óseo originado por una neoplasia suele aparecer en columna, por lo que se puede confundir fácilmente con otras causas más comunes de dolor de espalda: hernias discales, lesiones musculares, etc. Normalmente se producen aplastamientos vertebrales, que originan pérdida de altura en la columna similar a lo que visualmente encontramos en la osteoporosis posmenopáusica y senil, y dolor, que característicamente empeora con el reposo y en decúbito, y también puede acompañarse de pérdida de peso. Pueden manifestarse, incluso, complicaciones clínicas más serias antes de detectar el tumor, como, por ejemplo, disminución de fuerza en extremidades inferiores, alteraciones de los reflejos o en el control de esfínteres, lo que debe hacer sospechar inmediatamente una lesión medular; en este caso hay indicación de resonancia magnética urgente. La radiografía simple puede ayudar al diagnóstico, aunque la gammagrafía con tecnecio 99 es más sensible.

Los tratamientos aplicados en los procesos tumorales pueden afectar negativamente a la masa ósea a través de varios mecanismos³⁴:

1. *Cirugía*: por ejemplo, generando cuadros de malabsorción o malnutrición al afectar al aparato digestivo; o de hipogonadismo, por extirpación de los órganos productores de hormonas sexuales.

2. *Radioterapia*: con efectos locales sobre la arquitectura y el remodelado óseo, sobre el aporte vascular del tejido óseo, y con afectación del eje hipotálamo-hipofisario y gónadas con el consiguiente hipogonadismo.

3. *Quimioterapia*: sean citotóxicos, tratamientos hormonales (en cáncer de próstata o mama) o glucocorticoides, que

TABLA 3

Pruebas analíticas y radiológicas en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis

Pruebas analíticas y radiológicas	Anomalía	Posibles procesos de base
Hemograma completo	Anemia	Mieloma múltiple
Velocidad de sedimentación globular	Aumentada	Mieloma múltiple, neoplasias, enfermedades inflamatorias
Glucosa basal-hemoglobina glucosilada	Aumentadas	Diabetes mellitus
Aclaramiento de creatinina	Bajo	Enfermedad renal
Calcio en sangre (corregido)	Alto	Hiperparatiroidismo primario
	Bajo	Hipercalcemia tumoral
Calcio en orina de 24 horas	Alto	Malabsorción, déficit de vitamina D, osteomalacia
		Hipercalciuria primaria idiopática
		Hiperparatiroidismo, hipercalcemia tumoral, hipertiroidismo
Fósforo	Bajo	Osteomalacia, hiperparatiroidismo
Fostatasas alcalinas	Alta	Enfermedad hepática, enfermedad de Paget, osteomalacia
Transaminasas	Altas	Enfermedad hepática
Albumina	Baja	Malnutrición, enfermedad renal o hepática
Electroforesis de proteínas	Gammapatía monoclonal	Mieloma múltiple
Proteinuria de Bence-Jones en orina	Presente	Mieloma múltiple
25 hidroxivitaminas D	Baja	Osteomalacia, raquitismo
Hormona tiroideoestimulante (TSH)	Baja	Hipertiroidismo primario
Hormona paratiroidea (PTH)	Alta	Hiperparatiroidismo primario o secundario
Testosterona	Baja	Hipogonadismo masculino
Hormonas gonadotróficas (LH y FSH)	Bajas	Hipogonadismo masculino
Cortisol libre en orina de 24 horas	Elevado	Síndrome de Cushing
ANA, Factor reumatoide	Positivos	Enfermedad reumatológica
PSA (antígeno prostático específico)	Elevado	Patología prostática (a valorar cáncer)
Radiología lateral de columna torácica y lumbar	Lesiones líticas	Metástasis, enfermedad de Paget
	Lesiones blásticas	Metástasis, enfermedad de Paget, Osteosclerosis

actúan bien disminuyendo la función gonadal bien directamente sobre el hueso, estimulando la resorción e inhibiendo la formación. Dentro de los citotóxicos que se emplean habitualmente destacan la ciclofosfamida, la mecloretamina y la procarbazona como los más perjudiciales para el hueso, ya que producen en las mujeres una insuficiencia gonadal que puede ser definitiva. El metotrexato actúa directamente sobre el hueso. Los análogos de los factores de liberación de las gonadotropinas se usan en hombres y mujeres para evitar la castración quirúrgica, por ejemplo, en el cáncer de próstata, asociándose en este caso a antiandrógenos, que van a potenciar el efecto negativo sobre la masa ósea.

Osteoporosis asociada al trasplante

Además de los factores de riesgo habituales que suelen estar presentes con mayor frecuencia en un paciente que tiene una enfermedad que le obliga a someterse a un trasplante (como son la mayoría de los trasplantados renales que han padecido previamente y durante años una insuficiencia renal crónica y han estado sometidos a diálisis), tras el mismo³⁵, el uso de tratamientos inmunosupresores, principalmente glucocorticoides, que deben emplearse durante tiempos muy prolongados y generalmente de por vida, conlleva una alteración en el metabolismo óseo que favorece la aparición de una osteoporosis.

¿Cómo hacer el diagnóstico diferencial entre osteoporosis primaria y secundaria?

Realizar una completa y correcta anamnesis y exploración física permitirá descartar buena parte de las causas de osteoporosis secundaria. En los casos en los que persiste la sospecha tras la evaluación inicial, se deben realizar aquellas pruebas de laboratorio y/o radiológicas básicas que puedan ser útiles según la sospecha clínica. En la tabla 3 se resumen las principales pruebas diagnósticas que pueden emplearse, y los procesos patológicos que suelen corresponderse con las alteraciones más frecuentes de determinados parámetros analíticos y radiológicos.

Diagnóstico diferencial entre osteoporosis y otras enfermedades óseas

Existen otras enfermedades óseas diferentes de la osteoporosis que pueden confundirse inicialmente, ya que cursan con masa ósea baja y/o fracturas. Sin embargo, son entidades bien diferenciadas desde el punto de vista clínico, analítico y radiológico, que deben ser correctamente diagnosticadas para aplicar el tratamiento más adecuado. Destacan entre estas osteopatías: el raquitismo y la osteomalacia, la enfermedad

TABLA 4
Diagnóstico diferencial de otras osteopatías

Osteopatía	Laboratorio	Radiología	Diagnóstico definitivo
Osteomalacia por déficit de vitamina D	Hipocalcemia o en límite normal-bajo Hipocalciuria Hipofosfatemia Elevación de fosfatasa alcalina y PTH Niveles bajos de 25 (OH) vitamina D (< 10 ng/ml) Función renal normal	Inespecíficos: osteopenia y pérdida de altura de los cuerpos vertebrales Específicos: pseudofracturas o líneas de Looser-Milkman*	Biopsia ósea - administración previa de tetraciclinas
Enfermedad de Paget	Fosfatasa alcalina total sérica e Hidroxirolina en orina muy elevados	Fases iniciales: osteólisis Fases avanzadas: esclerosis Aumento local del tamaño del hueso cortical subperióstico	Biopsia ósea sólo cuando existen dudas diagnósticas
Osteodistrofia renal	Insuficiencia renal PTH intacta elevada	En fases avanzadas lesiones típicas de hiperparatiroidismo**	Biopsia ósea

*Líneas de Looser-Milkman: líneas radiolucientes, principalmente en ramas pélvicas y borde interno del fémur.

**Lesiones radiológicas típicas de hiperparatiroidismo: resorción en el borde radial de la segunda falange del segundo dedo de la mano dominante, resorción de la extremidad distal de la clavícula con ensanchamiento del espacio acromioclavicular y resorción en el cráneo en forma de "sal y pimienta".

de Paget, la osteopatía de la insuficiencia renal y las enfermedades óseas osteoescleróticas y displásicas. En la tabla 4 se resumen las características analíticas y radiológicas que ayudan a distinguir las de la osteoporosis.

Osteomalacia

La base fisiopatológica consiste en una alteración del proceso normal de mineralización de la matriz ósea con un aumento de tejido óseo no mineralizado que genera un hueso de baja resistencia y alta predisposición a fracturarse^{36,37}. Cuando el trastorno se produce en la infancia da lugar al raquitismo, mientras que en la edad adulta, se denomina osteomalacia.

Los procesos o situaciones que causan osteomalacia son³⁸:

1. Alteraciones de la vitamina D, secundarias a déficit grave (derivado de una escasa ingesta, baja síntesis o metabolismo aumentado por interacción con fármacos, por ejemplo antiepilépticos), a insuficiencia renal, y a alteraciones hereditarias, como el déficit en la 1-alfa-hidroxilasa (raquitismo vitamina D-dependiente o tipo I) o anomalías en los receptores de la vitamina D (raquitismo vitamina D-dependiente o tipo II), ambas de carácter autosómico recesivo que se manifiestan en los dos primeros años de edad. El déficit grave de vitamina D, con niveles menores de 10 ng/ml, es la causa más frecuente de osteomalacia.

2. Hipofosfatemias sin déficit de vitamina D, secundarias a tubulopatías renales adquiridas, tubulopatías asociadas a algunos tumores generalmente poco agresivos de origen mesenquimal, a raquitismo hipofosfatémico hereditario (raquitismo resistente a la vitamina D), y a ingesta excesiva de antiácidos.

3. Inhibidores de la mineralización ósea: intoxicación por aluminio, tratamientos prolongados con flúor o etidronato, situaciones de acidosis crónica, hipofosfatasa.

Los pacientes con osteomalacia no presentan deformidades óseas, y los síntomas se centran en fracturas por la baja resistencia del hueso, y/o dolores óseos, pudiendo confundirse fácilmente con la osteoporosis.

Enfermedad de Paget

Es la osteopatía más frecuente en los países desarrollados, después de la osteoporosis. Afecta principalmente a partir de

los 40 años de edad y se observa un ligero predominio en el sexo masculino. Parece existir agregación familiar y numerosos estudios demuestran la existencia de alteraciones genéticas, a las que se asocia un factor ambiental desencadenante o primordial no bien identificado³⁹. En España se estima una prevalencia del 1,5% en las personas mayores de 55 años.

La mayoría de los casos son asintomáticos, y cuando se producen manifestaciones clínicas también existe una gran variedad en el tipo y repercusión de los síntomas⁴⁰.

El síntoma más frecuente es el dolor óseo, de comienzo insidioso e intensidad moderada, que no cambia con los movimientos y en ocasiones se acompaña de deformidad local, sobre todo evidente en huesos largos (fémur y húmero se arquean lateralmente y la tibia, hacia delante -tibia en sable-). Se puede objetivar un aumento de temperatura local con aumento de la circulación sanguínea y del gasto cardíaco y, en consecuencia, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca. Cuando la lesión ósea afecta a una articulación produce una artropatía degenerativa, y por lo tanto dolor, que sí aumenta con el movimiento; la articulación que se afecta con más frecuencia es la cadera, produciéndose en muchos casos protusión acetabular y diferencia de longitud de las extremidades inferiores. Si la lesión ósea afecta a la columna vertebral se producen síndromes medulares o radiculares. En el cráneo puede dar lugar a hipoacusia, vértigo, cefalea, compresión del tronco encefálico, disfunción cerebelosa, alteración de pares craneales, insuficiencia vértebro-basilar e hidrocefalia de presión normal. A nivel maxilar puede producir maloclusión y excesivo sangrado tras extracciones dentales⁴¹.

Las fracturas son poco frecuentes. Cerca de un 10% de los casos desarrollan fisuras corticales en el borde convexo del hueso, normalmente en la región subtrocantérea del fémur o en el tercio superior de la tibia⁴². Esta situación a su vez puede favorecer la aparición de la fractura completa de forma espontánea o ante un traumatismo menor. El 1% de los pacientes con enfermedad de Paget sufre una degeneración sarcomatosa.

Osteopatía de la insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal sufren importantes alteraciones del metabolismo mineral óseo y de la estructura

ósea, que van evolucionando según el grado de insuficiencia renal, la aplicación de tratamiento sustitutivo de la función renal, y el tipo de diálisis⁴³:

1. *Enfermedad ósea con hiperparatiroidismo predominante.* La disminución progresiva del filtrado glomerular produce una elevación del fósforo en sangre y un aumento de la resistencia a la acción de la PTH, de forma que aumentan los niveles de dicha hormona en un intento de mantener la homeostasis calcio-fósforo, generando un hiperparatiroidismo secundario. Se produce un alto grado de remodelado óseo.

2. *Osteomalacia de bajo remodelado y osteodistrofia urémica mixta.* Hace años y asociado al alto contenido de aluminio en el agua de diálisis, se producía un descenso del remodelado óseo y de la mineralización de la matriz ósea. No obstante, actualmente, en los pacientes con insuficiencia renal avanzada en hemodiálisis, por efecto de la uremia se objetiva una osteítis fibrosa con alteraciones en la mineralización.

3. *Enfermedad ósea adinámica o aplásica.* Se observa únicamente un descenso en el remodelado óseo, con mineralización normal. Suele presentarse en los pacientes que reciben diálisis peritoneal.

4. *Amiloidosis relacionada con la diálisis.* Enfermedad ósea que aparece en los pacientes sometidos a hemodiálisis durante muchos años -de 15 a 20 años-. Suelen presentar fracturas patológicas, espondiloartropatía, síndrome del túnel carpiano, quistes óseos, dolor articular con inflamación y periartrosis escapulo-humeral. Se encuentra aumentada la β_2 -microglobulina en sangre.

Enfermedades óseas osteoscleróticas y displásicas

Existe un grupo variado, pero poco frecuente a nivel general, de otras osteopatías que cursan con osteosclerosis en algunas ocasiones y displasia ósea en otras. La mayoría son de carácter genético y las manifestaciones clínicas, óseas y sistémicas suelen aparecer en los primeros años de la vida, por lo que normalmente no suponen un problema de diagnóstico diferencial con la osteoporosis. No obstante, algunos tipos de osteopetrosis pueden diagnosticarse en la edad adulta tras la producción de una fractura; el aumento de masa ósea es el rasgo diferencial con la osteoporosis.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis
 ✓ Ensayo clínico controlado
 ✓ Epidemiología

- Riggs BL, Melton LJ III. Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1229-32.
- Melton LJ III, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Khosla S. Secondary osteoporosis and the risk of distal forearm fractures in men and women. *Bone.* 2002;31:119-25.
- Jódar Gimeno E. Evaluación y diagnóstico de la osteoporosis. En: Blanch J, Jódar E, Sosa M, editores. *Osteoporosis. Guía de fácil manejo.* Barcelona: Profármaco; 2003. p. 15-36.
- Sosa Henríquez M. Osteoporosis. Fundamentos y magnitud del problema. En: Blanch J, Jódar E, Sosa M, editores. *Osteoporosis. Guía de fácil manejo.* Barcelona: Profármaco; 2003. p. 1-14.
- Rapado A, Yagüe M, Díaz Curiel M, Peramo B, Velazco C. Osteoporosis en el varón. *Med Clin (Barc).* 1990;95:389-93.
- Peris P, Guañabens 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.
- Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:349-67.
- Díaz Curiel M, Garcés Puentes MV. Osteoporosis masculina. En: Sociedad Española de Medicina Interna. *Protocolos de Osteoporosis.* Madrid: SEMI; 2004. p. 87-101.
- Christensen JO, Svendsen OL. Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 1999;10:307-11.
- Campos MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano MD, García-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type I diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11:455-9.
- Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med.* 1994;120:8-11.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ.* 1996;313:344-6.
- Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:235-53.
- van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002; 13:777-87.
- McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, Dale J, Deloria M, Blackwelder W, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomised, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2000;27:2222-6.
- van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 2000;39:1383-9.
- Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax.* 2001;56:272-8.
- Olmos JM. Osteoporosis esteroidea. En: Riancho JA, González J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: MSD; 2004. p. 261-6.
- Muñoz-Torres M, Alonso G. Nuevo consenso sobre Hiperparatiroidismo primario asintomático. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2004;19:60-3.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on an asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21 st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-61.
- Wojda M, Grzesiuk W. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit.* 1998;4:734-7.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-55.
- Jackson JA, Riggs MWW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for fractures in men: a case control study. *Am J Med Sci.* 1992;304:4-8.
- Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med.* 1998;339:599-602.
- Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3431-4.
- Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with gonadotropin-releasing hormone against decapeptyl. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:288-90.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:522-30.
- Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberb ND, Kraag GR, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001;28:2395-9.
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
- Buchman AL. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002;5:173-80.
- Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5:71-7.
- Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev.* 1998;19:18-54.
- Mundy GR. Myeloma bone disease. *Eur J Cancer.* 1998;34:246-51.
- Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18:1570-93.
- Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997;60:148-54.

OSTEOPOROSIS

36. ● Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
37. Finberg L. Vitamin D deficiency and rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:203.
38. Riancho JA. Osteomalacia y raquitismo. En: Riancho JA, González J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: MSD; 2004. p. 307-12.
39. Reddy SU. Etiologic factors in Paget's disease of bone. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:391-8.
40. ● Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 1997;336:558-66.
41. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest.* 2005;115:200-8.
42. Hassell D, Schils J, Joyce M, Bawer T, Sundaram M. Radiologic case study. The case: lytic phase of Paget's disease. *Orthopedics.* 2005;28:709-11.
43. Tammy BL, Sprague SM. Renal Osteodystrophy in chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2002;22:488-93.



Tratamiento de la osteoporosis

M. Sosa Henríquez y D. Hernández Hernández

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Hospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna.
Unidad Metabólica Ósea.

Introducción

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar la aparición de las fracturas, que constituyen su principal complicación y problema clínico¹. Otras intenciones, como el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) o la modificación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, son secundarias.

Debe evitarse la idea de que el tratamiento de la osteoporosis consiste únicamente en la administración a largo plazo de un fármaco que reduzca el riesgo de fracturas. El tratamiento correctamente indicado requiere además de una serie de actuaciones no farmacológicas, pero igualmente importantes.

Medidas no farmacológicas

La primera medida no farmacológica que se ha de tomar en el tratamiento de la osteoporosis debe ser la prevención de las caídas, dado que éstas constituyen uno de los factores directamente relacionados con la producción de las fracturas². Para ello, en los pacientes afectados de osteoporosis debe atenderse una serie de circunstancias claramente vinculadas con las caídas, y aplicar algún tipo de solución cuando es posible. Una relación no exhaustiva de las medidas no farmacológicas se muestra en la tabla 1.

El ejercicio físico realizado con asiduidad, por una parte, produce un incremento en la DMO y, por otra, potencia la musculatura. Por ello, es aconsejable que los pacientes con osteoporosis realicen aquel ejercicio físico que sea adecuado a su estado de salud. Preferentemente deberían realizar ejercicios de carga aeróbicos, siendo el ideal por su sencillez el caminar, al menos durante una hora diariamente y en llano. Cuando sea posible, los pacientes deberían, asimismo, llevar a cabo ejercicios de extensión y evitar los de flexión, especialmente si éstos se realizan con cargas, porque aumentan el riesgo de producción de fracturas vertebrales³.

PUNTOS CLAVE

Medidas generales. Todo tratamiento de la osteoporosis debe incluir el realizar ejercicio con regularidad, evitar el tabaco, moderar el alcohol y seguir una dieta equilibrada.

Tratamiento farmacológico. Hoy en día disponemos de una amplia variedad de fármacos para el tratamiento, cuya indicación debe realizarse teniendo en cuenta las peculiaridades del paciente y cuál es el tipo de fractura con mayor riesgo. Los bifosfonatos, el raloxifeno y el ranelato de estroncio son fármacos de primera línea, mientras que la calcitonina y la parathormona deben reservarse como segunda elección. El tratamiento hormonal sustitutivo no es de primera elección si se administra exclusivamente para el tratamiento de la osteoporosis.

Duración del tratamiento farmacológico. Todos estos tratamientos deberían ser continuos en el tiempo, durante varios años, con la única excepción de la parathormona.

Suplementos. A menos que exista una toma de calcio y una exposición solar adecuadas, es aconsejable administrar siempre un suplemento de calcio y vitamina D.

Sin embargo, en la fase aguda de una fractura el paciente requiere reposo durante varios días (dependiendo del tipo de fractura) y el uso de analgésicos. Puede utilizarse paracetamol a dosis de 600-1.000 mg cada 8 horas durante unos pocos días, asociado a un relajante muscular cuando exista una contractura muscular asociada, como ocurre en las fracturas vertebrales. No es necesario el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que, aunque analgésicos también, suelen ser peor tolerados por sus efectos sobre el tracto gastrointestinal. Los analgésicos narcóticos o derivados de los opiáceos deben emplearse con precaución, dado el riesgo de producir sueño, mareos y caídas. Los esteroides están contraindicados en el tratamiento de la osteoporosis⁴.

También en la fase aguda está indicado realizar rehabilitación. Dada la gran cantidad de recursos existentes (calor, fisioterapia, hidroterapia, estimulación eléctrica –TENTS–, corsés, etc.), se deben individualizar los procedimientos que se vayan a utilizar en cada paciente. De igual forma, hay que evaluar la ingesta aproximada de calcio por la dieta y calcu-

TABLA 1

Algunas posibles causas de caídas y medidas aplicables para evitar las mismas

Causa	Medida aplicable
Alteraciones en la visión	Valoración preferente por oftalmólogo. Corrección de las alteraciones cuando sea posible: cataratas, graduación de la visión...
Mareos	Valoración por neurólogo. Detección y tratamiento de posibles causas
Uso de hipnóticos	Evitar el mismo cuando sea posible. Reducir al máximo las dosis. Utilizar hipnóticos de acción rápida. Vigilar potenciación con otros fármacos
Barreras arquitectónicas en el cuarto de baño	Acondicionamiento del mismo. Asideras en la ducha. Piso antideslizante. Timbre de alarma
Obstáculos en la casa	Buena iluminación. Evitar juguetes de niños sueltos, cables, alfombras. Evitar ceras
Problemas en la deambulación: neurológicas, reumáticas...	Considerar bastones, andador o caminar ayudado de alguien, si es posible
Fracaso de todas las medidas anteriores	Valorar posibilidad de protectores de cadera

lar su exposición solar. Pese al alto número de horas de sol de nuestro país, desde un punto de vista práctico, la exposición no es suficiente, por lo que es aconsejable administrar a todos los pacientes entre 600 y 1.200 mg diarios de calcio y entre 400 y 800 UI de vitamina D, cantidades que permitirán alcanzar los mínimos recomendados por consenso⁵. Debe tenerse en cuenta que en todos los estudios publicados con diferentes fármacos, en los que se obtuvo una reducción del riesgo de fracturas, el medicamento se administró prácticamente siempre con suplementos de calcio y vitamina D.

Tratamiento farmacológico de fondo

Fármacos anabolizantes

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio actúa, por un mecanismo aún desconocido, incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Se emplea a dosis de 2 g/día en administración única nocturna, antes de acostarse. Varios estudios han demostrado que produce una reducción de riesgo de nuevas fracturas tanto vertebrales como de cadera^{6,7}.

Parathormona

Es el fármaco más genuinamente anabolizante, ya que actúa directamente sobre los receptores que para ella poseen los osteoblastos. A dosis de 20 ó 40 µg/día administrado por vía subcutánea durante 18 meses produce un incremento de la DMO y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales^{8,9}. Disponemos de estudios con la fracción 1-34 (denominada teriparatide) y con la molécula intacta de la parathormona (PTH). Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes que ya han sufrido la fractura, debido, por una parte, a la necesidad de inyección diaria, y, por otra, a su elevado coste.

Fármacos antirresortivos

Bifosfonatos

Los bifosfonatos tienen una absorción débil por vía oral. Tomados por la mañana, después de ayunar toda la noche, su biodisponibilidad es inferior al 1%¹⁰. Su mecanismo de acción es complejo, pero predomina sobre todo la inhibición de la actividad osteoclastica. Son, por lo tanto, potentes antirresortivos.

El primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue *etidronato*, que es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses¹¹. *Alendronato* es un aminobifosfonato que tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fracturas vertebral, no vertebral y de cadera¹². La administración de una dosis única semanal tiene una eficacia análoga sobre la DMO. Deben seguirse estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas, y porque su baja absorción intestinal hace que sea muy importante su administración en ayunas¹⁰. *Risedronato* es un aminobifosfonato que también tiene efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral. Asimismo, disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de fémur¹³; también debe administrarse en ayunas¹⁰. La eficacia terapéutica de ambos fármacos es similar. *Ibandronato*, además de reducir la aparición de fracturas vertebrales, tiene la posibilidad de su administración mensual¹⁴, lo cual podría aumentar la adherencia al tratamiento por parte del paciente. De *clodronato*, *pamidronato*, *neridronato* y *zoledronato*, no disponemos de datos sobre reducción de fracturas.

Estrógenos

La deficiencia estrogénica es un importante factor de riesgo para la osteoporosis, y por ello durante muchos años los expertos han recomendado la utilización del tratamiento hormonal sustitutivo (THS), con estrógenos solos o asociados a gestágenos, como un tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de hueso en la mujer posmenopáusica. Sin embargo, la publicación de varios artículos provenientes de los estudios HERS II¹⁵ y, sobre todo, del WHI¹⁶, que cuestionan la seguridad del THS, ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción. Precisamente, en el estudio WHI se observó que el THS produce una reducción del riesgo de fracturas (cuando se analizaban éstas en su totalidad, no así la vertebral o la de cadera por separado), pero en el mismo artículo se indicaba que los riesgos para la salud del THS superaban con creces los beneficios de este tratamiento. Por ello, en la actualidad, no es aconsejable prolongar el mencionado tratamiento hasta más de tres años después de la menopausia, siendo su indicación fundamental el control del síndrome climatérico, y no el tratamiento de la osteoporosis. Después de la publicación de estos estudios, se ha observado una importante reducción de la prescripción del THS en los países occidentales¹⁷.

TABLA 2

Fármacos utilizados en el tratamiento de fondo de la osteoporosis. Principio activo, vía de administración, dosis y algunas peculiaridades

Principio activo	Vía de administración	Dosis	Peculiaridades
Etidronato	Oral	400 mg/día durante 14 días	Necesidad de toma en ayunas. Administración cíclica: 2 semanas con el fármaco y 74 días sin él
Alendronato	Oral	10 mg/día o 70 mg/semana	Necesidad de ingestión en ayunas
Risedronato	Oral	5 mg/día o 35 mg/semana	Necesidad de ingestión en ayunas
Ibandronato	Oral	150 mg/mes	Ayunas. Administración mensual
Raloxifeno	Oral	60 mg/día	No precisa ayunas
Estroncio	Oral	2 g/día	Administración nocturna
Parathormona	Parenteral	40 µg/día	Limitada su administración a 18 meses
THS	Oral, transdérmica (crema, parches), vaginal, implantes subcutáneos	Variable. Oral: (0,625 mg/día)	Combinado con progestágenos en presencia de útero
Calcitonina	Nasal	200 UI/día	Sólo calcitonina de salmón

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Son fármacos que actúan de forma contraria sobre los distintos receptores estrogénicos: en los localizados en útero y mama el efecto es antagonista de los estrógenos (protegiendo, pues, del cáncer de mama y endometrio); mientras que en los receptores del hueso tienen un efecto agonista (y, por tanto, antirresortivo), así como en el perfil lipídico, siendo también protector cardiovascular. Actualmente disponemos únicamente de *raloxifeno*, aunque muchos otros se encuentran en fase de estudio. *Raloxifeno* tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebrales¹⁸, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas de cadera.

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que actúa inhibiendo, de manera reversible, la actividad del osteoclasto. Hasta el momento sólo disponemos de estudios con calcitonina de salmón que hayan demostrado eficacia en la reducción del riesgo de nuevas fracturas. Se aconseja su administración intranasal a dosis de 200 UI/día. En el estudio PROOF, realizado en mujeres posmenopáusicas, se comprobó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de fracturas periféricas¹⁹. Es el único estudio que fue diseñado para realizar un seguimiento de 5 años. La calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico que puede ser aprovechado para tratar el dolor agudo en las fracturas vertebrales. En pacientes con imposibilidad de recibir otros tratamientos antirresortivos y en ancianos que reciben polifarmacia sería el tratamiento de elección.

En la tabla 2 se resumen las formas de administración de todos estos fármacos.

Criterios de elección, sustitución y combinación de fármacos**Criterios de elección**

El tratamiento de la osteoporosis debe ser individualizado para cada paciente. Algunas guías clínicas y protocolos terapéuticos pueden ayudarnos a realizar la elección del fármaco

adecuado en cada momento^{4,20,21}. Hay una serie de medidas que podríamos considerar como válidas para casi todos los pacientes, pero adaptándolas a sus propias necesidades: así, si existe una causa secundaria de osteoporosis deberá tratarse; se eliminarán los estilos de vida nocivos, como el tabaco o el abuso de alcohol, recomendándose una dieta con alimentos que permitan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D; se sugerirá la práctica de ejercicio físico, como, por ejemplo, caminar diariamente; y se elaborará un programa de prevención de las caídas, eliminando todos aquellos obstáculos o circunstancias que pudieran favorecerlas^{22,23}.

A la hora de elegir un fármaco, deben tenerse en cuenta las siguientes cuestiones:

1. Según la edad y los factores de riesgo del paciente, incluyendo la DMO si ha podido valorarse, ¿cuál es, en su caso, la fractura más prevalente?

2. ¿Cuáles son los efectos beneficiosos/perjudiciales que puede producir cada medicación en ese paciente concreto?

3. ¿Cuál es la circunstancia clínica específica de ese paciente: dolor, encamamiento, otras enfermedades?

Señalando algunas directrices, hay que saber que el THS sólo debe utilizarse en mujeres en los años posteriores a la menopausia y durante un máximo de 3-4, que la emplearemos principalmente para el control de la sintomatología climática y que existen fármacos más eficaces en la reducción de fracturas.

Raloxifeno, *ibandronato* y *calcitonina* son eficaces cuando el riesgo de fractura es fundamentalmente vertebral, pero no reducen el riesgo de fractura de cadera. *Raloxifeno* tiene la ventaja añadida de disminuir el riesgo de cáncer de mama²⁴ y de mejorar el perfil lipídico, mientras que *calcitonina* tiene el efecto beneficioso de la analgesia y la práctica ausencia de efectos secundarios, por lo que estaría indicada en aquellas pacientes que tiene dolor por fracturas vertebrales o que reciben muchos fármacos por otras enfermedades.

Alendronato y *risedronato* son los fármacos que tienen una mayor eficacia en la reducción de fracturas, tanto vertebrales como de cadera, y debemos considerarlos como de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. La administración semanal es más cómoda que la diaria y parece mejorar la adhesión al tratamiento. *Ibandronato*, con su toma mensual, permite augurar un aumento de esta adherencia.

TABLA 3
Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

Fármacos de primera línea

Bifosfonatos: alendronato, risedronato, ibandronato
Raloxifeno
Ranelato de estroncio

Fármacos de segunda elección

Calcitonina
Etidronato
Parathormona
Estrógenos. Terapia hormonal sustitutiva

Fármacos abandonados

Flúor
Esteroides anabolizantes
Calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol)
Hormona de crecimiento

El *ranelato de estroncio* es también un fármaco de primera línea, que produce reducción del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera. Su administración antes de acostarse es muy cómoda.

La PTH, en sus dos presentaciones (molécula intacta y fragmento 1-34 o teriparatide), tiene su indicación, sobre todo, en pacientes con fracturas vertebrales ya establecidas. Su utilización debe reducirse a 18 meses. Por último, en determinados pacientes, como, por ejemplo, aquéllos muy mayores con mal estado general y escasa movilidad, sería adecuado, y ha demostrado ser efectivo, administrar sólo calcio y vitamina D, pero, sobre todo, se deben prevenir las fracturas por todos los medios posibles, pudiendo ser de gran utilidad los protectores de cadera²⁵.

En la tabla 3 se muestra, en general, el orden de elección en el tratamiento de la osteoporosis de los fármacos existentes, y en la tabla 4 la eficacia antifracturaria y de aumento de la DMO que ha sido demostrada en los distintos ensayos clínicos.

Criterios de sustitución

El tratamiento de fondo debería cambiarse cuando el paciente nos haya indicado la aparición de efectos secundarios

que le impidan su toma adecuadamente, o cuando tengamos evidencia clínica de que el mismo no está siendo efectivo, lo que, desde un punto de vista clínico, implicaría la aparición de nuevas fracturas. Sin embargo, esto no es tan sencillo. Por una parte, porque, en el caso de que aparecieran nuevas fracturas, debemos valorar la intensidad del traumatismo causante, si ha sido importante o mínimo. Por otra, porque los tratamientos actuales reducen, pero no anulan, el riesgo de sufrir nuevas fracturas. Por lo tanto, un tratamiento puede estar siendo eficaz, aun cuando el paciente presente nuevas fracturas.

El tratamiento de la osteoporosis debería prolongarse durante muchos años, con la única excepción de la PTH, que, como ya hemos indicado, debe administrarse durante un máximo de 18 meses^{8,9}, y del THS, que no debería mantenerse más de 3-4 años. Sin embargo, al cabo de un año, casi el 50% de los pacientes han abandonado el tratamiento indicado o no lo siguen correctamente²⁶. Cuando el paciente ha abandonado un tratamiento sin razones objetivas médicas que lo justifiquen, debemos consensuar con el mismo si reiniciar el mismo fármaco o comenzar con otro que tenga un espectro de acción similar y se adapte mejor a las condiciones del paciente.

Combinación de fármacos

La práctica totalidad de ensayos clínicos realizados para el estudio del tratamiento de la osteoporosis han utilizado un solo fármaco, asociado únicamente a calcio y vitamina D. En líneas generales, no es aconsejable la combinación de dos fármacos antirresortivos, ya que no existen estudios prospectivos correctamente realizados que indiquen que una asociación de ellos tenga un beneficio adicional a la monoterapia.

Por otro lado, al disponer en la actualidad de fármacos anabolizantes, concretamente la PTH, se podría plantear la posibilidad de una administración conjunta, tratando de obtener el máximo efecto beneficioso para el hueso al combinarse sus dos acciones, frenando la resorción y estimulando la formación.

Sin embargo, aún no disponemos de estudios que hayan aclarado de manera definitiva esta cuestión. Parece que la ad-

TABLA 4
Aumento de la DMO, reducción del riesgo de fractura y proporción de esa reducción atribuida al aumento de la DMO

Fármaco	Estudio (cita)	Aumento de la DMO		Reducción riesgo de fractura (%)		% atribuible al aumento de la DMO
		CL	CF	VERT	NO-VERT	
Calcitonina	PROOF ¹⁹	1,2		-33	-12	< 2%
Raloxifeno	MORE ²⁴	2,6	2,1	-36	-10	4
Alendronato	FIT ¹²	6,2	4,1	-45	-28	17
Risedronato	VERT ¹³	4,4	2,8	-41	-39	28
Ibandronato	BONE ¹⁴	6,5		-62	NR*	
Estrógenos	WHI ¹⁶	5,6	1,2	-39	-24	30
Estroncio	TROPOS ⁵	14,4	8,2	-45	-16	(i)
PTH 20 µg		9	3	-65	-53	
PTH 40 µg		13	6	- 69	- 54	

DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; VERT: fractura vertebral; NO-VERT: fracturas no vertebrales.
p < 0,05 en todos los casos.
*NR: no reduce.

ministración simultánea de un antirresortivo con un osteoformador no ofrece mejores resultados que los obtenidos por separado con cada uno de ellos^{27,28}. Por lo tanto, no está indicada en la actualidad la combinación simultánea de fármacos y, en aquellos casos en los que exista la indicación de PTH, es aconsejable administrar ésta primero durante 18 meses, para continuar, en una segunda fase, con un fármaco antirresortivo durante un tiempo más prolongado.

De cualquier manera, debe tenerse en cuenta que el principal problema con que nos encontramos a la hora de tratar la osteoporosis es que los pacientes suelen abandonar los tratamientos precozmente. En el mejor de los casos, varios estudios han demostrado que al cabo de un año toman la medicación aproximadamente la mitad de los pacientes, incluso con formulaciones semanales. El cumplimiento del tratamiento es fundamental para que los fármacos, cualquiera de ellos, sean eficaces, por lo que éste debe ser uno de los objetivos principales en la labor asistencial, incentivando al paciente a que realice correctamente la terapia.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Sosa Henríquez M. Concepto, Clasificación factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas; 1996. p. 35-44.
2. ●● Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9:101-6.
3. Peña Arrébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2001;10:119-31.
4. Blanch J, Jódar E, Sosa M. Osteoporosis. Guía de fácil manejo. Barcelona: Profármaco.2; 2003.
5. ●● NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
6. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
7. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral -A 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2060-6.
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
9. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1150-6.
10. Sosa Henríquez H, Jódar Gimeno E. Bifosfonatos: principios básicos, farmacocinética y tolerancia gastrointestinal. En: Calaf i Alsina J, editor. Bifosfonatos y osteoporosis posmenopáusicas. Barcelona: Scientific Communications Management S.L. 2003. p. 113-21.
11. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990;322:1265-71.
12. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118-24.
13. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Fracture with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
14. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:391-401.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Statement on results of the HERS II trial on hormone replacement therapy. *Ginecol Obstet Mex.* 2002;70:406-8.
16. ●● Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
17. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA.* 2003;289:3241-2.
18. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Osteoporos Int.* 2002;13:907-13.
19. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109:267-76.
20. ●● Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusicas. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp.* 2003;203:496-506.
21. Sosa Henríquez M, editor. Protocolos osteoporosis. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid: Scientific Communications Management S.L. 2004.
22. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med.* 1995; 332:767-74.
23. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, Koob J, Hong R, Rana A, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87A:3-7.
24. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA.* 2002;287 216-20.
25. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:1957-62.
26. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1117-23.
27. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1207-15.
28. ●● Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate—a combination that does not add up. *N Engl J Med.* 2003;349:1277-9.



Protocolo diagnóstico de osteoporosis

M.J. Gómez de Tejada Romero^a y E. Jódar Gimeno^b

^aUnidad de Osteoporosis. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. ^bUnidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Introducción

El diagnóstico de osteoporosis, tal y como está establecido hoy en día, se hará indefectiblemente ante una medición de densitometría ósea (DXA) cuya T-score sea inferior a -2,5 en mujeres posmenopáusicas o varones mayores de 50 años. En mujeres premenopáusicas o varones menores de 50 años, la baja densidad mineral ósea (DMO) (es decir, cuando la Z-score sea inferior

a -2) siempre deberá acompañarse de patologías o tratamientos que sean causa de osteoporosis secundaria para establecer el diagnóstico. Sin embargo, en el contexto de la evaluación de la enfermedad y para la actuación médica, este diagnóstico densitométrico no deja de ser sólo una parte de una realidad más compleja.

El diagnóstico de la osteoporosis se basa en la valoración del riesgo de fractura

En la práctica clínica, a la hora de plantearse el diagnóstico de osteoporosis, lo realmente interesante es establecer el riesgo de fractura y las medidas a tomar en el paciente, entre ellas si es necesario realizar tratamiento farmacológico. Para ello, debemos tener en cuenta otros factores además de la DMO. La historia clínica, obligada en toda práctica diagnóstica, nos dará datos sobre la edad, el índice de masa corporal, los antecedentes personales y familiares de fractura osteoporótica, el estado menopáusico, o la toma de fármacos que afecten de alguna forma a la fragilidad ósea (con especial atención a los corticoides), así como de la existencia de enfermedades que afecten al hueso; todo ello debe ponernos en alerta, y llevarnos a la realización de una densitometría. También deben ser considerados otros factores de riesgo: la ingesta cálcica, la actividad física, los hábitos tóxicos (alcohol, tabaco), la facilidad para las caídas. Además, deberemos realizar una serie de pruebas que descarten osteoporosis secundaria, siempre dirigida en un sentido u otro en función de la historia clínica y la exploración detallada previa: perfil bioquímico general (especialmente glucemia y marcadores de la función renal –creatinina, urea– y la hepática –transaminasas–), hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG), hormonas sexuales y tiroideas, proteinograma, parathormona (PTH), calcemia y calciuria, fosfatemia y fostaturia, y vitamina D. Por último, la realización de una radiografía lateral de columna lumbar y dorsal nos ayudará a detectar deformidades vertebrales asintomáticas. Está claro que, debido a la multitud de elementos que

participan de la patogenia de la osteoporosis, es difícil establecer unos protocolos de actuación simples o bien definidos, y que en esta enfermedad se deberá aplicar un criterio de evaluación individualizado a cada paciente, adecuándose a sus circunstancias particulares.

No obstante, se pueden seguir unas pautas generales que nos ayuden en la difícil tarea de manejar al paciente con sospecha de osteoporosis. Dos deben ser nuestros objetivos en esta labor: primero, sopesar su riesgo de fractura; segundo, decidir qué medidas tomar con él. Determinar la suma de factores de riesgos (clínicos, densitométricos y bioquímicos) y la potencia de cada uno de ellos será la clave.

Por tanto, la densitometría debe paracticarse en aquellos pacientes a los que les hayamos detectado factores de riesgo (fig. 1). Partiendo de este hecho, independientemente del diagnóstico densitométrico, esta prueba no hará más que “reforzar” o no los factores detectados previamente, es decir, aumentar el riesgo (si existe baja masa ósea) o dejarlo como estaba (si la masa ósea es normal). La realización de una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar es absolutamente necesaria para detectar fracturas vertebrales asintomáticas que constituyen, como veremos más adelante, una indicación de tratamiento *per se* si son de origen osteoporótico (deberá descartarse metástasis ósea, sobre todo).

Por último, si se puede acceder a ellos, la determinación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO) puede, a veces, ayudar a la toma de decisiones. Aunque existen varios, es mejor determinar un solo marcador de resorción y otro de formación. Si están elevados, aunque la DMO no sea baja, puede hacernos considerar el establecer un tratamiento farmacológico. Sin embargo, no existen aún guías que nos indiquen claramente el significado de los MRO y su papel en el protocolo diagnóstico de la osteoporosis.

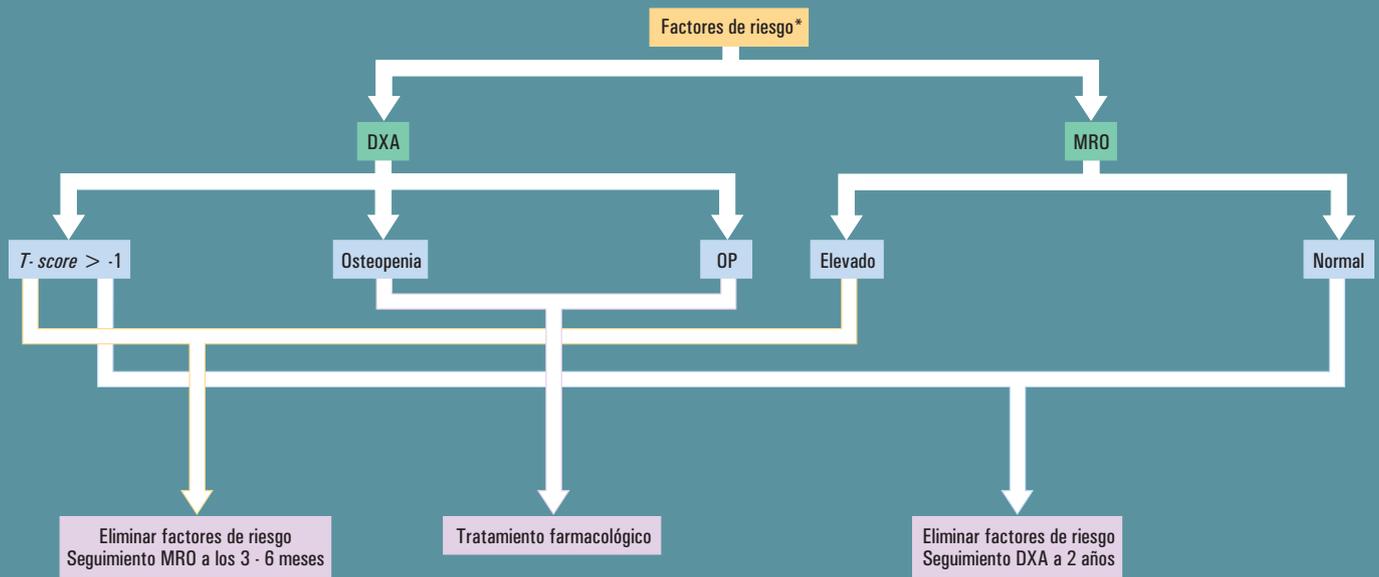


Fig. 1. Algoritmo de manejo del paciente con factores de riesgo.

*Si se trata de toma de corticoides, deberá hacerse tratamiento preventivo, independientemente de la densidad mineral ósea (DMO) y de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO). DXA: densitometría ósea; OP: osteoporosis.

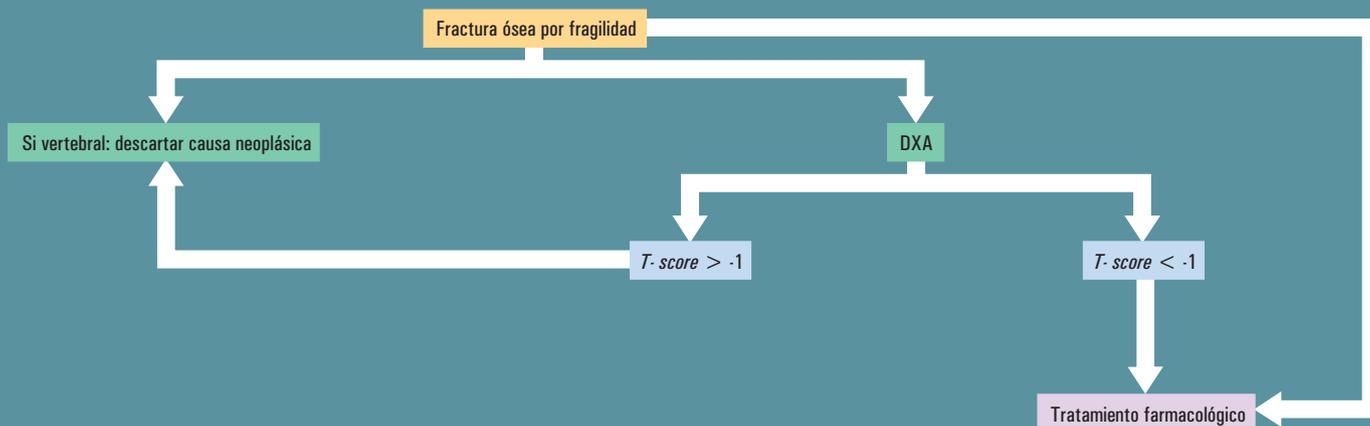
Un paciente con una DMO diagnóstica de osteopenia u osteoporosis y factores de riesgo ha de ser tratado, independientemente del resultado de los MRO. Si la DXA es normal, el paciente recibirá recomendaciones generales beneficiosas y hábitos saludables para el hueso (ejercicio físico, ingesta adecuada de calcio, no fumar y beber alcohol con moderación). Aquellos factores de riesgo que puedan, serán eliminados (por ejemplo, por el bajo índice de masa corporal [IMC]). En el caso específico de estar recibiendo tratamiento corticoideo, el paciente debe ser tratado de manera profiláctica, ya que la pérdida de DMO va a ser muy probable.

Si partimos de un paciente que presenta una primera fractura por fragilidad (fig. 2), debe instaurarse tratamiento farmacológico sin precisar la confirmación de ninguna otra prueba, ya que es un potente factor de riesgo de nuevas fracturas por sí mismo. Si la fractura es vertebral, deben descartarse otras patologías causantes distintas a la osteoporosis, en especial la enfermedad neoplásica. La realización de una densitometría ósea puede ayudarnos en la confirmación de su origen osteoporótico, sabiendo que es posible la aparición de fracturas de este tipo con sólo una osteopenia densitométrica. De nuevo la historia clínica nos mostrará la existencia de otros factores que justifiquen la fractura osteoporótica con ese diagnóstico densitométrico. Los MRO no son de interés diagnóstico si la fractura es reciente, ya que hay que tener en cuenta que en toda fractura se produce un aumento reactivo del remodelado óseo, y por tanto de sus marcadores, sin que ello represente una alteración previa de la fisiología ósea.

Puede ocurrir, aunque no es lo adecuado pero sí frecuente, que al paciente se le haya practicado una densitome-

tría, o una ultrasonografía cualitativa (QUS) sin presentar factores de riesgo, y que el resultado sea de baja DMO, o velocidad de transmisión (SOS) o atenuación de la amplitud de onda (BUA) (fig. 3). En estos casos habrá que ser cautos en la toma de decisión. Ante unos valores de parámetros ultrasónicos bajos, que ya indican riesgo de fractura, lo correcto es hacer una densitometría por DXA. Si no hubiera posibilidad de realizar una densitometría, no estaría justificado, sólo con los parámetros QUS bajos y en ausencia de factores de riesgo, llevar a cabo un tratamiento. Sí podríamos considerarlo en caso de existir factores de riesgo. Si la realización de una densitometría es posible, ésta nos marcará la pauta; si la DMO es normal, se harán recomendaciones generales, sin indicar tratamiento farmacológico, y se puede valorar al paciente al cabo de dos años (con DXA). Si la DMO es baja, tanto porque la DXA haya sido la primera prueba efectuada, como si hubo una QUS previa con valores bajos, deberemos tener en cuenta la edad del paciente: si es joven, y la DMO es superior a $-2,5$ *T-score*, lo recomendable es no realizar tratamiento farmacológico, aunque nunca está de más tomar medidas higiénico-dietéticas que favorezcan al hueso y eviten las fracturas (ver protocolos de prevención y tratamiento). Una DMO con *T-score* inferior a $-2,5$ en un sujeto joven y sin factores de riesgo es raro. En caso de producirse, debe buscarse más profundamente alguna patología subyacente.

Si el paciente es mayor de 50 años o una mujer posmenopáusica, ya tenemos en sí un factor de riesgo independiente de la DMO, que será más potente cuanto mayor sea la edad. La intervención terapéutica es necesaria, aunque la decisión del tipo de fármaco dependerá de otras circunstancias.



PROTOCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 2. Paciente con fractura osteoporótica.

DXA: densitometría ósea.

Seguimiento de la DXA o los MRO

Para conocer la evolución del paciente, en casos en que hayamos detectado una alteración o bien de la densitometría o bien de los marcadores de remodelado óseo sin presencia de otros factores de riesgo, y no hayamos considerado oportuno llevar a cabo en ese momento tratamiento farmacológico, lo mejor es realizar seguimiento de dichos parámetros durante un tiempo. Lo más adecuado es seguir aquellos que estaban alterados: MRO a corto plazo (6 meses) y DXA a más largo plazo (lo más aconsejable es 2 años). Si no encontramos cambios de ellos en los períodos indicados para cada uno, podemos dejar de realizar seguimientos. Si los marcadores se mantienen altos o la DMO ha descendido de forma significativa, es recomendable plantearse llevar a cabo tratamiento.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA*. 2002;288:1898-900.

● Glüer MG, Minne HW, Glüer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perschel FH, et al. Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound and laboratory findings. *J Clin Densitom*. 2005; 8:386-95.

● Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of future risk. *Osteoporos Int*. 2005;16: 581-9.

Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin*. 2005;21:545-53.

● Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:164-71.

● Rosen CJ, Brown SA. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis. *Am J Med*. 2005;118:1183-9.

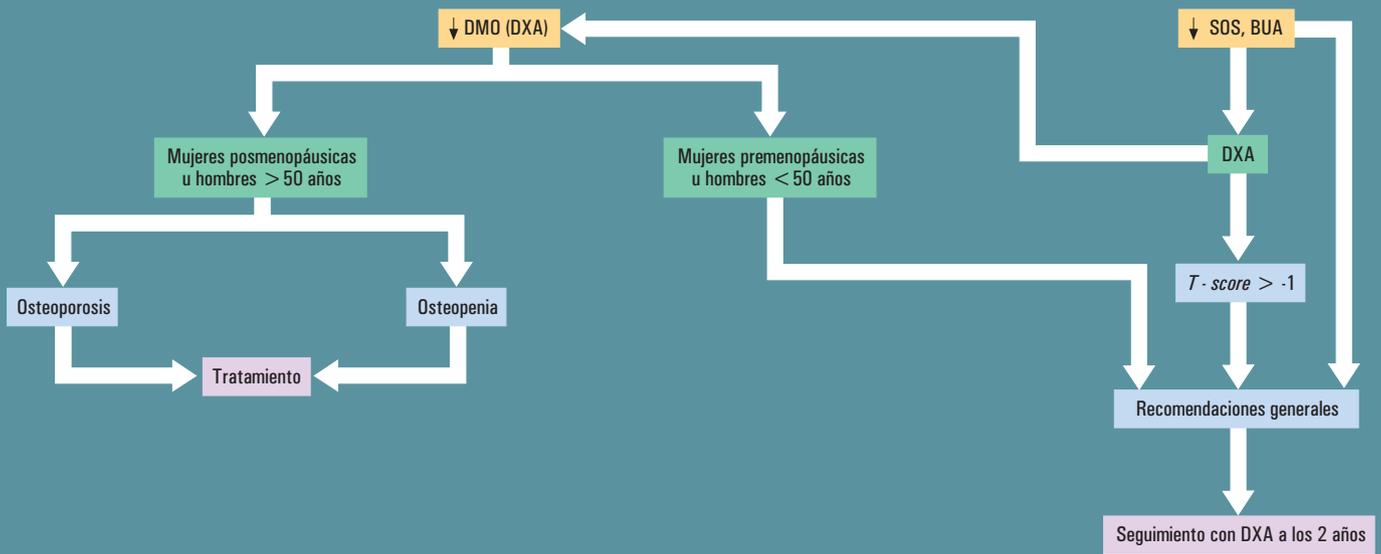


Fig. 3. Paciente con densidad mineral ósea (DMO), velocidad de transmisión (SOS) o atenuación de la amplitud de onda (BUA) bajos sin factores de riesgo.

DXA: densitometría ósea.



Protocolo de aplicación de las escalas de riesgo para la osteoporosis

E. Jódar Gimeno^a y M.J. Gómez de Tejada Romero^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ^bUnidad de Osteoporosis. Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla.

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad tan prevalente o más que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes, y que tiene un importante impacto sobre la mortalidad, la morbilidad y el deterioro de la calidad de vida, comparable a la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares. Se hace imprescindible desarrollar técnicas de detección de la población en riesgo, ya que existen medidas diagnósticas, preventivas y terapéuticas eficaces.

No obstante, el cribado universal de la osteoporosis mediante densitometría no es factible por su desfavorable relación coste-beneficio. El diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis ha de establecerse a partir de una valoración integral del riesgo de fractura, y no sobre la medida aislada de la densidad mineral ósea (DMO). Debe valorarse:

1. El valor de DMO normalizado (T-score): Por cada desviación estándar (DE) que desciende, el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un factor de 1,5 a 2,0.

2. Los marcadores de remodelado óseo, donde se encuentren disponibles, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la DMO (riesgo relativo 2), aunque esto no se ha constatado en todos los estudios.

3. Los factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO (tabla 1), y cuyo valor predictivo combinado supera al de la medición de la DMO (fig. 1).

4. Por último, debe tenerse en cuenta el riesgo individual de fractura, que depende, básicamente, de la edad y de la esperanza de vida (tabla 2 y fig. 1).

Cribado de osteoporosis. Factores de riesgo mayores

El factor aislado que más predice el desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO; no obstante, otros factores de riesgo, como la edad y los antecedentes personales o familiares de fractura (tabla 3), pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura (fig. 1)*.

Los factores de riesgo de baja DMO o de pérdida acelerada de DMO son similares a los de fractura osteoporótica, pero tienen un valor limitado en la estimación de los valores de un sujeto concreto (la combinación de factores de riesgo sólo explica un 20-40% de la variabilidad de la masa ósea); en cambio, los factores de riesgo de fractura sí pueden resultar útiles para la identificación de los sujetos con mayor riesgo. La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) ha seleccionado cinco factores de riesgo para la fractura de cadera en mujer posmenopáusica caucásica especialmente útiles en la clínica -por tener capacidad pronóstica y por ser accesibles y frecuentes en la población-: presencia de una baja DMO, historia personal de fractura a partir de los 40 años, historia

familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, delgadez (cuartil inferior de peso), y consumo de tabaco.

Escalas de riesgo de baja masa ósea

Recientemente se han desarrollado instrumentos para valorar el riesgo de osteopenia o de fractura con alta-media sensibilidad pero con baja especificidad. Para predicción de baja masa ósea (tabla 4), los cuestionarios mejor validados incluyen el test ORAI (*Osteoporosis Risk Assessment Instrument*), de 3 ítems, y el test SCORE (*Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation*), de 6 ítems. La NOF también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores: edad ≥ 65 años, índice de masa corporal (IMC) < 22 kg/m², historia personal o familiar de fractura osteoporótica y tabaquismo. El test ORAI utiliza la edad, el peso y el uso

*De hecho, en muchos países la medida de DMO sólo se reembolsa si existen factores de riesgo. Las mujeres con DMO alta y 5 factores de riesgo clínicos tienen doble riesgo de fractura vertebral que mujeres con DMO baja y 0 a 3 factores de riesgo (Nevitt et al. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-140).

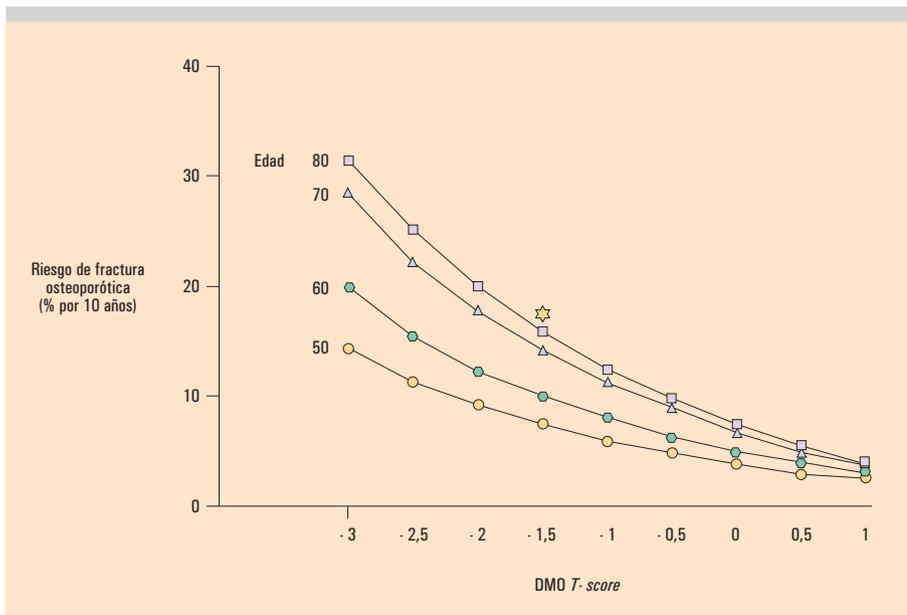


Fig. 1. Influencia de la edad, como factor de riesgo independiente de la densidad mineral ósea (DMO), sobre el riesgo de fractura. La estrella muestra el elevado riesgo que confiere la presencia de fractura (paciente de 60 años con T-score -1,5 -osteopenia- y fractura prevalerte). Modificada de Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int. 2001;12:989-95.

de terapia hormonal sustitutiva para valorar el riesgo de presencia de OP –para la indicación de la medida de la masa ósea– con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1% (valor predictivo positivo 32,5%). El test SCORE tiene publicada una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (valor predictivo positivo 64%), aunque es menos específico en población de más edad. La sensibilidad y especifici-

TABLA 1

Modelo de factores de riesgo para fractura de cadera entre 9.516 mujeres caucásicas sin considerar historia previa de fractura ni masa ósea

Variable	Riesgo relativo (intervalo de confianza al 95%)
Edad (por cada 5 años)	1,5 (1,3-1,7)
Historia de fractura de cadera materna	2,0 (1,4-2,9)
Aumento de peso desde los 25 años (por cada 20%)	0,6 (0,5-0,7)
Reducción de altura desde los 25 años (por cada 6 cm)	1,2 (1,1-1,4)
Autopercepción del estado de salud (por cada punto*)	1,7 (1,3-2,2)
Historia de hipertiroidismo	1,8 (1,2-2,6)
Uso de benzodiacepinas de larga acción	1,6 (1,1-2,4)
Uso de anticomiciales	2,8 (1,2-6,3)
Consumo de café	1,3 (1,0-1,5)
Ejercicio (caminar regularmente)	0,7 (0,5-0,9)
Mantenerse en pie < 4 horas/día (frente a > 4 horas/día)	1,7 (1,2-2,4)
Incapacidad para levantarse de la silla sin ayuda	2,1 (1,3-3,2)
Reducción de la propiocepción (cuartil inferior)	1,5 (1,1-2,0)
Frecuencia cardíaca en reposo > 80 lpm	1,8 (1,3-2,5)

*Puntuando desde mala (1 punto) a excelente (3 puntos). Modificada de National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 1998;10:S1-80. Disponible en: www.nof.org.

dad de la escala de la NOF es de 92% y 21%, respectivamente. Otra escala, la OST-T (*Osteoporosis Self-assessment Tool*), ha sido valorada en varones americanos, mostrando una sensibilidad y especificidad de 93% y 66% para un punto de corte de 4.

Otras escalas de riesgo de osteoporosis desarrolladas en los últimos años son: OSIRIS (edad, peso corporal, uso de terapia hormonal sustitutiva y fracturas previas de bajo impacto), que clasifica a los pacientes en bajo riesgo (que no precisan mayor evaluación actual), riesgo medio (que deben ser evaluadas inmediatamente) y riesgo alto (que deberían iniciar inmediatamente tratamiento), y el proyecto ORACLE, que combina los valores de ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos.

En nuestro medio diversos grupos han intentado diferentes estrategias para la identificación de las mujeres con mayor probabilidad de sufrir OP. Se han identifi-

cado como factores de riesgo independientes para tener valores bajos de DMO (*T-score* < -1): edad > 51 años, peso corporal < 70 kg; años de vida fértil < 32 y paridad mayor de 2 hijos. La sensibilidad es del 62,7% con una especificidad del 70% (valor predictivo positivo 79,9%, valor predictivo negativo 50,3%), lo que permite evitar un 35,5% de densitometrías.

No obstante, la aplicación de estas reglas de decisión clínica para seleccionar pacientes candidatas a una medición de la masa ósea ha puesto de manifiesto, en general, una escasa capacidad predictiva y la necesidad de ratificar localmente cualquiera de estas escalas. También se ha valorado la correlación de estas escalas con la presencia de fracturas osteopo-

TABLA 2

Riesgo de fractura durante el resto de la vida (A) y en los próximos 5 años (B) en 9.516 mujeres caucásicas

A				
Edad/tipo de fractura	50	60	70	80
Cadera	14,30%	13,80%	13,60%	12,30%
Muñeca	14,40%	11,50%	7,60%	4,20%
Vertebral	15,00%	14,70%	13,50%	9,20%
Otras	31,20%	27,90%	22,20%	15,60%
B				
Edad/tipo de fractura	50	60	70	80
Cadera	0,20%	0,60%	1,60%	5,20%
Muñeca	1,60%	2,80%	2,80%	2,00%
Vertebral	0,60%	1,50%	2,90%	4,70%
Otras	6,90%	9,60%	10,90%	13,50%

Adaptada de National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. Osteoporos Int. 1998;10:S1-80. Disponible en: www.nof.org.

TABLA 3
Factores de riesgo de fractura

Potencialmente modificables	No modificables o genéticos
Menopausia sin tratamiento hormonal	Edad*
Bajo peso corporal*	Sexo femenino
Déficit de calcio/vitamina D	Etnia asiática o caucásica
Actividad física inadecuada	Fractura por fragilidad previa*
Inmovilización	Historia familiar de fractura de cadera*
Tendencia a las caídas	Estructura corporal pequeña
Pobre agudeza visual*	Geometría ósea (>longitud del cuello femoral)
Exceso en ingestión de alcohol	Alteraciones neuromusculares*
Tabaquismo*	
Tratamiento corticoideo crónico*	

Modificada de Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929-36.
*Independientes de densidad mineral ósea.

róticas (mejor para ORAI y ABONE), siendo esta relación, en cualquier caso, baja.

Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

El análisis de los datos del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*) ha generado un modelo de predicción de fractura vertebral no diagnosticada. Incluye: los antecedentes de fractura vertebral (+6 puntos), de fractura no vertebral (+1 punto), la edad (+1 para 60-69, +2 para 70-79; +3 para > 80 años), la pérdida de altura (+1 para 2-4 y +2 para > 4 cm) y el haber sido diagnosticado de OP (+1 punto), de manera que, combinados y tomando un punto de corte de 4 puntos, identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral (sensibilidad) con una especificidad del 68-70%. De forma similar, el reanálisis de los datos del estudio SOF ha generado modelos de predicción de fractura para pacientes con DMO conocida o no conocida. Este modelo, el índice FRACTURE, incorpora como variables la DMO expresada en *T-score* (+1 punto para valores entre -1 y -2; +2 puntos entre -2 y -2,5; +3 puntos si <-2,5), la existencia de fracturas a partir de los 50 años (+1 punto), el peso inferior o igual a 57 kg (+1 punto), el ta-

baquismo (+1 punto) y la necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla (+2 puntos), además de la edad (+1 punto para 65-69, +2 para 70-74; +3 para 75-79; +4 para 80-84, +5 para ≥ 85 años); siendo el punto de corte ≥ 6 puntos. Puede aplicarse en caso de no conocerse la DMO (punto de corte ≥ 4 puntos). Este índice ha sido también ratificado en la población del estudio europeo EPIDOS, donde ha sido capaz de identificar a la población de mayor riesgo de fracturas de cadera, vertebral y no vertebrales.

Se han desarrollado y validado otras estrategias que combinan la selección de candidatas para la medición de masa ósea basada en su bajo peso, seguido de valoración conjunta del valor de DMO junto a los factores de riesgo clínico (edad, antecedentes de caídas, capacidad para caminar en tándem –equilibrio dinámico– y velocidad al caminar), para seleccionar las personas de mayor riesgo (doble) de fractura osteoporótica de cadera; también recientemente, se ha desarrollado un modelo de predicción de fractura osteoporótica en mujeres con osteopenia densitométrica, muy interesante tras conocerse que un gran número de fracturas osteoporóticas se producen en mujeres con valores de DMO de sólo osteopenia. La presencia de un *T-score* en hueso periférico ≤ -1,8, junto a la mala percepción del estado de salud y escasa movilidad (lo que supone el 55% de esa población), identifica a un subgrupo de población que casi duplica el riesgo de fractura (4,1% frente a 2,2%).

En un futuro cercano probablemente utilicemos la valoración conjunta de los factores de riesgo de fractura (fig. 2), clasificando a los pacientes en 3 grupos: un primer grupo de muy alto riesgo de fractura independientemente de su valor de DMO (que debiera tratarse siempre), un segundo grupo de muy bajo riesgo (que no se trataría incluso con DMO baja), y un tercer grupo con riesgo intermedio en el que la valoración de la DMO es esencial tanto para el diagnóstico como para la indicación de tratamiento, especialmente cuando, desde un punto de vista de economía de la salud, los cuestionarios o escalas de riesgo de osteoporosis pueden ser una alternativa coste-efectiva.

Cada población tiene un perfil de riesgo diferente, por lo que, tanto los estudios de variables predictivas de baja masa ósea como los de predicción de fracturas osteoporóticas, de-

TABLA 4
Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/puntuación
NOF (<i>National Osteoporosis Foundation</i>)	≥ 1	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, historia familiar, historia personal, tabaquismo
SCORE (<i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i>)	≥ 6	+5 para no afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1er dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI (<i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i>)	≥ 9	Edad: ≥ 75: +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO THS: +2
ABONE (<i>Age, Body Size, No Estrogen</i>)	≥ 2	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, NO THS o ACO
OST-T (<i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i>)	Riesgo medio (> -9) o alto (> 20)	Edad (años) - peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS Falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frx de baja energía / -2
Díez et al	≥ 2 factores	Edad > 51, peso < 70 kg, < 32 años de vida fértil, > de 2 hijos

IMC: índice de masa corporal; AR: artritis reumatoide; Frx: fractura; OP: osteoporosis; THS: terapia hormonal estrogénica sustitutiva; ACO: anticonceptivos orales.

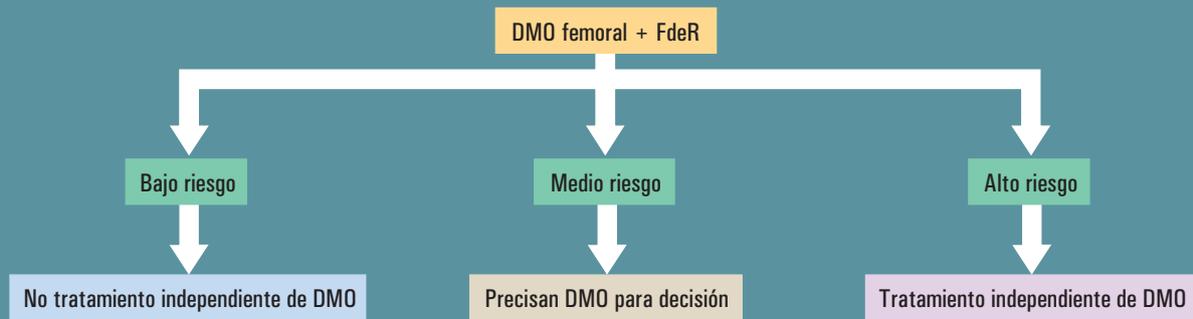


Fig. 2. Esquema propuesto de valoración conjunta de densidad mineral ósea (DMO) y factores de riesgo.

Modificada de 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.

ben realizarse, o al menos confirmarse, en la población en la que se pretendan aplicar. En cualquier caso, hasta disponer de una herramienta factible, legitimada localmente y útil para identificar a población de elevado riesgo de osteoporosis y/o fractura, sigue siendo válida la recomendación de búsqueda selectiva de casos en función de factores de riesgo de la guía de práctica clínica de la SEIOMM.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

- Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. *REEMO.* 2002; 11:67-78.
 - Jodar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F. Escalas de riesgo de osteoporosis. *REEMO.* 2005;14:81-5.
 - Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hugues B, de Laet C, et al. Un nuevo enfoque para el desarrollo de las pautas de evaluación para osteoporosis. *REEMO.* 2003;12:30-9.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 1998;10:S1-80. Disponible en: www.nof.org.
- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137:529-41. Disponible en: www.preventiveservices.ahrq.gov/



Protocolo de intervención en la osteoporosis del varón

M.J. Moro Álvarez^a y M. Díaz Curiel^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid. ^bServicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción

La osteopenia ha sido tradicionalmente considerada como una enfermedad que afecta a las mujeres. Sin embargo, desde hace unos años se ha reconocido que la osteoporosis en los hombres representa un importante problema de salud pública, ya que en éstos ni la osteoporosis ni las fracturas por fragilidad son desdeñables por su frecuencia. A diferencia de la osteoporosis femenina, es importante saber que entre el 50% y el 60% de los

hombres con osteoporosis tienen algún trastorno o condición que favorece la aparición de la misma. Por tanto, se trata de osteoporosis secundarias donde estudiar la etiología y hacer un diagnóstico diferencial será determinante para un correcto manejo clínico y tratamiento. Es importante por ello el desarrollo e implementación asistencial de protocolos de intervención en la osteoporosis del varón.

La osteoporosis en el varón representa un importante problema de salud. La prevalencia de la osteoporosis densitométrica masculina en la población española es del 4,15% (2,99-5,31%) (entre 418.000 y 743.000 varones españoles). Recientes revisiones han destacado que el riesgo de fractura para un varón mayor de 50 años se sitúa entre el 13-25%, y que uno de cada ocho varones mayores de 50 años tendrá una fractura osteoporótica. Aunque la enfermedad sea menos frecuente en el varón, su morbimortalidad es el doble con respecto a la mujer.

En varones menores de 70 años, el 60% de las osteoporosis son clasificadas como osteoporosis secundarias siendo el 40% restante definidas como osteoporosis idiopáticas. Sin embargo a partir de los 70 años la pérdida ósea debida al envejecimiento, junto con otros factores de riesgo podrían explicar la presencia de osteoporosis.

Las principales causas de osteoporosis secundarias en el varón son: el hipogonadismo (incluido el inducido iatrogénicamente, bien durante el tratamiento de la enfermedad prostática bien por el uso de citostáticos), el tratamiento con glucocorticoides y la ingesta elevada de alcohol. También es relevante en el varón la osteoporosis acompañante de la hipercalcemia idiopática. Éstas y otras causas menos frecuentes se encuentran expuestas en la tabla 1.

Diagnóstico

En la figura 1 se representa el algoritmo a seguir para el diagnóstico de la osteoporosis en el varón. El diagnóstico de osteoporosis en el hombre requiere una buena historia clíni-

ca, el examen físico, radiografías de columna para visualizar cambios en los cuerpos vertebrales y la medida de la masa ósea por densitometría.

Es raro que el varón asintomático se realice una densitometría. La forma de diagnóstico de osteoporosis en un varón se hace generalmente después de una fractura ante un traumatismo mínimo. Hay dudas sobre los criterios densitomé-

TABLA 1
Causas de osteoporosis en el hombre

Primarias
Envejecimiento
Idiopáticas
Secundarias
Hipogonadismo
Exceso de glucocorticoides
Alcoholismo, tabaquismo
Insuficiencia renal
Trastornos digestivos, hepáticos; malabsorción
Hiperparatiroidismo
Hipercalcemia
Anticonvulsivantes
Tirotoxicosis
Trastornos respiratorios crónicos
Anemias, hemoglobinopatías
Inmovilización
Osteogénesis imperfecta
Homocistinuria
Mastocitosis generalizada
Neoplasias
Artritis reumatoide

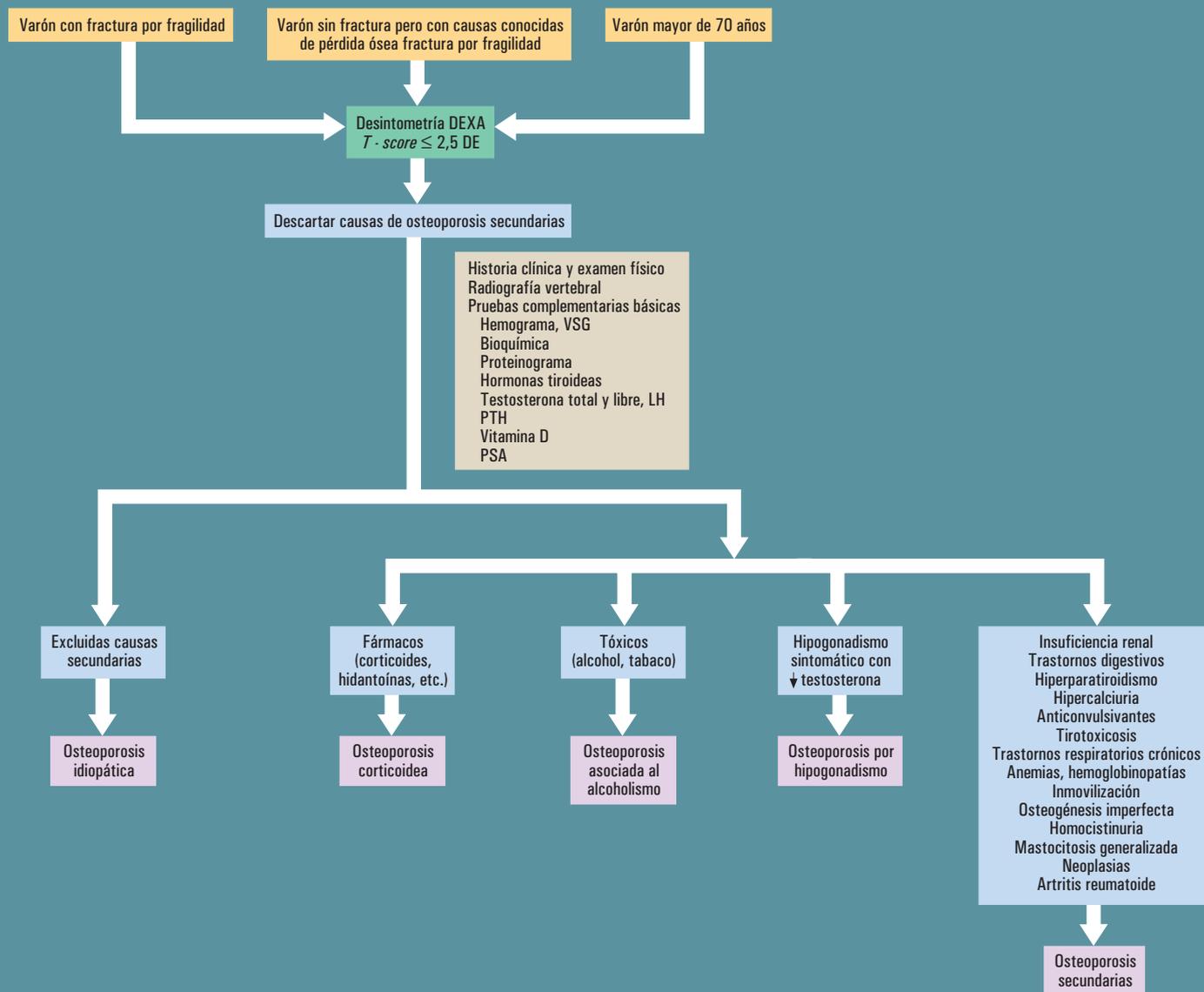


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la osteoporosis del varón.

VSG: velocidad de sedimentación globular; LH: hormona lúética; PTH: parathormona; PSA: antígeno prostático específico.

tricos aplicables para el diagnóstico de osteoporosis masculina en cuanto al punto de referencia. Existen dos posibles criterios: el primero es utilizar como punto de referencia el mismo valor absoluto de masa ósea que para la mujer ($T\text{-score} < 2,5$ respecto a la media juvenil femenina), y el segundo, que parece más acorde con el número de varones que acaban padeciendo fractura osteoporótica, es el que defiende utilizar como punto de referencia la misma $T\text{-score}$ pero respecto a la media juvenil masculina.

Las recomendaciones de los expertos aconsejan investigar osteoporosis realizando densitometría en:

1. Mayores de 50 años que han sufrido una fractura por fragilidad, incluidos los que presentan deformidades vertebrales. También a los jóvenes que sufren fracturas traumáticas leves.

2. Hombres con causas secundarias de pérdida ósea conocidas. Este grupo comprende:

- a) Administración de glucocorticoides durante más de 6 meses u otros fármacos asociados a la osteoporosis.
- b) Hipogonadismo por cualquier causa.
- c) Alcoholismo.
- d) Otras enfermedades (tabla 1).

3. Hombres mayores de 70 años, como cribado de la enfermedad, aunque la eficacia de dicha estrategia no se ha estudiado formalmente.

Para descartar causas secundarias de osteoporosis en el varón se solicitará: hemograma, velocidad de sedimentación, proteinograma, bioquímica completa con calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, hormonas (tiroideas, testosterona total y li-

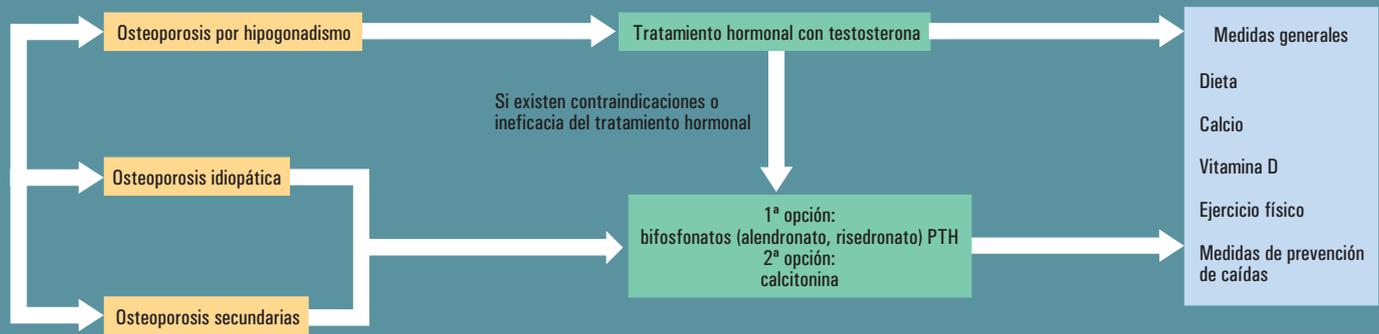


Fig. 2. Algoritmo del tratamiento de la osteoporosis del varón.

PTH: parathormona.

Las causas secundarias de osteoporosis en el varón son más frecuentes, por lo que esta población requiere una investigación adecuada.

bre séricas, hormona luética [LH], parathormona [PTH], vitamina D), excreción urinaria de calcio en 24 horas y antígeno prostático específico (PSA). Se realizarán otros estudios subsecuentes si se detectan anomalías en este estudio básico; por ejemplo, si existe dolor óseo difuso o cualquier anomalía en el perfil hematológico, se realizará una gammagrafía ósea con biopsia de médula ósea. La determinación del cortisol libre urinario se llevará a cabo en cualquier hombre con osteoporosis cuando la etiología no sea aparente. El diagnóstico de osteoporosis idiopática se realizará cuando se hayan excluido causas secundarias de osteoporosis.

Tratamiento

En la figura 2 se representa el algoritmo a seguir para el tratamiento de la osteoporosis en el varón. El tratamiento de la osteoporosis en los hombres consiste en la aplicación de las mismas medidas generales que se aplican en la osteoporosis en la mujer: mantener una dieta equilibrada con una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, y en los casos en que sea insuficiente, administrar calcio y vitamina D, evitar la inactividad y realizar un ejercicio físico adecuado o un programa de terapia física. En varones osteoporóticos muy mayores o frágiles se deberán tomar medidas para disminuir el riesgo de caídas y reducir el impacto de las mismas.

En caso de hipogonadismo sintomático se deberá administrar testosterona, aunque su eficacia antifractura no ha sido estudiada en ensayos clínicos. No hay evidencias para utilizar andrógenos en hombres eugonadales, y la eficacia es incierta en varones ancianos con niveles hormonales bajos. Los preparados más habituales son de testosterona vía intramuscular de larga duración, también existen los de acción mixta (rápida y prolongada), útiles en déficits parciales; y por último, las preparaciones transdérmicas que remedan el ritmo de secreción de testosterona fisiológica. El objetivo es

normalizar la concentración de testosterona. Este tipo de terapia ha de ser individualizada y se debe advertir precaución con los pacientes con hiperplasia prostática, ya que existe el riesgo de cáncer prostático, estando contraindicado en los pacientes con cáncer de próstata y de mama. Es recomendable realizar un tacto rectal cada 6 meses, y determinar periódicamente el PSA en todo hombre mayor de 50 años que vaya a recibir terapia androgénica y durante el seguimiento. Aunque no se han demostrado cambios a nivel de lípidos plasmáticos, tampoco se recomienda su uso en hombres con hipogonadismo e historia de cardiopatía isquémica importante.

En hombres con deficiencia de aromatasa se ha observado un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) con la administración de estrógenos, pero hasta el momento estos casos y tratamientos han sido poco estudiados.

Los bifosfonatos, con sus efectos antirreabsortivos, constituyen, por su demostrada eficacia y seguridad, un tratamiento apropiado en la osteoporosis del hombre. El alendronato ha demostrado que produce un aumento de la masa ósea y reducción del riesgo de fracturas en los hombres con osteoporosis. Datos recientes de risedronato también demuestran efectos positivos sobre la DMO y el riesgo de fractura vertebral en hombres. En la osteoporosis corticoidea, el tratamiento con alendronato y risedronato es eficaz para mejorar la DMO, y, aunque los datos no son extensos, probablemente también reducen el riesgo de fractura.

La PTH es un potente estimulador de la formación ósea. Un ensayo realizado en hombres con osteoporosis idiopática, a los que se les trató con teriparatide (1-34 PTH recombinante) durante 18 meses, mostró aumentos de la DMO de un 13,5% en columna lumbar y de un 2,9% en cuello femoral. En otro, en el que se estudió a pacientes varones con osteoporosis e hipogonadismo primario tratados durante 11 meses, se apreció que aumentó significativamente la DMO también en ambas localizaciones. No existen estudios de efi-

cacia de PTH en varones con osteoporosis inducida por corticoides, pero sí en mujeres, por lo que a la luz de la igualdad de respuesta a la PTH por sexo en otras situaciones, podríamos deducir que dicho tratamiento también puede ser útil en estos pacientes.

Otros fármacos disponibles como la calcitonina se ha ensayado en escaso número de pacientes pero a pesar de incrementar la DMO en columna no han valorado la disminución del riesgo de fractura. Se han hecho ensayos con raloxifeno en el varón, sin beneficio alguno. Los moduladores selectivos del receptor de andrógenos son fármacos todavía en investigación.

Es importante resaltar que el problema de la osteoporosis masculina existe, y aunque menos frecuente que la osteoporosis en la mujer, su elevada prevalencia, su aparición clínica, mucho más sintomática y con mayores consecuencias clínicas, merecen que apliquemos recursos tanto para su prevención y diagnóstico como para su tratamiento.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Manuel Díaz Curiel, editor científico. Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2001. p. 3-13.
 - Díaz Curiel M, Garcés MV. Osteoporosis masculina. En: Sosa Henríquez M, coordinador. Protocolos osteoporosis. Madrid. Ed. Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Comunication Management; 2004. p. 87-103. Disponible en: (www.fesemi.org/grupos/osteoporosis/publicaciones/protocolos.osteoporosis.pdf)
 - Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q J Med.* 1998;91:71-92.
 - Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:349-67.
- Royal College of Physicians: Treatment of Osteoporosis in Men. En: Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment. London: Ed. Royal College of Physicians; 1999. p. 55-9.



Protocolo para la prevención de la osteoporosis

C. Gómez Alonso, M. Rodríguez García, I. Cabezas Rodríguez y J.B. Díaz López

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Servicio de Medicina Interna II. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Introducción

La inmensa mayoría de nuestra actividad asistencial se desarrolla sobre pacientes que acuden a la consulta externa o se encuentran hospitalizados. Esta premisa es importante, dado que el abordaje de la prevención de una enfermedad con las características epidemiológicas de la osteoporosis puede ser muy diferente desde la perspectiva de salud pública general o de la perspectiva clínica, en la que se busca la respuesta más adecuada a pacientes concretos.

Por otra parte, en este protocolo se van a considerar como pacientes candidatos a la prevención a aquellos que no tienen fracturas por fragilidad y su masa ósea está por encima del rango diagnóstico de osteoporosis, ya que la existencia de fracturas o valores de densidad mineral ósea (DMO) en rango de osteoporosis se incluirá en el protocolo de tratamiento.

Medidas generales de prevención de la osteoporosis

Bajo este epígrafe, resumido en la figura 1, se incluyen medidas activas generales de promoción de salud ósea que deberían ser recomendadas, y explicadas, a toda la población. El objetivo de las mismas es promover un adecuado pico de masa ósea en las dos-tres primeras décadas de la vida y minimizar las pérdidas de masa ósea que acontecen posteriormente.

Las recomendaciones dietéticas de calcio, variables a lo largo de la edad, están orientadas a obtener un balance equilibrado de este mineral. Ante una ingesta deficitaria se promoverá un incremento del remodelado homeostático (activación del proceso de resorción ósea orientado a extraer calcio del depósito mineral óseo, en lugar de activarse en zonas donde sea preciso reparar o renovar el hueso) que ocasionará una disminución de la DMO (yendo implícita en este proceso, además, la afectación de otros parámetros relacionados con la calidad ósea) y una mayor fragilidad. Con los hábitos dietéticos de los españoles, se estima que un 70% del contenido en calcio de la dieta proviene de los derivados lácteos, por lo cual con 3-4 raciones de lácteos diarios se alcanzaría la ingesta de 1-1,3 g de calcio al día.

El ejercicio, caminar al menos una hora al día, además de promover un buen trofismo muscular, estimula los sensores (mecanostato) que hacen que se active el proceso de remodelado/renovación del tejido óseo en aquellas zonas donde el hueso está envejecido o tiene fatiga de materiales.

La exposición solar implica favorecer la síntesis cutánea de vitamina D, la cual, sin embargo, puede ser insuficiente (o estar contraindicada por lesiones cutáneas) en pacientes de edad avanzada, en quienes, en más del 80% de los casos, estaría indicada la suplementación (400-800 UI/día) para alcanzar una concentración adecuada de 25 hidroxivitamina D sérica (30 ng/ml).

Las medidas de prevención de caídas son muy importantes en personas de edad avanzada, ya que son un factor independiente de fractura, incluso con valores normales de DMO.

Todas estas medidas generales han demostrado ser eficaces en pacientes que padecían un estado deficitario, siendo su papel, por tanto, más atenuador de la evolución que verdaderamente resolutorio del problema.

Búsqueda selectiva de casos-actitud ante el paciente con osteopenia

La historia clínica es la herramienta fundamental para la búsqueda selectiva de pacientes con riesgo de padecer osteoporosis o fracturas, y prácticamente todas las guías de práctica clínica parten de datos de anamnesis –factores de riesgo, enfermedades con repercusión en el metabolismo óseo, historia de fracturas y edad– para desarrollar el trabajo diagnóstico y la orientación terapéutica posterior, con criterios más o menos restrictivos, en función tanto de la epidemiología local de la enfermedad (incidencia de fracturas) como de la repercusión pública/privada de los costes derivados del diagnóstico y tratamiento.

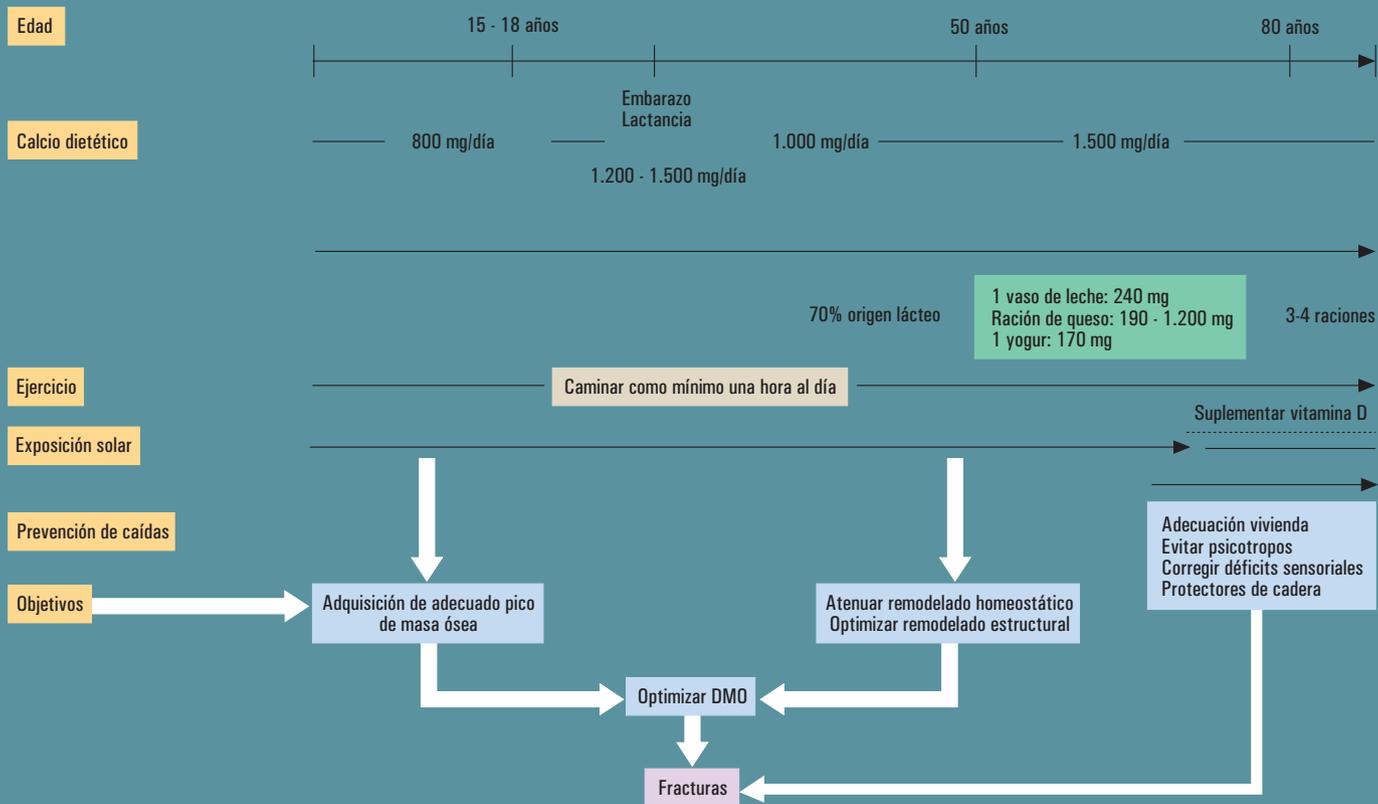


Fig. 1. Medidas generales activas a lo largo de la edad, y objetivos de las mismas para la prevención de osteoporosis.

DMO: densidad mineral ósea.

En general la sospecha clínica debe guiarse por la presencia de factores de riesgo o la existencia de comorbilidad que afecte al metabolismo óseo (fig. 2). Si éstos están presentes en edad de riesgo de osteoporosis o fracturas por fragilidad (mayores de 50 años), o si existe una enfermedad osteopenizante con afectación severa, es aconsejable la realización de densitometría por DXA en columna lumbar y cadera para objetivar el grado de afectación. En estos casos, cuando la DMO no es diagnóstica de osteoporosis pero existe una osteopenia marcada en alguno de los sectores deberemos tomar en consideración cuál es el riesgo absoluto de fractura -incluso de cada tipo de fractura o al menos vertebral y de cadera- para ese paciente, para su edad y con sus antecedentes, y cuál es la capacidad que tenemos de revertir los efectos óseos actuando sobre la enfermedad de base para decidir la actitud a seguir.

Si todavía no está perfectamente claro cuál es el umbral de intervención terapéutica en pacientes con osteoporosis, puede parecer baladí plantearse un tratamiento preventivo en pacientes con osteopenia. Sin embargo, no podemos olvidar que un porcentaje muy relevante de las fracturas por fragilidad aparecen en pacientes con osteopenia, y que la presencia de

otros factores de riesgo “mayores” (como antecedente familiar de fractura osteoporótica, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, abuso de alcohol o glucocorticoides a dosis bajas o la propia edad) incrementan de forma notable el riesgo de fractura. Desafortunadamente, todavía no contamos con una regla o normograma que pondere el riesgo absoluto en su conjunto.

En una paciente de 70 años, con valores de DMO en columna de -2 *T-score*, el riesgo absoluto de fractura vertebral en los siguientes 10 años se sitúa en el 8%. Si tiene antecedentes de fractura de cadera materna y bajo peso relativo, este riesgo puede subir a un 12-16%. Sabiendo las repercusiones de la fractura en morbilidad, calidad de vida y riesgo de nuevas fracturas, ¿es aconsejable instaurar sólo medidas generales? El punto de corte de -2 *T-score* está escogido en virtud de que ha sido el criterio de inclusión de pacientes en los ensayos clínicos con fármacos que han demostrado su capacidad preventiva en estos sujetos, aun siendo conscientes de que los pacientes de nuestra práctica clínica diaria no se ven sometidos a los criterios de exclusión de los ensayos clínicos, que eliminan cualquier posibilidad de osteopenia u osteoporosis secundaria.

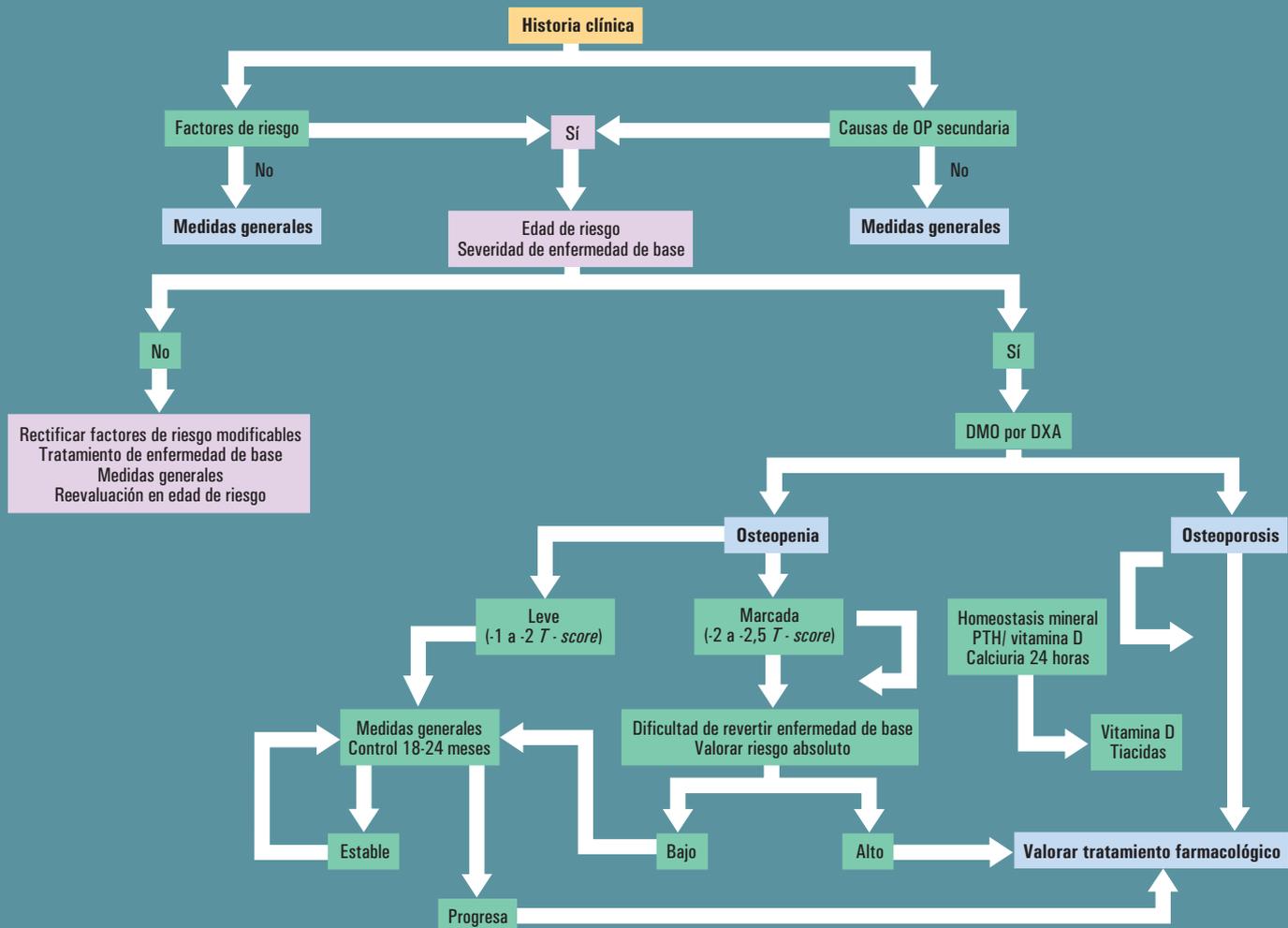


Fig. 2. Búsqueda selectiva de casos y toma de decisión en pacientes con osteopenia para la prevención de osteoporosis.

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría.

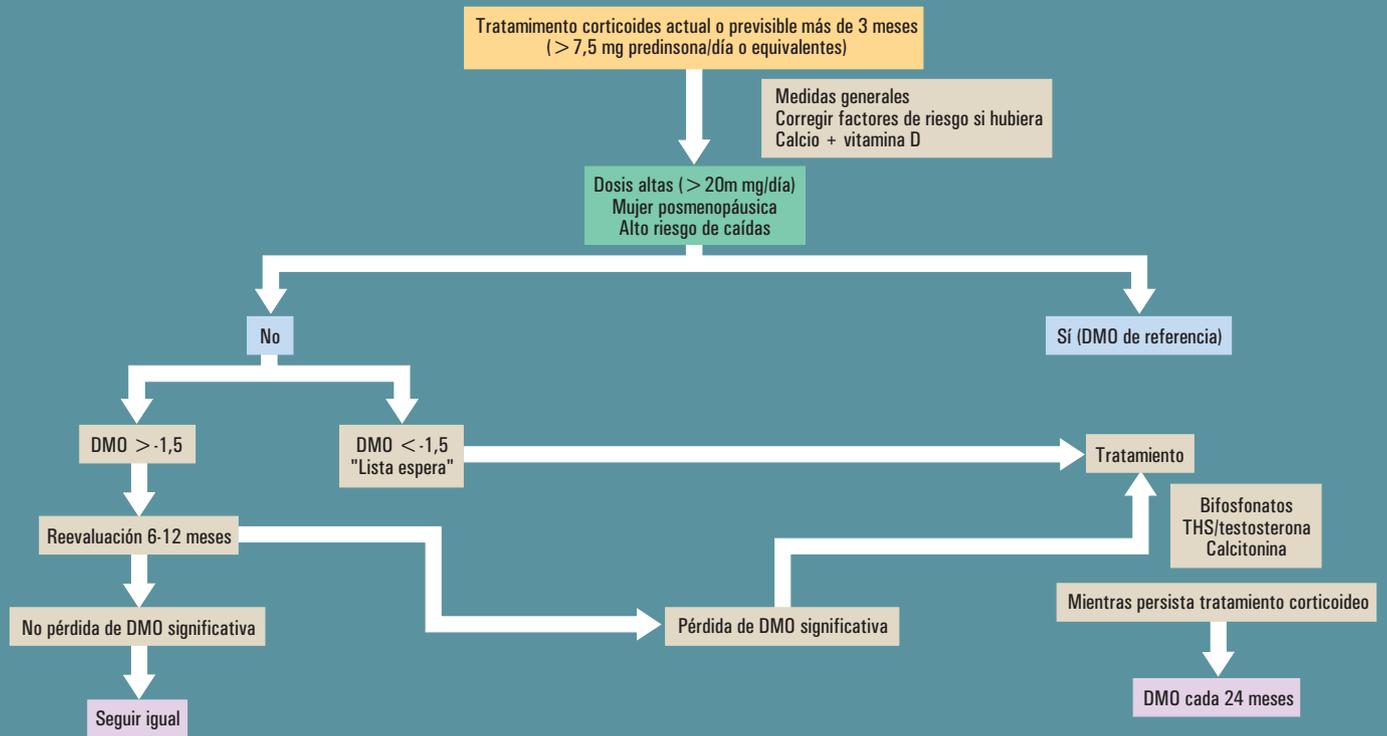
Probablemente, en el futuro dispongamos de una escala de valoración de los factores de riesgo junto con la DMO para estimar el riesgo absoluto de fractura y quizá también se incorporen los marcadores del remodelado óseo a las reglas de decisión (ya hay estudios en los que se ha observado qué pacientes osteopénicas tienen verdaderamente riesgo de fractura y cuáles no); hasta entonces, no queda más remedio que utilizar nuestro juicio clínico.

El tratamiento farmacológico en la prevención será igual que el considerado en pacientes con osteoporosis. En nuestro país tienen aceptada la indicación de prevención de osteoporosis risedronato, ranelato de estroncio, raloxifeno, y también sería una opción válida el uso de terapia estrogénica sustitutiva, a corto plazo, en pacientes con síntomas climatéricos relevantes.

Prevención de osteoporosis corticoidea

Los efectos de los corticoides sistémicos sobre el hueso son nocivos a tan corto plazo y de tal magnitud, que la prevención de la osteoporosis en estos pacientes merece una consideración diferenciada (fig. 3). Dado que las fracturas por fragilidad en pacientes con dosis altas o de alto riesgo aparecen desde los 3-6 meses de tratamiento, con valores de DMO normales o de osteopenia, en estos casos debe hacerse un tratamiento preventivo desde el inicio, y la DMO sólo será una referencia para considerar la extensión del tratamiento una vez que finalice la prescripción de los glucocorticoides.

Pero incluso con dosis menores o sin factores de alto riesgo, en pacientes mayores de 50 años estaría justificado



PROTOSCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 3. Prevención de osteoporosis corticoidea.

DMO: densidad mineral ósea; THS: terapia hormonal sustitutiva.

iniciar el tratamiento profiláctico si la “lista de espera” para realizar una densitometría puede hacer fracasar nuestra intención preventiva, y reconsiderarlo una vez conocidos los valores de masa ósea.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

- Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2006;17:8-19.
- 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.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Oglesby A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone.* 2002;31:26-31.
- Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;14;353:164-71.
- ✓ Sornay-Rendu E, Muñoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.



Protocolo terapéutico de osteoporosis

M. Sosa Henríquez^{a,b} y D. Hernández Hernández^b

^aUniversidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis. ^bHospital Universitario Insular. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

El correcto tratamiento de la osteoporosis debe englobar diferentes aspectos: a) tratamiento del dolor cuando existe, el cual se produce sobre todo, pero no siempre, en la fase aguda de la fractura vertebral; b) corrección de los factores de riesgo relacionados con la osteoporosis que sean modificables; c) tratamiento de la enfermedad de base cuando se trate de una osteoporosis secundaria; d) tratar las complicaciones producidas por las fracturas vertebrales, con vertebroplastia o cifoplastia, así como con medidas

rehabilitadoras, como el corsé; e) prevenir en lo posible las caídas; y f) tratamiento de base de la propia osteoporosis. El tratamiento por lo tanto es complejo y debe individualizarse en función de las características clínicas y las circunstancias personales, familiares y sociales de cada paciente. Las guías clínicas constituyen un arma terapéutica muy eficaz a la hora de ayudar al médico a tomar las decisiones.

Elección del fármaco

El arsenal terapéutico de que disponemos para el tratamiento de la osteoporosis ha aumentado notablemente en los últimos años. Hoy disponemos de fármacos formadores de hueso o anabolizantes, inhibidores de la destrucción ósea o antirresortivos y fármacos de acción dual (con efecto anabolizante y antirresortivo). Todos ellos han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de sufrir nuevas fracturas con ensayos clínicos efectuados según los criterios de la medicina basada en la evidencia.

Para la elección del fármaco de fondo deben tenerse en cuenta varios factores. En primer lugar es necesario efectuar una primera aproximación a cuál es el tipo de fractura para la que el paciente tiene más riesgo. Es práctico clasificar a las fracturas como vertebrales, de cadera y restantes no vertebrales, incluyendo en estas últimas a la fractura de Colles, de húmero, de costillas, etc. Prácticamente todos los fármacos reducen el riesgo de fractura vertebral, pero tan sólo risedronato, estroncio y alendronato reducen el riesgo de fractura de cadera (además del calcio y la vitamina D en las pacientes con déficit de estos elementos). En los casos en los que dispongamos de densitometría, los valores de la misma nos indicarán cuál es el riesgo de fractura más elevado, y cuando no dispongamos de la misma, podemos utilizar otros datos como la edad: así en los años inmediatamente después de la menopausia la fractura vertebral es la más prevalente, mientras que a partir de los 75-80 años, aumenta el riesgo de fractura de cadera. Por último, la presencia de caídas frecuentes incrementa el riesgo de fractura de cadera y de Colles.

Cuando existe dolor crónico, la calcitonina puede ser eficaz por su efecto analgésico añadido. En pacientes que tienen pluripatología y por ella multifarmacia, los bifosfonatos de administración semanal, como alendronato y risedronato podrían ser la elección así como ibandronato que tiene la ventaja de la administración mensual. En pacientes con patología esofágica o gástrica (esofagitis, hernia hiatal), estroncio, raloxifeno y calcitonina son fármacos a tener en cuenta. En mujeres relativamente jóvenes, en los primeros años después de la menopausia, raloxifeno está particularmente indicado, ya que además de la fractura vertebral reduce el riesgo de cardiopatía isquémica y, sobre todo, de cáncer de mama, que es la patología más prevalente en ese rango de edad.

Duración del tratamiento

Tan sólo un fármaco, la teriparatide (1-34 PTH), tiene una limitación temporal, concretamente a 18 meses. Una vez cumplido este período de tiempo, debe suspenderse. Los demás fármacos al menos en teoría, deberían tomarse indefinidamente, ya que la osteoporosis no es una enfermedad que se cure y en la mayor parte de los estudios se ha observado que una vez suspendido el fármaco, se produce un aumento de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y una pérdida de la densidad mineral ósea. Aunque la mayor parte de los trabajos publicados sobre fármacos han sido realizados a 3 años, con la excepción de calcitonina que fue a 5 años, posteriormente se han llevado a cabo seguimientos a más años, comprobándose que, en general, los fármacos son seguros y

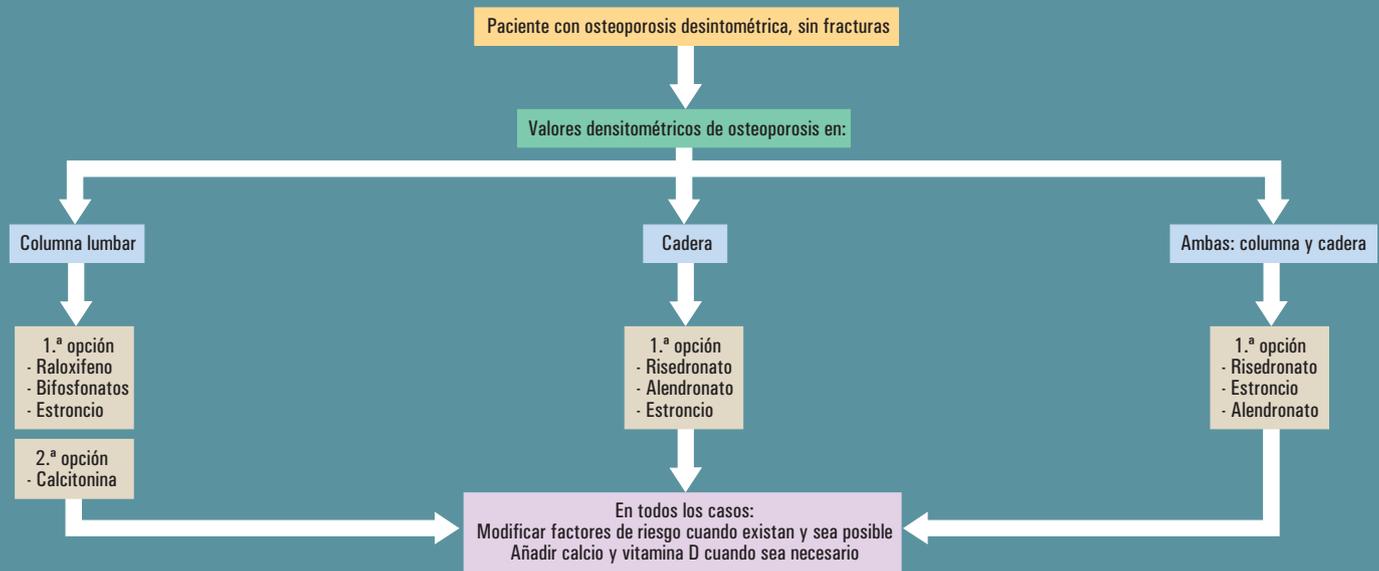


Fig. 1. Paciente sin fracturas.

que no se producen efectos secundarios de gravedad. No existe constancia documentada del fenómeno denominado “hueso congelado”, que se trataría de hueso más frágil producido por un exceso de inhibición del remodelado óseo que ralentizaría, a su vez, la formación.

En la práctica clínica diaria el problema es en realidad todo lo contrario: el abandono temprano del tratamiento por parte de los pacientes. Varios estudios han confirmado que al cabo de un año han abandonado el tratamiento o lo toman de forma irregular entre el 50% y el 66% de los pacientes. El hecho de que la osteoporosis *per se* no produzca síntomas y el no tener ningún dato objetivo de mejoría, hacen que los pacientes abandonen el mismo por cansancio, desidia, comodidad o muchas otras causas. En este sentido, la presencia de formulaciones semanales y próximamente mensuales (e incluso trimestrales y anuales a largo plazo) posiblemente contribuyan a un aumento en la adherencia al tratamiento.

Asociación de fármacos

No se ha demostrado que la asociación de dos fármacos antirresortivos produzca ninguna reducción adicional del riesgo de fractura. Por otra parte, el considerable incremento del precio y el aumento de efectos secundarios hacen desaconsejable esta asociación.

Con la aparición de teriparatide, un fármaco anabólico que actúa exclusivamente sobre los osteoblastos, se pensó en combinarla simultáneamente con un fármaco antirresortivo, concretamente con alendronato, para por una parte formar hueso a la vez que por la otra se frenaba la destrucción del mismo. Sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios. Por ello, en la actualidad se aconseja la combinación de estos

fármacos de forma secuencial: iniciar primero el tratamiento con teriparatide (cuando está indicado) y a continuación, tras los 18 meses pertinentes, continuar con un antirresortivo indefinidamente.

Cuándo fracasa un tratamiento

Es difícil establecer el fracaso de un tratamiento para la osteoporosis. El objetivo fundamental consiste en reducir el riesgo de fractura y aunque esto se consigue en algunas ocasiones hasta en un 62%, no se elimina en absoluto. Por lo tanto, un fármaco puede estar cumpliendo su cometido y el paciente puede sufrir una nueva fractura. Por otra parte debe tenerse en cuenta la multicausalidad de las fracturas. Por ejemplo, una caída puede ser responsable de una fractura de cadera o de Colles y, en este caso, no podríamos hablar de fracaso terapéutico (al menos atribuible al fármaco).

Por lo tanto, el cambio de un fármaco por otro rara vez será debido a un fracaso terapéutico, siempre que el paciente lo esté tomando correctamente. Por el contrario, la presencia de efectos secundarios en unas ocasiones, el abandono y la solicitud por parte del paciente de “otra cosa”, en otras, será la que nos llevará a la sustitución del fármaco.

Fármacos desaconsejados para el tratamiento de la osteoporosis

Para el tratamiento de la osteoporosis se han utilizado en el pasado varios fármacos que hoy en día están desaconsejados,

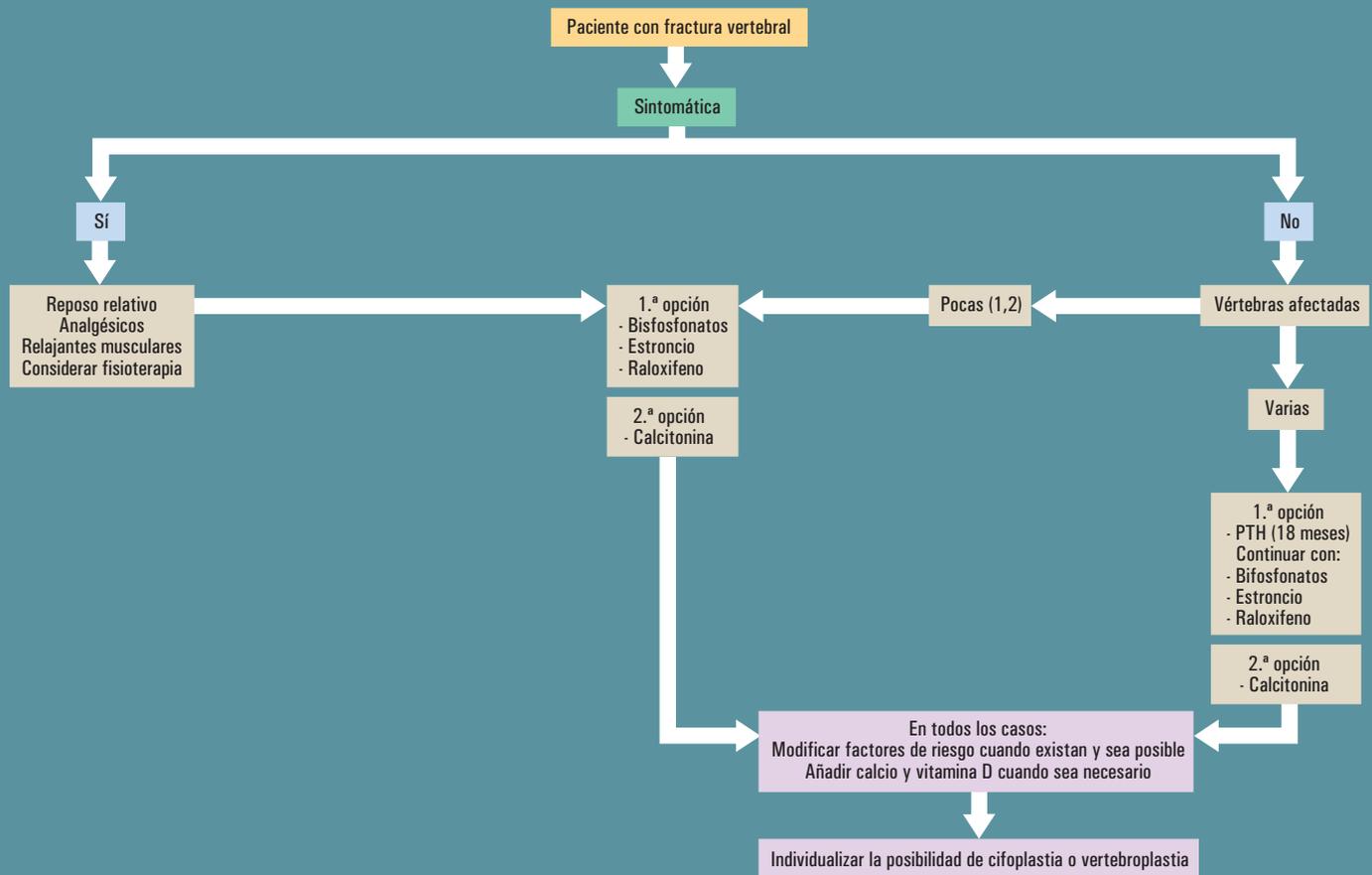


Fig. 2. Paciente con fractura vertebral.

por distintas razones. Así, no existen estudios que demuestren una reducción del riesgo de fractura con los esteroides anabolizantes y con la calcitonina de anguila. El riesgo de fractura parece aumentado, en lugar de disminuir, con el flúor, sobre todo de fractura de cadera. Y finalmente, los efectos secundarios y el aumento de fenómenos isquémicos y tromboembólicos hacen desaconsejable la utilización del tratamiento hormonal sustitutivo como medida terapéutica inicial para la osteoporosis, aun habiéndose demostrado la reducción del riesgo de fractura.

Osteoporosis secundarias

En el caso de las osteoporosis secundarias, el tratamiento inicial debe dirigirse hacia la enfermedad de base, sea cual sea ésta. En el caso concreto de la osteoporosis por glucocorticoides, el fármaco de elección inicial y el único que tiene indicación aprobada en nuestro país es risedronato.

Vertebroplastia y cifoplastia

Hoy disponemos de métodos quirúrgicos que nos permiten corregir la deformación vertebral y que a su vez ayudan a controlar el dolor. Son la vertebroplastia y la cifoplastia. Con la vertebroplastia se introduce cemento acrílico por vía pedicular, extrapedicular o lateral mediante un trócar y una pequeña incisión en la piel. El cemento se entremezcla con las trabéculas y al endurecerse refuerza la vértebra. La reacción exotérmica de polimerización ayuda a controlar el dolor, y se cree que se debe al efecto de destruir las terminaciones nerviosas. Se recomienda en fracturas agudas y al cabo de 1 a 2 meses, pero no más tarde. Las complicaciones clínicas no llegan al 2%. Con la cifoplastia se introduce un balón en el interior del cuerpo vertebral fracturado. Una vez dentro se infla, con lo que se consigue impactar las trabéculas contra los platillos y elevarlos, de manera que se reduzca la cifosis segmentaria. Se saca el balón y se inyecta la cavidad con el cemento acrílico, estabilizando el cuerpo vertebral. Esta técnica

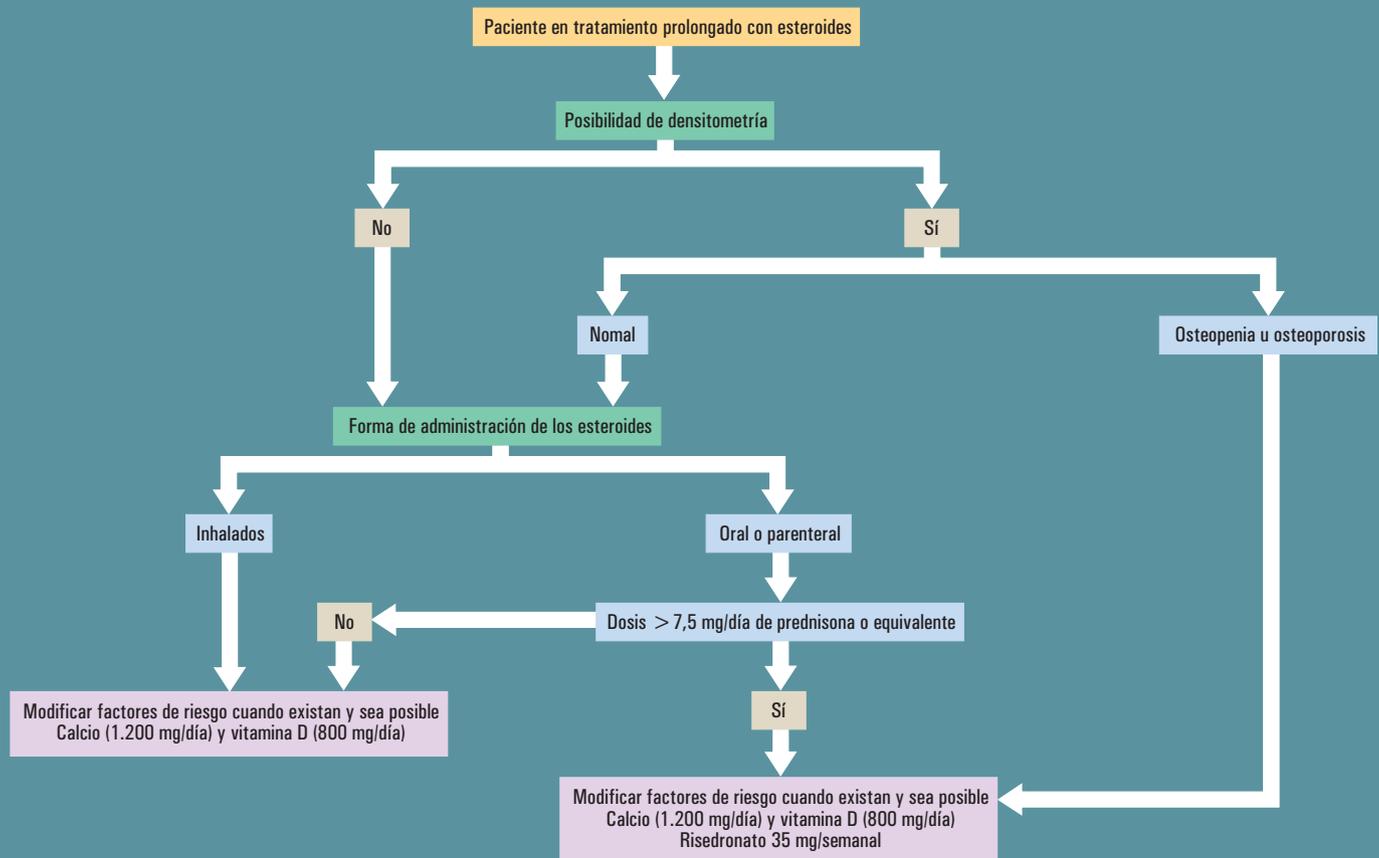


Fig. 3. Paciente en tratamiento prolongado con esteroides.

ca puede utilizarse en cualquier fase de la fractura y tiene un nivel de complicaciones muy bajo. Las dos técnicas endurecen la vértebra y la hacen más resistente a las fracturas, si bien, como desventaja, se ha descrito un mayor número de fracturas en las vértebras vecinas que podría deberse a una traslación de las cargas a soportar.

En las figuras 1, 2 y 3 se expone el tratamiento adecuado en cada caso.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

- Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans affairs. *Arch Intern Med.* 2003;163:2619-24.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ.* 2002; 167 Suppl 10:1-34.
- Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Versión resumida. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2002;11:67-78. Disponible en www.fesemi.org
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
- Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. En: Sosa Henríquez M, coordinador. *Protocolos. Osteoporosis.* Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004. p. 121-39.
- ✓ ● The osteoporosis methodology group and the osteoporosis research advisory group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:496-507.



Protocolo para la derivación de los pacientes con osteoporosis desde Atención Primaria a especializada

C. Carbonell Abella

Centro de Salud Vía Roma. Barcelona. Miembro del grupo de trabajo de Osteoporosis de CAMFIC.

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad prevalente, que constituye un problema de salud pública con importante repercusión médica, por la morbimortalidad que conlleva, y socioeconómica, por los gastos directos e indirectos que genera. Cabe esperar que con los cambios demográficos que se avencinen y el envejecimiento poblacional, si no se interviene ahora en la práctica clínica, el número de pacientes que sufrirán al menos una fractura irá aumentando.

Ésta es una enfermedad silente; a menudo no hay signos ni síntomas previos que nos alerten de su presencia hasta

que acontece la fractura. Son estas fracturas las que dan relevancia clínica a la enfermedad. Dejada a su libre evolución sigue un curso crónico y progresivo, donde la aparición de fracturas incrementa notablemente el riesgo de nuevas fracturas en otras localizaciones, con el deterioro consecuente en la calidad de vida de las pacientes.

Pero tenemos una oportunidad para modificar este curso de la enfermedad, mediante medidas de prevención que eviten la pérdida de masa ósea y reduzcan el riesgo de fracturas, y el tratamiento de los pacientes con OP con este mismo fin.

Cuando una patología alcanza la magnitud de la osteoporosis, es imprescindible la implicación de todos los profesionales de la salud para su abordaje

¿Por qué debe implicarse también el médico de atención primaria (AP) en la prevención, control y tratamiento de la OP?

El médico de Atención Primaria (AP) goza de ciertas características que permiten un buen acercamiento a la población:

1. *Accesibilidad*: debe ser el primer eslabón en el contacto del paciente con el sistema sanitario.
2. *Continuidad en la atención*: conoce a sus pacientes a lo largo de su vida, en diferentes momentos de ésta y, muy a menudo, conoce también el entorno y la familia.
3. *Globalidad del cuidado*: atención integral de sus pacientes, con atención bio-psico-social.

La mayoría de los pacientes con OP deberían poder ser atendidos en AP. Para ello, los médicos deben dotarse de conocimientos, habilidades y herramientas diagnósticas que permitan el correcto manejo de estos pacientes. Habrá determinadas circunstancias que aconsejarán la derivación del paciente al nivel especializado. Por ello, con frecuencia, el

abordaje será compartido con otros especialistas y niveles asistenciales con el fin de ofrecer la mejor atención posible a nuestros pacientes. Existen notables desigualdades en cuanto a recursos diagnósticos en los distintos territorios del país, lo que hace que también la atención a esta enfermedad sea diferente en cada zona. En muchas zonas de España hay dificultad de acceso a la densitometría por parte de los médicos de AP, lo que implica que a menudo no tengan disponibilidad para realizar un diagnóstico correcto, fundamentalmente en pacientes sin fractura.

La AP debe desempeñar un papel fundamental en la prevención en la población general, pero también puede ser clave en la identificación por factores de riesgo clínico (FRC) de los pacientes con mayor riesgo de fractura, así como en su seguimiento; además de en la vigilancia del cumplimiento terapéutico y en el refuerzo de las medidas no farmacológicas, modificación de estilos de vida y prevención de caídas.

¿Cómo identificamos a los individuos de elevado riesgo?

Una oportunidad que no debemos desaprovechar es cuando se produce la primera fractura osteoporótica; hay que insistir en identificar correctamente a estos pacientes y junto al

TABLA 1

Motivos para la derivación de un paciente osteoporótico a un especialista

Sospecha osteoporosis secundaria (con mención especial a la premenopausia y el varón)

En osteoporosis juvenil

Cuando haya imposibilidad de efectuar un diagnóstico correcto por no disponer de acceso a medición de la DMO

Cuando no haya respuesta adecuada al tratamiento y el paciente presenta progresión de la pérdida de DMO o nuevas fracturas

En aquellos pacientes que presenten efectos secundarios al tratamiento que dificultan el manejo, o cuando existen otras patologías concomitantes que hace que sean pacientes especialmente complejos

Aquellos pacientes con contraindicaciones para los tratamientos estándares para la OP

En la fractura vertebral aguda sintomática difícil de controlar con tratamiento analgésico habitual, y se proponga valoración de tratamiento ortopédico, corsé u otro

tratamiento agudo de la fractura instaurar medidas para prevenir nuevas fracturas. Otra posibilidad, más deseable, es la de identificar a los pacientes antes de que se produzca la primera fractura. Aquí es donde adquieren mayor relevancia los FRC; los más importantes son: la edad, el sexo, la baja masa ósea, el antecedente familiar de fractura de cadera, la toma de glucocorticoides y personas delgadas con índice de masa corporal (IMC) < 20.

La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la medición de la densidad mineral ósea (DMO), medida por DXA (absorciometría dual de RX). La utilización de los FRC junto con la medición de la DMO mejora la sensibilidad de predicción de fractura sin afectar la especificidad. La exploración física, la radiología convencional y una analítica nos ayudarán a descartar causas de OP secundaria y nos permiten la evaluación global del paciente.

Identificado el paciente por factores de riesgo clínico, descartada la causa secundaria y evaluada la probabilidad de fractura, estaremos en condiciones de decidir si hay que instaurar un tratamiento.

Siendo, como se ha comentado, una enfermedad silente en la que la intervención precoz puede evitar la fractura, es imprescindible la implicación también del paciente en la decisión terapéutica. Si el paciente no alcanza a comprender el porqué del tratamiento, difícilmente lo cumplirá el tiempo suficiente para que realmente éste sea eficaz.

Nuevamente todos los facultativos tenemos un papel relevante en la observancia terapéutica; es importante el refuerzo del control y seguimiento del paciente para que no abandone el plan terapéutico. Hay que aprovechar cualquier oportunidad de contacto del paciente con el sistema sanitario para repasar las medidas higiénico-dietéticas que no debe olvidar, así como la toma correcta de la medicación que haya sido prescrita por otro especialista o desde la AP. La falta de adherencia terapéutica es una constante en Medicina, y la OP no iba a ser diferente de los otros procesos.

¿Cuándo debemos derivar a un paciente de AP a especializada?

Al ser la OP un proceso crónico, distintos especialistas pueden verse involucrados en la atención del paciente en diferentes momentos de la enfermedad. Los motivos que pueden llevar a la derivación pueden ser diversos. En ocasiones será

por duda diagnóstica, o dificultad de acceso a una prueba diagnóstica, o por complejidad del paciente que dificulte su manejo. En otras ocasiones puede ser por su severidad, mala evolución o escasa respuesta al tratamiento.

Deberemos derivar al paciente a los especialistas de referencia cuando:

1. Hay sospecha de osteoporosis secundaria. Ésta puede ser particularmente común en varones y mujeres pre y perimenopáusicas, donde puede alcanzar hasta el 30-50% de los pacientes, y en mujeres posmenopáusicas sin factores de riesgo de OP, en quienes la prevalencia de procesos concomitantes que afecten el metabolismo mineral y óseo puede llegar al 30%. Muchas de las causas de OP secundarias pueden ser identificadas por la historia clínica o la exploración física. Sin embargo, algunas patologías sólo podrán diagnosticarse con pruebas adicionales. En este sentido, el valor de la *Z-score* obtenido en la medición de la DMO con DXA nos puede resultar de utilidad. La *Z-score* no se utiliza para el diagnóstico, pero puede ayudarnos a sospechar OP secundaria cuando el valor es inferior a -2 DE, ya que compara la DMO de nuestro paciente con su mismo grupo de edad y sexo. También resulta de utilidad una analítica con bioquímica básica, excreción urinaria de calcio en orina de 24 horas, calcemia, 25 (OH) vitamina D y hormona estimulante del tiroides (TSH).

2. En osteoporosis juvenil. Es poco frecuente, y en la mayoría de los casos es secundaria a otras enfermedades (endocrinológicas, nutricionales, genéticas, etc.) o a la toma de determinados fármacos. La forma primaria o idiopática, suele ser transitoria y reversible.

3. Cuando para la decisión terapéutica se precise la medición de la DMO, mediante DXA, y no se disponga de acceso a esta técnica.

4. Cuando no haya respuesta adecuada al tratamiento y el paciente presenta progresión de la pérdida de DMO o nuevas fracturas.

5. En aquellos pacientes que presenten efectos secundarios al tratamiento que dificultan el manejo, o cuando existen otras patologías concomitantes que hace que sean pacientes especialmente complejos.

6. Aquellos pacientes con contraindicaciones para los tratamientos estándares para la OP.

7. En la fractura vertebral aguda sintomática difícil de controlar con tratamiento analgésico habitual, y se proponga valoración de tratamiento ortopédico, corsé u otro (tabla 1).

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

●● **Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167 10 Suppl:S1-34.**

Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Hong Kong. Am J Med. 1993;94:646-50.

● **Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002;359:1929-36.**

●● **Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. International Osteoporosis Foundation; National Osteoporosis Foundation. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. Osteoporos Int. 2002;13: 527-36.**

Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 3.ª ed. Madrid: Mosby/Doyma libros; 1995.

National Guideline Clearinghouse. Osteoporosis guide to prevention, diagnosis and treatment (online). Disponible en: www.guideline.gov Último acceso el 4/17/2006.

Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians and Bone and Tooth Society of Great Britain. Disponible en: www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_osteo_update.htm

● **Practice Guidelines. ACOG Release Guideline for clinical Management of Osteoporosis. American Academy of Family Physicians. 2004.**

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis. SING GUIDE. 2004. Disponible en: www.sign.ac.uk

TEST DE AUTOEVALUACIÓN

1. Con respecto al remodelado óseo, señale la respuesta falsa:

- A. Se produce en las denominadas unidades de remodelación
- B. Una función del mismo es la de sustituir el tejido óseo viejo por otro nuevo
- C. Ocurre puntualmente en determinadas etapas de la vida, especialmente en el crecimiento
- D. Los osteoblastos y los osteoclastos participan en el mismo
- E. Las necesidades mecánicas de cada momento condicionan la disposición de las láminas óseas recién formadas

2. Señale la respuesta cierta:

- A. El ciclo de remodelado óseo comienza con la activación de los osteoclastos
- B. El proceso de formación dura 3 semanas
- C. Cada año las unidades de remodelación renuevan un 25-30% de hueso cortical
- D. El proceso de resorción se desarrolla en 3-4 meses
- E. Todo lo anterior es cierto

3. Una de las siguientes afirmaciones es falsa:

- A. Los osteoblastos forman hueso
- B. Los osteoclastos son macrófagos diferenciados, del hueso
- C. El hueso sin mineralizar se llama hueso trabecular
- D. La mitad de los osteoblastos mueren después de realizar su función
- E. Los osteocitos proceden de los osteoblastos

4. La vida de media de una unidad de remodelación es de aproximadamente:

- A. 2-3 meses
- B. 6-9 meses
- C. 9-12 meses
- D. Más de 18 meses
- E. No ha podido establecerse

5. Dentro del concepto de «calidad ósea» se suele incluir todo lo siguiente, excepto:

- A. Geometría del hueso
- B. Remodelamiento óseo
- C. Densidad mineral ósea
- D. Conectividad trabecular
- E. Mineralización ósea

6. Uno de los siguientes factores de riesgo para la osteoporosis en realidad se considera un factor protector:

- A. Toma crónica de glucocorticoides
- B. Menopausia precoz
- C. Delgadez
- D. Toma crónica de tiazidas
- E. Inmovilización

7. Con respecto a las fracturas vertebrales, señale la respuesta cierta:

- A. A menudo son asintomáticas
- B. Pueden producir pérdida de estatura
- C. *Per se* aumentan el riesgo de nuevas fracturas vertebrales
- D. Son las fracturas osteoporóticas más prevalentes
- E. Todo lo anterior es cierto

8. La densidad mineral ósea se correlaciona estrechamente con capacidad de carga del esqueleto y explica la variación de la resistencia final del tejido óseo en:

- A. 10-20%
- B. 30-40%
- C. 50-60%
- D. 75-85%
- E. Más del 90%

9. Una paciente tiene una densitometría ósea con un valor de *T-score* de -2,2 en la columna lumbar y 2-6 en el cuello femoral. Podemos decir que densitométricamente presenta:

- A. Osteopenia
- B. Es normal
- C. Osteoporosis
- D. Cualquiera de las anteriores
- E. Ninguna de las anteriores

10. La epidemiología de la osteoporosis se basa en:

- A. Los criterios densitométricos de la Organización Mundial de la Salud
- B. Las fracturas vertebrales
- C. Las fracturas de cadera
- D. Las fracturas por fragilidad
- E. Son ciertas A y D

11. ¿Qué porcentaje de mujeres mayores de 50 años se prevé que sufrirá una fractura vertebral a lo largo de su vida?

- A. Un 15%
- B. Un 25%
- C. Un 50%
- D. Un 60%
- E. Un 75%

12. Respecto a la epidemiología de la fractura de cadera, es cierto que:

- A. Es la más estudiada por ser la de mayor incidencia
- B. Su detección es la más fácil, por tratarse de manera hospitalaria prácticamente siempre
- C. Es la de mayor morbimortalidad
- D. Es más frecuente en varones
- E. Son ciertas B y C

13. Respecto a la epidemiología de las fracturas osteoporóticas, es cierto que:

- A. La de cadera es la más precoz
- B. La vertebral es la menos frecuente
- C. La de radio es la de mayor morbilidad
- D. Ninguna es cierta
- E. Todas son ciertas

14. La radiología convencional, respecto al diagnóstico de osteoporosis:

- A. Es un método fiable y muy objetivo
- B. Sirve para diagnosticar osteoporosis si existe una fractura
- C. Es un método para cuantificar masa ósea, pero no para diagnosticar la osteoporosis
- D. Sólo es útil para diagnosticar las fracturas
- E. Debemos repetirla cuando no tengamos claro si los signos de osteopenia son reales o no

15. La medición de densidad mineral ósea mediante DXA:

- A. Es el único método actualmente validado para diagnosticar la osteoporosis
- B. Valora por sí sola el riesgo de fractura
- C. Sirve para hacer seguimientos de la enfermedad a corto plazo
- D. Es la única técnica que nos indica la necesidad o no de tratamiento
- E. Son ciertas A y B

16. Los ultrasonidos cuantitativos:

- A. Son el método de elección para el diagnóstico de osteoporosis cuando no se dispone de DXA
- B. Son una técnica que no valora el riesgo de fractura osteoporótica
- C. Miden directamente la densidad mineral ósea, pero de forma distinta a la DXA
- D. Mide directamente la calidad ósea
- E. Ninguna es cierta

17. Los marcadores de remodelado óseo:

- A. Son el mejor método para evaluar la efectividad del tratamiento a corto plazo
- B. Nos indican el riesgo de fractura con igual potencia que la DXA
- C. Diagnostican de osteoporosis a un sujeto con valores altos de ellos
- D. Son muy fiables por su escasa variabilidad
- E. Deben determinarse por pares (dos marcadores de resorción y dos de formación) para su mayor fiabilidad

18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es verdadera?

- A. En los hombres, la osteoporosis es siempre primaria
- B. La existencia de fracturas vertebrales siempre orienta a osteoporosis posmenopáusica
- C. Ante un paciente con osteoporosis se deben descartar otras patologías primarias
- D. Todos los pacientes con baja densidad mineral ósea tienen osteoporosis
- E. Todas son falsas

19. ¿Cuál de las siguientes es causa frecuente de osteoporosis secundaria?

- A. Glucocorticoides
- B. Alcoholismo
- C. Hipogonadismo masculino
- D. Tratamiento con hormona tiroidea
- E. Todas las anteriores son ciertas

20. Señale la afirmación falsa sobre la osteoporosis secundaria a corticoides:

- A. Se produce por administración exógena de corticoides o por sobreproducción endógena
- B. Suele producir fracturas vertebrales inicialmente
- C. Dosis mayores de 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente producen descensos significativos de la masa ósea
- D. Nunca se producen fracturas de cadera
- E. El descenso de la masa ósea depende de la dosis, tiempo y vía de administración de los glucocorticoides

21. Señale la afirmación verdadera:

- A. En la osteomalacia se elevan característicamente los niveles de hidroxiprolina en sangre
- B. La enfermedad de Paget se produce por un déficit de vitamina D
- C. La osteodistrofia renal se produce en los casos de insuficiencia renal aguda
- D. Los niveles de fosfatasa alcalina total sérica y de hidroxiprolina en orina elevados orientan hacia la posible existencia de una enfermedad de Paget
- E. Ninguna de las anteriores afirmaciones es cierta

22. ¿Cuál de las siguientes características orienta hacia un dolor óseo de posible origen neoplásico?

- A. Dolor localizado en columna vertebral principalmente: «dolor de espalda»
- B. Empeoramiento con el reposo o el decúbito
- C. Acuñaamiento o aplastamiento de algún cuerpo vertebral
- D. Nunca se puede producir alteración en el control de esfínteres
- E. A, B, y C son ciertas

23. Uno de los siguientes fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis tiene un mecanismo de acción mixto, antirresortivo y osteoformador:

- A. Parathormona
- B. Raloxifeno
- C. Risedronato
- D. Estroncio
- E. Calcitonina

24. ¿Cuál de los siguientes fármacos disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, y no vertebrales (entre ellas de cadera):

- A. Calcitonina
- B. Parathormona
- C. Estroncio
- D. Raloxifeno
- E. Ibandronato

25. En el tratamiento de la fase dolorosa de una fractura vertebral están contraindicados:

- A. Los analgésicos
- B. Los corticoides
- C. Los relajantes musculares
- D. El reposo
- E. Los analgésicos opioides