

PROTOSCOLOS
OSTEOPOROSIS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

OSTEOPOROSIS

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

ASO43G150-5000
ACTO1142



ÍNDICE

PRÓLOGO	9
CAPÍTULO I	
La osteoporosis. Una enfermedad de los internistas	11
CAPÍTULO II	
Osteoporosis: concepto. Clasificación. Fisiopatología	
Clínica.....	17
CONCEPTO	17
Historia reciente	17
Concepto actual.....	19
CLASIFICACIÓN	21
PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA GENERAL	25
Pico de masa ósea	25
Pérdida de masa ósea	27
CLÍNICA	34
Bibliografía	36
CAPÍTULO III	
Epidemiología de la osteoporosis.....	39
CONCEPTO DE RIESGO-VIDA O LIFETIME RISK	41
Prevalencia densitométrica de la osteoporosis en España.....	41
Prevalencia o incidencia de las fracturas vertebrales.....	42
FRACTURA DE CADERA	44
Bibliografía	47
CAPÍTULO IV	
Métodos de determinación de la densidad mineral ósea.....	49
MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA	50
Densitometría ósea	52
Densitometría radiológica de doble energía (DXA).....	54
ULTRASONIDOS CUANTITATIVOS	59
Bibliografía	66

CAPÍTULO V

Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis.....	71
INTRODUCCIÓN	71
Métodos radiológicos	72
PROTOCOLO DE USO DE LA RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA OP	75
EL LABORATORIO EN LA VALORACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS	75
Pruebas de laboratorio.....	75
¿Qué entendemos por MRO?.....	77
¿Cómo se clasifican y cuáles son?.....	78
Problemas de variabilidad de los MRO.....	80
Significado clínico.....	81
Recomendaciones.....	82
Bibliografía.....	84

CAPÍTULO VI

Osteoporosis masculina	87
INTRODUCCIÓN	87
Epidemiología de la osteoporosis masculina	88
Prevalencia de fractura vertebral	88
Incidencia de fractura de cadera.....	89
Causas.....	89
Patogénesis de la osteoporosis masculina primaria.....	91
Diagnóstico.....	94
Tratamiento.....	96
Bibliografía.....	99
Libros recomendados	101

CAPÍTULO VII

Diagnóstico de la osteoporosis	103
INTRODUCCIÓN	103
DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS	104
Criterio clínico	105
Criterio densitométrico.....	106

Situaciones de discordancia entre los criterios clínico y densitométrico	111
OTRAS CONSIDERACIONES	112
Técnicas de potencial utilidad diagnóstica distintas de la DXA	112
Diferencia entre el diagnóstico de osteoporosis y la predicción de fracturas. Relación entre diagnóstico y cribado (<i>screening</i>)	115
Cuándo debe efectuarse un estudio densitométrico	117
Bibliografía	118
CAPÍTULO VIII	
Tratamiento de las osteoporosis	121
OBJETIVO, MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS..	121
CORRECCIÓN DE CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS Y ESTILOS DE VIDA	123
REHABILITACIÓN	124
PREVENCIÓN DE LAS CAÍDAS	125
INGESTIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D	126
FÁRMACOS ANTIRESORTIVOS	126
Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)	127
Bifosfonatos	127
Moduladores selectivos del receptor estrogénico	128
Calcitonina	129
OTROS	130
Flúor	130
Estatinas	131
Factores de crecimiento	131
Tiazidas	132
FÁRMACOS EN DESARROLLO Y DE POSIBLE PRÓXIMA UTILIZACIÓN EN LA OSTEOPOROSIS	132
UN PROTOTIPO DE ESQUEMA TERAPÉUTICO PARA LA OSTEOPOROSIS	133
Bibliografía	136
CAPÍTULO IX	
Escalas para el diagnóstico de osteoporosis. Sociedades dedicadas a la osteoporosis. Guías clínicas y direcciones de utilidad en Internet	141

FACTORES DE RIESGO Y ESCALAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS	143
Sociedades científicas y fundaciones para las osteoporosis	147
Guías clínicas sobre la osteoporosis	151
Direcciones de utilidad en internet.....	153
Bibliografía	155

ÍNDICE DE AUTORES

LUIS CORRAL GUDINO

Servicio de Medicina Interna.

*Hospital Universitario de Salamanca (Hospital Los Montalvos)
Salamanca*

JAVIER DEL PINO MONTES

Sección de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Reumatología

Unidad de Metabolismo Óseo.

Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

MANUEL DÍAZ CUIEL

Servicio de Medicina Interna/Enfermedades Metabólicas Óseas

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

BERNARDINO DÍAZ LÓPEZ

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.

Instituto Reina Sofía de Investigación.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

ADOLFO DÍEZ PÉREZ

Servicio de Medicina Interna.

Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular.

Hospital del Mar. IMIM. Barcelona.

M^a VICTORIA GARCÉS PUENTES

Servicio de Medicina Interna/Enfermedades Metabólicas Óseas

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

CARLOS GÓMEZ ALONSO

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.

Instituto Reina Sofía de Investigación.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

M^a JESÚS GÓMEZ DE TEJADA ROMERO

Unidad de Osteoporosis.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

JESÚS GONZÁLEZ MACÍAS

Departamento de Medicina Interna.

Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Unidad Metabólica Ósea.
Hospital Universitario Insular.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.

ESTEBAN JÓDAR GIMENO
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

CARLOS MONTILLA MORALES
Sección de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Reumatología
Unidad de Metabolismo Óseo.
Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

XAVIER NOGUÉS SOLÁN
URFOA (Unitat de Recerca en Fisiopatologia Ossia i Articular).
Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

RAMÓN PÉREZ CANO
Servicio de Medicina Interna.
Unidad de Osteoporosis.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RAMÓN PÉREZ TEMPRANO
Servicio de Medicina Interna.
Unidad de Osteoporosis.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

MANUEL SOSA HENRÍQUEZ
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea
Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

CARMEN VALERO DÍAZ DE LA MADRID
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

PRÓLOGO

En En septiembre del año 2002, la Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Interna delegó en mí la responsabilidad de ser coordinador del Grupo de Trabajo en Osteoporosis. Nuestra finalidad era hacer llegar a todos los internistas los últimos conocimientos sobre la enfermedad e incentivarles para que se introdujeran en su investigación.

La osteoporosis es considerada hoy en día como la gran epidemia silente. Sin embargo, es una patología en gran parte desconocida para los internistas y, a pesar de tener una gran prevalencia y creciente incidencia, han tenido poco protagonismo en su tratamiento clínico. Mucho se ha avanzado en los últimos años en los conocimientos fisiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad, y podemos afirmar que, por su característica multidisciplinar, debe entrar dentro del ámbito de la Medicina Interna.

Uno de los primeros pasos que quisimos dar al poner en marcha el grupo fue realizar una guía que sirviera para difundir entre todos los especialistas en Medicina Interna una revisión reciente que sirviera de base o puerta de entrada al tratamiento de la osteoporosis. Y éste ha sido el resultado: la presente publicación, *Protocolos en Osteoporosis*.

En su elaboración han colaborado prestigiosos investigadores dedicados al estudio de la Osteoporosis y pertenecientes a la Sociedad Española en Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) desde hace años. La mayoría de ellos, miembros de

nuestra Sociedad Española de Medicina Interna. Todos hemos intentado resumir la actualidad de la enfermedad de la forma más completa posible, para que el internista tenga una herramienta científica adecuada para afrontarla y tratarla con seguridad y pleno conocimiento.

Este trabajo ha sido posible gracias a la magnífica colaboración de los laboratorios Aventis y Almirall y de la Editorial Scientific Communication Management, cuya dedicación y esfuerzo quiero reconocer y agradecer públicamente desde aquí.

Por último, quisiera dedicar unas palabras a aquellos internistas que, desde que se formó el grupo de Trabajo en Osteoporosis, han mostrado su interés en participar en él. Juntos intentaremos que los pacientes que la sufran tengan una mayor esperanza y calidad de vida.

Espero que esta publicación sea de utilidad para todos los internistas, y esto será nuestra mayor recompensa.

PROF. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ

Coordinador del Grupo de Trabajo en Osteoporosis
de la Sociedad Española de Medicina Interna

CAPÍTULO I

La osteoporosis.

Una enfermedad de los internistas

MANUEL SOSA HENRÍQUEZ^(*) Y ADOLFO DíEZ PÉREZ^(**)

()Universidad Las Palmas de Gran Canaria*

Grupo de investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral.

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea.

Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria

*(**)*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona

La osteoporosis es una enfermedad extraordinariamente prevalente. Los detalles sobre la epidemiología de esta enfermedad se analizarán con detalle en otro capítulo de esta monografía, pero baste como ejemplo destacar el hecho de que, a partir de los 50 años, una mujer tiene un riesgo de casi un 40% de sufrir alguna fractura osteoporótica durante el resto de su vida¹.

El correcto estudio y tratamiento de la enfermedad exige una aproximación multidisciplinar, que es precisamente la que caracteriza el pensamiento del internista. Ello es así por diferentes motivos: en su condicionamiento poligénico intervienen genes vinculados a la regulación de las lipoproteínas o a los efectos que condicionan la respuesta de un receptor hormonal a diversos ligandos; en su etiopatogenia influyen factores locales autocrinos y paracrinos así como factores hormonales sistémicos; existen enfermedades internas que afectan a diferentes órganos y siste-

mas e inducen osteoporosis y, en sentido opuesto, la osteoporosis puede ocasionar alteraciones en diversos órganos y aparatos; numerosos tratamientos comúnmente empleados en clínica influyen en uno u otro sentido en la salud ósea; por último, la enfermedad en sí misma origina fracturas, dolor crónico, limitaciones funcionales y, no infrecuentemente, desencadena complicaciones potencialmente letales.

Por tanto, ante la existencia de una osteoporosis en una mujer, antes de catalogar a la misma como posmenopáusica, es necesario realizar un detenido estudio para descartar que dicha osteoporosis sea secundaria a otra enfermedad, como, por ejemplo, el hiperparatiroidismo primario u otros procesos endocrinos, o a neoplasias bien primitivas (p. ej., el mieloma múltiple) o metastásicas². En el varón, la necesidad de descartar la existencia de una osteoporosis secundaria es aún más importante, puesto que aproximadamente el 50% de los casos de pacientes masculinos son secundarias a otras enfermedades, destacando entre ellas el alcoholismo, las neoplasias, las enfermedades reumáticas, la inmovilización y el tratamiento con glucocorticoides³.

En otras ocasiones, la osteoporosis puede aparecer como consecuencia de un tratamiento indicado para otro proceso. Entre la medicación más proclive a producir osteoporosis ya hemos mencionado anteriormente los corticoides^{3,4}, los cuales son utilizados en una amplia variedad de enfermedades que, a su vez, son atendidas por internistas. Sin tratar de realizar una relación exhaustiva de estos procesos, los esteroides son empleados en Medicina Interna y, a dosis elevadas en ocasiones, en enfermedades sistémicas autoinmunes, enfermedades pulmonares (como el asma bronquial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), en enfermedades intestinales inflamatorias crónicas⁵ (como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn), en enfermedades hematológicas (como las anemias hemolíticas autoinmunes) o en enfer-

medades reumáticas de base inmunológica (como la artritis reumatoide).

Un gran número de fármacos pueden provocar deterioro óseo. Entre ellos podemos citar, aparte de los corticoides, la terapia de reemplazo del hipotiroidismo, la heparina, los antiácidos, los inhibidores de la aromataasa o las sales de litio⁶. Otros fármacos, como la colestiramina o los anticonvulsivantes, pueden producir osteomalacia⁷, proceso que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la osteoporosis⁸. Por el contrario, otros fármacos de uso común, como las tiazidas, tienen efectos positivos para el hueso⁹.

El tratamiento de la osteoporosis requiere también una visión amplia y global, valorando diversos aspectos médicos que van más allá de la misma pero que, de alguna manera, interaccionan o interfieren con ella. Así, es aconsejable efectuar una evaluación nutricional de los pacientes¹⁰. En el caso de que un paciente sea proclive a tener caídas, debe realizarse una cuidadosa valoración clínica, incidiendo especialmente en los aspectos neurológicos y cardiológicos en búsqueda de sus causas¹¹. En el caso de la existencia de fracturas, es necesario el conocimiento de los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor crónico y su posible interacción con la medicación empleada en otras enfermedades muy prevalentes en la población de edad avanzada, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia.

La atención del paciente afecto de osteoporosis por parte del internista producirá una economía en la utilización de recursos, sobre todo, de múltiples interconsultas a diversas especialidades, y permitirá la valoración y tratamiento integral del paciente, así como de su seguimiento. En esto, el paciente osteoporótico no se diferencia de cualquier otro afectado de un proceso de órgano o sistema y el abordaje diagnóstico y terapéutico global es el más conveniente.

Por último, queda la tradición, aunque éste sea, probablemente, el argumento menos científico. En España, los primeros investigadores en el campo del metabolismo mineral óseo fueron internistas. En los años 50, el profesor Garrido ya publicaba en Sevilla los resultados de los primeros trabajos de investigación en este campo¹²⁻¹⁴, como lo hacían posteriormente los profesores Schuller y Jiménez Díaz^{15,16}. Precisamente en la Clínica de la Concepción nació la primera Unidad Metabólica Ósea de nuestro país, dirigida por el Profesor Aurelio Rapado, recientemente fallecido, uno de los elementos más relevantes en el desarrollo de este área del conocimiento en nuestro país.

La Sociedad Española de Medicina Interna ha creado recientemente un grupo de trabajo en osteoporosis, reconociendo por una parte la importancia de esta enfermedad y, por otra, el interés de los internistas por ella. Esta guía de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, realizada por internistas de reconocido prestigio y amplia experiencia en el campo de la patología metabólica ósea, pretende ser un elemento más en la implicación de los especialistas en Medicina Interna en el manejo de los pacientes con osteoporosis. Las características sistémicas de la enfermedad, sus repercusiones multifuncionales, su gran prevalencia y una mejor atención a los pacientes que la sufren así lo justifican.

Bibliografía

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
2. Melton LJ 3rd, 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.
3. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2142-51.

- 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.
- Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 857-64.
- Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 637-59.
- Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61(6 Suppl 2): S16-22.
- Mankin HJ, Mankin CJ. Metabolic bone disease: an update. *Instr Course Lect* 2003; 52: 769-84.
- Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476-82.
- Nieves JW. Calcium, vitamin D, and nutrition in elderly adults. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 321-35.
- Unsworth J. Prevention of fractures in older people who fall. *Br J Community Nurs* 2003; 8: 308-13.
- Garrido M, Vega I. Hipertensión, hipostenuria e hipercalcemia sin hipercalcemia en el período postparalítico de la polineuritis. *Rev Clin Esp* 1958; 70: 248-50.
- Garrido M, Álvaro E. Síndrome de Albright y leucemia mielocítica crónica. *Rev Clin Esp* 1958; 71: 111-4.
- Garrido M. Isótopos en el estudio de metabolismo del calcio y del fósforo y los trastornos óseos. *Prensa Med Argent* 1964; 148(Suppl 1): 18-23.
- Schuller A, Martínez Fernández A. ¿Hendedura de Hahn o fisura de vértebra? *Rev Clin Esp* 1961; 81: 198-9.
- Jiménez Díaz C, Garrido M, De Oya JC, Rodríguez-Miñón JL, García Ortiz E. Hipoparatiroidismo primario. I. Observaciones clínicas sobre 3 casos. *Rev Clin Esp* 1962; 86: 257-64.

CAPÍTULO II

Osteoporosis: concepto. Clasificación. Fisiopatología. Clínica

RAMÓN PÉREZ CANO^(*) Y RAMÓN PÉREZ TEMPRANO^(**)
^(*)*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Osteoporosis.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*
^(**)*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Osteoporosis.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

CONCEPTO

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años, entre las que destacan las fracturas de vértebras, de la extremidad distal de antebrazo y de la proximal de fémur.

Historia reciente

Hasta hace relativamente poco tiempo, el diagnóstico de OP sólo se realizaba una vez que se había producido la fractura, por lo que, siendo muy específico, resultaba tardío y poco sensible.

El uso de la densitometría ósea en la década de los 80 permitió observar la relación existente entre la disminución de la masa ósea y el riesgo de fractura, por lo que se extiende un concepto

de OP basado exclusivamente en la cantidad de masa ósea, sin exigir la existencia de fractura. El hueso, disminuido en cantidad, tiene una mineralización normal, diferenciándose de la alteración de la mineralización existente en la osteomalacia.

En 1991, en una Conferencia Consenso, se define a la OP como “una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura esquelética”, lo que conlleva a un aumento de la fragilidad ósea y, por tanto, del riesgo de fractura¹.

En esta definición, aun predominando el concepto cuantitativo (“masa ósea baja”), se comienza a vislumbrar el hecho de que existe algo más, el añadir “...y deterioro de la microarquitectura”, lo que viene a significar que no es únicamente un problema de disminución de cantidad sino también de alteración de la calidad.

Sin embargo, durante toda la década de los 90 ha predominado el concepto cuantitativo, reforzado por la propuesta realizada en 1994 por un grupo de expertos de la OMS para establecer una clasificación de gran valor práctico, comparando la masa ósea medida por densitometría (DMO) de una persona determinada con la media del “pico de masa ósea” que se alcanza al final de la juventud (*T score*). Con este sistema se establecen cuatro categorías diagnósticas:

1. Normal: una DMO hasta una desviación estándar (DE) por debajo del pico ($T > -1$).
2. Osteopenia: masa ósea entre -1 y $-2,5$ DE del pico de masa ósea ($T > -1$ y $< -2,5$).
3. Osteoporosis: DMO menor de 2,5 DE por debajo del pico ($T < -2,5$).

4. Osteoporosis severa (establecida): cuando, además, se añade la existencia de una o más fracturas².

Esta propuesta, que rápidamente se acepta de forma generalizada, tiene la virtud de definir los conceptos de osteopenia y de OP sin fractura, permitiendo detectar a las personas en riesgo, lo que posibilita la prevención y el tratamiento precoz. Esta idea se ha visto reforzada, además, por el hecho de que la disminución de la masa ósea es un determinante muy importante, quizás el principal, del riesgo de fractura. Así, la disminución de 1 DE de la DMO aproximadamente duplica el riesgo de sufrir una fractura³.

Concepto actual

La experiencia acumulada ha demostrado, sin embargo, que la masa ósea no es el único determinante del riesgo. Se sabe que hay mucha superposición en los valores de masa ósea cuando se comparan poblaciones (con y sin fractura) sin que la cantidad de masa ósea pueda predecir la presencia o no de la fractura. El antecedente de una fractura por fragilidad aumenta el riesgo de una nueva fractura, independientemente de la masa ósea, y pequeñas pérdidas en lugares estratégicos (rotura de trabéculas) disminuye mucho la resistencia y aumenta la propensión a las fracturas. Por otro lado, numerosos ensayos clínicos con fármacos antirresortivos han evidenciado que no hay correlación entre el cambio que producen en la masa ósea y la disminución del riesgo de fractura⁴, mientras que, con la misma masa ósea, una persona de 70 años tiene mucho más riesgo de padecer una fractura osteoporótica que otra de 40 años⁵.

Todo lo anterior hace que se vaya perfilando cada vez más la idea de que la OP no es sólo un problema de cantidad de hueso sino que la calidad del mismo también es muy importante. Este pensamiento cristaliza en una nueva definición de osteoporosis en el

año 2001, fruto de un nuevo consenso auspiciado por el National Institute of Health (NIH)⁶, que es la que aceptamos en el momento actual.

La osteoporosis se considera “un trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura”.

Como puede apreciarse, se sustituye la baja masa ósea por alteración de la resistencia, añadiéndose a continuación que “la resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la cantidad y la calidad del mismo”.

La cantidad de hueso la medimos bien con el uso de la densitometría, por lo que en estos momentos se están dirigiendo todos los esfuerzos al mejor conocimiento y evaluación de la calidad ósea.

En la calidad intervienen distintas características macroscópicas del hueso, tales como el tamaño de la vértebra o la longitud del cuello del fémur, y otras microscópicas, como la actividad del remodelado, la mineralización secundaria, el estado de los enlaces de colágeno, la porosidad cortical, la pérdida de conectividad trabecular y la acumulación de microlesiones que se producen con la edad⁷.

Algunas de estas características del hueso se miden con facilidad, como el tamaño vertebral o la longitud del cuello del fémur; también son bastante fiables los nuevos marcadores bioquímicos para el estudio del remodelado, y se comienza a profundizar en el conocimiento de la composición química del tejido óseo. La microtomografía computarizada cuantitativa y la resonancia magnética de alta resolución^{8,9} también permiten una valoración bastante buena de la microarquitectura (porosidad cortical, conectividad trabecular y microlesiones).

La profundización en el estudio de la calidad ósea durante los próximos años nos traerá, sin duda, un mejor conocimiento del sustrato íntimo de la OP, lo que repercutirá en una prevención y tratamiento más eficaces.

CLASIFICACIÓN

Atendiendo a la causa productora de la OP, podemos considerar dos grupos bien diferenciados:

1. Osteoporosis primaria o involutiva.
2. Osteoporosis secundaria.

1. Osteoporosis involutiva

Es el grupo de OP más frecuente y al que siempre nos referimos cuando no especificamos otra cosa. Como su nombre indica, se produce con el transcurso de los años, especialmente en la mujer después de la menopausia, entre los 50 y 75 años (OP posmenopáusica o tipo I) y tanto en la mujer como en el varón en edades más avanzadas, por encima de los 70 años (OP senil o tipo II).

OP posmenopáusica o tipo I: se produce en la mujer como consecuencia del cese de la función ovárica; la pérdida ósea se acelera y afecta especialmente al hueso trabecular, siendo características las fracturas vertebrales por aplastamiento y las de la extremidad distal del antebrazo.

OP senil o tipo II: se produce en ambos sexos, en edades más avanzadas, consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que progresivamente tiene lugar con el transcurso de los años. Esta pérdida no es tan acelerada como en el tipo I y

Tabla 1. Características diferenciales de los dos tipos de osteoporosis involutiva.

	Tipo I (Posmenopáusica)	Tipo II (senil)
Edad (años)	50-75	> 70
Sexo (M/V)	6/1	2/1
Hueso afectado	Trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad de pérdida	Acelerada	No acelerada
Fracturas	Vértebras (aplastamientos) Distal antebrazo Vértebras (cuñas)	Cadera Húmero
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Causa	Déficit de estrógenos	Envejecimiento

afecta tanto a hueso trabecular como cortical, siendo características la fractura de cadera, además de las de pelvis, húmero proximal y vértebras (cuñas múltiples).

Las características diferenciales de estos dos tipos de osteoporosis involutiva, propuestos y defendidos por Riggs¹⁰, se encuentran resumidas en la **Tabla 1**.

Es necesario recalcar, sin embargo, que esta división en tipos I y II de la osteoporosis involutiva, aunque útil en la práctica clínica, no se corresponde con dos procesos completamente independientes sino que muestra momentos distintos de un mismo proceso que evoluciona a lo largo de años.

Efectivamente, si la mujer no tuviese una pérdida acelerada de masa ósea después de la menopausia, no padecería tan frecuentemente una OP senil 15 ó 20 años más tarde. Pero, además, sabemos hoy que el déficit estrogénico juega un papel no sola-

mente en la pérdida rápida de masa ósea que sigue a la menopausia sino también en la fase lenta de pérdida que sufren la mujer y el varón en edades más avanzadas¹¹.

2. Osteoporosis secundarias

Utilizamos tal denominación cuando existe una causa capaz de producir el trastorno, independientemente de la menopausia y la edad. Las posibles etiologías son muy numerosas, resaltando diferentes enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, hematológicas o conectivopatías, así como la inmovilización prolongada o el uso de distintos fármacos.

En la **Tabla 2** se exponen las causas mejor conocidas de osteoporosis secundarias.

Tabla 2. Causas de osteoporosis secundarias.

Endocrinopatías: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, déficit GH, diabetes mellitus tipo I, hipogonadismo femenino (hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, anorexia nerviosa, menopausia precoz), hipogonadismo masculino (fallo gonadal primario o secundario).

Enfermedades digestivas: síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedades inflamatoria intestinal, etc.), gastrectomía subtotal, cirrosis hepática/cirrosis biliar primaria, ictericia obstructiva crónica, alactasia.

Desórdenes hematológicos: mieloma múltiple, leucosis, linfomas, anemias hemolíticas, mastocitosis sistémica.

Conectivopatías: artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, homocistinuria.

Drogas: alcohol, heparina, corticoides, anticomiciales, ciclosporina, tiroxina, análogos de GnRH, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa.

Alteraciones de la nutrición: déficit de calcio y vitamina D, dietas hiperproteicas, cafeína, alcohol, anorexia nerviosa.

Otros: inmovilización, hipercalciuria, postrasplante.

Para el internista es muy importante el conocimiento de la osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides, por su elevada frecuencia y gravedad. Los glucocorticoides producen disminución de la absorción intestinal de calcio y vitamina D e hiperparatiroidismo secundario, junto con una disminución de la actividad osteoblástica y exceso de acción osteoclástica, con el consiguiente efecto pernicioso para el hueso.

Se estima que un 0,5% de la población toma glucocorticoides durante largos períodos, cifra que se eleva hasta más del 1,5% en mujeres mayores de 55 años¹² y, sin embargo, muy pocos pacientes son alertados del riesgo de OP y casi ninguno recibe tratamiento profiláctico. La pérdida ósea secundaria al uso de glucocorticoides se produce de forma rápida durante los primeros 3-6 meses, enlenteciéndose posteriormente. El uso de 7,5 mg/día de prednisona o una dosis superior, así como dosis equivalentes de otros glucocorticoides, durante 6 meses se considera francamente nocivo para el hueso, aumentando extraordinariamente el riesgo de osteoporosis y fracturas por fragilidad, especialmente en vértebras y costillas.

Por todo ello, es obligatorio utilizar siempre la dosis de glucocorticoides más baja posible durante el mínimo tiempo necesario y, cuando se prevea una dosis elevada y/o un tiempo largo, realizar una valoración de riesgo y tratamiento profiláctico. Los corticoides inhalados, aunque son mucho menos nocivos, no están totalmente exentos de riesgo.

Merece, también, resaltarse el efecto tan nocivo del abuso del alcohol y tener siempre en cuenta en el uso a largo plazo de anticomiciales. Nunca se debe olvidar el hipertiroidismo, a veces larvado, que puede actuar solo o complicando a cualquier otro tipo de osteoporosis; por ello, la determinación de los niveles séricos de hormonas tiroideas resulta obligada ante la más mínima sospecha.

Queremos, finalmente, alertar de la importancia del estudio de la osteoporosis del varón. En éste se encuentra una causa secundaria de OP en un porcentaje muy elevado de casos, cercana al 80%. Más de la tercera parte presentan hipogonadismo¹³, muchas veces asintomático y larvado, siendo también frecuente la presencia de enfermedades digestivas con malabsorción, abuso de alcohol y/o ingesta de corticoides, lo que es necesario tener en cuenta para realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA GENERAL

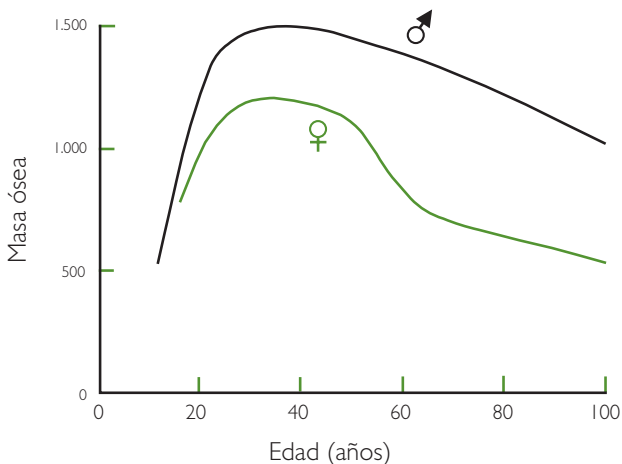
Como se ha comentado anteriormente, el principal determinante del riesgo de fractura es la cantidad de masa ósea, a la que se une la alteración de la calidad del hueso; finalmente, la propensión a las caídas facilita el desarrollo de la fractura en la persona predispuesta.

La cantidad de masa ósea en un momento dado viene determinada por dos hechos: el “pico de masa ósea” que la persona alcanzó en su juventud y la pérdida que haya sufrido posteriormente (**Figura 1**). Es necesario analizar, por tanto, estos cuatro componentes: pico de masa ósea, pérdida de masa ósea, alteración de la calidad y propensión a las caídas.

Pico de masa ósea

Se encuentra bastante determinado por factores genéticos, como lo demuestra el hecho de que los hijos de mujeres con OP tienen menor masa ósea que los hijos de mujeres sin OP¹⁴ y la concordancia de masa ósea es mayor en gemelos univitelinos que en

Figura 1. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida.



bivitelinos¹⁵. Distintos genes, incluyendo el gen del receptor de vitamina D, de estrógenos y de IL-6, han sido estudiados en relación a la masa ósea, sin que se hayan demostrado relaciones claras. Sí parece existir relación con el polimorfismo Sp1 del gen de la cadena alfa-1 del colágeno 1 (COLIA 1), habiéndose demostrado asociación con masa ósea baja e incremento del riesgo de fractura¹⁶. Recientemente se ha descrito una mutación del gen de la proteína 5 relacionada con el receptor de LDL (LRP 5) asociada a masa ósea alta¹⁸.

Hoy sabemos que tanto la adquisición de la masa ósea durante la juventud como la pérdida posterior tienen una base muy poligénica, con una participación porcentual muy pequeña de cada uno de los genes implicados. En conjunto, sin embargo, se considera que aproximadamente un 80% del pico de masa ósea viene deter-

minado genéticamente, dependiendo el resto de influencias hormonales (esteroides gonadales y hormona de crecimiento), momento de la pubertad, alimentación (especialmente ingesta de calcio) y ejercicio.

Pérdida de masa ósea

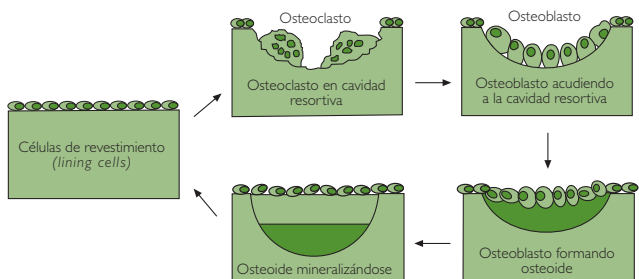
Una vez alcanzado el “pico de masa ósea”, el esqueleto adulto se renueva continuamente por la acción sucesiva y acoplada de los osteoclastos, que destruyen hueso, y de los osteoblastos, que forman hueso nuevo para sustituir al viejo destruido por los osteoclastos.

A este proceso se le denomina “remodelado óseo”, tiene lugar en múltiples “unidades de remodelado” de la superficie del hueso y está regulado con precisión, tanto por productos de la circulación general (hormonas) como por factores locales. Entre las hormonas reguladoras destacan la PTH, calcitonina, insulina, GH, vitamina D, glucocorticoides, estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas. De las moléculas locales, son importantes los factores de crecimiento insulínico, TGF- β , factores de crecimiento fibroblástico, PDGF, y otras citocinas, como IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α y factores estimulantes de colonias (M-CSF)¹⁸.

Ciclo del remodelado óseo. Su regulación

En cada unidad de remodelado (**Figura 2**), el ciclo comienza con la estimulación de células de estirpe osteoblástica en la médula ósea. La PTH y algunos factores locales (IL-1 y TNF- α) estimulan en estas células en reposo (*lining cells*) la producción de colagenasa, que lleva a cabo la disolución de la matriz ósea, liberándose de ella productos (osteopontina, sialoproteína y fragmentos del colágeno degradado) que activan y atraen a los osteoclastos.

Figura 2. Ciclo de actividad celular en las unidades de remodelado óseo.



Éstos se adhieren a la matriz ósea y forman el “borde en cepillo” por el que realizan la resorción gracias a la acción especial de la catepsina K, tras la liberación de hidrogeniones al medio.

Cuando se ha destruido una cantidad determinada de hueso en la unidad de remodelado, ésta debe ser reemplazada por hueso nuevo, lo que sucede a través de las siguientes fases: a) cese de la actividad osteoclástica; b) atracción de los precursores de osteoblastos a la cavidad resortiva; c) proliferación y diferenciación de los precursores de osteoblastos; d) formación de la matriz ósea y e) cese de la actividad de osteoblastos.

El cese de la actividad osteoclástica se produce por el aumento local de productos liberados de la matriz ósea, como Ca, P y TGF- β , interviniendo este último factor también en la quimiotaxis y proliferación de los precursores osteoblásticos. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) activan la diferenciación de los osteoblastos para formar hueso, que posteriormente se mineraliza. Una vez terminada la formación, la superficie del hueso se cubre con osteoblastos muy diferenciados (*lining cells*) en reposo, que se activarán en un ciclo posterior¹⁸.

Todo nuestro conocimiento sobre el remodelado óseo ha tenido un avance extraordinario con el descubrimiento del sistema RANK-RANKL-OPG^{19,20}, que se considera la vía común a través de la cual actuarán todas las moléculas antes señaladas (hormonas y factores locales) para regular la interacción osteoblasto-osteoclasto y el remodelado óseo.

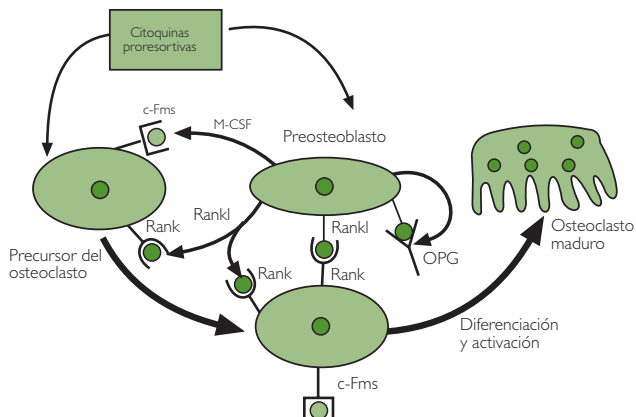
El RANK (Receptor for Activation of Nuclear Factor KB; NFkB) es un receptor de los osteoclastos, al que se une el RANKL (ligando de RANK) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblástica y del estroma medular. Esta unión estimula la proliferación y actividad de los osteoclastos, inhibiendo su apoptosis. Por otro lado, los osteoblastos producen un receptor soluble, osteoprotegerina (OPG), que es capaz de unirse al RANKL, impidiendo la unión RANK-RANKL, por lo que su acción es inhibidora de la actividad osteoclástica. Es, por tanto, la relación entre RANKL y OPG lo que determina la cantidad de resorción ósea.

El osteoblasto produce, además, el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), que se une al receptor C-Fms de los osteoclastos, siendo también necesario para la osteoclastogénesis y complementario a la acción del sistema RANK-RANKL (**Figura 3**).

Hoy sabemos que la producción de RANKL en los osteoblastos se estimula por la vitamina D (calcitriol), PTH, TNF- α , glucocorticoides, PGE-2, IL-1, IL-11, hormona tiroidea, FGF-2 y IGF-1, entre otros, inhibiendo muchas de estas moléculas la expresión de OPG. Los estrógenos, al contrario, inhiben la producción de RANKL y M-CSF y estimulan la producción de OPG y TGF- β .

En condiciones normales, la fase de resorción ósea del remodelado dura unas 2 semanas y la formación unos 3 meses. En el adulto joven, la masa ósea se mantiene porque existe un equilibrio

Figura 3. Acción del sistema RANK-RANKL-OPG en el remodelado óseo.



entre la actividad de osteoclastos y osteoblastos y la cantidad de hueso formado y destruido es similar. En estas condiciones de normalidad se calcula que al cabo de un año se renueva el 4-5% del hueso cortical y el 25% del hueso trabecular.

Cuando este equilibrio se rompe, como ocurre en la osteoporosis, por un aumento de actividad osteoclástica con creación de cavidades de resorción más profundas y/o por fallo de los osteoblastos para rellenar esas cavidades, se produce una pérdida ósea difícilmente recuperable.

Menopausia y masa ósea

Con la menopausia se produce una situación de alto remodelado óseo, con aumento del número de unidades de remodelado activas y un desequilibrio osteoclasto-osteoblasto, con aumento de la acti-

vidad osteoclástica en cada una de ellas, lo que da lugar a una pérdida acelerada de masa ósea que afecta fundamentalmente al hueso trabecular y que puede alcanzar un 4-6% a nivel vertebral el 2º año y un 8-13% el 3º año después de la menopausia. En conjunto, se atribuye a la menopausia la responsabilidad directa de casi el 50% de la pérdida de masa ósea en la mujer a lo largo de la vida, lo que la hace mucho más propensa que el varón a padecer osteoporosis.

Todo ello se debe al déficit de la función ovárica. En efecto, se sabe que los estrógenos disminuyen la actividad osteoclástica inhibiendo la producción de M-CSF, RANKL, IL-1, IL-6 y TNF- α , al tiempo que estimulan la producción de OPG y TGF- β , por lo que su déficit tras la menopausia invierte todas estas acciones y condiciona la pérdida acelerada de masa ósea.

La resorción ósea exagerada, a través del calcio que extrae el hueso, tiende a elevar los niveles de calcemia, lo que conlleva una disminución de la secreción de PTH y de la producción de 1,25 (OH) 2D3, por lo que disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta la eliminación urinaria del mismo, cerrándose el círculo de las alteraciones fisiopatológicas.

Masa ósea y edad

Independientemente de la pérdida acelerada de la masa ósea que se produce en la mujer durante los primeros años después de la menopausia, tanto en ella como en el varón se produce una pérdida continua que llega hasta edades muy avanzadas y que está en la base de la osteoporosis senil. En estos cambios, las alteraciones hormonales y de factores locales siguen teniendo un papel importante.

Existe una evidencia creciente de que los niveles de testosterona y estrógenos influyen en la masa ósea del varón y la disminución

de los niveles de estrógenos se correlacionan con la disminución de la masa ósea tanto en la mujer como en el varón de edad avanzada. Aunque los niveles séricos de OPG aumentan con la edad²¹, su producción en médula ósea está disminuida al tiempo que aumenta la producción de RANKL, lo que puede jugar un papel importante^{19,20}. A esta pérdida contribuye, además, la disminución de la función renal que se produce con la edad, que da lugar al déficit de 1,25, (OH) 2D, y la disminución de la absorción intestinal de calcio, con aumento secundario de PTH.

Alteración de la calidad ósea

Ya se han comentado previamente los distintos factores que intervienen en la calidad del hueso, tales como la actividad del remodelado, porosidad cortical, mineralización secundaria, estado de los enlaces de colágeno, pérdida de conectividad trabecular y la acumulación de microlesiones.

Interesa resaltar aquí que los distintos elementos, ya comentados, que regulan la cantidad de masa ósea también intervienen en la calidad del hueso, siendo importante la genética, la menopausia y la edad. El aumento del remodelado disminuye el grosor de las

Tabla 3. Principales factores de riesgo de osteoporosis.

– Edad	– Síndrome de malabsorción
– Sexo	– Delgadez
– Antecedente personal de fractura	– Pérdida de peso importante
– Antecedente familiar de fractura	– Alcohol
– Hipogonadismo	– Anticomiciales
– Menopausia precoz	– Baja ingesta de calcio
– Tratamiento con glucocorticoides	– Inmovilización prolongada

trabéculas y produce pérdida de conectividad entre las mismas. Ello, junto con la edad, altera los enlaces de colágeno y aumenta las microlesiones, disminuyendo la resistencia ósea. Se añaden, además, los distintos factores de riesgo de OP que a lo largo de la vida de la persona se van sumando para contribuir a una menor cantidad y calidad del hueso.

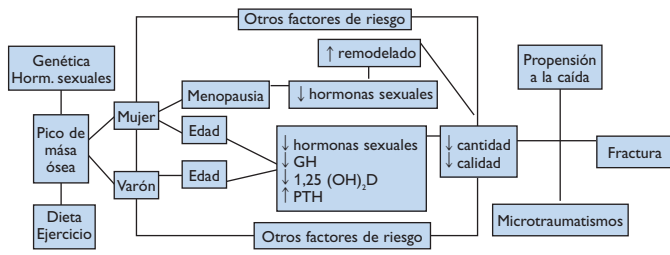
Los principales factores de riesgo de OP (muchos ya considerados como causas de OP secundaria) se enumeran en la **Tabla 3**.

Propensión a las caídas

Una vez que la persona se encuentra en situación de baja masa ósea y/o alteración de la calidad del hueso, es decir, con disminución de la resistencia, la producción de la fractura dependerá sólo de la existencia de un traumatismo, a veces mínimo, como sucede con las fracturas vertebrales, o del sufrimiento de una caída, como sucede en los otros tipos de fracturas, especialmente en la fractura de cadera.

Por ello, todas las circunstancias que favorecen la propensión a las caídas serán factores de riesgo para la producción de fracturas.

Figura 4. Fisiopatología general de la producción de osteoporosis y fracturas.



Entre éstos, merecen ser resaltados: la edad, pérdida de agudeza visual, debilidad muscular, dificultad de coordinación de movimientos, pérdida de reflejos, estado de sedación por uso de ansiolíticos o hipnóticos, etc.

Se completa, de esta manera, el camino fisiopatológico que desde la adquisición del pico de masa ósea lleva a la producción de la osteoporosis primero y de las fracturas después, como queda reflejado en la **Figura 4**.

CLÍNICA

La osteoporosis es una enfermedad completamente asintomática durante gran parte de su evolución, apareciendo síntomas y signos clínicos únicamente en los estados muy avanzados del proceso, cuando se producen las fracturas. Esto hace que se considere a la osteoporosis como una “epidemia silenciosa”, contra la que sólo puede lucharse valorando a las personas en riesgo a fin de realizar un diagnóstico precoz y una prevención eficaz.

Una vez que se produce la fractura, la clínica es tan típica que lleva a un diagnóstico correcto en la mayor parte de los casos (cadera, antebrazo, húmero, pelvis, etc.). Consideración aparte merecen las fracturas vertebrales, ya que no siempre producen síntomas tan manifiestos. Suelen producirse con traumatismos o esfuerzos mínimos, como empujar un coche o elevar un peso pequeño, movimientos de rotación de la columna (escurrir la fregona) e incluso al toser o levantarse.

Es importante señalar que sólo la mitad de las fracturas vertebrales presentan clínica llamativa, con dolor agudo. El resto no tienen dolor o presentan pequeñas molestias que se achacan a contractura muscular, fibromialgia u otras causas específicas, des-

abriéndose las fracturas de forma casual al realizar un estudio radiológico por molestias crónicas u otras causas. Esto sucede en un número importante de pacientes con osteoporosis senil y acúñamientos vertebrales múltiples.

En los restantes casos, la fractura vertebral produce un dolor agudo, intenso, localizado a nivel de la vértebra dañada e incapacitante, que aumenta en bipedestación y disminuye con el reposo en cama. El dolor se exagera con la tos, estornudo y defecación, manteniéndose durante aproximadamente un mes con el tratamiento adecuado, aunque ocasionalmente se prolonga hasta 4-6 meses. Posteriormente puede quedar un dolor crónico difuso, proporcional en intensidad al número de fracturas existentes, debido a la alteración de la estática y consiguiente sobrecarga muscular.

Se produce escoliosis posfractura, con espasmo paravertebral, debilidad muscular y distensión ligamentosa. La inactividad posterior a la fractura contribuye al dolor de espalda con un síndrome por desuso de la musculatura erectora y por las microfracturas por disminución de la resistencia ósea.

Como consecuencia de las fracturas vertebrales se produce una disminución de estatura, que puede ser importante (5-15 cm) según el número y grado de las fracturas. Aparece una cifosis bastante típica, llegando a producir, si es importante, una disminución de la capacidad pulmonar. Obliga, además, a hiperextender el cuello, produciendo dolor y fatiga muscular cervical. Se producen molestias en las regiones laterales del abdomen por hundimiento de las últimas costillas en las palas ilíacas, apareciendo pliegues cutáneos pronunciados en las mismas zonas.

El dolor, los cambios en la estática de la columna y el miedo a sufrir nuevas fracturas limitan la actividad de los pacientes, que se sienten incapacitados para realizar una vida normal y con baja

autoestima, lo que repercute negativamente en su calidad de vida. La fractura vertebral se confirma con la realización de una radiografía lateral de columna, donde aparecen las deformidades, cuyo estudio pormenorizado se realizará en otro capítulo.

Decir, finalmente, que las fracturas osteoporóticas se producen en los lugares sometidos a mayor carga y tensión (últimas vértebras dorsales y lumbares), por lo que hay que sospechar otra etiología cuando la fractura aparece en la región dorsal alta²².

Bibliografía

1. Lard LR, Visser H, S  ller I, Vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111: 446-51.
2. Juby AG, Davis P, McElhaney JE, Gravenstein S. Prevalence of selected autoantibodies in different elderly subpopulation, *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1121-4.
3. Shmerling RH, Delbanco TL. How useful is the rheumatoid factor? An analysis of sensitivity, specificity, and predictive value. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2417-20.
4. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 283-5.
5. Hm SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9.
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
7. Smolen JS. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. En: Van Venrooij WK, Maini RN, editors. *Manual of biological markers of disease*. Dordrecht (The Netherlands): Kluwer Academic Publishers 1996; 1-18.
8. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 53 (Suppl): S127-S133.
9. Majundar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, et al. High resolution magnetic resonance (MR). Three dimensional trabecular bone architecture and biochemical properties. *Bone* 1998; 22: 445-54.

10. Riggs BL, Melton LV: Clinical heterogeneity of involutional osteoporosis: Implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1229-32.
11. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes 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.
12. 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. *Br M J* 1996; 313: 344-6.
13. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kender D, Graham J, et al. Alendronate form the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
14. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8.
15. Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman J. Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 11-7.
16. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JPA. Association of collagen (1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1586-92.
17. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002; 346: 1513-21.
18. Canalis E. Regulation of bone remodeling. En: Murray JF, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (3ª ed.). Philadelphia: Lippincott, Raven 1996; 29-34.
19. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Experimental Gerontology* 2003; 38: 606-14.
20. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5.
21. Vázquez Gámez MA, Montoya MJ, Gómez de Tejada MJ, et al. Niveles séricos de osteoprotegerina en mujeres sanas y osteoporóticas. *REEMO* 2003; 12(3): 63-7.
22. Pérez Cano R, Gómez de Tejada MJ. Bases clínicas y densitométricas en el diagnóstico. En: *Alteraciones del metabolismo mineral en Endocrinología*. E. Escobar y F. Hawkins (eds) Madrid: Aula Médica 2002; 37-50.

CAPÍTULO III

Epidemiología de la osteoporosis

XAVIER NOGUÉS SOLÁN

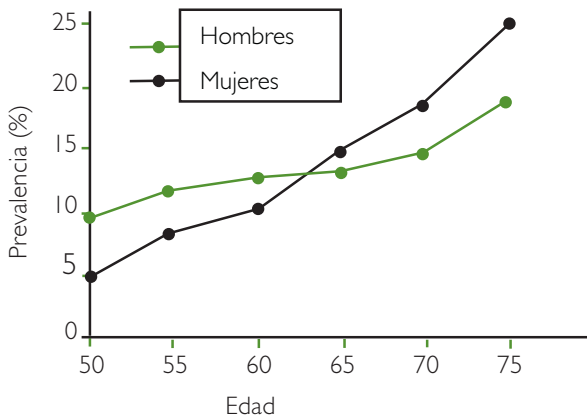
*URFOA (Unitat de Recerca en Fisiopatologia Ossia i Articular)
Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Departament de Medicina Interna.
Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona*

La osteoporosis es un proceso silente que merma la calidad del hueso hasta que, por un traumatismo o una sobrecarga, se produce la rotura micro o macroscópica del hueso y éste se fractura. Se ha de distinguir, pues, entre dos conceptos, uno es el de la osteoporosis sin fractura, es decir, la que se diagnostica mediante densitometría ósea o ultrasonidos y el otro el de la osteoporosis con fractura o también llamada establecida. Evidentemente, la segunda es más fácil de cuantificar desde el punto de vista epidemiológico, sobre todo, cuando las fracturas son periféricas.

Las fracturas óseas tienen una distribución bimodal. En la adolescencia y en la vejez se producen el mayor número de fracturas. En la primera, las causas son de origen traumático mientras que en la segunda el origen es osteoporótico. Los factores que influyen en el desarrollo de la osteoporosis son, por un lado, el déficit estrogénico asociado a la menopausia y, por otro, la vejez.

Existe, además, una situación bien definida en cuanto a las fracturas osteoporóticas; en los primeros años tras la menopausia, aproximadamente alrededor de los 60 años, se producen típicamente

Figura 1. Prevalencia de las fracturas vertebrales según el Estudio EVOS. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1011-9.



las fracturas del extremo distal del radio o fractura de Colles, costillas y vértebras (**Figura 1**). La pérdida de masa ósea en el período menopáusico se produce fundamentalmente a nivel del hueso trabecular; este hecho, unido a un patrón característico de caídas, da como consecuencia estos tipos de fracturas. Posteriormente, a partir de los 70-75 años, aparecen las fracturas de fémur proximal, que están más relacionadas con la pérdida cortical de masa ósea y otros factores relacionados con la edad adulta tales como la pérdida de visión, la facilidad de caídas, la pérdida de fuerza y masa muscular, el uso de somníferos, la involución o demencia senil. Es importante señalar, desde el punto de vista epidemiológico, que la mujer va a presentar fracturas del hueso trabecular en una proporción de 8 a 1 respecto al hombre, mientras que en las fracturas de huesos corticales, como la porción proximal del fémur, el predominio de la mujer sobre el hombre se reduce a 2: 1¹.

CONCEPTO DE RIESGO-VIDA O *LIFETIME RISK*

Se conoce con el nombre anglosajón de *lifetime risk* al riesgo de padecer una fractura a partir de una cierta edad, generalmente a partir de los 50 años, en el tiempo que le resta de vida a una persona.

El cálculo se realiza a partir de la incidencia anual por sexo y edad de cada uno de los eventos mediante fórmulas matemáticas complejas. Cummings y cols.² estimaron el *lifetime risk* de una mujer a los 50 años de padecer una fractura de cadera en un 15,6% y de antebrazo en un 15%, mientras que el riesgo se elevaba a un 32% cuando se trataba de una fractura vertebral.

En cuanto a la fractura de cadera, el riesgo aumenta en el varón mientras que en la mujer permanece constante a lo largo de toda la vida. El riesgo de la fractura de Colles declina en la mujer con la edad y el de la fractura vertebral se mantiene alto a lo largo de toda la vida, un 27,9% a partir de los 65 años y un 18,3% a partir de los 80 años.

Prevalencia densitométrica de la osteoporosis en España

El diagnóstico densitométrico de la osteoporosis permite iniciar un tratamiento precoz para evitar la consecuencia más grave de la enfermedad, la fractura. Díaz-Curiel y cols.³ situaron en un estudio la prevalencia de la OP en mujeres posmenopáusicas de entre 70-79 años en un 40% y en las mujeres de entre 60 y 69 años en unos valores de casi el 39%. Cuando, en el mismo estudio, se miró la prevalencia de la osteoporosis en cuello de fémur, las cifras se situaron en valores del 24,2% en el grupo de 70-79 años (**Tabla 1**).

Tabla 1. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar en la población femenina española.

Edad	DMO	%
45-49 años	Osteopenia	31,9
	Osteoporosis	4,3
50-59 años	Osteopenia	41,9
	Osteoporosis	9,0
60-69 años	Osteopenia	50,0
	Osteoporosis	24,2
70-80 años	Osteopenia	39,3
	Osteoporosis	40,0

Si se compara con las cifras presentadas por el mismo grupo en varones⁴, se puede observar cómo la prevalencia en el grupo de edad situado entre los 70 y 79 años era del 11,3% y en el grupo de entre 60 y 69 años del 6% en columna lumbar, mientras que en cuello femoral se situó en el 2,6% en el grupo de mayor edad. Estas prevalencias resultan ligeramente superiores en nuestra población a nivel de columna vertebral⁵ mientras que a nivel de cuello de fémur parecen estar ligeramente por debajo respecto a otros estudios⁶.

Prevalencia e incidencia de las fracturas vertebrales

Los datos epidemiológicos de la fractura vertebral son siempre difíciles de concretar, pues sabemos que tan sólo un 30% de las FV son sintomáticas y el resto pasan desapercibidas como una lumbalgia y no llegan a diagnosticarse. Los estudios epidemiológicos como el European Vertebral Osteoporosis Survey (EVOS)⁷ han permitido, mediante la realización sistemática de un estudio radiográfico, realizar una aproximación a la realidad en Europa y

Tabla 2. Incidencia de fracturas de cadera, Colles y vertebral en la población de Oviedo (Naves y cols. *Med Clin (Barc)* 2000).

	Cadera	Colles	Vertebral
Mujeres	325 (106-757)	793 (411-1381)	1250 (648-2173)
Hombres	140 (17-506)	140 (17-506)	741 (298-1520)
Total	236 (95-486)	477 (261-798)	985 (594-1534)

Valores expresados en incidencia de fracturas por 100.000 personas-año. (Entre paréntesis los intervalos de confianza del 95%.)

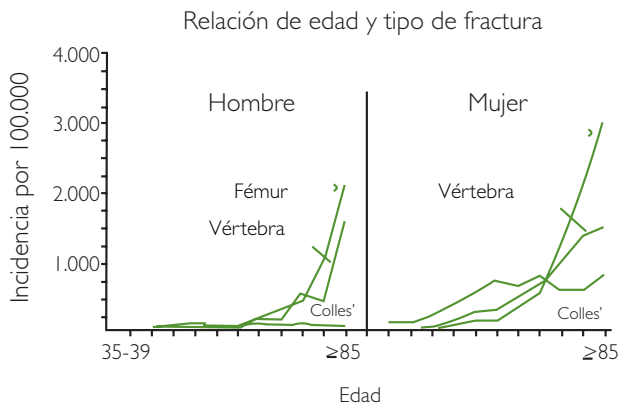
específicame en nuestro país (**Tabla 2**). Naves y cols.⁸ publicaron los resultados de una cohorte del estudio EVOS seguida durante 6 años y observaron cómo la incidencia de la fractura vertebral fue 4 veces mayor a la de cadera. En cuanto a las edades de presentación, se confirma que la fractura de Colles se produce alrededor de los 65-67 años y la vertebral de los 73-75 años, mientras que la de cadera presenta la máxima incidencia en los 80-85 años.

Todos estos datos reflejan la realidad europea, en la que la fractura vertebral tiene una prevalencia del 12% a los 60 años de edad y se incrementa de forma progresiva según la edad hasta alcanzar el 25% a los 75 años en mujeres y el 17% en varones (**Figura 2**).

Un dato muy importante respecto a la presencia de una fractura vertebral en un paciente es que se trata de un potente predictor de una nueva fractura osteoporótica a nivel de cadera o de la propia columna vertebral. Tener una fractura aumenta el riesgo en 5,4 veces sufrir una nueva fractura vertebral y en 2,8 veces el riesgo de padecer una fractura de cadera⁹.

Desde el punto de vista práctico, las fracturas pueden producirse tras un pequeño esfuerzo, como un golpe de tos, lo que va a difi-

Figura 2. Relación entre edad y tipo de fractura. Adaptado de Primer on the metabolic of bone diseases and disorders of mineral metabolism (5ª edición).



cultar generalmente su diagnóstico, pues se infravalora y no se realiza una radiografía. Por ello, es importante la lectura cuidadosa de las radiografías laterales de tórax, que va a permitir también diagnosticar un elevado número de fracturas, al menos dorsales y de L1-L2 en ocasiones^{10,11}. Éste es un método sencillo y rápido que aprovecha una exploración, que aunque no específica para el diagnóstico de la osteoporosis, permite al médico internista valorar el estado óseo del paciente mientras efectúa una revisión del tórax.

FRACTURA DE CADERA

La fractura de cadera representa una de las consecuencias más importantes de la osteoporosis por su mortalidad y morbilidad. Al contrario que la fractura vertebral, es más fácil de cuantificar

Tabla 3. Incidencia de la fractura de cadera en algunas ciudades de España expresada en casos/100.000 habitantes y cociente mujer/hombre.

	Incidencia global	> 49 años	Cociente mujer/hombre
Alicante	29		
Asturias	77,6	261,1	3,9
Barcelona	76,3	225,4	2,9
Cantabria	60,6	198	3,4
Gijón	22,0		3,4
Gran Canaria	34,9	161,2	2,8
Madrid	42		2,9
Salamanca	44,4	132,5	3,0
Sevilla	83		4,7
Valladolid	72,5	264,7	3,2

en cuanto a prevalencia e incidencia pues siempre requiere de la utilización de recursos hospitalarios, que facilitan su registro.

En España, a lo largo de los últimos años, diversos estudios han recogido la incidencia de la fractura femoral en diferentes regiones¹²⁻¹⁷ (**Tabla 3**). En los últimos años parece observarse una tendencia creciente en el número de fracturas, probablemente debido al efecto del envejecimiento de la población¹⁸.

Recientemente, Serra y cols.¹⁹ han realizado un estudio longitudinal de incidencia obtenido mediante el registro del Ministerio de Sanidad y Consumo de los años 1996 a 1999. Se registraron en ese período un total de 130.414 casos en pacientes mayores de 65 años. Observaron cómo el 89% de los pacientes con fractura de cadera tenían una edad media de 82 años, con una gran variabilidad en la incidencia entre las diversas partes de España pero

Tabla 4. Incidencia bruta de la fractura de cadera según datos del Ministerio de Sanidad desde 1 de enero 1996 a 31 de diciembre de 1999 (Serra y cols.).

	Varones		Mujeres		Ambos sexos	
	TI* bruta	TI ajustada	TI bruta	TI ajustada	TI bruta	TI ajustada
Andalucía	282	413	709	983	531	754
Aragón	275	351	793	1.039	568	743
Asturias	230	333	602	805	450	619
Baleares	292	382	529	689	430	562
Canarias	136	182	288	387	221	301
Cantabria	230	294	657	839	482	623
Castilla-La Mancha	290	378	760	1.011	552	734
Castilla y León	220	265	569	709	418	518
Cataluña	363	521	868	1.150	658	897
Ceuta y Melilla	322	540	582	752	473	657
Comunidad de Madrid	250	381	652	875	492	685
Comunidad de Navarra	254	334	858	1.079	601	773
Comunidad Valenciana	290	406	704	975	530	741
Extremadura	223	304	633	811	460	604
Galicia	194	246	511	644	382	482
Murcia	252	384	623	881	464	677
País Vasco	228	363	618	845	456	659
La Rioja	271	357	816	1.114	582	796
Total nacional	270	373	695	929	517	703

*Tasa de incidencia/100.000 personas/años.

se aproximaba a los 270 casos por 100.000 habitantes en los varones y a 695 por 100.000 en la mujeres mayores de 64 años de edad (Tabla 4).

Bibliografía

1. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M, O'Dowd K. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-208.
2. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2445-8.
3. 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.
4. Díaz-Curiel M, Turbí C, Rapado A, García J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997; 6: 129-32.
5. Melton LJIII. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-7.
6. Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, 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.
7. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
8. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-3.
9. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8.
10. Hernández Hernández JL, Fidalgo González I, López-Calderón M, Olmos Martínez JM, González Macías J. Diagnóstico de osteoporosis mediante la radiografía lateral de tórax. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 734-6.
11. Jericó C, Nogue X, Mariñosa M, Payés M, Mercadal J, Sanz X, Díez A. Prevalencia de las fracturas vertebrales osteoporóticas en los pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna. Correlación diagnóstica y terapéutica previa. *Rev Esp Enf Metabol Óseas* 2002; 11: 168-170.

12. Sosa M, Arbelo A, Láinez P, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998; 7: 174-9.
13. Olmos JM, Martínez J, García J, Matorras P, Moreno JJ, Gonzalez-Macías J. Incidencia de la fractura de cadera en Cantabria. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 729-31.
14. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubía J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 382-6.
15. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria, Canary islands. *Age and Ageing* 1993; 22: 285-8.
16. Arboleya LR, Castro MA, Bartolomé E, Gervas L, Vega R. Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 611-7.
17. Nogués X, Díez A, Puig J, Martínez MT, Cucurull J, Supervía A, et al. Cambios en los índices de hospitalización por fractura femoral osteoporótica en Barcelona durante el período 1984-1989. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997; 6: 41-4.
18. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. Roberts SE, Goldacre MJ *BMJ* 2003; 327: 771-5.
19. Serra JA, Garrida G, Vidan M, Maramon E, Branas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en la ancianidad España. *An Med Interna* 2002; 19: 389-95.

CAPÍTULO IV

Métodos de determinación de la densidad mineral ósea

CARLOS GÓMEZ ALONSO Y J. BERNARDINO DÍAZ LÓPEZ
*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación.
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

El desarrollo de los métodos de cuantificación de la masa ósea ha marcado la evolución conceptual de la osteoporosis. La osteoporosis fue, durante más de un siglo, una entidad exclusivamente anatomopatológica, definida como “disminución de la masa ósea por unidad de volumen de hueso, siendo la mineralización del mismo normal”¹. Con la aplicación de los Rayos X, en la descripción de la osteoporosis posmenopáusica se añade a la definición “acompañado de fracturas espontáneas o tras traumatismos mínimos”².

Casi 50 años después, en la primera conferencia de consenso de Copenhague en 1990, se pasó a definir la osteoporosis como “enfermedad difusa del esqueleto caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo como consecuencia de la cual aumenta la fragilidad ósea y la susceptibilidad a las fracturas”³. En la última conferencia de consenso desaparece la noción de masa ósea y se define como “enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura”⁴.

La definición de la última conferencia de consenso definición va claramente por delante de las posibilidades técnicas ya que para la medición de la resistencia ósea, entendida como combinación de cantidad y calidad óseas, técnicamente sólo se dispone hoy en día de la medición fiable de la primera de las magnitudes. Por este motivo, a nivel práctico, todas las guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis plantean como criterio básico y fundamental en su definición la medición de la masa ósea³⁻⁶. Sin embargo, la masa ósea no es el único factor de fragilidad y puede incluso no ser el más importante⁷. Así, se ha visto cómo otros factores clínicos, y en particular la presencia de fracturas previas, tienen un gran valor predictivo de nuevas fracturas independiente de la masa ósea⁸. Por ello, sigue siendo práctica habitual realizar el diagnóstico de osteoporosis ante el hallazgo radiológico de una fractura por traumatismo mínimo o no identificable.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA

Históricamente, el primer método de evaluar la masa ósea y definir osteoporosis fue el estudio histológico. Aunque podría considerarse a la histología/histomorfometría como patrón oro en la valoración de la masa ósea, sus limitaciones respecto a ser un método restringido, cruento, lento y costoso lo han relegado prácticamente a estudios de investigación⁹.

Los métodos de cuantificación de masa ósea que se han impuesto son indirectos (**Tabla 1**). El más común, pero impreciso, es la lectura cualitativa de una placa radiológica. La radiología simple ha sido y es, por su difusión, la herramienta diagnóstica más empleada en la evaluación de la osteoporosis. Sus limitaciones, señaladas desde los mismos inicios de la descripción clínica de esta enfermedad¹⁰, son notables. La osteopenia radiológica precisa de una

Tabla 1. Métodos de evaluación de la masa ósea.

Directa	Histología/Histomorfometría Micro tomografía (μ QCT) Micro resonancia magnética (μ RMN)
Indirecta	
– Cualitativa	Radiología simple
– Semicuantitativa	Índices radiológicos (Shing, Meunier...)
– Radiogrametría	Índices de Nordin-Barnet, Morgan...
– Cuantitativa	Técnicas densitométricas
	Técnicas axiales: Densitometría fotónica dual (DPA) Tomografía axial cuantitativa (QCT) Densitometría radiológica de doble energía (DXA) (columna lumbar, cadera)
	Técnicas periféricas: Densitometría radiológica monoenergética (SXA) Densitometría fotónica simple (SPA) DXA periférica (pDXA) (radio, calcáneo, falanges) Tomografía periférica cuantitativa (QCTp) Ultrasonidos cuantitativos (QUS) Radiogrametría digital cuantitativa (QDR)

disminución de masa ósea de hasta un 35% para ser perceptible por el ojo humano. Signos característicos, como el remaque de corticales, la trabeculación vertical o resorciones subperiósticas pueden verse artefactados por la dureza del haz de rayos X, técnica de revelado o esclerosis yuxtarticular que magnifican la radiolucencia ósea¹¹. Los índices radiológicos semicuantitativos, trabeculación de la cabeza femoral o de Singh, o índices de radio cortical/medular en metacarpianos, se han abandonado por su escasa reproducibilidad y sus limitaciones para efectuar el seguimiento.

En la década de los 60, Cameron y Sorenson¹² sentaron las bases del desarrollo de técnicas cuantitativas de determinación de la

masa ósea con la absorciometría fotónica simple (SPA), que permite la valoración del hueso periférico. El progreso tecnológico ha permitido el desarrollo de instrumentos capaces de cuantificar la masa ósea en diferentes áreas esqueléticas con una mayor precisión y exactitud.

Densitometría ósea

La evaluación indirecta cuantitativa se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas que se fundamentan en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos.

Por su aplicación clínica, se pueden clasificar entre las que permiten evaluar hueso axial y las que exploran huesos periféricos ya que, por la metodología que emplean, no pueden acceder a huesos con abundante tejido blando adyacente.

Todas las técnicas han mostrado cierta capacidad de predecir el riesgo de fractura¹³. La capacidad de predicción del riesgo de fractura de la masa ósea evaluada por densitometría en diferentes sectores anatómicos se asocia a un mayor riesgo relativo de fractura en el mismo lugar anatómico donde se ha evaluado la misma. Pero, como puede observarse en el metaanálisis de Marshall, el riesgo relativo asociado a la predicción de cualquier tipo de fractura es muy similar (1,5 veces por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea) con todas las técnicas, tanto axiales como periféricas¹⁴ (**Tabla 2**).

Las técnicas axiales (DXA: *dual X-ray absorptiometry*; QCT: *Quantitative computed tomography*) permiten explorar vértebras y cadera. Mientras la QCT permite sustraer y analizar el hueso trabecular puro, mediante la DXA se debe evaluar conjuntamente el

Tabla 2. Predicción del riesgo de fractura en distintas localizaciones mediante la determinación de la DMO en varios sectores anatómicos.

DMO	Tipo de fractura			
	Antebrazo	Cadera	Vértebra	Todos
Radio proximal	1,8 (1,5-2,1)	2,1 (1,6-2,7)	2,2 (1,7-2,6)	1,5 (1,3-1,6)
Radio distal	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Cadera	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
Columna lumbar	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,3-1,8)
Calcáneo	1,6 (1,4-1,8)	2,0 (1,5-2,7)	2,4 (1,8-3,2)	1,5 (1,4-1,6)

Riesgo relativo e intervalo de confianza. Marshall D, *BMJ* 1996, 312, 1254-9.

hueso trabecular y cortical. La mejor precisión de la DXA, su menor exposición radiológica (0,5 m Sv; 20 veces menos que QCT) y la ausencia de radiación de dispersión ha hecho de la DXA el patrón de oro en la evaluación incruenta de la masa ósea.

La DXA se ha impuesto como técnica densitométrica por diferentes razones:

- Permite explorar los sectores anatómicos donde asientan las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes –columna vertebral y extremidad proximal del fémur–.
- Tiene una excelente precisión que permite un control evolutivo en un plazo razonable.
- La evolución de la masa ósea en esos sectores con la edad es concordante con la epidemiología de la enfermedad.
- Permite observar la respuesta terapéutica de la masa ósea –en huesos periféricos pueden no observarse cambios en enfermos con respuesta axial y disminución del riesgo de fractura–.

- La exposición radiológica es razonablemente baja y predice el riesgo de fractura en cualquier sector anatómico de manera similar a la densitometría periférica.

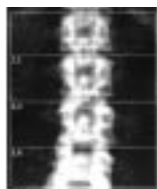
Densitometría radiológica de doble energía (DXA)

Los diferentes densitómetros DXA se basan en el mismo principio: generación de una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos X, de alta y baja energía, de un determinado sector anatómico. Aunque existen diferencias en los tipos de filtros, número de detectores y emisores de rayos X, sistema de calibración y algoritmos para la selección de áreas de interés, son estos dos últimos los responsables de que no sean idénticos los valores obtenidos por densitómetros de diferentes casas comerciales.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos –diferencial de la captación del haz de baja y alta energía–, determinación del área explorada (cm^2), determinación del contenido mineral (CMO, g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (DMO, g/cm^2) en cada subsector de la región ósea explorada (**Figura 1**).

Existen programas específicos para la exploración lateral de la columna lumbar, del antebrazo, exclusión de material protésico, análisis de escoliosis, huesos pequeños (que permite su utilización con animales de experimentación), así como densitómetros que permiten la exploración del cuerpo entero aportando información no sólo de la densidad mineral ósea sino también de la composición corporal de los tejidos blandos. Los tiempos de exploración se sitúan entre 8 y 15 minutos, si bien existen modos de

Figura 1. Imagen de densitometría de columna lumbar y cadera con sus subsectores anatómicos (A: cuello de fémur; B: trocánter, C: triángulo de Ward, y D: intertrocantéreo). Valores de área, contenido mineral y densidad mineral ósea, así como referidos al pico de masa ósea (puntuación T) y respecto a su grupo de edad (Puntuación Z).



Región	BMD	T(30,0)		Z	
N/A					
L2	0,741	-2,61	72%	-0,97	87%
L3	0,818	-2,42	75%	-0,69	92%
L4	0,858	-2,35	77%	-0,56	93%
L2-L4	0,806	-2,48	75%	-0,76	91%



Región	Área cm ²	MBC (g)	BMC (g/cm ²)
Neck	5,09	3,27	0,642
Troch	9,64	4,75	0,493
Inter	16,42	14,00	0,853
Total	31,15	22,02	0,707
Ward's	1,12	0,51	0,460

exploración rápida que los reducen más del 50%, con una menor resolución de imagen, pero manteniendo una buena precisión. La dosis radiológica recibida por el paciente es muy baja, de 0,5 a 2,4 μ Sv (esta última para cuerpo entero)¹⁵.

Las últimas generaciones de densitómetros DXA, provistos de multiemisores y multirreceptores, incorporan brazos móviles que permiten la exploración lateral de la columna vertebral con el paciente en decúbito supino, reducen extraordinariamente el tiempo de exploración y permiten obtener de forma estandarizada y automática índices morfométricos de deformidad vertebral, tanto de la columna lumbar como de la dorsal.

La precisión de la DXA, evaluada como coeficiente de variación, se sitúa en el 0,5% para exploraciones *in vitro* y entre el 1-2%, según los sectores anatómicos para la exploraciones *in vivo*. La realización de un programa de control de calidad diario, mediante la exploración sobre un fantoma, es imprescindible para detectar cualquier tipo de fallo que altere la precisión del aparato¹⁵.

Interpretación de la densitometría

Una vez realizada la densitometría, hay que tener en cuenta los posibles factores que pueden influir en la correcta interpretación clínica de la misma: correcta colocación del paciente y selección de las áreas de interés (dependientes del técnico que realiza la exploración, evaluables mediante la inspección de la imagen) y, muy importantes, los dependientes del paciente.

Los factores dependientes del paciente –interferencias producidas por alteraciones anatómicas (artrosis, calcificaciones vasculares, clips metálicos, composición de tejidos blandos e incluso cambios en el contenido graso medular)– tienen influencia en todas las técnicas, aunque casi siempre se mencionen para la densitometría DXA, al ser la más ampliamente difundida. En algunos casos hay que valorar la posibilidad de efectuar la densitometría en otro sector anatómico o utilizar otra técnica alternativa.

En ocasiones, los artefactos son temporales (presencia de contraste baritado intestinal o pirofosfato de Tecnesio en hueso...) y la simple demora de la exploración resuelve el problema.

También merece una consideración especial la posible interferencia de la composición de tejidos blandos. Así, los equipos de densitometría DXA ofrecen el mejor rendimiento para un 10-60% de grasa corporal en el sector a explorar. Variaciones fuera de ese rango incrementan (si hay aumento de grasa) o decrecientan de

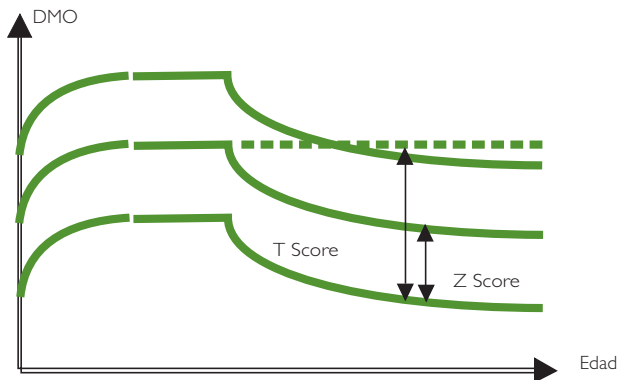
forma notable los valores obtenidos, al modificar el valor basal de referencia de los tejidos blandos adyacentes. De la misma manera, calcificaciones de tejidos blandos adyacentes (hematomas en evolución, nefrocalcinosis, calcificaciones musculares) elevan la densidad relativa de los tejidos blandos y, por contraste, minusvaloran la densidad relativa del hueso.

A nivel de la columna vertebral, es importante resaltar que, en circunstancias normales, se produce un aumento de masa ósea en sentido descendente. Una variación exagerada de la DMO de una vértebra respecto a las adyacentes obliga a descartarla para el análisis de la masa ósea, además de realizar el diagnóstico diferencial oportuno (valores muy elevados: metástasis blástica, enfermedad de Paget, fractura vertebral, espondilosis severa local...; valores muy bajos: metástasis lítica, hemangioma vertebral, fractura vertebral...).

La densitometría lumbar, con un hueso predominantemente trabecular, sería la técnica de elección en pacientes por debajo de 60-65 años (ya que las fracturas más incidentes son las vertebrales); por el contrario, por encima de esa edad, la prevalencia de los trastornos artrósicos y la importancia de la fractura de cadera como complicación más importante hace más recomendable la densitometría en la extremidad proximal del fémur.

Una vez obtenida la DMO en un determinado paciente, ésta debe ser considerada en función de los valores de su población de control, bien respecto al pico de masa ósea de la población joven sana (puntuación T) o bien respecto a su grupo de edad y sexo (puntuación Z). En ambos casos se transforma el valor de la DMO en desviaciones estándar respecto al valor medio poblacional (**Figura 2**). La estandarización debe realizarse utilizando valores poblacionales válidos, a ser posible, de la misma población estudiada. En España se dispone de un amplio estudio

Figura 2. Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z.



$$\text{Puntuación T} = \frac{\text{DMO sujeto} - \text{DMO "pico de masa ósea"}}{\text{Desviación estándar del "pico de masa ósea"}}$$

$$\text{Puntuación Z} = \frac{\text{DMO sujeto} - \text{DMO media para su edad y sexo}}{\text{Desviación estándar de su grupo de edad y sexo}}$$

Tabla 3. Valores del pico de masa ósea DMO (g/cm^2) en población sana española en diferentes sectores anatómicos para Hologic (tomados del Estudio del Grupo de Trabajo en Osteoporosis)^{16,17}.

Sector	Hombres	Mujeres
L2-L4	1,030 ± 0,125	1,033 ± 0,106
C. fémur	0,927 ± 0,124	0,840 ± 0,109
Trocánter	0,774 ± 0,115	0,668 ± 0,085
Intertrocantérea	1,195 ± 0,170	1,062 ± 0,116
T. De Ward	0,784 ± 0,173	0,727 ± 0,101
Total	1,031 ± 0,142	0,919 ± 0,097

de la población española a nivel de columna vertebral y de cadera, tanto para hombres como para mujeres, cuyos valores para el pico de masa ósea se recogen en la **Tabla 3**^{16,17}. Aunque fueron obtenidos con un densitómetro Hologic, es posible la conversión o estandarización de los valores para otros densitómetros DXA¹⁸. A nivel internacional, se han propuesto como referencia de normalidad, por su tamaño muestral y metodología de reclutamiento, los valores obtenidos en el estudio de población norteamericana NHANES III, aunque sólo dispone de estudio de cadera¹⁹.

Criterios diagnósticos de osteoporosis basados en la masa ósea

En 1994, un informe técnico de la OMS²⁰ estableció los criterios diagnósticos de osteoporosis basados en la masa ósea, que clasifican a las pacientes de acuerdo a la puntuación T o divergencia en DE respecto al pico de masa ósea de la mujer adulta joven, como ya hemos señalado anteriormente.

Normal: si presenta una puntuación T mayor de -1 .

Osteopenia: si la puntuación T es igual o menor a -1 pero mayor de $-2,5$.

Osteoporosis: una puntuación T de $-2,5$ o menor.

Osteoporosis grave o establecida: cuando la osteoporosis densitométrica se acompaña de la presencia de al menos una fractura por fragilidad.

El documento limita esta definición a la mujer caucásica, pero deja abierta la definición a las diferentes técnicas densitométricas y áreas de medición entonces en uso, principalmente DXA lumbar, cuello de fémur y radio distal. En el mismo documento, ya se resalta la diferencia de prevalencia de osteoporosis empleando un área de medición u otra.

Esta clasificación, aunque no tiene, en principio, implicaciones terapéuticas, ha permitido homogeneizar universalmente el criterio diagnóstico, fundamentalmente para hacer comparables estudios epidemiológicos y hacer similares los criterios de inclusión en ensayos clínicos prospectivos, pero plantea tres problemas fundamentales: existencia de un porcentaje notable de pacientes clasificadas como osteopénicas y que presentan fracturas osteoporóticas, extraordinaria prevalencia de osteoporosis en pacientes de edad avanzada y no aplicabilidad cuando la DMO se efectúa con técnicas o en sectores anatómicos donde la evolución de la masa ósea con la edad sea diferente a la DXA posteroanterior de la columna o de la cadera (DXA lateral lumbar, QCT de columna ultrasonidos en el calcáneo...).

Otro motivo de divergencia en el diagnóstico de osteoporosis ha sido los valores de referencia de normalidad. Inicialmente, cada densitómetro adjuntaba sus valores de normalidad obtenidos de muestras, aunque amplias, de población femenina muy seleccionada. Propuesto posteriormente la conveniencia de que cada población obtuviera sus propios valores de normalidad en muchos casos, como el español, se observó que no coincidían específicamente con los dados por las casas comerciales de los diferentes densitómetros. La publicación de los valores de normalidad de la encuesta de salud norteamericana NHANES III ha hecho de los mismos los valores de referencia.

Desde el punto de vista de los estudios epidemiológicos se propone emplear como área de determinación la cadera por DXA, utilizando los valores de referencia de normalidad y puntuación T derivados de la población femenina del estudio NHANES III, tanto para el hombre como para la mujer¹⁹.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda para el diagnóstico clínico de osteoporosis el empleo del

valor menor de los observados en columna lumbar, cuello femoral, cadera total y trocánter²¹. Dentro del tercio proximal de fémur, por su precisión para el seguimiento, se recomienda el total de la cadera²¹.

La aplicación de los criterios diagnósticos de la OMS en hombres, niños y otros grupos étnicos no está precisada²². Existen discrepancias en relación al empleo de estos criterios de la OMS en el varón y no existe acuerdo sobre qué valores de referencia se deben utilizar, si aquellos derivados del pico de masa ósea específicos para el hombre o los ya aceptados para la mujer²³.

Si la puntuación T es clave para el diagnóstico de osteoporosis, es importante señalar que el riesgo absoluto de fractura para un mismo valor de la masa ósea cambia sustancialmente con la edad. Así, el riesgo absoluto de fractura de cadera en los 10 años siguientes para una mujer de 45 años con osteoporosis densitométrica es de 2,2%, similar al de una paciente de 75 años con una masa ósea normal (-1 T), a pesar de que sea unas 5 veces superior al de una mujer de su edad con masa ósea normal¹⁹. La puntuación Z, desviaciones estándar respecto a su grupo de edad y sexo, evalúa el riesgo futuro de fractura para su edad; de ahí que se haya postulado su utilización como criterio de intervención terapéutica (valores inferiores a -1 Z, en pacientes mayores de 60 años)²⁴.

Indicaciones de la densitometría ósea

En el momento actual no hay evidencias científicas que apoyen la utilización de la densitometría en el cribado poblacional indiscriminado. Por ello, debe utilizarse en la búsqueda selectiva de casos en situaciones clínicas de riesgo, deformidades vertebrales y osteopenia radiológica, historia de fracturas no traumáticas y

llo femoral), el intervalo de tiempo que debe transcurrir para realizar un control evolutivo mediante densitometría ósea va a depender de dicho cambio valorable y del cambio esperado. En DXA axial, el tiempo medio sería de 18-24 meses²⁵. Resaltar que los cambios de la masa ósea apenas explican entre un 5 y un 20% de la reducción del riesgo de fractura en los ensayos clínicos con antirreabsortivos.

ULTRASONIDOS CUANTITATIVOS

Por la extraordinaria difusión en los últimos años de los equipos de ultrasonidos para la evaluación del hueso, éstos merecen un apartado específico.

Los sistemas de ultrasonidos cuantitativos (QUS) cuantifican las modificaciones que produce el hueso sobre dos propiedades físicas de las ondas de ultrasonidos, como son:

- *Velocidad de transmisión (SOS: speed of sound)* a través del hueso o a lo largo de una superficie ósea, expresada en m/s. La velocidad de transmisión es proporcional al módulo de elasticidad (módulo de Young, específico de cada material) e inversamente a la densidad. A menor densidad menor velocidad de transmisión.
- *Atenuación de la amplitud de onda (BUA: broadband ultrasound attenuation)* a través del hueso, expresada en decibelios por megahertzio (dB/MHZ). Cuanto mayor sea la densidad o más compleja la estructura a atravesar mayor será la modificación o atenuación que sufra la onda ultrasónica.

Aunque existen diversos sistemas (en seco/de inmersión; de transductores fijos/de barrido), siempre se necesita aplicar sobre

sectores anatómicos accesibles, periféricos, con poco tejido blando circundante. Inicialmente, se desarrollaron sistemas de medición sobre rótula pero, en la actualidad, prácticamente sólo se utilizan en calcáneo, falanges y tibia²⁶.

Los sistemas que utilizan SOS y BUA en el calcáneo incorporan el llamado *índice de calidad (QUI o Stiffness)*, que es un derivado de ambos, que teóricamente ofrece una información más global (calculado a través de una fórmula polinómica específica para cada fabricante). Sin embargo, la mayoría de los vínculos clínicos de los QUS se han establecido con SOS o con BUA²⁶.

Algunos equipos ofrecen una masa ósea estimada, expresada en g/cm², que es el resultado de aplicar una regresión entre el QUI y la masa ósea en calcáneo por DXA. Tiene la ventaja de hacernos más familiares las unidades de medida pero el peligro de hacernos atribuir las ventajas e inconvenientes de una determinación de masa ósea cuando lo que realmente hemos medido han sido propiedades de QUS.

La precisión de los QUS es aceptable pero, al considerar el estrecho rango de variabilidad biológica (rango en el que se sitúa la población), es inferior a la DXA y no permite su utilización en la monitorización. En la precisión va a influir desde la colocación del paciente, la temperatura y la composición de los tejidos blandos hasta la protección de silicona que llevan los transductores. Todo ello hace que sea necesario ser extraordinariamente meticuloso en el procedimiento operativo (evitar oscilaciones bruscas de temperatura/humedad, y tiempo de estabilización, si se desplaza el equipo)²⁷.

Como en el caso de la densitometría periférica, a la que aventajan por no suponer exposición radiológica, soportan una gran carga de trabajo (rapidez de exploración sin necesidad de des-

Tabla 5. Valores del pico juvenil de ultrasonidos en calcáneo en población española (Sahara Sonometer). (Tomados del Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo)²⁹.

	Hombres	Mujeres
BUA (db/MHz)	84,5 ± 18,4	77,8 ± 15,9
SOS (m/s)	1567,5 ± 33,3	1.565,8 ± 30,7
QUI	106,0 ± 20,2	103,0 ± 18,4
Est. BMD (g/cm²)	0,594 ± 0,127	0,575 ± 0,116

vestir al paciente, colocación del área de interés sencilla...), son equipos económicamente más accesibles y han demostrado capacidad en la predicción del riesgo de fracturas^{13,14}, similar a la determinación de masa ósea, con un riesgo relativo de 1,62 (1,46-1,80) respecto a la fractura de cadera²⁸, siendo, además, un factor predictor independiente de la propia masa ósea. Los QUS en calcáneo son los más difundidos, existiendo en nuestro país un amplio estudio de referencia poblacional²⁹ cuyos valores referidos al pico juvenil, para ambos sexos, se recogen en la **Tabla 5**.

La utilización de QUS como método diagnóstico es limitada y, en cualquier caso, no se pueden utilizar los mismos criterios que con DXA. En base a criterios epidemiológicos y de correlación con la DXA axial, el punto de corte a partir del cual es más probable el diagnóstico de osteoporosis se sitúa en una puntuación T entre -1,5 y -1,8, tanto en población americana como aplicando criterios similares en población española^{30,31}. Es un método adecuado para estudios poblacionales y de identificación de factores de riesgo³². Como método de cribado en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, unos valores de DMO estimada en calcáneo por QUS de -2,5T o menos aseguraría el diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar o cadera por DXA, mientras que

valores por encima de $-0,05 T$ excluirían dicho diagnóstico, pero el 77,9% de la población de dicha edad precisarí la realización de DXA axial para asignar un diagnóstico correcto³³.

A pesar de los interrogantes y limitaciones expuestas, en la práctica clínica, y mientras no dispongamos de una técnica que permita evaluar la resistencia ósea en su conjunto, la densitometría sigue siendo una herramienta básica en el diagnóstico de osteoporosis y en la valoración del riesgo de fractura³⁴. El otro gran soporte del diagnóstico de la osteoporosis lo constituye la presencia de fracturas por fragilidad, probablemente hasta el momento presente el único marcador clínico de calidad ósea con el que contamos.

Bibliografía

1. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* 1992; 2: 164-7.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal Osteoporosis. Its clinical features. *JAMA* 1941; 116: 2465-74.
3. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991; 1: 114-7.
4. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
5. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Clin Esp* 2003; 203: 496-506.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(Suppl): S1-34.
7. Heaney RP. Bone mass, bone loss, and osteoporosis prophylaxis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 313-4.
8. 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.

- Gómez Alonso C, Díaz López JB, Cannata Andía J. Metodología de evaluación de la masa ósea. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editors. Nuevas Fronteras en el Estudio de la Densidad Ósea en la Población Española. Alcorcón, Madrid: Edimsa 1996; 11-55.
- Lachman E, Whelan M. The Roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 1937; 26: 165-77.
- Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria* 1996; 1: 11-5.
- Cameron JR, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science* 1963; 142: 230-2.
- Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 697-711.
- 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.
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: x707-30.
- 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. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 59-64.
- Gómez Alonso C. Valores de la densidad mineral ósea (BMD) en columna lumbar y cadera de la población sana española. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editors. Nuevas Fronteras en el Estudio de la Densidad Ósea en la Población Española. Alcorcón, Madrid: Edimsa 1996; 73-94.
- Genant HK, Grampp S, Gluer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1503-14.
- Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.

20. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO 1994.
21. Hanson J. Standardization of proximal femur BMD measurements. International Committee for Standards in Bone Measurement. *Osteoporos Int* 1997; 7: 500-1.
22. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1867-70.
23. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
24. Autores varios. El documento canario sobre la osteoporosis. Editado por M Sosa Henríquez, Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas, Servicio Canario de Salud, 1997.
25. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8(supl 4).
26. Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 517-525.
27. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1051-62.
28. Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fracture: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: s145.
29. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. GIUMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-92.
30. 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.
31. López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. *Bone* 2003; 32: 571-8.
32. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-22.

33. 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.
34. Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 159-79.

CAPÍTULO V

Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis

JAVIER DEL PINO MONTES*, LUIS CORRAL GUDINO** Y CARLOS MONTILLA MORALES*

*Sección de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes y Reumatología.

Unidad de Metabolismo Óseo.

**Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca

INTRODUCCIÓN

En la definición más moderna de osteoporosis (OP) se considera que la resistencia ósea es un reflejo de la densidad y de la calidad del hueso¹. Las técnicas de imagen empleadas en la evaluación de la OP pretenden medir la densidad mineral ósea (DMO), así como predecir y diagnosticar el riesgo de fractura. Calidad ósea es un término aún poco preciso que indica, de modo genérico, un conjunto de cualidades biomecánicas, grado de conectividad trabecular, estado de la microarquitectura, adecuada mineralización y calidad de los materiales óseos, entre otros aspectos. Por un lado, las técnicas de imagen convencionales no permiten una valoración previa de estos aspectos. Por otra parte, el papel del laboratorio en la OP es un tema discutido y, en ocasiones, poco comprendido, pero es indudable que ofrece datos útiles para la evaluación del paciente. En este capítulo analizaremos el valor de ambas exploraciones complementarias cuando son aplicadas al estudio y manejo del paciente con OP.

MÉTODOS RADIOLÓGICOS

La radiología convencional ha sido durante años el método más asequible para el diagnóstico de OP. En un intento de cuantificar las alteraciones radiológicas, se introdujo la radiogrametría. La radiología se considera hoy día poco adecuada para el diagnóstico de la OP, aunque sigue siendo el mejor método para la evaluación de las fracturas. Las técnicas de morfometría radiológica han incrementado la sensibilidad para la detección de fracturas vertebrales².

Radiología convencional

El empleo del término “osteoporosis” a la vista de una radiografía es una generalización que equivale, en muchos casos, a radiotransparencia ósea. Pero esta radiotransparencia se debe a un conjunto de variables no controladas, como la técnica radiológica, el voltaje, la distancia foco-placa, el revelado, las características del enfermo (obesidad, etc.), así como la variabilidad interobservador³.

Sin embargo, es una técnica asequible, que puede ser útil analizada por expertos. Se precisa una pérdida de masa ósea superior al 35% para que la disminución de la absorción de rayos X (rX) sea interpretada claramente como incremento de la radiotransparencia. Existen diferencias, según se considere la pérdida de hueso cortical o trabecular. En los huesos largos (cortical) aumenta la resorción en el endostio. En el hueso trabecular, las pérdidas son mayores y más rápidas, observándose disminución de las trabéculas y de la conexión trabecular (alteraciones microarquitectura); esta desaparición es más evidente en las trabéculas que no soportan peso. Radiológicamente se traduce en un relativo aumento de la densidad de las trabéculas que soportan peso, con imagen de aumento de la estriación vertical de las

vértebras osteoporóticas. Según el tipo de OP, la afectación predomina en determinadas zonas del esqueleto. En la OP posmenopáusica, la pérdida ósea se localiza en el hueso trabecular, principalmente en el esqueleto axial y en la muñeca. En la forma involutiva senil existe una pérdida tanto de hueso trabecular como cortical: vértebras, cadera, zona proximal del húmero, tibia y pelvis. El lugar más adecuado para la valoración radiológica de la OP es el esqueleto axial, pero debe evaluarse con cautela la radiotransparencia. Es de especial valor la transparencia de la región central del cuerpo vertebral, la disminución de las trabéculas transversales con hipertrofia de las verticales y el resalte del marco vertebral⁴.

Las fracturas son el rasgo distintivo de la OP establecida. La radiología convencional es el método de elección para su diagnóstico. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las vertebrales dorsales y lumbares (D4-L4) y se observan mejor en una proyección lateral. La imagen más característica es la vértebra bicóncava (pérdida de la altura central) por protrusión de los discos intervertebrales sobre la cortical vertebral debilitada. La lesión puede ser más importante, apareciendo acñaamientos vertebrales de distintos tipos (pérdida de altura vertebral anterior o posterior) o el aplastamiento vertebral completo. Se han descrito diversos índices, siendo el más utilizado el de deformidad vertebral de Genant (**Tabla 1**), que se realiza midiendo las altu-

Tabla 1. Índice de deformidad vertebral de Genant.

Grado	Deformidad	Alturas cuerpo vertebral (anterior, central y posterior)
Grado 0	Normal	Las tres alturas están conservadas
Grado 1	Ligera	Disminución de alguna entre 20 y 25%
Grado 2	Moderada	Disminución de alguna entre 25 y 40%
Grado 3	Grave	Disminución de alguna superior al 40%

ras anterior, media y posterior de los cuerpos vertebrales de D4 a L5⁵.

Otros métodos radiológicos

Radiogrametría

Es la evaluación más simple del grosor de la cortical y permite su comparación con patrones de normalidad de la población. Debe realizarse con una adecuada estandarización de la técnica: película de grano fino que permita evaluar los detalles pequeños, magnificador de imagen (calibradores, lupas, etc.) capaz de medir 0,1 mm, con una distancia foco-placa de 1 m y medida de la mitad del segundo metacarpiano⁶. Existen varios índices como medida de densidad ósea: uno de ellos utiliza la suma de las dos corticales como índice de masa ósea; otro utiliza la proporción entre la suma de las dos corticales y la anchura total del hueso. A pesar de las dificultades de medida, debidas a irregularidades del endostio y secundarias al aumento de la resorción, su reproducibilidad es del 5-10%. La mayor limitación del método radica en la ausencia de información sobre el hueso trabecular, donde más precozmente se produce la pérdida ósea en la OP.

Morfometría vertebral digitalizada

Es un sistema de valoración automatizada de la morfología de las vértebras desde D4 a L4. Existen dos métodos, el análisis por tomografía computarizada⁷ y por absorciometría con rX⁸. Se realiza a partir de las medidas de las tres alturas de las vértebras: anterior, posterior y central. Se emplea el índice de deformidad vertebral de Genant⁵. La morfometría vertebral puede mejorar el análisis interobservador de las vértebras dorsales. En la comparación de los métodos visual y la morfometría digital⁸ suelen existir coincidencias en el análisis de las vértebras lumbares (100%), aunque hay diferencias en el de las dorsales (96%).

PROTOCOLO DE USO DE LA RADIOLOGÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA OP

Las técnicas de imagen se emplean para el cribado, diagnóstico y monitorización del tratamiento de la OP, así como para el diagnóstico de la fractura.

1. Cribado y diagnóstico de la OP

La radiología convencional no es útil para el cribado o el diagnóstico de OP. La sugerencia de osteopenia radiológica es indicación para remitir al paciente para evaluación de DMO con DXA. No obstante, puede descubrir la presencia de fracturas, principalmente vertebrales, que en el caso de ser por fragilidad se interpretan como fractura osteoporótica.

2. Diagnóstico de fractura

El diagnóstico de la fractura se realiza mediante la clínica y la radiología convencional. Como las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas, es necesario, al menos, la evaluación de la columna dorsal y lumbar en proyección lateral.

EL LABORATORIO EN LA VALORACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Pruebas de laboratorio

Frente a la importancia de las técnicas de imagen y densitométricas en el estudio de la osteoporosis, el laboratorio representa el pariente pobre, muchas veces denostado e incomprendido y, sin

Tabla 2. Parámetros analíticos de utilidad en el estudio de la osteoporosis.

Parámetro	Objetivo
Hemograma y VSG	Permite hacer el diagnóstico de la mayoría de los mielomas múltiples y da indicios acerca de la presencia de otras neoplasias.
Metabolismo del fósforo y del –calcio: calcemia, fosfatemia, calciuria de 24 horas, reabsorción tubular de fosfato	Detecta hipercalcemias tumorales y metabólicas, osteomalacia e hiperparatiroidismo.
Función hepática Creatinina	Conocer la existencia de enfermedades hepáticas y renales.
Proteinograma	En el caso de ancianos con sospecha de mieloma.
Hormonas tiroideas y TSH	Hipertiroidismo.
LH y testosterona en los varones	Hipogonadismo, especialmente en el varón.

embargo, útil en la evaluación de los pacientes con OP. La ayuda que proporciona el laboratorio puede orientarse a:

- Excluir enfermedades que “simulan” a la OP.
- Buscar eventuales causas de osteoporosis y factores agravantes.
- Evaluar la gravedad de la osteoporosis y así establecer el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de fracturas derivado del análisis de las técnicas densitométricas.
- Contribuir al seguimiento y la adherencia en el tratamiento.

El laboratorio aporta numerosos datos, que dividiremos inicialmente en dos grandes grupos: pruebas convencionales, que permiten hacer el diagnóstico diferencial y etiológico de la osteopo-

rosis, y los marcadores específicos del recambio óseo (MRO), que evalúan el riesgo de fractura y el efecto terapéutico. Entre los primeros destacan las pruebas destinadas a precisar el diagnóstico de osteoporosis, que se incluyen en la **Tabla 2**.

¿Qué entendemos por MRO?

Durante el recambio óseo se producen enzimas y péptidos no enzimáticos que alcanzan la circulación. Sus concentraciones están en relación directa con la tasa de recambio total óseo.

Para mantener su competencia, el hueso requiere un proceso de renovación o recambio del hueso viejo, propenso a las fracturas, por otro nuevo. Este recambio se realiza mediante el remodelado óseo con la participación de osteoclastos, osteocitos y sus respectivos precursores. Estas células colaboran en la renovación de zonas óseas microscópicas distribuidas de forma difusa. Forman pequeños grupos o unidades de remodelado y actúan en una ordenada secuencia que incluye la fase de resorción del hueso viejo y la fase de formación del hueso nuevo, con la participación de los osteoclastos y osteoblastos, respectivamente.

El resultado de esta actividad es la formación de un tejido osteoide, no mineralizado, que posteriormente se mineralizará con la incorporación de cristales de hidroxapatita. El osteoide está compuesto en su mayor parte por colágeno tipo I. Se trata de una molécula helicoidal formada por dos cadenas alfa-1 y una alfa-2, en la que abundan algunos aminoácidos, como glicina, prolina e hidroxiprolina. Para estabilizar la molécula se forman entre algunos péptidos unos puentes (*crosslinking*) inter e intramoleculares entre las cadenas de una molécula y las moléculas vecinas. Los extremos no helicoidales se conocen como regiones telopeptídicas. De entre las restantes proteínas de la matriz, proteínas no

Tabla 3. Marcadores de recambio óseo.

Marcador	Muestra
Formación	
Fosfatasa alcalina total (FAT)	Suero
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Suero
Osteocalcina (BGP)	Suero
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (PICP)	Suero
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP)	Suero
Osteocalcina no totalmente carboxilada	Suero
Resorción	
Calcio urinario (CaUr)	Orina
Hidroxiprolina (HIP)	Orina
Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FArT)	Suero
Piridinolina (Pir)	Orina
Deoxipiridinolina (Dpir)	Orina
Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (ICTP)	Suero
b-CrossLaps (b-CTX)	Orina, suero
a-CrossLaps (a-CTX)	Orina
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTX)	Orina, suero
Glucósidos de hidroxilisina	Orina, suero
Sialoproteína ósea	Orina

colágenas, la osteocalcina es la más abundante y tiene residuos gamma-carboxiglutámicos; su producción y carboxilación es dependiente de la vitamina K.

¿Cómo se clasifican y cuáles son?

De acuerdo a la fase en que son producidos, se dividen en MRO de formación y MRO de resorción (**Tabla 3**).

Marcadores de formación

Los marcadores de formación son productos derivados de la actividad osteoblástica. Destacan la fosfatasa alcalina (FA), la osteocalcina (OC) y los propéptidos del colágeno tipo I carboxi y aminoterminales (PICP y PICTP).

La FA total (FAT) tiene un triple origen: renal, hepático y óseo. Es posible determinar la isoenzima ósea (FAO) por distintos métodos. Esta isoenzima procede del osteoblasto y, aunque su acción no es totalmente conocida, parece participar en la mineralización ósea. La FAT tiene poca sensibilidad y especificidad para el estudio de la OP. La FAO tiene la ventaja de ser útil en los pacientes con insuficiencia renal, ya que no se elimina por orina⁹.

La OC es específica del tejido óseo y sus niveles reflejan el recambio con bastante fidelidad. La OC circulante está compuesta por OC completa y diversos fragmentos. La eliminación urinaria hace que se acumule en los pacientes con insuficiencia renal¹⁰.

El colágeno se libera en forma de procolágeno tipo I, que contiene la molécula de colágeno flanqueada por sendos péptidos de extensión, PICP y PINP. Durante la formación de la matriz ósea, estos péptidos alcanzan la sangre. El PICP tiene escasa sensibilidad en la OP, por el contrario, el PINP tiene una buena relación con la OP¹¹.

Marcadores de resorción

Son la fosfatasa ácida resistente al tartrato (FARt), originada en el osteoclasto, y otros productos generados durante el proceso de resorción del hueso: calcio urinario (CaUr), hidroxiprolina (HIP), puentes intermoleculares de piridinolina (Pyi) y d-piridinolina (Dpir), telopéptidos amino y carboxiterminal (NTX y CTX).

Durante la resorción se libera calcio, que es eliminado, en parte, por la orina. La calciuria nocturna, reflejo del calcio óseo, está influida por variables extraóseas, como la función renal y tubular, o el aporte alimentario. Para evitar estos problemas se corrige con el índice calcio/creatinina en la primera orina de la mañana tras el ayuno nocturno (CaUr). La FArT es una enzima procedente de los osteoclastos activados. Adolece de falta de especificidad y tiene una gran inestabilidad en muestras congeladas.

De la hidrólisis del colágeno óseo se generan una serie de fragmentos peptídicos que se eliminan por orina. Algunos, como la hidroxiprolina (HIP) y la galactosil-hidroxilisina, son inespecíficos porque proceden de varios tipos de colágeno endógenos y de la dieta. Los puentes inter e intramoleculares de piridinolina proceden del hueso, Pir y Dpir, o cartílago, Pir, por lo que son muy específicos de la resorción ósea¹². Se encuentran en forma libre o unidos a fragmentos que contienen telopéptidos. Las fibras de colágeno tipo I tienen unos lugares concretos de anclaje de esos puentes, en las porciones externas no helicoidales de las moléculas, telopéptidos NTX y CTX. El NTX contiene mayor número de Pir y tiene gran sensibilidad y valor predictivo¹³. Las primeras determinaciones de CTX reconocían un fragmento conocido como ICTP, que fue pronto abandonado por su escasa sensibilidad y especificidad¹⁴. En la actualidad se prefiere determinar un octapéptido de la cadena alfa-1 que, dependiendo de la beta-isoimerización o no de aspártico, se denominan beta-Crosslap y alfa-Crosslap¹⁵. Se consideran muy útiles las determinaciones de NTX y beta-Crosslap.

Problemas de variabilidad de los MRO

Una de las desventajas de los MRO es su variabilidad analítica y biológica. Los problemas técnicos iniciales han mejorado con la

automatización, que consigue una mejor reproducibilidad. Las variabilidades biológicas son numerosas, unas debidas a los ritmos circadianos y estacionales, otras relacionadas con el estilo de vida, la nutrición y los fármacos. Determinadas condiciones fisiológicas pueden originar cambios en sus niveles basales, como el ciclo menstrual, la adolescencia, el crecimiento o el envejecimiento. También son modificados por la reparación de fracturas o la función renal. La variabilidad biológica es mayor en el caso de marcadores de resorción.

Significado clínico

Como es fácilmente deducible, la gran oferta actual de MRO se debe a la falta de un marcador “definitivo”. Conviene recordar que los MRO indican el estado puntual del recambio y no señalan nada sobre la causa del mismo, por lo que no son específicos de una determinada osteopatía. Junto a este inconveniente, presentan la gran ventaja de reflejar precozmente las modificaciones del recambio mucho tiempo antes de que puedan ser detectadas por otros métodos diagnósticos.

Según el estado de acoplamiento, que principalmente depende del tipo de OP, las variaciones de los MRO de formación y resorción discurrirán en paralelo (acoplamiento) o disociados (desacoplamiento).

Estas circunstancias hacen que, en el momento actual, una determinación puntual no permite clasificar a un individuo como OP.

Por todos estos motivos, es aconsejable, en general: 1) determinar al menos un MRO, preferentemente de resorción; 2) seleccionar los de procedencia específica ósea; 3) tener en cuenta los factores que hacen variar sus concentraciones; 4) considerar los

MRO en cada paciente en relación a los valores basales individuales.

Recomendaciones

Se ha evaluado la utilidad de los MRO en diversos aspectos de la valoración de la osteoporosis: diagnóstico, predicción de riesgo de pérdida ósea y de fractura y monitorización del tratamiento.

Diagnóstico de OP

Aunque los MRO están incrementados en los pacientes con OP, y existe una relación inversa entre sus niveles y la DMO, no se consideran útiles para el diagnóstico. Uno de las principales problemas es el solapamiento de los valores individuales entre sujetos normales y pacientes¹⁶.

Selección de pacientes para la DMO

La medida de la DMO como método de cribado poblacional para el diagnóstico de OP no resulta eficiente. Se han propuesto diversas estrategias para seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de osteoporosis, especialmente mediante índices relacionados con factores de riesgo. Algunos autores propusieron seleccionar a la población utilizando los MRO, pero tampoco han demostrado su utilidad para esta selección.

Predicción del riesgo de pérdida ósea

La DMO es un importante predictor de fractura pero una sola medida no proporciona una idea exacta de la pérdida ósea. Dado que existe una correlación inversa entre los niveles de MRO y la pérdida ósea posterior, se propuso su empleo para esta valoración.

ción. Sin embargo, una medida única tampoco tiene utilidad diagnóstica ya que algunos pacientes con MRO bajos pueden perder masa ósea. No obstante, la asociación de altos niveles de MRO y pérdida ósea elevada es independiente de la DMO. Por este motivo, en presencia de DMO baja o elevación de MRO, debería indicarse una estrategia preventiva.

Predicción de riesgo de fractura

En esta valoración encontramos de nuevo datos de la complementariedad de la DMO y los MRO. La DMO continúa siendo el mejor predictor de riesgo de fractura, tanto cuando se mide en la zona de riesgo como en otras zonas del esqueleto. Pero la DMO no lo explica todo y debe considerarse la intervención de otras variables. Una de ellas es la tasa de recambio óseo, ya que la elevación de los MRO está asociada a un aumento del riesgo de fractura. Diversos estudios apoyan esta idea, habiéndose encontrado que, en pacientes con MRO de resorción, Dpir, CTX y FAO elevados, el riesgo de fractura se multiplica por cuatro. Incluso cuando la elevación de Dpir se observaba en la juventud, el riesgo se incrementaba por dos¹⁷⁻¹⁹.

Sin embargo, no hay evidencia concluyente que haya demostrado el valor de uno o más MRO específicos, bien solos o en combinación con otros factores, para la pérdida del riesgo de fractura en un paciente individual²⁰. En el momento actual, aún está por comprobar que los MRO tengan un valor clínico en la predicción de riesgo de fractura en un paciente concreto.

Monitorización del tratamiento

La administración de antirresortivos se acompaña de una detención de la pérdida ósea y de un incremento de la DMO. Estos cambios no se ven antes de los dos primeros años. Sin embargo,

el tratamiento se acompaña de una disminución de los MRO a las pocas semanas, lo que permite detectar fracasos terapéuticos mucho antes de que se observen los cambios en la DMO. En un reciente metaanálisis se observa que al año de tratamiento existe una relación directa entre la disminución de los MRO y la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales²¹.

Hay controversia sobre el marcador más adecuado. En la literatura se han encontrado resultados contradictorios con DPD, NTX y CTX. Algunos autores consideran que el tratamiento es eficaz cuando los niveles de NTX y CTX disminuyen, al menos, el 50% de su valor basal antes del comienzo del tratamiento.

Por otra parte, la determinación periódica de los MRO en el seguimiento del tratamiento puede ayudar en algunos pacientes a incrementar su adherencia al tratamiento^{22,23}.

Pese a los datos anteriores, las guías de práctica clínica señalan que en el momento actual no hay un acuerdo sobre cuál es el mejor MRO, ni cuál es la estrategia más adecuada para su uso. No hay, por el momento, evidencia suficiente para apoyar una recomendación del uso rutinario de un panel específico de MRO en la monitorización y ajuste del tratamiento de la OP²⁴. Sin embargo, esta posición probablemente cambiará en el futuro cuando se disponga de la evidencia que permita establecer el papel definitivo de los MRO.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 2001; (285): 785-95.
2. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 1996; 11: 707-30.

3. Garton M, Robertson E, Gillbert F, Gomerstall L. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? *Clin Radiol* 1994; 49: 118-22.
4. Jergas MD, Genant HK. Radiology of osteoporosis. En: Favus MJ (editor). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins. Filadelfia 1999; 160-9.
5. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-96.
6. Gran SM, Poznanski AK, Nagy JM. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology* 1971; 100: 509-18.
7. Takada M, Wu CY, Lang TF, Genant HK. Vertebral fracture assessment using the lateral scoutview of computed tomography in comparison with radiographs. *Osteoporosis Int* 1998; 8(3): 197-203.
8. Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 2000 Mar;15(3): 564-74.
9. Gómez B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995; 41: 1561-6.
10. Garnero P, Grimaux M, Borel O, Seguin P, Delmas P. Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 255-64.
11. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type 1 carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone: correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 427-36.
12. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991; 12: 59-65.
13. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, et al. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for crosslinked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 135-41.

14. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. The serum CrossLaps One Step ELISA. The first quantitative determination in serum of degradation products from C-terminal telopeptides of type 1 collagen from bone using monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1998; 44: 2293-301.
15. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck AV, Horn E, Ziegler R, et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 792-801.
16. Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997; 157: 241.
17. Chesnut CH III, CH, Bell, NH, Clark, GS. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: Urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102: 29.
18. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996; 312: 482.
19. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study [In Process Citation]. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526.
20. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 555-65.
21. Hochberg M, Greenspan S, Wasnich R, Miller P, Thompson D, Ross P. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92.
22. Bjarnason N, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 87: 1586-92.
23. Dresner-Pollak R, Mayaer M, Hochener-Celiniker D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 104-7.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>.

CAPÍTULO VI

Osteoporosis masculina

MANUEL DÍAZ CUIEL, M^a VICTORIA GARCÉS PUENTES
*Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Metabólicas Óseas.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción inicial de la osteoporosis posmenopáusica en 1941, la osteoporosis ha sido considerada una enfermedad que aparece en las mujeres. Desde hace unos años se ha reconocido que la osteoporosis en los hombres representa un importante problema de salud pública (**Tabla 1**), ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y de una cuarta a una quinta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los hombres, causando una importante morbimortalidad¹.

Tabla 1. Impacto de la osteoporosis en el hombre.

- 2 millones de hombres americanos pueden tener osteoporosis.
 - En 1996 hubo 80.000 fracturas de cadera en los hombres americanos.
 - Alrededor de 550.000 varones españoles tienen osteoporosis.
 - El riesgo de por vida para la fractura de cadera en el hombre es del 6% a la edad de 50 años.
 - El 36% de los hombres con fractura de cadera mueren en el año siguiente.
 - Se espera que el número de hombres con osteoporosis aumente un 20% para 2015.
-

Epidemiología de la osteoporosis masculina

No existen muchos trabajos sobre la prevalencia de osteoporosis masculina en las diferentes poblaciones. Se calcula que unos 2 millones de varones americanos pueden tener osteoporosis y que el número de hombre con osteoporosis aumente un 20% para 2015. En nuestra experiencia, el porcentaje de osteoporosis densitométrica es del 4,15% (2,99%-5,31%) de la población masculina española, lo que representa que entre 418.000 y 743.000 varones españoles tienen osteoporosis².

Prevalencia de fractura vertebral

Las fracturas vertebrales son más comunes actualmente que lo previamente apreciado, aunque sólo 1/3 de las mismas son sintomáticas. En el estudio EVOS (European Osteoporosis Vertebral Study), la prevalencia estandarizada de deformidad vertebral en personas mayores de 50 años fue similar en ambos sexos, con cifras del 20,2% utilizando el criterio de Eastell y del 12,% utilizando el de McCloskey. Se observaron importantes variaciones entre países de parecida latitud, siendo la tasa en varones españoles de 572 por 100.000 habitantes³.

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

La mortalidad tras las fracturas vertebrales es mayor en los varones. El trabajo de Center y cols. demuestra que, tras el primer año de fractura, el incremento de la mortalidad global fue del 1,66 para mujeres y del 2,38 para varones. En pacientes diagnosticados clínicamente de fractura vertebral osteoporótica existe un exceso

de mortalidad del 17% a los cinco años⁴. Posiblemente también se asocien otros factores de riesgo como edad, tabaco, alcohol, inmovilidad, o bien procesos crónicos como la enfermedad obstructiva crónica pulmonar, enfermedad gastrointestinal o infección.

Incidencia de fractura de cadera

La proporción de fractura de cadera en la población masculina representa un 30% de las todas las fracturas de cadera en el mundo⁵. El riesgo de por vida para la fractura de cadera en el hombre es del 6% a la edad de 50 años. En 1996 hubo 80.000 fracturas de cadera en los hombres americanos. Para el año 2025 se prevé que aumenten estas cifras.

Uno de los estudios más importantes sobre la fractura de cadera es el estudio MEDOS⁶, realizado en la cuenca mediterránea, en el que participó nuestro país. La incidencia de fractura de cadera debida a la osteoporosis se ha referido a los casos de individuos de más de 45 ó 50 años, encontrándose cifras variables entre los diferentes países; esta cifra varía en el caso de los hombres entre 50 y 100 casos por 100.000 habitantes. En nuestro país se ha estimado que la incidencia de fractura de cadera en mayores de 50 años se encuentra entre los 127,8 /100.000 de Gran Canaria y los 267,7/100.000 de Valladolid⁷, con una relación mujer/hombre entre 2,5-3 por 1.

La morbimortalidad por fractura de cadera es mayor en hombres que en mujeres. Un 36% de los hombres con fractura de cadera mueren en el año siguiente de ocurrir la fractura⁸.

Causas

Desde el punto de vista clínico, es importante conocer que aproximadamente entre un 50-60% de los hombres con osteoporosis

tienen algún trastorno o condición que favorece la aparición de osteoporosis⁹, destacando entre ellas el hipogonadismo¹⁰, la toma de esteroides, el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo primario, el alcoholismo crónico¹¹, los trastornos intestinales, la hipercalciuria idiopática, las enfermedades malignas y la inmovilización prolongada. En nuestra experiencia, un 66% de los hombres con osteoporosis tienen una enfermedad relacionada con la afectación de la masa ósea, destacando entre ellos el alcoholismo crónico y la toma de esteroides^{12,13}.

En relación con el hipogonadismo, hay que resaltar que la deficiencia a largo plazo de testosterona es típica en un 30% de los hombres con osteoporosis vertebral. Comúnmente se presenta en la sexta década de la vida y la gran mayoría tiene síntomas relacionados con el hipogonadismo desde hace 20 ó 30 años. Existen varias causas de hipogonadismo en hombres osteoporóticos, incluyendo el síndrome de Klinefelter, el hipogonadismo hipogonadotropo idiopático, la hiperprolactinemia, la hemocromatosis, la anorexia nerviosa y otras causas de fallo testicular primario y disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Mientras que la deficiencia de testosterona se relaciona con una mayor afectación a nivel del hueso trabecular, causando osteoporosis vertebral, la afectación del hueso cortical puede afectarse también por la hipofunción testicular crónica, especialmente si ocurre en los momentos previos al cierre de las epífisis¹⁴. El déficit androgénico disminuye la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, provocando una disminución de la absorción intestinal de calcio; además, provoca una disminución de la formación ósea¹⁰. La deficiencia gonadal en los hombres puede ser un factor de riesgo importante para presentar fractura de cadera y también puede contribuir a la disminución de la masa ósea asociada al envejecimiento. Los pacientes con hipogonadismo secundario, que ocurre después de la pubertad, pueden no presentar atrofia testicular,

tener una buena función sexual y no reportar disminución de la libido, por lo que es necesario valorar el status gonadal midiendo LH sérica y testosterona total. Existen casos de disminución de la función testicular con niveles de testosterona dentro de lo normal, muchas veces debido a un aumento de la proteína transportadora (SHBG); en este caso, los niveles elevados de LH indicarían una deficiencia de testosterona, como en el caso de síndrome de Klinefelter.

Patogénesis de la osteoporosis masculina primaria

Aunque en las mujeres el cese de la función gonadal durante la menopausia es el factor patogénico predominante, esto, probablemente, no pasa en los hombres. Por tanto, las causas secundarias y otros factores de riesgo son de mayor importancia en el desarrollo de la osteoporosis masculina. Entre los estudios publicados en los que se relacionan factores de riesgo con las fracturas en varones¹⁵⁻¹⁹ se encuentra el estudio EVOS¹⁶, en el que se encontró una relación directa con la edad, con una fractura de cadera previa, con la falta de ejercicio físico o con un exceso de actividad física en la edad media de la vida, con una baja masa corporal y con el uso previo de esteroides.

También el estudio MEDOS⁶ demostró que eran factores de riesgo significativos un bajo índice de masa ósea, la pobre exposición al sol, un pobre grado de actividad física, la baja ingesta de leche y quesos y un índice mental descendido. Otros factores coadyuvantes fueron los trastornos del sueño, la pérdida de peso, la alteración del estado mental, así como los que habían tenido una fractura osteoporótica previa, la demencia senil, el alcoholismo y la gastrectomía; mientras actuaban como factores con menor impacto, la osteoartrosis, la nefrolitiasis y el infarto de miocardio.

Por otra parte, el concepto de osteoporosis tipo I con afectación predominante del hueso trabecular en relación con la deficiencia gonadal y la tipo II, donde existe mayor afectación del hueso cortical relacionado con el envejecimiento propuesto para las mujeres, no está claramente demostrado en los hombres^{1,15}.

La menor incidencia de osteoporosis masculina con relación a la femenina está asociada con diferentes mecanismos que resumimos en la **Tabla 2**. Los hombres tienen unos huesos más grandes y la madurez del esqueleto axial y apendicular es más rápida en las mujeres que en los hombres de la misma edad cronológica²⁰ debido a la mayor velocidad de crecimiento y a la duración del estirón puberal. Por tanto, la pubertad retardada o precoz provoca un déficit o exceso de tamaño, masa y densidad, dependiendo de cuándo ocurre la enfermedad²¹.

Tabla 2. Mecanismos que contribuyen a una menor fragilidad ósea en el varón respecto a la mujer.

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

La fase de crecimiento es importante, considerando el patrón diferente de crecimiento del esqueleto axial y apendicular y los cambios en la masa ósea que ocurren durante el crecimiento y envejecimiento. Los hombres tienen un pico de masa ósea mayor

que las mujeres²² porque ellos ganan una cantidad neta de alrededor de 300 g más de calcio óseo durante el crecimiento que las mujeres, 1.200 vs 900 g del calcio corporal total.

El pico de masa ósea en ambos sexos está influenciada por diferentes factores: nutricionales, actividad física, potencial genético y otros. Las mujeres presentan un aumento en la masa ósea al comienzo de la adolescencia, completándose al final de la pubertad. En los hombres, como el inicio de la pubertad es más tardío, se alcanza el pico de masa ósea más tarde. Las diferencias en el pico de masa ósea y el tamaño óseo explican las diferencias en el patrón de fractura que ocurre más tarde de la vida. Es bien conocido que el pico de masa ósea es mayor en los hombres y que la pérdida de masa ósea es más tardía que en las mujeres, aunque la cantidad absoluta de pérdida de hueso trabecular y de la cresta ilíaca durante el envejecimiento es similar en ambos sexos. Los hombres pierden solamente alrededor de 100 g netos de calcio óseo durante el envejecimiento mientras que las mujeres pierden cerca de 250 g.

Con el envejecimiento existe un continuo crecimiento del periostio en el hombre pero no ocurre en la mujer, por lo que el tamaño óseo es mayor en el hombre^{23,24}. El mecanismo de este continuo crecimiento es desconocido, pero se cree que puede ser debido a un fenómeno relacionado con las hormonas sexuales. Esta expansión del periostio hace que la pérdida ósea sea menor en los hombres que en las mujeres, donde la resorción endocortical es mayor. Los hombres pierden alrededor de un 10% de su pico de masa ósea durante el envejecimiento mientras que las mujeres pierden alrededor de un 30% de su mayor pico de masa ósea.

Estas grandes diferencias en el tamaño óseo y en la densidad ósea explican la baja incidencia de fracturas en hombre comparada con las mujeres.

Los niveles de testosterona sérica disminuyen con la edad debido a la disminución del número de células de Leydig, a los cambios en la función hipotálamo-hipofisaria y a enfermedades. Existe una asociación entre la testosterona y la densidad ósea en hombres; en los ancianos institucionalizados, los niveles de testosterona se correlacionan con la densidad a nivel de cuello de fémur, reportándose niveles bajos en el 59% de pacientes con fracturas vertebrales comparado con un 18% del grupo control¹⁴.

La relación entre la masa ósea y los niveles de testosterona se ha descrito en una minoría de estudios^{23,25} aunque otros estudios no han encontrado relación entre ambos²⁶.

Por otra parte, la hormona de crecimiento (GH) y la IGF1 pueden tener un papel importante en la disminución de la formación ósea durante el envejecimiento. Ambas hormonas disminuyen con la edad avanzada^{27,28}. La respuesta de la GH al ejercicio está disminuida en los ancianos. La IGF1 y la IGF BP3 se asocian positivamente con la densidad ósea; de hecho, la IGF1 puede estar disminuida en hombres con fracturas. El envejecimiento se asocia con una disminución de los niveles séricos de dihidroepiandrosterona sulfato (DHEA). El tratamiento con DHEA aumenta los niveles de IGF1 y disminuye la IGF BP3 por lo que la proporción de IGF1/IGFBP3 está aumentada en un 50%, lo que aumenta la biodisponibilidad de la IGF1. La testosterona también aumenta la IGF1, por lo que se deduce que los efectos de la testosterona pueden, en parte, estar mediados a través de la GH^{29,30}.

Diagnóstico

El diagnóstico de osteopenia/osteoporosis en el hombre se establece con una buena historia clínica, examen físico, radiografía

Tabla 3. Causas de osteopenia y osteoporosis en el varón.

Enfermedades endocrinas	Evaluación diagnóstica
Hipogonadismo – Síndrome de Klinefelter – Hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático – Hiperprolactinemia – Hemocromatosis – Anorexia nerviosa – Otras	Testosterona sérica, LH Cariotipo FSH, LH Prolactina
Síndrome de Cushing	Cortisol libre urinario
Hipertiroidismo	T4 libre y TSH
Hiperparatiroidismo primario	Calcio sérico y PTH
Hiperprolactinemia	Prolactina, LH, testosterona
Acromegalia	IGF-1, GH
Hipercalciuria renal idiopática	Calciuria 24 horas

para visualizar cambios en los cuerpos vertebrales y la medida de la masa ósea. La mayoría de los pacientes acuden a la clínica una vez que ya ha aparecido la fractura osteoporótica y son pocas las ocasiones en las que el diagnóstico se realiza antes de que ella ocurra¹². El problema es establecer el diagnóstico etiológico para determinar el tratamiento apropiado. Debe excluirse cualquier causa corregible de pérdida de masa ósea por lo que, inicialmente, se realizará un hemograma, perfil bioquímico completo que incluya proteínas séricas e inmunoelectroforesis de proteínas, hormonas tiroideas, testosterona, LH, prolactina y excreción urinaria de calcio en 24 horas (**Tablas 3 y 4**). La determinación del cortisol libre urinario se realizará en cualquier hombre con osteopenia/osteoporosis cuando la etiología no sea aparente. Los estudios subsecuentes se realizarán si se determinan anomalías en la analítica previa, por ejemplo, si exis-

Tabla 4. Causas de osteoporosis en el varón.

Trastornos hematopoyéticos	Evaluación diagnóstica
Mieloma múltiple y macroglobulinemia	Proteína sérica y urinaria/inmuno-electroforesis
Enfermedad mielo o linfoproliferativa	Biopsia de médula ósea
Mastocitosis sistémica	
Metástasis ósea difusa	Gammagrafía ósea
Metástasis vertebral	Tomografía columna/RMN/Biopsia

te hipercalcemia se determinará la PTH, si existe hipocalcemia, hipocalciuria y/o hipofosfatemia con aumento o no de los niveles de fosfatasa alcalina se determinarán los niveles de vitamina D. Si existe dolor óseo difuso o cualquier anomalía en el perfil hematológico se realizará una gammagrafía ósea con biopsia de médula ósea. Se recomienda realizar un *screening* para la determinación de vitamina D para valorar su déficit en pacientes institucionalizados. El diagnóstico de osteoporosis idiopática se realizará cuando se haya excluido una causa secundaria de osteoporosis.

La biopsia ósea solamente será necesaria para detectar una osteomalacia oculta en un paciente clínicamente osteoporótico, ya que en caso de otras etiologías aporta poco en cuanto al manejo del paciente.

Tratamiento

Se han hecho grandes avances para entender la epidemiología y patogénesis de la osteoporosis masculina, pero no así en el trata-

miento. El tratamiento de la osteoporosis en los hombres consiste fundamentalmente en identificar y tratar las causas específicas de pérdida ósea, manteniendo una dieta balanceada con una ingesta adecuada de calcio y, en los casos en que sea insuficiente, administrar calcio y vitamina D, evitando la inactividad, realizar un ejercicio físico adecuado o un programa de terapia física. En varones osteoporóticos muy mayores o frágiles se deberán tomar las medidas para disminuir el riesgo de caídas y reducir el impacto de dichas caídas^{31,32}. Se deberá administrar testosterona si existe una deficiencia de la misma. En la **Tabla 5** están resumidas las principales actuaciones terapéuticas en los hombres con osteoporosis, con su grado de evidencia³¹.

Tabla 5. Tratamiento de la osteoporosis masculina: grados de evidencia.

-
- El tratamiento de la osteoporosis masculina ha sido pobremente evaluado. No hay evidencia de que el metabolismo esquelético sea esencialmente diferente entre el hombre y la mujer. Se recomienda (Grado C) que los tratar a los hombres con el mismo rango de intervenciones terapéuticas que las mujeres.
 - Las causas secundarias de osteoporosis en el varón son más frecuentes, por lo que esta población requiere una investigación adecuada (Grado C).
 - Aunque los estudios no son concluyentes, la administración de calcio y vitamina D puede ser beneficiosa en los varones osteoporóticos mayores (Grado C).
 - El etidronato cíclico intermitente puede ser beneficioso en varones con osteoporosis y fractura vertebral (Grado B), mientras que el alendronato ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea y reduce las fracturas vertebrales en los varones osteoporóticos (Grado A). El uso de la PTH subcutánea ha demostrado que aumenta la masa ósea de forma significativa (Grado B).
 - En varones osteoporóticos muy mayores o frágiles, se deberán tomar las medidas para disminuir el riesgo de caídas y reducir el impacto de las mismas (Grado C).
-

En relación al tratamiento farmacológico, sólo el alendronato ha demostrado que produce un aumento de la masa ósea y reducción del riesgo de fracturas en los hombres con osteoporosis³³. Un estudio aún no publicado muestra que la administración de teriparatide (1-34 PTH recombinante) aumenta la masa ósea en varones con osteoporosis y puede ser una terapia potencial muy útil para el tratamiento de la osteoporosis en el varón³⁴.

En pacientes con hipogonadismo se debe intentar el tratamiento con testosterona, ya que ésta produce un aumento en la actividad osteoblástica con una disminución del remodelado óseo. El reemplazo con preparados de larga duración de testosterona se debe tener en cuenta en todo paciente osteoporótico u osteopénico con niveles séricos bajos de testosterona. Generalmente, se tolera bien. Debe tenerse precaución con los pacientes con hiperplasia prostática, ya que se relaciona con un incremento del riesgo de cáncer prostático, estando contraindicado en los pacientes con cáncer de próstata. Es recomendable realizar un tacto rectal y una determinación del antígeno específico prostático (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 los lípidos plasmáticos, no se recomienda su uso en hombres con hipogonadismo e historia de cardiopatía isquémica importante.

Es importante resaltar que el problema de la osteoporosis masculina existe y, aunque menos frecuente que la osteoporosis en la mujer, su elevada prevalencia y su aparición clínica (mucho más sintomática y con mayores consecuencia clínicas) merecen que apliquemos recursos tanto para su prevención y diagnóstico como para su tratamiento³⁵.

Bibliografía

1. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995; 98(2A): 76S-88S.
2. Díaz Curiel M. Prevalencia de la Osteoporosis Densitométrica en la Población Española. En: Actualización de Osteoporosis, Ed. Manuel Díaz Curiel, FHOEMO, Madrid 2001; 3-13.
3. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow L, Cooper C, Kanis JA, Silman AL and EVOS Group: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after major types of osteoporotic fracture in men and women. *Lancet* 1999; 353: 878-82.
5. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: A worldwide projection *Osteoporosis Int* 1992; 285-9.
6. Johnell O, Gullberg B, Allaander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: A study of national register sources. *MEDOS Study Group Osteoporosis Int* 1992; 2: 298-302.
7. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of Proximal Femoral Fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993; 22: 285-8.
8. Anderson FH, Cooper C. Hip and Vertebral Fractures. En: *Osteoporosis in Men: The effects of Gender on Skeletal Health*, Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999; 29-45.
9. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: Diagnosis, Pathophysiology and Prevention. *Medicine* 1990; 69: 139-52.
10. Francis RM, Peacock M, Aaron JE, Selby PL, Taylor GA, Thompson, et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone* 1986; 7: 261-8.
11. Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80: 393-7.
12. Rapado A, Yagüe M, Díaz Curiel M. Osteoporosis en el varón. *Med Clin* 1990; 95: 389-93.

13. 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.
14. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 341-6.
15. Seeman E, Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977-83.
16. Ismail AA, TW O'Neill, Cooper C and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Risk factors for vertebral deformities in men: relationship to number of vertebral deformities. *J Bone Mineral Res* 2000; 15: 278-83.
17. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 15-6.
18. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr. Long-term bone loss in men: Effects of genetic and environmental factors. *Ann Int Med* 1992; 117: 286-91.
19. Need AG, Wishart JM, Scopacasa F, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Effect of physical activity on femoral bone density in men. *Br Med J* 1995; 310: 1501-2.
20. Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. *Bone* 1990; 11: 67-73.
21. Seeman E. Bone Size, Mass and Volumetric Density: The importance of Structure in Skeletal Health. En: *Osteoporosis in Men: The effects of Gender on Skeletal Health*, Ed ES Orwoll, Academic Press, Londres 1999; 87-109.
22. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Femoral Neck in a Spanish Population *Osteoporosis Int* 1997; 7: 59-64.
23. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris A, Nordin BEC. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinology* 1995; 42: 141-6.
24. Burger A, Van Daele LA, Algra D, van der Ouweland FA, Grobbee DE, Hofman A, et al. The association between age and bone mineral density in men and women aged 55 years and over: The Rotterdam Study. *Bone and Mineral* 1994; 25: 1-14.
25. Murphy S, Khaw K, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone and Mineral* 1993; 20: 133-40.

26. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Díaz Curiel M, Galvao-Telles A, Arvers S, et al. Bone Mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 417-21.
27. Nicolas V, Prewett A, Bettica P, Mohan S, Finkelman RD, Baylink DJ, et al. Age-related decreases in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta in femoral cortical bone from both men and women: Implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 1011-6.
28. Johansson AG, Forslund A, Hambraeus L, Blum WF, Ljunghall S. Growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 915-21.
29. Johansson AC, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ljunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 44-8.
30. Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins F, Rapado A, Ruiz Díaz MA, Díaz Curiel M. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy men: major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight *Osteoporos Int* 2001; 12: 178-84.
31. Royal College of Physicians. Treatment of Osteoporosis in Men. En *Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment* London Royal Colleg of Physicians 1999; 55-9.
32. 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.
33. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men *N Engl J Med* 2000; 343: 604-11.
34. Orwoll E, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Díez-Pérez A, et al. The effect of Teriparatide (Human Parathyroid Hormone 1-34) Therapy on Bone Density in Men with Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
35. Díaz Curiel, Espinoza J. La osteoporosis en el varón en España. *REEMO*, 2003; 12: 1-3.

Libros recomendados

- Osteoporosis in Men: The effects of Gender on Skeletal Health. Ed. E S Orwoll, Academic Press, Londres 1999.
- Osteoporosis del varón: Ed J Blanch, M Ciria: IM&C, Madrid 1999.

CAPÍTULO VII

Diagnóstico de la osteoporosis

JESÚS GONZÁLEZ MACÍAS, JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
Y CARMEN VALERO DÍAZ DE LA MADRID

Departamento de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

INTRODUCCIÓN

Como es sabido, el diagnóstico consiste en el proceso de identificación de una enfermedad, lo que implica el conocimiento previo de la misma. En el caso de la osteoporosis, el conocimiento que tenemos de su naturaleza es sólo parcial, lo que explica que aún no dispongamos de una definición convincente de la misma y que, por tanto, resulte difícil el establecimiento de sus criterios diagnósticos.

El concepto fundamental que tradicionalmente ha venido subyaciendo a la idea de osteoporosis es la de una disminución de la masa ósea. Es decir, un aspecto de carácter cuantitativo. Sin embargo, en 1993, una Conferencia de Consenso¹ la definió como una enfermedad ósea generalizada, caracterizada por una disminución de la masa ósea y *un trastorno de la microarquitectura del hueso*, con el consiguiente aumento de fragilidad y tendencia a las fracturas. Dicha definición, por tanto, añadía la consideración de aspectos cualitativos (la alteración de la microarquitectura ósea). Más recientemente, en el año 2001, el NIH de EE.UU.² ha definido la osteoporosis de forma un tanto escueta, describiéndola como una enfermedad caracterizada por un aumento de la fragilidad ósea. La reducción del concepto de osteoporosis al de

aumento de la fragilidad ósea es, probablemente, excesiva (la fragilidad ósea aumenta en procesos distintos de la osteoporosis) pero, en cualquier caso, denota, una vez más, el afán de incluir aspectos cuantitativos y cualitativos en su definición, puesto que ambos intervienen en la fragilidad³.

De las definiciones de osteoporosis comentadas se deduce que su diagnóstico debería basarse en la detección de determinadas modificaciones cuantitativas y cualitativas del hueso. Sin embargo, hoy por hoy no estamos en condiciones de estudiar las características cualitativas en la clínica diaria. Únicamente podemos valorar aspectos cuantitativos como, por ejemplo, la densidad ósea mediante las técnicas densitométricas. De hecho, la OMS propuso en 1994 un criterio diagnóstico basado en esta técnica. De acuerdo con él, debe hablarse de osteoporosis cuando la densidad ósea es inferior a la media juvenil menos dos desviaciones estándar ($-2,5$ DE)⁴.

Este criterio ha sido universalmente admitido, aunque es evidente que, de acuerdo con lo comentado más arriba, en rigor, debe considerarse insuficiente, por no incluir aspectos cualitativos. A este respecto, merece, sin embargo, recordar que hay un fenómeno clínico que proporciona información global del conjunto de los aspectos cuantitativos y cualitativos y, en definitiva, del grado de fragilidad del hueso. Se trata de la principal consecuencia de la osteoporosis: la fractura. De ahí que, junto al criterio densitométrico de la OMS, se acepte también un criterio diagnóstico de carácter clínico: la existencia de fractura osteoporótica.

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

Existen, por tanto, dos tipos de criterios para el diagnóstico de osteoporosis, uno de carácter clínico y otro de carácter densitométrico.

Criterio clínico

El padecimiento de una fractura osteoporótica es la mejor prueba de la existencia de la enfermedad. Es, por tanto, lógico que su comprobación permita, sin más, el diagnóstico de la misma. Sin embargo, la aplicación de este criterio no está exenta de dificultad, ya que supone tener la certeza de que la fractura es, efectivamente, de naturaleza osteoporótica y no de otro origen, lo que no siempre es fácil⁵.

Para aceptar que una fractura es efectivamente osteoporótica, debe cumplir, al menos, dos requisitos. El primero es que debe ser desproporcionada al traumatismo que la ha producido (en el caso extremo, puede incluso haberse producido en ausencia de traumatismo). Es decir, debe ser una fractura del tipo de las denominadas “fracturas por fragilidad” (el arquetipo de traumatismo inadecuado es la caída al suelo desde la postura de bipedestación —o sedestación—, con los pies a la altura del suelo). El segundo requisito es que no debe identificarse otro factor que pueda justificar la fragilidad (metástasis, enfermedad de Paget, etc.). Ello hace que, en definitiva, el diagnóstico de una fractura osteoporótica sea un diagnóstico de exclusión.

Junto a estos dos requisitos, existen otros dos aspectos cuya consideración facilita la valoración de una fractura como osteoporótica. El primero está constituido por la existencia de factores de riesgo propios de la osteoporosis (vejez, sexo femenino, tratamiento esteroideo...). El segundo consiste en el hecho de que la fractura se haya desarrollado en uno de los huesos que típicamente se fracturan en esta enfermedad. En realidad, la mayor parte de los huesos del esqueleto pueden sufrir una fractura osteoporótica, pero las localizaciones más típicas son las de la cadera, el cuerpo vertebral y la muñeca. No se consideran fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras que se sitúan

por encima de T4, las producidas en cualquier vértebra en lugares distintos del cuerpo vertebral, las de los huesos de la cara, las de los huesos de las manos, las del codo y, según algunos autores, las del tobillo. Por otra parte, y en términos generales, ninguna fractura estrictamente diafisaria puede considerarse típicamente osteoporótica.

Merece recordar, respecto a las fracturas vertebrales, que aproximadamente dos tercios de las mismas evolucionan de forma asintomática, de manera que sólo se diagnostican casualmente, con motivo de un estudio radiológico realizado por otro motivo. Suele considerarse que puede aceptarse el diagnóstico de fractura vertebral cuando la altura de la vértebra ha disminuido en un 25%. La disminución anterior (vértebra en cuña) o media (vértebra en pez o en diábolo) se establecen con respecto a la posterior, que es la que se afecta con menos frecuencia. La disminución de la altura posterior suele ir acompañada de pérdida de altura anterior o media y, en este caso, el punto de referencia es la parte posterior de una vértebra vecina.

Criterio densitométrico

El criterio clínico que acabamos de comentar es por sí solo insuficiente. Dado que la fractura no es sino una complicación de la osteoporosis, esperar a que se desarrolle para diagnosticar la enfermedad impide identificar ésta cuando aún se está a tiempo de intentar prevenirla. El ideal, por tanto, es diagnosticar la osteoporosis antes de que se produzca la fractura.

Sin embargo, la osteoporosis, antes del desarrollo de las fracturas, es una enfermedad asintomática⁶, por lo que no puede diagnosticarse en base a datos clínicos. La única posibilidad de detectarla antes de que aparezca la complicación estriba en identificar la

alteración ósea que la caracteriza. Ya hemos comentado que ésta tiene un componente cuantitativo y otro cualitativo, de los cuales, actualmente, sólo estamos en condiciones de identificar el primero mediante los estudios densitométricos⁷.

Los valores de densidad ósea (DMO, de **d**ensidad **m**ineral **ó**sea) de la población presentan una distribución continua, que permite dibujar una campana de Gauss. No se observa una distribución bimodal (dos campanas), como ocurriría si los valores densitométricos de las personas con fracturas vertebrales y las personas sin ellas fueran claramente distintos. Es más, la media de los valores densitométricos de aquéllas sólo es 0,5-1,0 DE inferior a la media de éstas, de manera que hay un gran solapamiento de valores, lo que justifica la distribución unimodal a que antes hacíamos referencia.

Este carácter unimodal de los valores densitométricos de la población, y la superposición de los correspondientes a las personas fracturadas y las no fracturadas, indican que no existe una cifra concreta que permita separar de forma natural dos poblaciones distintas. Por ello, como ocurre con tantos otros parámetros de distribución continua utilizados para definir enfermedades (tensión arterial, glucemia, etc.), se decidió acordar un valor de DMO respecto al cual se consideraría enfermas (osteoporóticas) a las personas que se encontraran por debajo y no osteoporóticas a las que se encontraran por encima. Como ya se ha comentado, la OMS decidió establecer este valor de DMO en $-2,5$ DE respecto a la media juvenil. La idea del grupo de expertos que estableció dicho valor fue la de que definiera una prevalencia de la enfermedad en las mujeres posmenopáusicas que guardara relación con su riesgo de fractura (en concreto, se pretendía que con dicho criterio fuera diagnosticado de osteoporosis aproximadamente el 30% de las mujeres posmenopáusicas).

El establecimiento de un punto de corte concreto como el que acabamos de señalar, para una variable que es continua, tiene el inconveniente de no proporcionar la idea de continuidad respecto a la relación DMO/riesgo de fractura que corresponde a la realidad. La realidad es que el riesgo de fractura aumenta proporcionalmente a la disminución de la DMO, pero no que por encima del punto de corte no exista ningún riesgo y que por debajo de él, el riesgo sea absoluto. Para evitar que el médico tenga una falsa sensación de seguridad en los valores inmediatamente superiores al de corte, la OMS estableció el concepto de *osteopenia*, con el que designa la situación en que la DMO se encuentra entre $-1,0$ y $-2,5$ DE por debajo de la media juvenil. Con ello, el concepto de *normalidad* queda restringido a la situación en que la DMO está por encima de $-1,0$ DE, por debajo de dicha media juvenil. Finalmente, el comité de expertos mencionado consideró que, dentro de la osteoporosis, debían distinguirse las situaciones en que el paciente no presenta fracturas de aquellas en que sí lo hace, asignando a esta última la categoría diagnóstica de *osteoporosis establecida*. La OMS, por tanto, estableció cuatro categorías: normalidad, osteopenia, osteoporosis y osteoporosis establecida. En nuestra opinión, aun cuando la definición de la “osteopenia” como situación que podría calificarse de “preosteoporosis” puede estar científicamente justificada, ha creado cierta confusión en el médico práctico, que al considerarla “situación no normal”, la identifica con “enfermedad”, lo que con frecuencia le lleva a instaurar tratamientos que no son procedentes.

Por otra parte, el criterio densitométrico de osteoporosis formulado por la OMS presenta una serie de limitaciones que es preciso conocer.

1. En primer lugar, se estableció en base a datos de mujeres blancas posmenopáusicas, por lo que sólo es válido para ellas y no

para varones, mujeres blancas premenopáusicas o mujeres de otras razas.

Merece la pena que nos detengamos un momento en el caso de los varones. Se ha discutido si sus valores de normalidad deberían referirse a los de la mujer (es decir, la media juvenil femenina) o a la media juvenil de su propio sexo. En este momento, la idea más difundida es la segunda, de manera que si, finalmente, se impone, la definición de osteoporosis debería ser la de “aquella situación en que la DMO está por debajo de $-2,5$ DE respecto a la media juvenil del mismo sexo”. Cabe aquí recordar que la DE respecto a la media juvenil del mismo sexo se conoce también como “índice T”, por lo que la definición anterior podría escribirse como “aquella situación en que la DMO está por debajo de $-2,5 T$ ”.

2. En segundo lugar, el criterio de $-2,5 T$ no puede utilizarse con los equipos de medición de DMO periféricos (muñeca, calcáneo, falange) ni con los equipos de ultrasonidos, que también valoran localizaciones periféricas. La razón es que el criterio de la OMS está establecido, como veremos después, para determinaciones del esqueleto axial, lo que supone una diferencia trascendental, ya que la evolución de la masa ósea a lo largo de la vida es diferente en las distintas partes del esqueleto, de forma que el porcentaje de mujeres que queda por debajo de $-2,5 T$ es diferente para cada una de ellas. Por lo que se refiere a los ultrasonidos, debe tenerse en cuenta, además, que si bien miden características óseas relacionadas con la DMO, incluyen en su valoración aspectos ajenos a ella no bien conocidos (probablemente estructurales).

3. Los distintos equipos han utilizado diferentes poblaciones de referencia, de manera que su media juvenil y la DE de la misma varía de unos casos a otros, por lo que una determinada persona

puede, por ejemplo, ser considerada osteoporótica por un equipo, pero no por otro diferente.

4. La osteoporosis no es la única enfermedad que determina valores bajos de DMO. La osteomalacia lo hace también, por lo que el criterio de la OMS sólo es aplicable tras descartar esta enfermedad.

Hoy se considera como patrón de referencia para el diagnóstico de osteoporosis la medición de la DMO mediante densitometría de rayos X de doble energía (DXA) realizada en cadera y con la población del estudio NHANES III como referencia. Se ha discutido si es preferible la determinación en cuello femoral o en cadera total. Al parecer, la segunda proporciona una información más amplia y la primera más específica, en el sentido de que la de cadera total predice mejor las fracturas, en general, y la de cuello las fracturas localizadas en él. También puede efectuarse el diagnóstico midiendo la DMO en la región trocantérea, pero no en el triángulo de Ward. En cuanto a si es preferible realizar el estudio en la pierna de un lado o en la de otro (teniendo en cuenta, por ejemplo, si el sujeto es diestro o zurdo), la idea es que puede realizarse indistintamente en cualquiera de ellas. No se considera, sin embargo, que tenga ningún sentido efectuar la medición en ambas.

Respecto a la columna lumbar, también se la acepta para la realización del diagnóstico, aunque no se la considere patrón de referencia, en razón de dos hechos: en primer lugar, porque respecto a ella no se dispone de datos en el estudio NHANES III; y en segundo lugar, porque los cambios artrósicos producidos en ella con la edad artefactan los resultados. La columna, en cambio, es el mejor lugar para realizar los controles evolutivos.

En conclusión, puede efectuarse el diagnóstico de osteoporosis siempre que se detecte un valor de DMO inferior a $-2,5T$ en cualquiera de las siguientes localizaciones: cuello femoral, cadera total,

región trocantérea y columna lumbar. Los tres primeros valores son proporcionados por el aparato con una única medición (con el paso del haz de rayos X por la región proximal del fémur) pero, para obtener el cuarto, el enfermo debe reposicionarse y debe hacerse pasar de nuevo el haz de rayos X, esta vez por la región de la columna lumbar, lo que supone un mayor consumo de tiempo. Esta razón hace que algunos profesionales prefieran limitar el estudio a la cadera. El hecho tiene importancia porque, dado que las poblaciones que quedan por debajo de $-2,5 T$ en cada una de estas localizaciones son ligeramente distintas, la probabilidad de efectuar el diagnóstico de osteoporosis es tanto mayor cuanto mayor sea el número de localizaciones estudiadas. Aunque no existen posturas oficiales al respecto, creemos que la actitud estándar es determinar la DMO en columna y en cadera, con lo que las posibilidades diagnósticas son máximas.

Situaciones de discordancia entre los criterios clínico y densitométrico

Es frecuente que los criterios clínico y densitométrico no coincidan en una misma persona. Ello no debe ser obstáculo para el diagnóstico de la enfermedad, ya que éste no requiere la presencia de ambos criterios sino de cualquiera de ellos. La situación es particularmente sencilla de aceptar en el caso en que se constata una DMO inferior a $-2,5 T$ en ausencia de fractura. El propio planteamiento de la OMS da a entender, al señalar la existencia de una “osteoporosis establecida” (o con fractura) que tal situación debe conducir, sin más, al diagnóstico de osteoporosis sin fractura. La situación contraria, es decir, la presencia de fractura de perfil clínico osteoporótico (falta de traumatismo o de otro tipo de lesión que la justifique) con DMO superior a $-2,5 T$ puede resultar más complicada. De hecho, no está definitivamente resuelta, dado que siempre cabe la duda de haber valorado mal la intensidad del trau-

matismo que produce la fractura. Hay acuerdo en que una fractura vertebral (sobre todo, si ha sido espontánea) debe aceptarse como osteoporótica hasta valores de DMO inferiores a -1 T. Por encima de este valor, habría que asegurarse bien de que, en realidad, no se trata de un aplastamiento traumático antiguo, ya olvidado. No obstante, son posibles aplastamientos vertebrales osteoporóticos con tales valores densitométricos. En cuanto a las fracturas periféricas, hay más diferencias de opinión. Algunos autores opinan que sólo deben calificarse de osteoporóticas si la DMO es $< -2,5$ T, mientras que otros creen que es suficiente que sea < -1 T. Sería difícil aceptar su naturaleza osteoporótica por encima de este valor. La razón es que las fracturas periféricas son siempre traumáticas y que, con frecuencia resulta, difícil cuantificar la intensidad del traumatismo. En nuestra opinión, en estas situaciones existen casos dudosos respecto a los cuales es difícil pronunciarse. En el contexto clínico (tipo de fractura, existencia de factores de riesgo, etc.), serán definitivos en la toma de decisión final.

OTRAS CONSIDERACIONES

Si bien lo comentado hasta ahora es suficiente para conocer los criterios diagnósticos de osteoporosis (presencia de una fractura catalogada de osteoporótica o identificación de una DMO inferior a $-2,5$ T en los lugares referidos), puede tener interés que nos detengamos, si bien sea brevemente, en otros aspectos relacionados con dicho diagnóstico.

Técnicas de potencial utilidad diagnóstica distintas de la DXA

Ya hemos indicado que la técnica recomendada para el diagnóstico de osteoporosis es la DXA. Con frecuencia, sin embargo, se

suscitan comentarios respecto a la idoneidad de otras técnicas, por lo que nos referiremos sucintamente a ellas.

1. Radiología simple

La disminución de masa ósea determina una mayor radiotransparencia, que con frecuencia se ha pretendido utilizar como procedimiento diagnóstico. Aunque, teóricamente, podría ser así, existen razones que desestiman tal posibilidad. Son, fundamentalmente, de dos tipos: primero, la sensibilidad de la técnica es muy baja, por lo que es muy grande el porcentaje de falsos negativos (la razón es que se necesitan disminuciones de la densidad ósea del orden del 30% para poder ser apreciadas radiológicamente); segundo —y más importante—, las técnicas de obtención de la placa (tiempo de exposición, revelado...) dan lugar a variaciones en el grado de aparente radiotransparencia que conduce tanto a falsos positivos como a falsos negativos (placas “quemadas” y placas “blandas”, respectivamente). La consecuencia de la escasa cuantía de los valores de sensibilidad y especificidad que supone lo anterior determina que los valores predictivos sean insuficientes para su utilización clínica.

2. Absorciometría periférica (SPA, de *single photon absorptiometry*)

La absorciometría periférica (muñeca, calcáneo) se realiza habitualmente con técnicas de un único (*single*) haz fotónico o de rayos X (la utilización de un haz de un único nivel de energía limita la utilidad de la técnica a huesos rodeados de partes blandas de escaso grosor). Proporciona, como se ha señalado antes, resultados diferentes a los de la central (DXA) o procedimiento estándar, por lo que, a pesar de las ventajas que supone su menor coste y el hecho de ser efectuada por aparatos portátiles, no es recomendable, al menos en tanto se intenta establecer homologaciones satisfactorias con ésta.

3. DXA lateral

Una de las limitaciones de la DXA, o procedimiento estándar, deriva del hecho de que, en el caso de la columna, el valor de densidad que proporciona corresponde al conjunto del cuerpo vertebral y las apófisis espinosas, dado que la proyección anteroposterior del haz obliga a éste a atravesar ambas estructuras. Puesto que las segundas no guardan relación con la resistencia de la vértebra a la fractura, este hecho no deja de suponer una falta de especificidad. A fin de corregir esta limitación, se diseñó una técnica de proyección lateral que permitía valorar aisladamente la densidad del cuerpo vertebral. Sin embargo, la DXA lateral tiene mayores errores de precisión que la anteroposterior, por lo que no ha llegado a desplazarla.

4 Tomografía computadorizada cuantitativa (QCT)

La QCT constituye otra técnica para valorar la densidad de la columna vertebral. De forma similar a la DXA lateral, evita las apófisis espinosas pero, además, por su carácter tomográfico, puede incluso, evitar la cortical de los cuerpos vertebrales, valorando exclusivamente la densidad del núcleo trabecular de los mismos. Pese a estas aparentes ventajas, apenas se utiliza, dado su alto coste, su baja reproducibilidad y la gran radiación que supone.

5. Ultrasonografía

La transmisión del sonido a través del hueso guarda relación con la densidad ósea. Se considera que lo hace, además, con aspectos cualitativos, también implicados en la resistencia esquelética. Por ello, por su bajo costo, por el carácter portátil de los aparatos con que se valora y por la ausencia de exposición a radioactividad que supone, debería constituir una técnica recomendable. Sin embargo, como ya se señaló más arriba, en la práctica, los resul-

tados que ofrece no son superponibles a los de la técnica estándar (DXA), por lo que, de momento, sólo está justificado su uso en investigación.

6. Marcadores de remodelación

Los marcadores de remodelación son sustancias que se liberan del hueso durante su formación o su destrucción. Aunque algunos estudios demuestran la existencia de relación entre sus concentraciones y la densidad ósea, en realidad, son un exponente bastante burdo de ésta, por lo que en ningún caso se les puede considerar sustitutos de la misma. Dado que, hoy por hoy, el diagnóstico de la osteoporosis se basa en la identificación de una densidad ósea baja (además de en la presencia de fracturas por fragilidad sin otra justificación), los marcadores no pueden utilizarse con esta finalidad.

Diferencia entre el diagnóstico de osteoporosis y la predicción de fracturas⁸. Relación entre diagnóstico y cribado (screening)

El diagnóstico densitométrico de osteoporosis no consiste, en definitiva, sino en clasificar a los miembros de una población dicotómicamente en personas con osteoporosis y personas sin ella. Por definición, tal clasificación distingue personas con mayor y menor riesgo de padecer fractura (se calcula que aquellas con $DMO < -2,5 T$ tienen un riesgo aproximadamente cuatro veces superior al de aquellas cuya DMO es $> -2,5 T$). Pero, naturalmente, ello no significa que todas las mujeres con $DMO < -2,5 T$ se fracturen y que todas las mujeres con $DMO > -2,5 T$ dejen de hacerlo. En realidad, a diferencia de lo que ocurre con el diagnóstico, y como ya se ha señalado, la relación entre la DMO y el riesgo de fractura no es dicotómica (presencia de fractura por deba-

jo de un valor, ausencia por encima de él) sino continua, de forma que a menor masa ósea, mayor riesgo de fractura, pero sin que pueda asegurarse que una persona con masa ósea alta no vaya fracturarse, ni que una con masa ósea baja haya de hacerlo. El valor concreto de dicha relación es tal que el riesgo aumenta en 2-2,5 veces por cada DE que disminuye la DMO. Por tanto, una cosa es clasificar a las personas en osteoporóticas y no osteoporóticas y otra definir su riesgo de fractura. Desde el punto de vista terapéutico, interesaría más lo segundo que lo primero, pero dado que en la actualidad no estamos aún en condiciones de definir con precisión el riesgo de fractura de una persona concreta (en el que intervienen más factores que la masa ósea), todavía basamos la actitud terapéutica en la realización del diagnóstico.

Interesa aclarar que, aunque la DMO se supone que es, junto a la edad, la variable de mayor utilidad en la predicción de fracturas, en realidad, su capacidad para ello es relativamente baja, con valores de sensibilidad y especificidad que determinan *likelihood ratios* para resultados positivos en torno a 1,5-2. Por el contrario, el criterio diagnóstico establecido por la OMS tiene, por definición, una sensibilidad y una especificidad del 100% (todas las personas que están por debajo del punto de corte tienen la enfermedad y ninguna de las que está por encima la tiene), pero ello es de poco interés, puesto que se trata de un criterio que no responde a un hecho natural sino a un acuerdo y, en definitiva, a un artificio (ello, sin embargo, no debe sorprender ni hacernos desestimar la utilidad de la densitometría en el diagnóstico de la osteoporosis: otro tanto ocurre con las mediciones del colesterol sérico y de la tensión arterial respecto a los diagnósticos de hipercolesterolemia o hipertensión arterial y su capacidad para predecir el infarto de miocardio o un accidente vascular cerebral, respectivamente; tienen una capacidad de predicción del mismo orden –por tanto, relativamente baja–, pero constituyen las herramientas diagnósticas que se utilizan en dichas enfermedades).

Cuándo debe efectuarse un estudio densitométrico⁹

Aunque pueda sorprender, éste es un punto respecto al cual no hay aún acuerdo. La contestación más simple sería la de que un estudio densitométrico debe efectuarse cuando pensemos que la persona puede beneficiarse de la instauración de un tratamiento antiosteoporótico y que dicha instauración depende del valor densitométrico observado. Sin embargo, la traducción de este principio en una actitud práctica concreta no es sencilla. Baste decir que existen dos posturas enfrentadas. La americana (EE.UU., Canadá) plantea hacer densitometría a todas las mujeres de más de 65 años y a aquellas de más de 50 con algún factor de riesgo de osteoporosis significativo. La europea defiende hacerla a las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo adecuados, pero no a todas las mujeres de más de 65 años. Por otra parte, sabemos que algunos profesionales defienden incluso hacerla a todas las mujeres posmenopáusicas, indiscriminadamente. Esta última postura es rechazable por una razón puramente científica (independiente, por tanto, de aspectos económicos): la de que la densitometría es, respecto a la fractura, una técnica de rentabilidad bastante baja, en razón de las cifras de *likelihood ratio* que hemos señalado antes, por lo que para mejorarla es preciso aplicarla a poblaciones seleccionadas por presentar un mayor riesgo (es decir, una mayor probabilidad pre-test), de manera que el valor predictivo resultante sea aceptable. Y, desde luego, el riesgo de fractura en una mujer de 50-55 años es bastante bajo. De ahí los planteamientos americano y europeo antes referidos: en ellos se aconseja restringir la densitometría a mujeres con factores de alto riesgo (la edad es uno de ellos; de ahí la postura americana).

La discrepancia entre los autores americanos y los europeos sí tiene en gran parte una base económica. En cuanto tal, no existe

una solución estrictamente científica a la misma y, en gran parte, depende de planteamientos de política económica sanitaria. Cabe hacer tres comentarios al respecto: 1º, sin duda, si el tratamiento de la osteoporosis fuera menos costoso (como el de la aspirina respecto a las enfermedades vasculares) y la técnica diagnóstica más simple y barata (como la medición de la tensión arterial), dejaría de tener sentido la discusión, adoptándose la postura más agresiva; 2º, de acuerdo con datos del estudio ECOSAP¹⁰, tienen factores de riesgo que justifican la realización de una densitometría en torno al 45% de las mujeres españolas de más de 65 años, de donde se deduce que la adopción de la postura europea supone un ahorro en la realización de estudios densitométricos de aproximadamente el 55%; algunos autores plantean realizar, previamente a la densitometría, un estudio ultrasonográfico, dado el menor coste del mismo, lo que podría suponer una reducción de aproximadamente un 30% de densitometrías.

Bibliografía

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. Marcus R, Majumder S. The nature of osteoporosis. En: R. Marcus, D Feldman, J Kelsey (eds). *Osteoporosis*, vol 1, 2ª ed. Academic Press. San Diego, EEUU. pp. 3-17.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO. Technical report series. Ginebra. Suiza 1994.
5. Wasnich R. What is an osteoporotic fracture? En: Rosen CJ (ed). *Osteoporosis: Diagnosis and Therapeutics Principles*. Humana Press Inc., Totowa NJ. 1996; 79-88.
6. González Macías J. Osteoporosis. En: C Rozman (ed). *Medicina Interna Farreras-Rozman*. Harcourt. Madrid (en prensa).

7. Jergas M, Genant HK. Contributions of bone mass measurements by densitometry in the definition and diagnosis of osteoporosis. En: Meunier PJ (ed). Osteoporosis: Diagnosis and management. Martin Dunitz. Londres. Reino Unido 1998; 37-57.
8. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
9. Kanis JA. Assessment of fracture risk. Who should be screened? En Favus (ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5ª ed. American Society for Bone and Mineral Research. Washington 2003; 316-23.
10. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una población de 5.195 mujeres posmenopáusicas atendidas en Centros de Atención Primaria. *Med Clin (Barcelona)* (en prensa).

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de las osteoporosis

MANUEL SOSA HENRÍQUEZ Y DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

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

OBJETIVO, MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El objetivo principal en el tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas, ya sea la primera como las siguientes¹. Por otra parte, debe tratar de mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor cuando aparezca y corrigiendo las circunstancias intercurrentes que puedan detectarse con influencia sobre el hueso.

Aumentar la densidad mineral ósea no debe ser el objetivo del tratamiento, ya que no existe relación entre dicho aumento y la reducción del riesgo de fractura², como ha podido comprobarse en prácticamente todos los estudios realizados hasta el momento siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia, tanto con fármacos antirresortivos como con osteoformadores. En todo caso, si se decide utilizar la densidad mineral ósea (DMO) como un marcador de respuesta al tratamiento, su incremento habría que considerarlo como un efecto deseable aunque no estrictamente necesario.

Lo mismo ocurre con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Su utilidad se reduce hoy en día a los estudios de investigación, siendo poco prácticos para su uso en la clínica diaria³: por una parte, por su enorme variabilidad biológica, que alcanza al 30% en algunos casos; por la escasa correlación entre ellos, cuando, en teoría, deberían medir lo mismo; por su escasa disponibilidad (se determinan sólo en laboratorios especializados en metabolismo óseo); y, por último, por su elevado precio.

ANALGESIA

La osteoporosis es en sí misma indolora⁴. En ausencia de fracturas, el diagnóstico de osteoporosis es meramente un valor numérico, obtenido al estimarse la DMO por cualquiera de los métodos disponibles, siendo el patrón oro la densitometría radiológica dual (DEXA)⁵. El encontrarse por encima o por debajo de un determinado valor numérico no tiene por qué producir dolor. Es un error atribuir a la osteoporosis algias difusas y, a veces, poco precisas.

Durante la fase aguda puede existir dolor e impotencia funcional en, prácticamente, todas las fracturas, con la excepción de las vertebrales, que en ocasiones son asintomáticas. El dolor debe tratarse de acuerdo con su severidad. En los casos más leves puede utilizarse paracetamol vía oral, a dosis de 1 g cada 6-8 horas, pudiendo combinarse con un relajante muscular, especialmente en las fracturas vertebrales dolorosas, pues en ellas a menudo existe una contractura antiálgica asociada. Si el dolor es más intenso, puede recurrirse a analgésicos más potentes, como los opioides: tramadol –Adolonta®– e incluso fentanilo transdérmico –Durogesic®–. A la hora de utilizar analgésicos, debe tenerse en cuenta los posibles efectos secundarios, más frecuentes cuanto más potentes sean aquéllos. Debe mantenerse este tratamiento

mientras exista dolor, habitualmente, un máximo de 15 días, y puede combinarse con otras medidas para aliviar el dolor, como las rehabilitadoras, que se comentarán a continuación.

No es necesaria la utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINE), puesto que en la fractura no existe inflamación. Los AINE suelen tener más efectos secundarios, especialmente gástricos, y su utilización se realiza aprovechando el efecto analgésico que poseen. Los esteroideos están contraindicados en el tratamiento del dolor de la osteoporosis.

CORRECCIÓN DE CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS Y ESTILOS DE VIDA

En muchas ocasiones, la osteoporosis se produce como complicación de otra enfermedad. Son las denominadas osteoporosis secundarias y, en el caso de los varones, pueden llegar a constituir hasta el 50% de su etiología⁶. El tratamiento de estas enfermedades es prioritario para tratar de controlar e, incluso, mejorar la osteoporosis coexistente.

Así, por ejemplo, en los varones, el alcoholismo constituye una causa muy frecuente de osteoporosis. Su tratamiento es fundamental, y en algunas ocasiones se ha observado una notable mejora en la DMO sólo con la supresión de alcohol: el paciente alcohólico con osteoporosis debe dejar de beber absolutamente para tratarla, mientras que no es necesario que los restantes pacientes de osteoporosis se hagan abstemios, si bien deben moderar el consumo de alcohol. Lo mismo ocurre con el tabaco, el cual acelera la pérdida de hueso⁷. En un estudio efectuado en gemelos se comprobó que el consumo de un paquete de cigarrillos al día se

asociaba a una reducción de un 5-10% en la densidad mineral ósea⁸. Asimismo, el tabaco ejerce un efecto negativo sobre el tratamiento estrogénico, acelerando su catabolismo y disminuyendo la concentración de estrógenos. Por todo ello, y dado el nocivo efecto del tabaco, no sólo sobre la salud, en general, sino en el hueso, en particular, recomendamos con énfasis a todos los pacientes con osteoporosis que dejen de fumar, si lo hacen.

REHABILITACIÓN

Varias técnicas de rehabilitación y agentes físicos pueden proporcionar importantes beneficios al paciente osteoporótico, pero muy especialmente el ejercicio. Éste tiene un efecto osteogénico, tanto mayor cuanto más joven es el ejercitante. En consecuencia, tiene una acción preventiva, no sólo por proporcionar un mayor pico de masa ósea en la juventud sino también por evitar las pérdidas de masa mineral en edades sucesivas. Numerosos ensayos clínicos y revisiones correlacionan directa y positivamente el efecto del ejercicio con la masa ósea en todas las edades. De hecho, los deportistas tienen un esqueleto más fuerte, salvo las atletas de élite que sufran una amenorrea mantenida, que se decalcifican. El ejercicio se ha mostrado eficaz en la reducción de caídas y de fracturas. Están indicados especialmente los ejercicios de extensión para prevenir la cifosis derivada de fracturas vertebrales. En consecuencia, la recomendación de mantener una actividad física constante, adecuada a las posibilidades de cada osteoporótico, debe formar parte inexcusable de su tratamiento⁹.

En el paciente ya afecto de fracturas vertebrales puede estar indicado el corsé (ortesis), el cual puede emplearse tanto en la fase aguda, después del dolor producido por una fractura vertebral, como posteriormente, como complemento de la terapia farmacológica, para evitar la deformación de la columna.

PREVENCIÓN DE LAS CAÍDAS

La práctica totalidad de las fracturas de cadera, Colles y húmero se producen como consecuencia de caídas, y también una gran parte de las vertebrales. Por ello, la prevención de las caídas y la corrección de las circunstancias que pueden facilitar las mismas constituye un aspecto muy importante del tratamiento de la osteoporosis¹⁰, a menudo infravalorado.

Dado que existe un enorme número de medidas potencialmente aplicables a los pacientes afectados de osteoporosis para prevenir las caídas, deben individualizarse las mismas en función de las características de cada uno de ellos. Una relación no exhaustiva de ellas se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Medidas aplicables para reducir el riesgo de caídas.

Trastornos visuales:

- Adecuada corrección de las alteraciones de la agudeza visual.
- Corrección quirúrgica de las cataratas cuando esté indicado.

Trastornos neurológicos:

- Mareos. Vértigos. Estudio y tratamiento de los mismos.
- Incapacidades neurológicas: Déficits por patología cerebrovascular.
- Corrección de las mismas.

Medicación:

- Hipnóticos.
- Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: ansiolíticos, antidepresivos, anticomiciales, etc.
- Fármacos con riesgo de hipotensión postural: diuréticos, antihipertensivos.

Estudio del entorno:

- Iluminación adecuada en el domicilio.
 - Adaptación del cuarto de baño.
 - Evitar objetos "suelos": juguetes de niños, alfombras, cables....
-

También deben tenerse en cuenta los protectores de cadera, que constituyen una opción efectiva en la prevención de la fractura de cadera. Se ha demostrado que estos protectores previenen las fracturas de cadera hasta en un 50%, al disminuir la energía del impacto recibida por el fémur¹¹. Se deben considerar como complementarias al resto de medidas (recomendaciones generales para evitar las caídas, calcio y vitamina D, otros fármacos).

INGESTIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D

Las mujeres posmenopáusicas y los ancianos deben ingerir de 500 a 1.000 mg/día de calcio en dosis divididas hasta que su ingestión diaria, incluyendo el calcio aportado por la dieta, alcance los 1.500 mg/día¹². Además de los efectos beneficiosos sobre el esqueleto, la suplementación con calcio puede afectar favorablemente a los lípidos séricos y existe alguna evidencia de que la ingestión de calcio se asocia inversamente al riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas¹³. Asimismo, es aconsejable que la ingestión de Vitamina D sea de 800 UI diarias.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Los fármacos antirresortivos han sido durante muchos años los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis hasta la reciente aparición de la parathormona (PTH). Existen diferentes grupos farmacológicos entre ellos, con diferentes mecanismos de acción, aunque todos tienen en común la reducción de la actividad del osteoclasto y, con ello, de la destrucción de hueso. Es frecuente un ligero incremento en la densidad mineral ósea, sobre todo, al principio del tratamiento.

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

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, con estrógenos solos o asociados a gestágenos, como un tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de hueso en la mujer posmenopáusica¹⁴. Sin embargo, aunque existen datos de eficacia sobre la densidad mineral ósea, los ensayos dirigidos a reducir el riesgo de fractura, y específicamente la fractura vertebral, son escasos y la mayoría de la información sobre este aspecto procede de estudios observacionales o de ensayos clínicos aleatorizados, con limitaciones metodológicas¹⁵.

La reciente publicación de varios artículos provenientes de los estudios HERS II y WHI^{16,17}, que cuestionan la seguridad del THS, ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción. Precisamente en el estudio WHI se observó que el THS producía 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 tratamiento¹⁷. Por ello, en la actualidad, no es aconsejable prolongar la THS hasta más de tres años después de la menopausia y su indicación fundamental sería el control del síndrome climatérico^{14,17}. Después de estos estudios, se ha observado una importante reducción en la prescripción del THS en los países occidentales¹⁸.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos constituyen un grupo de fármacos que inhiben selectivamente la actividad osteoclástica. Son, por tanto, potentes antirresortivos.

El primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue el *etidronato*, que es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses. Tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre la fractura no vertebral¹⁵.

El alendronato es un aminobifosfonato que tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y de fémur. La administración de una dosis única semanal tiene una eficacia análoga sobre la densidad mineral ósea. Deben seguirse estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente importantes. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas¹⁵.

El risedronato es un aminobifosfonato que también tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y de fémur. Estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva. También debe administrarse en ayunas¹⁵.

Existen otros bifosfonatos en fase de desarrollo. Se ha observado un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea de ibandronato, clodronato, pamidronato y zoledronato, pero no disponemos de datos sobre reducción de fracturas.

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

En la actualidad disponemos únicamente del raloxifeno aunque muchos otros se encuentran en fase de estudio. El raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales¹⁵.

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que inhibe reversiblemente la actividad del osteoclasto. En la actualidad 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^{14,15}. 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 con un seguimiento de 5 años. La calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico que es muy útil en el tratamiento del dolor agudo de la fractura vertebral. Una gran ventaja de la calcitonina de salmón es su perfil de seguridad: es un fármaco con escasos efectos secundarios. En pacientes con imposibilidad de recibir otros tratamientos antirresortivos y en ancianos que reciben polifarmacia sería el tratamiento de elección.

Fármacos osteoformadores

El único fármaco osteoformador disponible en este momento es la parathormona (PTH). Su administración intermitente produce, sobre todo, estimulación de la formación ósea. Varios estudios aleatorizados han comprobado que, a dosis de 20 ó 40 µg/día en administración subcutánea durante 18 meses, produce un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y, posiblemente, también en el de fracturas no vertebrales^{20,21}. Comparada con el alendronato, la PTH produjo un mayor incremento en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y un menor riesgo de las fracturas no vertebrales²². La PTH (teriparatide) ha sido aprobada tanto por la FDA como por las autoridades sanitarias europeas para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis establecida con fracturas,

tanto en hombres como en mujeres. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes ya fracturados debido, por una parte, a la necesidad de inyección diaria y, por otra, a su elevado coste.

OTROS

Flúor

El flúor en forma de fluoruro sódico (FINa) ha sido ampliamente utilizado en el pasado como fármaco osteoformador, pues es uno de los pocos fármacos que estimula la formación de hueso. Fue utilizado ampliamente en la década de los 70-80, hasta la publicación del artículo ya clásico de Riggs et al. en el *New England Journal of Medicine*²³, en el que se demostraba que, pese al incremento observado en la densidad mineral ósea, aumentaba la prevalencia de fracturas, especialmente las de cadera.

Posteriormente se han publicado otros estudios utilizando dosis más bajas de FINa y otras preparaciones, como el monofluorofosfato sódico en liberación retardada²⁴. Algunos de estos trabajos mostraron una reducción en la aparición de nuevas fracturas vertebrales, sugiriendo sus autores que las dosis utilizadas anteriormente eran muy elevadas; pero aun con dosis bajas, nuevos estudios no mostraron disminución en la reducción de las fracturas vertebrales.

Por todo lo anterior, el FINa podría considerarse un fármaco eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, pero la única preparación que reduce el riesgo de fracturas es la liberación retardada de monofluoruro sódico, formulación que no ha sido aprobada en España para su utilización en la osteoporosis y que, además, no está comercializada. Como comentario adicional, en EE.UU., la

FDA tampoco ha aprobado su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. Por tanto, es un fármaco que no se recomienda para ello, no sólo por las discrepancias observadas en los estudios publicados sobre su eficacia sino porque tiene una ventana terapéutica muy estrecha y dosis ligeramente elevadas pueden ser tóxicas. El único dato que tenía a su favor, el de ser el único fármaco anabolizante y estimulador de la formación ósea, ya no es válido, dada la recientemente comercialización de la PTH, a la que nos hemos referido en otro apartado.

Estatinas

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) son utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Algunos estudios observacionales han sugerido la posibilidad de que estos fármacos incrementen la formación ósea y, asimismo, inhiban la resorción, reduciendo el riesgo de fracturas osteoporóticas²⁵, lo que condicionó el desarrollo de una nueva línea de investigación en los últimos años. Sin embargo, la reciente publicación de los resultados del WHI (Women's Health Initiative) han truncado esta posibilidad, pues tras analizar a unas 93.000 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años (de las cuales 7.846 utilizaban estatinas), se comprobó que no existían diferencias estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea y en la prevalencia de fracturas entre las que tomaban y no estatinas, después de un seguimiento de 4 años, incluso después de ajustar por edad, raza e índice de masa corporal²⁶.

Factores de crecimiento

La hormona de crecimiento y el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I) se han empleado en algunos estudios experi-

mentales¹⁵. No parece que tengan futuro en el tratamiento de la osteoporosis por varias razones: la necesidad de administración parenteral, los resultados, a menudo, divergentes y la dificultad para obtener la hormona de crecimiento, cuya utilización está limitada en nuestro país a los déficits de crecimiento por falta de esta hormona.

Tiazidas

Las tiazidas tienen un efecto beneficioso sobre el hueso, ya que por su efecto hipocalciúrico producen un balance óseo positivo²⁷. Por tanto, en las personas con riesgo o diagnóstico de osteoporosis que, además, sean hipertensas, debe considerarse la adición de uno de estos fármacos al esquema terapéutico, si está indicado.

FÁRMACOS EN DESARROLLO Y DE POSIBLE PRÓXIMA UTILIZACIÓN EN LA OSTEOPOROSIS

El *ibandronato* y el *zoledronato* ya han sido comentados anteriormente en el apartado de bifosfonatos.

El *ranelato de estroncio* es un nuevo fármaco cuya utilidad en el tratamiento de la osteoporosis se está investigando. Actúa por un mecanismo aún desconocido, incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Varios estudios han demostrado que produce un incremento en la densidad mineral ósea, y se están desarrollando en este momento al menos tres estudios con el objetivo de analizar la posible reducción de nuevas fracturas con la utilización de estroncio: los estudios FIRST, SOTI y TROPOS.

Los resultados preliminares a los 3 años han mostrado una reducción de riesgo de nuevas fracturas vertebrales de un 41%. Además, se observó un aumento de DMO de un 12,7% en 3 años utilizando dosis de ranelato de estroncio de 2 g/día^{28,29}.

UN PROTOTIPO DE ESQUEMA TERAPÉUTICO PARA LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis debe individualizarse en cada caso. Debe tenerse en cuenta que el objetivo principal del mismo es la prevención de la fractura, ya sea la primera como las siguientes, y que el resto de los objetivos, aumentar la densidad mineral ósea o frenar la resorción ósea, son claramente secundarios.

Hay una serie de medidas que podríamos considerar como válidas para casi todos los pacientes, pero adaptándolas a sus propias necesidades: así, debe tratarse la causa secundaria de osteoporosis cuando ésta existe, eliminar los estilos de vida nocivos, como el tabaco o el abuso de alcohol, recomendar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D y elaborar un programa de prevención de las caídas.

A la hora de elegir un fármaco, debe tenerse en cuenta:

- a) ¿Cuál es la fractura más prevalente en ese paciente, de acuerdo con su edad y sus factores de riesgo (entre los que podemos incluir la densitomería, si se dispone de ella)?
- b) ¿Qué efectos beneficiosos/perjudiciales puede reportar esa medicación?
- c) ¿Cuál es su situación clínica: dolor, encamamiento, otras enfermedades?

El THS sólo debe utilizarse en mujeres en los años posteriores a la menopausia y durante un máximo de 3-4, sabiendo que lo empleamos para el control de la sintomatología climatérica^{14,15-17} y que existen fármacos más eficaces en la reducción de fracturas. El raloxifeno y la calcitonina son eficaces cuando el riesgo de fractura es fundamentalmente vertebral, no reduciendo el riesgo de fractura de cadera^{19,30}. El raloxifeno tiene la ventaja añadida de disminuir el riesgo de cáncer de mama³¹ y de mejorar el perfil lipídico, mientras que la calcitonina tiene el efecto beneficioso de la analgesia y la práctica ausencia de efectos secundarios, lo que la convierte en muy útil cuando la paciente tiene dolor por fracturas vertebrales o recibe muchos fármacos por otras enfermedades.

Los aminobifosfonatos 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 de risedronato y de alendronato es más cómoda que la diaria y parece mejorar la adhesión al tratamiento^{32,33}. El risedronato tiene algunas ventajas con respecto al alendronato: por una parte, es el único aminobifosfonato aprobado en España para la prevención de la osteoporosis y para el tratamiento de la inducida por esteroides³⁴; por otra, es el bifosfonato cuyos resultados en la reducción del riesgo de fractura se han observado con mayor rapidez, concretamente, a tan sólo 6 meses de tratamiento³⁵.

La PTH tiene su indicación, sobre todo, en pacientes con osteoporosis severa, con fracturas vertebrales ya establecidas. Su utilización debe reducirse a 18 meses. Por último, en determinados pacientes, como, por ejemplo, aquellos muy mayores y con escasa esperanza de vida, sería prudente administrar sólo calcio y vitamina D y prevenir las fracturas.

Tabla 2. Resumen del tratamiento no farmacológico de la osteoporosis. Medidas válidas para todos los pacientes.

Medidas nutricionales	Dieta equilibrada en cuanto a los principios inmediatos. Aporte suficiente de calcio y vitamina D.
Ejercicio físico	Evitar el sedentarismo y realizar ejercicio aeróbico que implique sobrecarga mecánica y contra resistencia de intensidad moderada, realizado con regularidad.
Hábitos tóxicos	Evitar, sobre todo, alcohol y tabaco.
Casos particulares	En pacientes con alto riesgo de caída, usar protectores de cadera.

Tabla 3. Resumen de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis: dosis, efecto sobre la densidad mineral ósea y reducción del riesgo de fractura.

Fármaco	Dosis	Aumento DMO	Fx vertebral	Fx cadera	Fx extra-vertebrales (no cadera)	Nombre del estudio
THS	Variable*	+	Sí	Sí (?)	No	Varios, WHI, HERS II
Etidronato	400 mg/día durante 15 días cada 3 meses	++	Sí	No	No	Varios
Alendronato	10 mg/día ó 70 mg/semana	+++	Sí	Sí	Sí	FIT, FOSIT
Risedronato	5 mg/día ó 35 mg/semana	+++	Sí	Sí	Sí	VERT, HIP
Raloxifeno	60 mg/día	++	Sí	No	Sí	MORE
Calcitonina	200 UI/día	+	Sí	No	No	PROOF
Parathormona	40 UI/día durante 18 meses	+++	Sí	No	Sí	FORTEO

Fx = fractura.

+ = Escaso: menos del 1%.

++ = Moderado: entre el 1-5%.

+++ = Importante: más del 5%.

En la **Tabla 2** mostramos un resumen de las medidas generales no farmacológicas a adoptar en todos los pacientes de osteoporosis y en la **Tabla 3**, un resumen del arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Body JJ. Management of primary osteoporosis. *Acta Clin Belg.* 2002; 57: 277-83.
2. Heaney R. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003; 33: 457-65.
3. Torres E, Mezquita P, de la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinología* 2003; 50: 237-43.
4. Sosa Henríquez M. Concepto, Clasificación, factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. En: Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Editores: A. Rapado Errazti y M. Díaz Curiel. Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid 1996; 4: 35-44.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
6. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Harkonen M, Valimaki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992; 93: 642-50.
7. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health* 1994; 114: 265-9.
8. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 87.
9. Peña Arébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2001; 10: 116-8.
10. Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 101-6.
11. 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.

12. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
13. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112: 343.
14. Blanch J, Jódar E, Sosa M. Osteoporosis. Guía de fácil manejo. Editores: J. Blanch, E. Jódar y M. Sosa. Editorial Salud de la Mujer. Laboratorios Novartis. Barcelona, 2003.
15. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 496-506.
16. 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.
17. Writing Group for the Women 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.
18. 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.
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. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9.
 24. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 4.
 25. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 32: 427-33.
 26. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 97-104.
 27. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476-82.
 28. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium Renalate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int* 2003; 14(Suppl 3): S56-65.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risendronate. *Osteoporos Int* 2003; 14: 437-41.

33. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
34. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 242-7.
35. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 542-9.

CAPÍTULO IX

Escalas para el diagnóstico de osteoporosis. Sociedades dedicadas a la osteoporosis. Guías clínicas y direcciones de utilidad en Internet

M^a JESÚS GÓMEZ DE TEJADA ROMERO^(*) Y ESTEBAN JÓDAR GIMENO^(**)

^(*)Unidad de Osteoporosis. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

^(**)Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Se ha sugerido que el diagnóstico, e incluso la indicación de tratamiento de la osteoporosis (OP), debería establecerse sobre una valoración global del riesgo más que sobre la medida aislada de la densidad mineral ósea (DMO). Aunque no existen pruebas de que esta aproximación sea más beneficiosa desde el punto de vista de coste-efectividad, en la valoración del perfil de riesgo del paciente con OP debe considerarse:

- El valor de DMO normalizado (*T-score*), recordando que, por cada desviación estándar (DE), el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente en un factor de 2.
- La determinación de marcadores de remodelado, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la DMO (riesgo relativo mayor de 2).
- La presencia de factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO y que, en condiciones ideales,

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 (modificado de referencia 1).

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 capa punto*)	1,7 (1,3-2,2)
Historia de hipertiroidismo	1,8 (1,2-2,6)
Uso de benzodiazepinas 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 (vs > 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).

deberían haber sido obtenidos en nuestro propio entorno (**Tabla 1**), y cuyo valor predictivo combinado puede superar al de la medida de DMO.

- Por último, debe de tenerse en cuenta el riesgo individual de fractura que depende, básicamente, de la edad y de la esperanza de vida (**Tabla 2**).

Tabla 2. Riesgo de fractura durante el resto de la vida (A) y en los próximos 5 años (B) en 9.516 mujeres caucásicas (adaptado de referencia 1).

A				
Edad / Tipo Frx	50	60	70	80
Cadera	14,3%	13,8%	13,6%	12,3%
Muñeca	14,4%	11,5%	7,6%	4,2%
Vertebral	15,0%	14,7%	13,5%	9,2%
Otras	31,2%	27,9%	22,2%	15,6%

B				
Edad / Tipo Frx	50	60	70	80
Cadera	0,2%	0,6%	1,6%	5,2%
Muñeca	1,6%	2,8%	2,8%	2,0%
Vertebral	0,6%	1,5%	2,9%	4,7%
Otras	6,9%	9,6%	10,9%	13,5%

FACTORES DE RIESGO Y ESCALAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

El poder predictivo del cribaje sistemático de la OP por densitometría es bajo (v. capítulos 4 y 7); por otra parte, la OP es asintomática hasta el desarrollo de fracturas, por lo que debe sospecharse la presencia de OP en mujeres que presenten alguno o varios de los factores de riesgo más predictivos. Aunque es aceptado que el factor aislado que ofrece más información pronóstica sobre el desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO¹, otros factores de riesgo pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de

fractura². Además, la valoración de los factores de riesgo de OP tiene implicaciones económicas puesto que, al menos en EE.UU., la Health Care Finance Administration (HCFA) considera que se debe reembolsar la determinación de la masa ósea y de los tratamientos para la OP sólo en presencia de factores de riesgo clínicos de OP³.

La probabilidad individual de sufrir una fractura se ve afectada por múltiples factores, incluido el tipo de fractura. Una gran cantidad de estudios han valorado los factores de riesgo para fractura de cadera entre los que se incluyen el sexo femenino, las razas caucásica y asiática, la edad avanzada, la presencia de baja DMO, la existencia de fracturas previas, los antecedentes de caídas, la delgadez, el consumo de tabaco, la historia familiar de fracturas de cadera, la ingesta de hipnóticos y sedantes y la alteración de la función visual, neuromuscular (caminar lento, debilidad del cuádriceps) o cognitiva⁴. También se han identificado factores de riesgo esqueléticos distintos de la DMO, como la mayor longitud del eje de la cadera, o relativos al tipo de caída (laterales). Los factores de riesgo para otras fracturas también incluyen la presencia de baja DMO, la mayor edad, las fracturas previas o la alteración neuromuscular.

Por otra parte, también han sido objeto de estudio los factores de riesgo de baja DMO o de pérdida acelerada de DMO. Entre éstos se incluyen⁴ el sexo femenino, la raza blanca, la edad, la menopausia y la menarquias prematuras, la amenorrea, la delgadez, los antecedentes familiares de OP, el tabaquismo, las fracturas previas, el uso de corticosteroides, la baja ingestión de calcio, la reducción de la función muscular y la cirugía gástrica. El consumo de alcohol y café se ha asociado inconsistentemente con baja masa ósea. Mientras que el uso de diuréticos tiazídicos o la actividad física regular se asocian a mayor DMO. Estos factores de riesgo para el desarrollo de baja masa ósea tienen un valor limitado en la estimación de los valores de un sujeto concreto.

La combinación de diferentes factores de riesgo sólo explica un 20-40% de la variabilidad de la masa ósea⁵, en cambio, los factores de riesgo de fractura sí pueden resultar útiles para la identificación de los sujetos con mayor riesgo⁶.

La National Osteoporosis Foundation ha seleccionado cinco factores de riesgo de fractura de cadera en mujer posmenopáusica caucásica, especialmente útiles en la clínica. En esta selección han pesado no sólo la importancia del factor de riesgo (esto es, su riesgo relativo) sino también su accesibilidad y su frecuencia en la población e incluye: la presencia de una baja DMO, la historia personal de fractura a partir de los 40 años, la historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, la delgadez (cuartil inferior de peso) y el consumo de tabaco¹. Todas estas condiciones resultaron ser determinantes del riesgo de fractura de cadera de gran importancia en el estudio SOF (**Tabla 1**)².

En los últimos años se han desarrollado instrumentos específicos para valorar el riesgo de osteopenia o de fractura con sensibilidad entre alta y moderada y baja especificidad. En el caso de la predicción de baja masa ósea (**Tabla 3**), los cuestionarios mejor validados incluyen el test ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) de 3 ítems⁷ y el test score (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) de 6 ítems⁸. El test ORAI utiliza la edad, el peso y el uso de terapia hormonal sustitutiva para valorar el riesgo de presencia de OP para la indicación de la medida de la masa ósea, presentando una sensibilidad del 94% y una especificidad del 41%. El test score tiene publicada una sensibilidad del 91% y una especificidad del 40%, aunque se ha detectado una menor especificidad en población de más edad.

En nuestro medio, diversos grupos han intentado diferentes estrategias para la identificación de las mujeres con mayor pro-

Tabla 3. Escalas para la detección de pacientes con alto riesgo de osteoporosis.

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/ Puntuación
NOF (National Osteoporosis Foundation)	≥ 1	Un punto por: edad >65, IMC < 22, Hª familiar, Hª personal, Tabaquismo
SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)	≥ 6	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1 ^{er} dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument)	≥ 9	Edad: ≥ 75 : +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO TES: +2
ABONE (Age, Body Size, No Estrogen)	≥ 2	Un punto por: edad >65, peso < 63,5 kg, NO TES o ACO
OST-T (Osteoporosis Self-assessment Tool)	Riesgo moderado (>-9) o alto (>20)	Edad (años) - peso (kg)
Díez y cols.	≥ 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 sustitutiva. TES: terapia estrogénica sustitutiva. ACO: anticonceptivos orales.

babilidad de sufrir OP. Díez y cols.⁹ han identificado cuatro factores de riesgo independientes para tener valores anómalos de DMO ($T\text{-score} < -1$): edad < 51 años, peso corporal < 70 kg; años de vida fértil < 32 y paridad mayor de 2 hijos. La presencia de dos de estos factores de riesgo tiene una sensibilidad del 62,7% con

una especificidad del 70% (valor predictivo positivo 79,9%, valor predictivo negativo 50,3%), lo que permitiría evitar un 35,5% de exploraciones densitométricas.

El análisis de los datos de los pacientes incluidos en el estudio FIT (Fracture Intervention Trial) ha permitido generar un modelo de predicción de la existencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas¹⁰. Incluye los antecedentes de fractura vertebral, de fractura no vertebral, edad, pérdida de altura y haber sido diagnosticado de OP, que combinados y tomando un punto de corte de 4 puntos identifica al 65,5% de las mujeres con fractura vertebral (sensibilidad) con una especificidad del 70,7%. De forma similar, el reanálisis de los datos del estudio SOF ha generado modelos de predicción de fractura osteoporótica tanto para pacientes con DMO conocida como para las que no dispongan de medida de masa ósea. Este modelo, el índice FRACTURE¹¹ incorpora como variables predictivas la edad, la DMO expresada en *T-score*, la existencia de fracturas a partir de los 50 años, el peso inferior o igual a 57 kg, el tabaquismo y la necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla. Este índice ha sido también validado en la población del estudio EPIDOS, donde también ha sido capaz de identificar a la población de mayor riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. No obstante, cada población tiene un perfil de riesgo diferente por lo que se recomienda que tanto los estudios de variables predictivas de baja masa ósea como los de fracturas osteoporóticas sean realizados, o al menos validados, para cada población en la que se pretenda aplicarlos.

Sociedades científicas y fundaciones para la osteoporosis

El interés y la importancia que tiene la enfermedad osteoporótica en la población, tanto general como médica, se ven reflejados

en el amplio número de sociedades y fundaciones científicas dedicadas a su investigación. Sociedades que no sólo se preocupan de incentivar el estudio de la enfermedad entre los investigadores sino también de llevar los conocimientos adquiridos a los profesionales que la tratan, de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos mediante guías prácticas, así como de informar a los pacientes y al resto de la población sobre los medios preventivos y paliativos de la osteoporosis.

En nuestro país existe una sociedad dedicada exclusivamente a la investigación de la enfermedad; es la *Sociedad Española para la Investigación del Metabolismo Mineral y Óseo* (SEIOMM). Está constituida por profesionales de muy distintas especialidades (internistas, reumatólogos, ginecólogos, endocrinos, nefrólogos, radiólogos, bioquímicos, biólogos, generalistas y médicos de familia, anatomopatólogos, rehabilitadores, traumatólogos, analistas clínicos, etc.), cuya actividad profesional concierne de alguna manera a la enfermedad, y cuya dedicación y vocación por el estudio del metabolismo óseo les une. Se creó hace 13 años y se encarga de avanzar en el conocimiento de la osteoporosis gracias a la labor investigadora de sus miembros. Paralela a ella, y en íntima relación, se encuentra la *Fundación Hispana para la Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Óseo* (FHOEMO), organización cuyo cometido es el de promover el conocimiento de la enfermedad en la población general, haciéndola partícipe de los avances adquiridos y proporcionando información acerca de su prevención y tratamiento, sin olvidar el apoyo psicosocial que genera para los pacientes.

Fuera de nuestro país, entre las sociedades y fundaciones nacionales más destacadas y prestigiosas de reconocimiento mundial están las estadounidenses (*American Society of Bone and Mineral Research* –ASBMR–, *National Osteoporosis Foundation* –NOF–; *Foundation for Osteoporosis Research and Education* –FORE–), la bri-

tánica (*National Osteoporosis Society –NOS–*) y la canadiense (*Osteoporosis Society of Canada –OSC–*).

Otras son sociedades internacionales, con ámbito en Europa (*European Calcified Tissues Society –ECTS–*), en América (*Pan American Osteoporosis Foundation –PAOF–*), en Asia-Oceanía (*Asian Pacific Osteoporosis Foundation –APOF–*) o mundial (*International Bone and Mineral Society –IBMS–*, *International Osteoporosis Foundation –IOF–*). Esta última está constituida por 155 sociedades miembros a lo largo de 78 países, entre las que se encuentran las españolas SEIOMM y FHOEMO (que también forman parte de la ECTS). También de carácter internacional, la *Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)*, la cual acoge a las sociedades nacionales de los países iberoamericanos, entre las que también se encuentran las nuestras.

Muchas de estas Sociedades disponen de revistas propias de divulgación científica, a través de las cuales se publican aquellos estudios de investigación que en el ámbito del metabolismo mineral se realizan. Así, la ASBMR tiene a su cargo la revista *Journal of Bone and Mineral Research*; la ECTS, la revista *Calcified Tissues International*; la IBMS, la revista *Bone*; la NOF y la IOF, la revista *Osteoporosis International*; y nuestras SEIOMM y FHOEMO, la *Revista Española de Enfermedad Mineral Ósea (REEMO)*.

Existen, además, sociedades dedicadas a la investigación de las técnicas densitométricas de Osteoporosis; así, la *International Society for Clinical Densitometry –ISCD–* y la *Sociedad Latinoamericana de Densitometría Clínica (SOLAD)*, entre otras.

Por último, todas ellas cuentan con su sitio en Internet; en sus páginas proporcionan información tanto para los profesionales de la salud (revisiones, opiniones de expertos, artículos de interés, reuniones científicas y congresos, conexiones con otras socieda-

des o revistas, consultas) como para la población general (información sobre la enfermedad, medidas preventivas, consejos médicos, apoyo psicológico, etc.).

Todas con una última finalidad común: hacer que la osteoporosis no llegue a ser la gran epidemia del siglo XXI y promocionar la salud ósea.

En el siguiente cuadro mostramos una relación de las sociedades y fundaciones de más interés y sus páginas Web:

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)	www.seiommm.org
Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO)	www.fhoemo.com
American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR)	www.asbmr.org
National Osteoporosis Foundation (NOF)	www.nof.org
Osteoporosis Society of Canada	www.osteoporosis.ca
National Osteoporosis Society (NOS)	www.nos.org.uk
Foundation for Osteoporosis Research and Education (FORE)	www.fore.org
International Osteoporosis Foundation (IOF)	www.osteofound.org
International Bone and Mineral Society (IBMS)	www.ibmsonline.org
European Calcified Tissues Society (ECTS)	www.ectsoc.org
Pan American Osteoporosis Foundation (PAOF)	www.paof.org
Asian Pacific Osteoporosis Foundation (APOF)	www.apof.org
Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM)	www.sibomm.com
International Society for Clinical Densitometry (ISCD)	www.iscd.org

Guías clínicas sobre la osteoporosis

Una guía clínica pretende dar a los profesionales de la salud unas líneas de actuación sobre una determinada enfermedad, basándose en la opinión de expertos y en los resultados de los estudios de investigación que han sido realizados con riguroso orden científico. Son realizadas en el seno de Sociedades o Instituciones dedicadas a su investigación especializada.

Las guías clínicas se suceden o renuevan para adoptar los nuevos avances; por ello, nos limitaremos a reseñar o hacer un breve comentario acerca de las últimas guías sobre osteoporosis que han sido publicadas a partir del año 2000. De ellas, indicaremos la revista o la página Web donde el lector puede conseguirla.

1. Osteoporosis Posmenopáusica: Guía de Práctica Clínica (SEIOMM). Revista Clínica Española 2003; 203 (10): 296-506

Elaborada por un grupo de trabajo constituido en el seno de la SEIOMM siguiendo la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). El grupo estaba formado por expertos en osteoporosis de nuestro país, y la guía fue previamente debatida por representantes de los más diversos foros relacionados (médicos especialistas, Agencia de Evaluación, Ministerio de Sanidad y Consumo, Agencia Española de Medicamentos, Federación Española de Derecho Farmacéutico, Asociación Nacional de Informadores de la Salud, FHOEMO, SEIOMM, Confederación Estatal de Pacientes Españoles) y revisada por un experto en economía de la Salud. Todo ello demuestra la rigurosidad con que esta Guía Clínica ha sido realizada.

En ella se trata desde la definición y factores de riesgo hasta los protocolos para el diagnóstico y tratamiento (contando con todo

el arsenal terapéutico de que actualmente disponemos) de la osteoporosis posmenopáusica. Siendo útil sólo para el manejo de la misma, ya que no trata, sin embargo, de las líneas de actuación en la enfermedad cuando afecta a otros grupos poblacionales (varones, mujeres premenopáusicas) o es secundaria a otras patologías.

2. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en Canadá (de la Osteoporosis Society of Canada). Canadian Medical Association Journal 2002; 167 (supl 10)

Se trata de una de las guías más completas reciente (2002). Revisión de la emitida en 1996, considera todos los aspectos de la enfermedad y también ha sido realizada siguiendo una metodología rigurosa y contrastada por un amplio grupo de expertos de muy distintos ámbitos.

3. Osteoporosis: Guidelines for the Physicians (FORE). IV Edición (2002). www.fore.org

Otra de las guías que trata la enfermedad en toda su extensión. Incluye las recomendaciones hechas por la NOF en su guía clínica.

4. Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis (2ª revisión: julio 2003) Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) de Minesota (EE.UU.). www.icsi.org

Una de la más recientes de todas; se trata de una guía de recomendaciones específica a través de una serie de algoritmos, según el tipo de paciente, en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Realizada también según la metodología basada en la evidencia. Muy práctica.

5. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Osteoporosis Postmenopausal. American Association of Clinical Endocrinologist (Endocr Pract 2001; 7 (4): 293-312)

Ha sido revisada muy recientemente; dicha revisión ha sido publicada en la revista *Endocrine Practice* (Endocr Pract 2003; 9 (6): 545-64), y está disponible en la web de la AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*: www.aace.com). Se trata de una guía muy completa, donde se hace una visión general de la osteoporosis posmenopáusica y se dan las recomendaciones sobre su diagnóstico y tratamiento, muy actualizado. Su único inconveniente es que, al igual que la guía de la SEIOMM, no es aplicable a otros tipos de osteoporosis.

6. NIH Consensus Statement: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. National Institute of Health (USA). www.osteoporosis.nih.gov

La menos actual de todas, es el resultado de la Conferencia de Consenso de la NIH sobre Osteoporosis que tuvo lugar en marzo de 2000. En relación con el tratamiento, no contempla fármacos recientemente aprobados.

Direcciones de utilidad en Internet

Muchas son las páginas Web que de una forma u otra ofrecen información sobre la osteoporosis. Nombrarlas todas sobrepasa los objetivos de este capítulo y la capacidad de quienes lo escriben: mostraremos sólo las que nos han parecido más interesantes, bien por su carácter puramente científico, bien por ser de amplia y rigurosa información para el profesional, o para los pacientes y el público, en general.

- *Osteomail*, revista electrónica de la *Sociedad Española para la Investigación del Metabolismo Mineral y Óseo* (SEIOMM), dirigida a sus miembros. Con amplias revisiones bibliográficas por temas, resúmenes de artículos científicos recientes y revisiones.
- www.bonekey-ibms.org. Página Web de la IBMS (*BoneKey-Osteovision*), dirigida a información para profesionales. Ofrece noticias, artículos de revistas, foros *online*, conexiones de interés, libros recomendados, información de reuniones y congresos. Su acceso sólo es permitido para los registrados.
- www.osteoo.org. Página del *National Resource Center* del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. (*National Institute of Health*), que ofrece información, tanto a profesionales como a pacientes y público, en general, sobre la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas (enfermedad de Paget, osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo primario).
- www.osteoporosis-center.com. Página de la *Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral* (AMMON). Dirigida a profesionales, da una amplia información así como conexiones con todas las sociedades relacionadas con la enfermedad. Interesante su revisión de artículos con conexión a ellos a través de PUBMED.
- www.ser.es/pacientes/osteoporosis.html. Página de la *Sociedad Española de Reumatología*, de información sobre la osteoporosis para los pacientes.
- www.nlm.nih.gov/medlineplus/osteoporosis.html. National Library of Medicine y National Institutes of Health. Información para profesionales.
- www.osteoporosis.org.au. Página de la organización australiana creada en 1994 para informar a la comunidad sobre la osteoporosis.
- www.osteolinks.com. Para médicos especialistas.
- www.medscape.com. Para profesionales. Requiere estar registrado.
- www.docguide.com. Para profesionales. Requiere estar registrado.

- www.learn-about-osteoporosis.com. Página de información para la población general.
- www.bones-and-osteoporosis.com. Página de información para la población general.
- www.menopause-and-osteoporosis.com. Página de información para la población general.
- www.womens-health-and-calcium.com. Página de información para la población general.
- www.tuotromedico.com. Página de información para la población general.
- www.bonejointdecade.org. Página de la *Bone and Joint Decade*, organización de carácter internacional y multidisciplinar creada en el seno de la Organización Mundial de la Salud. Su principal objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas que sufren enfermedades musculoesqueléticas.
- www.diseases-explained.com/osteoporosis.

Bibliografía

1. 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 (www.preventiveservices.ahrq.gov/).
2. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
3. DHHS. Medicare program: Medicare coverage of and payment for bone mass measurements. *Federal Register*. Washington DC, US Government Printing Office 1998; 63(121): 34320-8.
4. National Institute of Health. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 Marzo 27-29; [2003, Octubre, 6]; 17(1): 1-36. (www.osteoporosis.org).
5. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston Jr CC. Predictors of bone mass in perimenopausal women: A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* 1990; 112: 96-101.

6. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 8 1998; 10: S001-S002. (www.nof.org).
7. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *Cmaj* 2000; 162: 1289-94.
8. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998; 4(1): 37-8.
9. Díez A, Puig J, Nogués X, Knobel H, Mínguez S, Supervia A, et al. Cribado de riesgo óseo mediante factores clínicos en mujeres tras menopausia fisiológica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 121-4.
10. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 888-96.
11. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-28.