

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA OSTEOPOROSIS



GEIOS

Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis
de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

© GEIOS. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Todos los textos, imágenes y documentos presentes en esta publicación son propiedad intelectual del Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS). Se autoriza a visualizar e imprimir estos materiales, mientras sean respetadas las siguientes condiciones:

1. Los textos, imágenes y documentos sólo pueden ser utilizados con fines informativos. 2. Los textos, imágenes y documentos no pueden ser utilizados para propósitos comerciales. 3. Cualquier copia de estos textos, imágenes y documentos, o de parte de los mismos, deberá incluir esta advertencia de Derechos Reservados y el reconocimiento de la autoría del GEIOS.

Enero 2010

Edita: Multimédica Proyectos, S.L.
Menéndez Pidal, 27. 28036 Madrid
edicion@multimedicaproyectos.com

ISBN: 978-84-692-9244-0
Depósito Legal: M-4138-2010
Impreso en España
Printed in Spain

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA OSTEOPOROSIS



GEIOS Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis
de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Presentación

La osteoporosis, la enfermedad metabólica ósea más frecuente, subyace en la mayor parte de las fracturas por fragilidad atendidas en los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología, determinando en ellos un gran consumo de recursos. Por ello, no debe ser considerada una enfermedad exclusiva de las especialidades médicas implicadas en el tratamiento de las enfermedades óseo-metabólicas, sino una patología que el cirujano ortopédico y traumatólogo debe conocer, diagnosticar y tratar, pues la sufre profesionalmente a la hora de enfrentarse a las fracturas osteoporóticas.

El problema clínico y social que comporta esta enfermedad atrae la atención de pacientes, médicos, asociaciones y organismos oficiales. Todos ellos ansían encontrar la mejor información sobre la osteoporosis, su diagnóstico, y las medidas de prevención y tratamiento de la misma, pero la excesiva cantidad de datos existentes sobre ella, a veces de carácter divulgativo y en ocasiones altamente específicos, que sólo resultan útiles a profesionales expertos en esta materia; la diferente percepción de la enfermedad que tienen los profesionales implicados en su diagnóstico y tratamiento, y la variedad de fármacos propuestos para el mismo, justifica, desde nuestro punto de vista, la elaboración periódica de una Guía de Práctica Clínica sobre la enfermedad,

rigurosa, clara, concisa, reproducible y aplicable, a ser posible, de manera multidisciplinar.

Para ello, el Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la SECOT - GEIOS- tanto en la guía editada hace ahora cinco años, como en la que ahora presentamos ha pretendido desarrollar una guía claramente enfocada hacia el cirujano ortopédico y traumatólogo, en un intento de acercar a estos profesionales al proceso de toma de decisiones sobre las intervenciones sanitarias más adecuadas en el abordaje clínico de la enfermedad, en un afán de disminuir la variabilidad de la práctica clínica y de favorecer la mejora de la calidad asistencial a los pacientes con este tipo de patología.

Esperamos, por tanto, que este trabajo se convierta realmente en una Guía de Utilidad Práctica para todos vosotros.

Dr. D. Manuel Mesa Ramos

Coordinador GEIOS

Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis
de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Autores

CAPÍTULO 1

EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS Y DE LA CALIDAD ÓSEA.....	18
---	-----------

Dr. Luis Javier Roca Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

CAPÍTULO 2

IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE SUS IMPLICACIONES SOCIOSANITARIAS ...	26
--	-----------

Dr. Luis Javier Roca Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. José R. Caeiro Rey

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

CAPÍTULO 3

OSTEOPOROSIS. FACTORES DE RIESGO. ÍNDICES DE FRACTURA. DENSITOMETRÍA ÓSEA	40
--	-----------

Dra. Yolanda González Rubio

Médico Adjunto. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid

Dr. Emilio Calvo Crespo

Jefe Asociado. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid

CAPÍTULO 4

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS.....	53
---	-----------

Dr. Enrique Gil Garay

Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. Manuel Mesa Ramos

Director de la Unidad de Aparato Locomotor
Área Sanitaria Norte de Córdoba. Pozoblanco, Córdoba

CAPÍTULO 5

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS: ¿QUÉ NOS APORTAN LOS DIFERENTES MÉTODOS DE ESTUDIO POR LA IMAGEN?	67
---	-----------

Dr. José R. Caeiro Rey

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

CAPÍTULO 6

APORTACIÓN DE LOS DATOS ANALÍTICOS DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	85
--	-----------

Prof. Dr. Fernando López Prats

Catedrático y Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández.
Hospital General Universitario de Elche. Alicante

CAPÍTULO 7

PROPUESTAS NO FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA SALUD ÓSEA, Y REDUCIR LA OSTEOPOROSIS Y LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS	89
--	-----------

Dr. Eduardo Vaquero Cervino

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital de Verín. Verín, Ourense

CAPÍTULO 8

EFFECTIVIDAD CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN SU PREVENCIÓN “SECUNDARIA” y “TERCIARIA”	100
--	------------

Prof. Dr. Pedro Carpintero Benítez

Jefe del Departamento de Especialidades Quirúrgicas

Facultad de Medicina de Córdoba. Córdoba

CAPÍTULO 9

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS. FÁRMACOS DE EFECTO ADVERSO EN EL HUESO	107
---	------------

Dr. Alonso C. Moreno García

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario La Paz. Madrid

CAPÍTULO 10

LA OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE	117
---	------------

Prof. Dr. Antonio Herrera Rodríguez

Catedrático de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

CAPÍTULO 11

OSTEOPOROSIS EN GRUPOS POBLACIONALES ESPECIALES.....	127
---	------------

Dr. Iñigo Etxebarria Foronda

Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Alto Deba. Mondragón, Gipuzkoa

CAPÍTULO 12

¿LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS ES REALMENTE DIFERENTE?	
ESTIMULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS CON FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	136

Dra. Marta Salom Taverner

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario La Fe. Valencia

Dr. Manuel Mesa Ramos

Director de la Unidad de Aparato Locomotor

Área Sanitaria Norte de Córdoba. Pozoblanco, Córdoba

CAPÍTULO 13

¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO DEBE MANTENERSE EL TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO Y CÓMO EVALUAR SU EFICACIA?	144
--	------------

Dr. Antonio Fernández Cebrián

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense

CAPÍTULO 14

¿CUÁLES SON LAS PAUTAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR SEGÚN LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO?	151
--	------------

Dr. Manuel Mesa Ramos

Dr. José Ramón Caeiro Rey

Prof. Dr. Pedro Carpintero Benítez

Comité de Dirección del GEIOS

Índice

CAPÍTULO 1

EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS Y DE LA CALIDAD ÓSEA	18
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	18
2. OSTEOPOROSIS, DE LA CANTIDAD A LA CALIDAD ÓSEA	19
BIBLIOGRAFÍA	24

CAPÍTULO 2

IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE SUS IMPLICACIONES SOCIOSANITARIAS	26
1. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA	26
1.1. Fractura de cadera	27
1.2. Fractura vertebral	28
1.3. Fractura de la extremidad proximal de húmero	30
1.4. Fractura de la extremidad distal del radio	30
2. COSTE ECONÓMICO	31
BIBLIOGRAFÍA	38

CAPÍTULO 3

OSTEOPOROSIS. FACTORES DE RIESGO. ÍNDICES DE FRACTURA.	
DENSITOMETRÍA ÓSEA	40
1. FACTORES DE RIESGO	40
1.1. Factores de riesgo no modificables.....	40
1.2. Factores de riesgo modificables.....	42
2. ESCALAS DE RIESGO	44
2.1. Escalas de riesgo de osteoporosis	44
2.2. Escalas de riesgo de fractura	46
3. DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA	47
BIBLIOGRAFÍA	51

CAPÍTULO 4

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS	53
BIBLIOGRAFÍA	64

CAPÍTULO 5

MÉTODOS COMPLEMENTARIOS DE DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS:	
¿QUÉ NOS APORTAN LOS DIFERENTES MÉTODOS DE ESTUDIO POR LA IMAGEN?	67
1. INTRODUCCIÓN.....	67
2. EVALUACIÓN POR TÉCNICAS DE IMAGEN DE LA CALIDAD ÓSEA	68
2.1. Métodos complementarios no invasivos de evaluación de la osteoporosis	69
2.1.1. Análisis macroestructural	70
2.1.1.1. Radiología Convencional.....	70
2.1.1.2. Radiogrametría.....	73
2.1.1.3. DEXA.....	73
2.1.1.4. Tomografía Computerizada Cuantitativa Volumétrica.....	74
2.1.2. Análisis microestructural	75
2.1.2.1. Radiografía Convencional Digitalizada.....	75
2.1.2.2. Macrorradiografía Digitalizada (MRxD).....	77
2.1.2.3. DEXA.....	77
2.1.2.4. Q-CT de Alta Resolución	78
2.1.2.5. RNM de Alta Resolución	79
2.1.2.6. Ultrasonidos Cuantitativos	81
2.1.2.7. Análisis por Elementos Finitos	81
2.2. Diagnóstico cualitativo de la osteoporosis	82
3. RESUMEN	82
BIBLIOGRAFÍA	83

CAPÍTULO 6

APORTACIÓN DE LOS DATOS ANALÍTICOS DE LABORATORIO AL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	85
BIBLIOGRAFÍA	87

CAPÍTULO 7

PROPUESTAS NO FARMACOLÓGICAS PARA MEJORAR LA SALUD ÓSEA Y REDUCIR LA OSTEOPOROSIS Y LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS	89
1. DIETA	89
1.1. Calcio	90
1.2. Vitamina D	91
1.3. Proteínas	92
2. SUPRESIÓN DE TOXICOS	92
2.1. Tabaco	92
2.2. Alcohol	92
2.3. Cafeína	92
3. EJERCICIO	94
4. PREVENCIÓN DE CAÍDAS	94
4.1. Corrección de las alteraciones de la salud	95
4.2. Vigilancia en la prescripción	95
4.3. Mejora de la seguridad ambiental y del entorno doméstico	96
5. CONCLUSIONES	97
BIBLIOGRAFÍA	98

CAPÍTULO 8

EFFECTIVIDAD CLÍNICA DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN SU PREVENCIÓN “SECUNDARIA” y “TERCIARIA”	100
1. ANTIRRESORTIVOS	100
1.1. Terapia Hormonal Sustitutiva	100
1.2. Calcitonina	101
1.3. Raloxifeno	101
1.4. Bisfosfonatos	101
1.4.1. Alendronato	101
1.4.2. Risedronato	102
1.4.3. Ibandronato	102
1.4.4. Zoledronato	103
2. OSTEOFORMADORES	104
2.1. Hormona Paratiroidea	104
2.1.1. Teriparatida (PTH 1-34)	104
2.1.2. PTH (1-84)	104
3. MIXTOS	104
3.1. Ranelato de Estroncio	104
BIBLIOGRAFÍA	105

CAPÍTULO 9

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS. FÁRMACOS DE EFECTO ADVERSO EN EL HUESO	107
1. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS	107
1.1. Bisfosfonatos	107
1.2. SERM (raloxifeno)	110
1.3. Calcitonina	110
1.4. PTH 1-84 y Teriparatide	110
1.5. Ranelato de estroncio	110
2. FÁRMACOS DE EFECTO ADVERSO EN EL HUESO	111
2.1. Glucocorticoides	111
2.2. Glitazonas	112

2.3. Antidepresivos, neurolépticos y benzodicepinas	112
2.4. Anticonvulsivantes	112
2.5. Inhibidores de la bomba de protones	112
2.6. L-tiroxina	112
2.7. Antiandrógenos.....	112
2.8. Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)	113
2.9. Estimulador de formación de colonias de granulocitos (G-CSF).....	113
2.10. Antirretrovirales en VIH.....	113
2.11. Vitamina A y retinoides sintéticos	113
2.12. Anticoagulantes.....	113
2.12.1. Dicumarínicos	113
2.12.2. Heparina	114
BIBLIOGRAFÍA.....	114

CAPÍTULO 10

LA OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE.....	117
1. DESARROLLO E INVOLUCIÓN DEL ESQUELETO EN EL HOMBRE.....	117
2. EXPECTATIVAS DE VIDA Y SITUACIÓN FUTURA.....	118
3. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE	119
3.1. Osteoporosis idiopática.....	119
3.2. Osteoporosis secundaria.....	119
3.2.1. Hipogonadismo	119
3.2.2. Bajos niveles de vitamina D.....	120
3.2.3. Ingesta insuficiente de calcio	120
3.2.4. Influencia del tabaco	120
3.2.5. Alcohol	120
3.2.6. Consumo excesivo de café	120
3.2.7. Tratamientos hormonales	120
3.2.8. Otras causas	121
4. DIAGNÓSTICO	121
5. RIESGO DE FRACTURA	122
6. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE	123
6.1. Tratamientos no farmacológicos	123
6.1.1. Corrección de hábitos tóxicos.....	123
6.1.2. Ejercicios.....	123
6.1.3. Protectores de cadera.....	123
6.1.4. Programas de prevención de caídas.....	123
6.2. Tratamientos farmacológicos	124
6.2.1. Tratamiento con bisfosfonatos	124
6.2.2. Tratamiento con anabolizantes	124
6.2.3. Tratamiento con testosterona.....	124
7. REFLEXIÓN FINAL	125
BIBLIOGRAFÍA.....	125

CAPÍTULO 11

OSTEOPOROSIS EN GRUPOS POBLACIONALES ESPECIALES.....	127
1. OSTEOPOROSIS PEDIÁTRICA.....	127
1.1. Factores que regulan la masa ósea.....	127
1.2. Clasificación de la osteoporosis en pediatría.....	128
1.2.1. Osteoporosis Juvenil Idiopática	128
1.2.2. Osteogénesis imperfecta.....	129
1.3. Medición de la masa ósea en niños.....	130
1.4. Tratamiento con bisfosfonatos en la edad pediátrica	131
1.5. Implicaciones para el Cirujano Ortopédico y Traumatólogo.....	131
2. OSTEOPOROSIS Y EMBARAZO	132
3. OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	133
BIBLIOGRAFÍA.....	134

CAPÍTULO 12

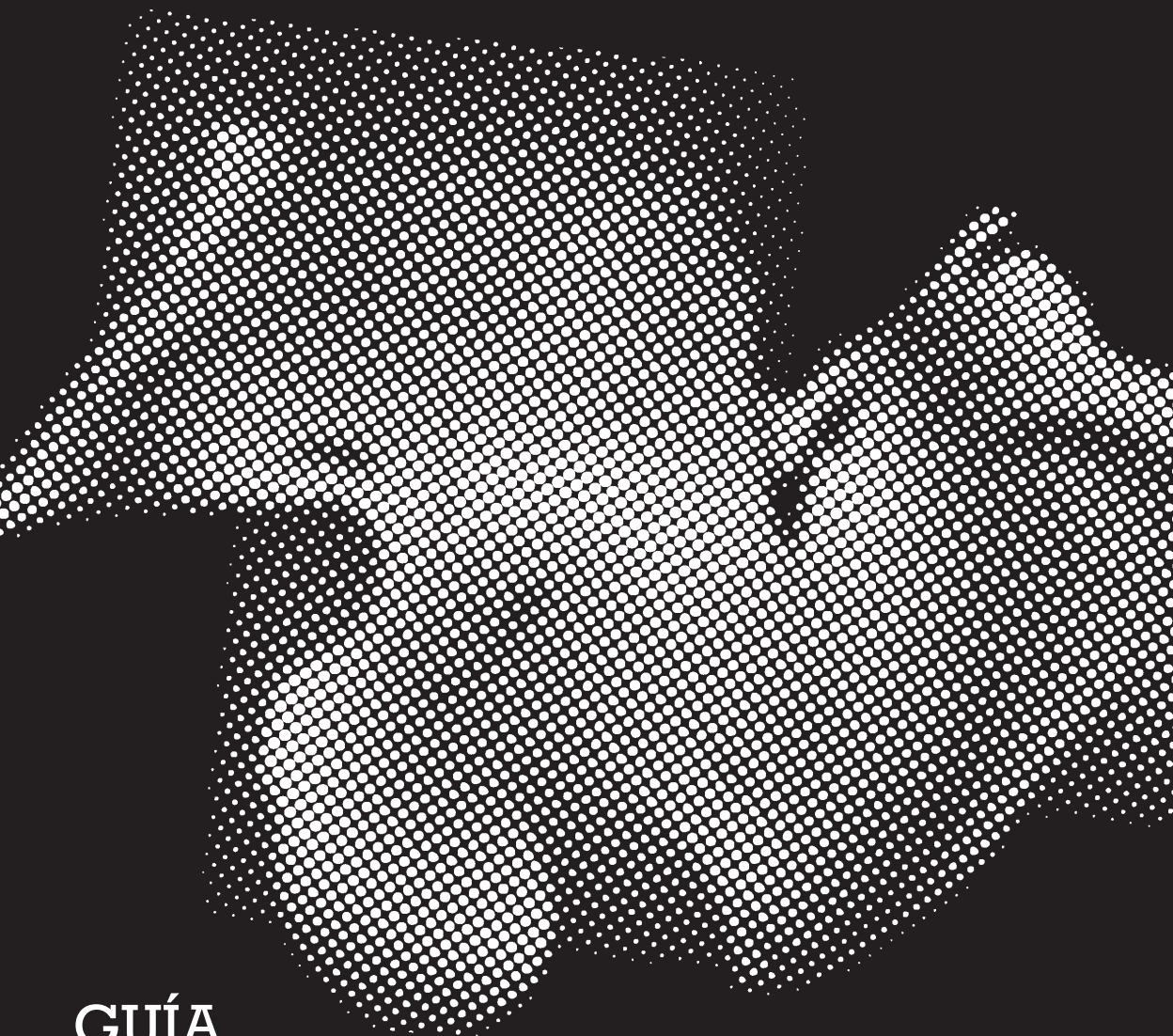
¿LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS ES REALMENTE DIFERENTE? ESTIMULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS CON FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	136
1. CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS	136
2. ESTIMULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS CON FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	138
2.1 Fármacos antirresortivos	138
2.2 Fármacos osteoformadores	139
2.3 Fármacos de doble acción	140
BIBLIOGRAFÍA	141

CAPÍTULO 13

¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO DEBE MANTENERSE EL TRATAMIENTO ANTIOSTEOPORÓTICO Y CÓMO EVALUAR SU EFICACIA?	144
1. BISFOSFONATOS	144
2. SERM	148
3. ANÁLOGOS DE LA PTH	148
4. RANELATO DE ESTRONCIO	148
BIBLIOGRAFÍA	149

CAPÍTULO 14

¿CUÁLES SON LAS PAUTAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR SEGÚN LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE OSTEOPORÓTICO?	151
1. TENER PRESENTE LA OSTEOPOROSIS	151
2. PRESELECCIÓN DE PACIENTES	151
3. SELECCIÓN DE PACIENTES. DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS	151
4. SELECCIÓN DE PACIENTES. DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA	152
5. DETECTAR LA PRESENCIA DE FRACTURAS PREVIAS	153
6. ¿REALIZAR O NO DENSITOMETRÍA PARA ESTABLECER UN TRATAMIENTO?	153
7. DETERMINACIONES DE LABORATORIO	154
8. INSTAURAR EL TRATAMIENTO	154
9. MONITORIZAR EL TRATAMIENTO	155
BIBLIOGRAFÍA	156



GUÍA
DE PRÁCTICA
CLÍNICA
OSTEOPOROSIS

CAPÍTULOS

CAPÍTULO 1

Evolución del concepto de osteoporosis y de la calidad ósea

Dr. Luis Javier Roca Ruiz

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La osteoporosis ha estado presente desde el principio de la Historia, si bien la primera concepción patológica que conocemos nos llega en el siglo XIX de manos de patólogos alemanes. Éstos distinguen tres tipos de enfermedades óseas: osteomalacia, osteoporosis y osteítis fibrosa quística.

En el siglo VI Paulus Aegineta describe una enfermedad ósea que es la que hoy día se conoce como osteoporosis. Más tarde el italiano Marcus Donatus (1597) repitió la descripción de osteoporosis, y de forma más perfecta Verney (1751) en su libro "Traité des maladies des os", indicó que la biconcavidad vertebral derivaba de la invasión del disco intervertebral en el cuerpo de la vértebra; esto es lo que actualmente conocemos como nódulo de Schmorl, atribuyendo a la cifosis aumentada y a la fragilidad ósea la causa de dicha patología¹. A principios del siglo actual no encontramos a la osteoporosis como entidad clínica, pasando por relacionarla con problemas de malabsorción, hiperparatiroidismo, obstrucción biliar, etc. Es a par-

tir del año 1941 cuando se comienza a definir la osteoporosis como entidad propia, en base a una definición anatomopatológica, como trastorno en el que hay carencia de tejido óseo si bien el que existe se encuentra totalmente calcificado. Esto la diferencia de la osteomalacia (trastorno que implica retraso o ausencia de mineralización de matriz ósea), y abre un camino para el estudio etiológico, diagnóstico y terapéutico de esta patología.

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 completa de la misma y que, por tanto, resulte difícil el establecimiento de sus criterios diagnósticos.

Casi todos los autores consultados coinciden en definir la osteoporosis como "una disminución de la masa ósea por unidad de volumen". Lo que dificulta realmente generalizar esta definición es evaluar lo que se puede considerar como masa ósea normal, ya que ésta varía fisiológicamente según lo hace la edad, el sexo, la raza,

etc... Tomando la definición de Hernández López de 1988² se trataría de “una disminución de la cantidad de tejido óseo por unidad de volumen, por debajo de los límites correspondientes a la edad y sexo del paciente, sin anormalidad en la mineralización de la matriz ósea, en la que hay una mayor pérdida proporcional del tejido óseo trabecular que del cortical”.

El carácter diferencial de la osteoporosis radicaría en la rarefacción ósea, que conlleva, a nivel esponjoso, a una disminución y adelgazamiento de las fibrillas que le proporcionan una mayor transparencia radiológica al hueso. Esta pérdida de hueso esponjoso sería la causa de fracturas a nivel vertebral, y la de hueso compacto la de fracturas de huesos largos. Así, podemos considerar la osteoporosis como una disminución de masa ósea hasta el punto de poner al paciente en el riesgo de padecer una fractura espontánea o tras un traumatismo mínimo.

2. OSTEOPOROSIS, DE LA CANTIDAD A LA CALIDAD ÓSEA

El concepto tradicional que existía sobre la idea de osteoporosis es la de una disminución de la masa ósea (menor de la mecánicamente apropiada), es decir, un aspecto de carácter cuantitativo.

Sin embargo, en 1993, una Conferencia de Consenso 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 fracturas³. Esta definición implica un concepto cuantitativo relacionado con la densidad ósea, y uno cualitati-

vo de alteración de la arquitectura ósea. A pesar de ello durante toda la década de los 90 predominó 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)⁴. Con este sistema se establecen cuatro categorías diagnósticas:

- Normal: DMO entre + 1 y -1 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteopenia: DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis: DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis grave: DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico.

Con este criterio debe hablarse de osteoporosis cuando la densidad ósea es inferior a la media adulta joven en dos desviaciones y media estándar (-2,5 DE).

Esta propuesta se aceptó rápidamente de forma generalizada, teniendo la virtud de definir los conceptos de osteopenia y de osteoporosis sin fractura, y permitiendo detectar a las personas en riesgo, lo que posibilitaba la prevención y el tratamiento precoz. Esta idea se vio reforzada, además, por el hecho de que la disminución de la masa ósea es un determinante muy importante del riesgo de fractura. Así, la disminución de 1 DE de la DMO aproximadamente duplica el riesgo de sufrir

una fractura. Aun aceptando que esta definición densitométrica de osteoporosis es práctica, debe tenerse en cuenta que la intención original de la OMS era que se aplicara tan sólo para hacer una clasificación desde un punto de vista epidemiológico, y no que se utilizara en la práctica clínica, aunque así ocurriera posteriormente.

Un inconveniente que ha generado esta clasificación de la OMS es el hecho de crear un subgrupo, que es el de la osteopenia, concepto más académico que real, ya que es una situación teórica y conceptualmente epidemiológica, en la que la densidad mineral ósea no es ni normal ni osteoporótica⁵. Así por ejemplo, en el estudio OFELY, el 48% de las fracturas recogidas en una población de 671 mujeres postmenopáusicas se produjeron en mujeres con osteopenia, mientras que el 44% de estas fracturas se produjeron en las que tenían criterios densitométricos de osteoporosis⁶. No olvidemos que el riesgo de fractura no viene determinado sólo por la masa ósea; es evidente que otros factores predisponentes (edad, tratamientos, enfermedades previas, antecedentes personales y familiares, etc.) pueden tener la misma o mayor potencia en la incidencia de fractura sobre el sujeto que los padece, sin necesidad de una masa ósea baja.

Esto demuestra la especial gravedad que supondría aplicar en la práctica clínica estricta y exclusivamente estos criterios densitométricos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, de manera que ante la presencia de una osteopenia podría ocurrir que se indicaran únicamente medidas preventivas al aceptar que no

existe osteoporosis. El concepto de osteopenia y su imposibilidad de identificación clínica nos hace ver, una vez más, que es necesario modificar la definición de la osteoporosis, y que precisamos de nuevas formas de diagnóstico que integren aquellos factores que participan en la aparición de las fracturas osteoporóticas.

Por tanto, el criterio densitométrico aunque ha sido universalmente admitido evidentemente debe considerarse insuficiente, por no incluir aspectos cualitativos.

Actualmente, la densidad de masa ósea (DMO) no es una prueba de rutina por lo que es necesario que la decisión para practicarla tome en cuenta la presencia de otros riesgos de fractura, ya que la realización indiscriminada de DMO puede originar más confusiones que beneficios. La absorciometría con rayos X de doble energía es el procedimiento de referencia para las mediciones de DMO.

No deja de ser una prueba complementaria en el estudio de una enfermedad⁷. Y creo que no debemos perder el sentido clínico de la medicina; así, para llegar a un diagnóstico es muy importante la anamnesis (factores de riesgo) y la exploración con las que tendremos un juicio clínico de sospecha, confirmándolo con aquellas pruebas complementarias que se estimen oportunas.

La experiencia acumulada ha demostrado que la masa ósea no es el único determinante del riesgo. De hecho, la relación entre masa ósea y fracturas es relativamente pobre. 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) disminuyen mucho la resistencia y aumentan 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 fracturas, mientras que, con la misma masa ósea⁸, una persona de 70 años tiene mucho más riesgo de padecer una fractura osteoporótica que otra de 40 años⁹.

Esto nos obliga a pensar que en la fragilidad están implicados más factores que la masa ósea. En definitiva, nos obliga a considerar la calidad ósea como concepto y no como mera cualificación del hueso.

A este respecto, merece la pena 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.

Todo lo anterior hace que se vaya perfilando cada vez más la idea de que la osteoporosis no es sólo un problema de cantidad de hueso sino que la calidad del mismo también es muy importante¹⁰. Esto lleva a una nueva definición de osteoporosis en el año 2000, fruto de un nuevo

consenso auspiciado por el National Institutes of Health (NIH)¹¹.

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”¹².

La reducción del concepto de osteoporosis al de aumento de la fragilidad ósea es, probablemente, excesiva. Es poco probable que esta definición llegue a desplazar a la previa, porque la disminución de la resistencia ósea no es exclusiva de la osteoporosis (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 fragilidad y supone un cambio de enfoque de la enfermedad hacia la fragilidad ósea.

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 diaria¹³. Únicamente podemos valorar aspectos cuantitativos como, por ejemplo, la densidad ósea mediante las técnicas densitométricas.

Mientras que la cantidad ósea es perfectamente valorable y viene expresada en

gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo determinado viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea, no tenemos una única definición de lo que es la calidad ósea, siendo la más aceptada la formulada por Bouxsein quien la define como el conjunto de características y propiedades que determinan la capacidad de un hueso de resistir fracturas¹⁴.

Así, 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 microarquitectura, la actividad del remodelado, el recambio, la mineralización secundaria, el estado de los enlaces de colágeno, la porosidad cortical, la pérdida de conectividad trabecular y la acumulación de microlesiones (es decir, microfracturas) que se producen con la edad, entre otras.

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. Se están desarrollando instrumentos para estimar con precisión el grado de calidad del hueso, entre ellos la histomorfometría y la imagen tridimensional. La microtomografía computarizada cuantitativa y la resonancia magnética de alta resolución también permiten una valoración bastante buena de la microarquitectura (porosidad cortical, conectividad trabecular y microlesiones). Técnicas que aún no se utilizan como métodos de rutina, y que,

por otra parte, no miden completamente la calidad ósea; sólo se centran en las propiedades estructurales del hueso, llegándose a considerar la microarquitectura ósea la clave de la calidad del hueso¹⁵. Sin embargo, la calidad ósea es algo más y se cimenta en las propiedades biomecánicas de esas estructuras¹⁶.

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 osteoporosis, lo que repercutirá en una prevención y tratamiento más eficaces. A pesar de todo, en la actualidad no disponemos de un método válido para medir la calidad ósea tal y como formulara Chesnut¹⁷, al menos en la clínica, si bien los avances tecnológicos nos están permitiendo una cuantificación bastante exacta de la calidad^{18,19} y estructura del hueso.

La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de rotura, como un traumatismo, se aplica sobre un hueso osteoporótico y sobrepasa su nivel de resistencia²⁰.

Así, la osteoporosis es un factor significativo de riesgo de fractura, si bien se debe distinguir entre factores de riesgo que afectan al metabolismo óseo y factores de riesgo de fractura.

Sin embargo, desde un punto de vista clínico, es poco práctica, porque, en ausencia de síntomas, dependemos de un método para su diagnóstico, y no disponemos de una única técnica que de forma precisa, inocua y fácilmente aplicable lo establezca. Esto contrasta con lo que se observa en otras enfermedades tan prevalentes como la osteoporosis, como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la obesi-

dad o la diabetes mellitus por sólo poner algunos ejemplos, en las cuales existe un criterio para establecer el diagnóstico de la enfermedad habitualmente numérico, único, objetivo, sencillo y reproducible.

En definitiva, masa ósea baja y alteración de la microarquitectura son dos caras de una misma moneda, y se establecen simultáneamente. El proceso que subyace a ambos fenómenos -pérdida de masa ósea y alteración de la microarquitectura- es una alteración de la remodelación ósea.

Podría, por ello, posiblemente definirse la osteoporosis como una enfermedad de la remodelación ósea²¹. Más exactamente, podría considerarse fruto de una alta remodelación asociada a un incremento del riesgo de fractura²².

Sabemos que hay dos mecanismos por los que las unidades de remodelación (UR) dan lugar a pérdida de masa ósea.

El primero, más importante a largo plazo, es la existencia de un balance negativo en la UR, en virtud del cual las osteonas que sustituyen a las más antiguas tienen menor grosor. Se trata de una pérdida ósea definitiva.

El segundo, más importante a corto plazo, está vinculado al espacio en remodelación. Cada vez que una UR se activa, determina la aparición de una cavidad ósea, que supone una pérdida transitoria de hueso (en tanto vuelve a rellenarse). Esta pérdida no es importante en términos de cantidad, pero lo es en términos de función, ya que viene a constituir un punto de debilidad en la trabécula en que se establece.

Ambos mecanismos tienen mucha más repercusión cuando el número de UR au-

menta, situación denominada de “alto recambio”^{9,23}. Un balance negativo muy marcado puede tener también una gran trascendencia, incluso en ausencia de recambio alto.

La osteoporosis se ha considerado que es un proceso en sí mismo asintomático, que sólo tiene importancia médica por predisponer al desarrollo de fracturas. Esta predisposición es lo que conocemos como fragilidad, que en consecuencia es, desde el punto de vista clínico, el fenómeno central de la osteoporosis. No obstante creo que en determinadas ocasiones las microfracturas y la sobrecarga del resto de trabéculas íntegras serían responsables de dolor local vertebral.

Como conclusión, una vez más la ley del péndulo ha hecho que en los últimos años nos centremos de forma preponderante en el concepto de “Calidad ósea”, siendo éste, bien mirado, un concepto impreciso, ya que aunque desde el punto de vista conceptual es atractivo, desde el punto de vista práctico es difícil de medir, y por tanto de valorar y clasificar^{21,24,25}. Y por otra parte, en él se ha pretendido incluir todo aquello que, siendo ajeno a la masa ósea, condiciona la fragilidad del hueso.

Así entendido, resulta excesivamente ambicioso, ya que tendría que abarcar aspectos difíciles de adscribir al concepto de calidad (por ejemplo, las características geométricas del cuello del fémur). En un sentido más apropiado, debería guardar relación con las características del tejido óseo: propiedades del colágeno, situación de la mineralización del osteoide, acúmulo de líneas de cementación (resultado del recambio óseo), presencia de lesiones de

fatiga; podría incluso abarcar también otros aspectos hoy apenas intuitos, como la viabilidad de los osteocitos. Algunas veces se incluye en el concepto de calidad la microarquitectura, pero ya hemos visto su interdependencia con la masa ósea, el concepto opuesto. Tal vez podría considerarse el recambio óseo, que guarda una relación con la fragilidad del hueso menos vinculada de la masa ósea. En cualquier caso, no se pretende ahora profundizar en el estudio de la calidad ósea, sino plantear si debe incluirse en el concepto de osteoporosis. No creemos que hoy pueda contestarse a esta pregunta. Los elementos

clásicamente definitorios de la osteoporosis (baja masa ósea y trastorno de la microarquitectura) son, sin duda, causa de fragilidad. Si por producir fragilidad deben también considerarse elementos de la osteoporosis los factores incluidos en el concepto de calidad ósea, es difícil de decidir. En rigor, para ello deberá comprobarse que, efectivamente, se dan con constancia en las situaciones que se consideran de riesgo para el desarrollo de fractura osteoporótica (edad, postmenopausia...), de la misma forma que lo hacen la masa ósea insuficiente y la alteración de la microarquitectura.

Bibliografía

- 1 Rico Lenza H. Osteoporosis como síndrome. Ciba-Geigy. Barcelona. 1988.
- 2 Hernández López PM. Osteoporosis postmenopáusica: Etiología y Diagnóstico. *Geriatrka* 1988; 4(8):378-383.
- 3 NIH consensus panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
- 4 WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra: World Health Organization, 1994.
- 5 Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MI. El término osteopenia y el riesgo de fractura. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23:151-152.
- 6 Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct; 20(10): 1813-9.
- 7 Zárate A, Hernández M, Morán C, Leobardo Á. El enfoque moderno de la osteoporosis. *Rev Fac Med UNAM Vol.46 No.2 Marzo-Abril*, 2003.
- 8 O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46:283-5.
- 9 Hui 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.
- 10 Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH Jr, Avioli LV. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int.* 1992 Sep; 51(3):169-72.
- 11 Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17(1): 1-45.
- 12 NIH Consensus Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-795.
- 13 Guañabens N. Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(16):625-630.
- 14 Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003; 14 (Supl 5): S118-S127.
- 15 Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct; 48 Suppl 4:iv3-8.
- 16 Wendlova J. Bone quality. Elasticity and strength. *Bratisl Lek Listy*. 2008; 109(9):383-6.

- 17 Chesnut CH III, Rosen C. Bone Quality Discussion Group. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res.* 2001 Dec; 16(12):2163-72.
- 18 Rhee Y, Hur JH, Won YY, Lim SK, Beak MH, Cui WQ, Kim KG, Kim YE. Assessment of Bone Quality using Finite Element Analysis Based upon Micro-CT Images. *Clin Orthop Surg.* 2009 Mar; 1(1):40-7.
- 19 Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol.* 2009 Sep; 71(3):440-9.
- 20 Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003 Sep; 14 Suppl 5:S81-8.
- 21 Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004 Sep; 2(3):97-100.
- 22 Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003, 18:1051-1056.
- 23 J González Macías, N Guañabens Gay, C Gómez Alonso, L del Río Barquero, M Muñoz Torres, M Delgado, L Pérez Edo, J Bernardino Díaz López, E Jódar Gimeno, F Hawkins Carranza. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp.* 2008; 208 Suppl:1-24.
- 24 Watts NB. Bone quality: getting closer to a definition. *J Bone Miner Res.* 2002 Jul;17(7):1148-50.
- 25 Sievänen H, Kannus P, Järvinen TL. Bone quality: an empty term. *PLoS Med.* 2007 Mar; 4(3):e27.

CAPÍTULO 2

Importancia de la osteoporosis y de sus implicaciones socio sanitarias

Dr. Luis Javier Roca Ruiz

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. José R. Caeiro Rey

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Complejo Hospitalario Universitario

de Santiago de Compostela. A Coruña

1. IMPORTANCIA DE LA OSTEOPOROSIS Y DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA

La osteoporosis es una enfermedad con prevalencia e incidencia elevadas, así como con una morbilidad y mortalidad que hacen sufrir al paciente, a la familia y a la sociedad. La padecen en España aproximadamente tres millones de personas, de las cuales 2,5 millones son mujeres. Sin embargo, sólo el 18% de los pacientes están diagnosticados¹. En el colectivo femenino, el 80% de las afectadas no es consciente de los factores de riesgo antes de que se les diagnostique la enfermedad y sólo el 10% de las mujeres con osteoporosis reciben tratamiento. Esta enfermedad afecta al 35% de las mujeres

españolas mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en el caso de las mayores de 70 años². Se ha estimado que una mujer de 50 años tiene un riesgo del 40% de sufrir una fractura en el resto de su vida, y que en los varones este riesgo alcanza el 13%. Sin embargo, algunos autores consideran que estos datos están infravalorados, pues en distintos estudios epidemiológicos se observa que más del 20% de los varones de más de 50 años tienen al menos una deformidad vertebral cuando se les realiza un radiografía lateral de columna³ y el 47% padece osteopenia. Además, una de cada 5 mujeres mayores de 50 años tiene, al menos, una fractura vertebral (FrV) debida a la osteoporosis, lo que se asocia a un importante deterioro de la calidad de vida y a un incremento del riesgo de sufrir otras fracturas.

Las fracturas osteoporóticas constituyen un problema de salud de gran magnitud, dadas sus graves consecuencias sanitarias, económicas y asistenciales. Las mejoras en la prevención y en la asistencia sanitaria conllevan un aumento en las expectativas de vida y, por lo tanto, un envejecimiento de la población. El aumento de la población de riesgo producido en los últimos treinta años y, consecuentemente, el aumento de fracturas osteoporóticas, concretadas en un número superior a lo esperado es ya, desde hace años, motivo de preocupación por el grave problema de financiación en la Sanidad Pública, pues deriva todo en un mayor requerimiento de atención socio-sanitaria, y un incremento del consumo de recursos económicos.

1.1. Fractura de cadera

La fractura de cadera es una patología prevalente en los ancianos. Aproximadamente el 85% de todas las fracturas de cadera se producen en personas de más de 65 años⁴.

Según el informe suscrito por la Organización Mundial de la Salud *The Global Economic and Healthcare Burden of Musculoskeletal Disease* en el año 1990 tuvieron lugar aproximadamente 1,7 millones de fracturas de cadera relacionadas con la osteoporosis⁵. Para el año 2050 las estimaciones sitúan esta cifra en torno a los 6 millones⁶. Por tanto, su frecuencia va en aumento de forma paralela al incremento de las expectativas de vida de la población mayor de 65 años, creando un problema asociado al envejecimiento de la población, con un mayor número de comorbilidades y una mayor calificación de

criterios de riesgo al alta hospitalaria, necesitando de más cuidados con el consiguiente consumo de recursos de importante consideración económica.

Se ha puesto especial atención en determinados procesos clínicos prevalentes como la salud cardiovascular, los procesos oncológicos, los accidentes de tráfico y actualmente la osteoporosis.

La incidencia anual de fractura de cadera en sujetos mayores de 50 años se estimaba en 132 a 265 casos por 100.000 habitantes, dependiendo de la localización geográfica. Con el estudio AFOE⁷ (Acta de Fractura Osteoporótica en España) realizado por el GEIOS en 2003 se comprobó que la incidencia de las fracturas osteoporóticas en España era mucho mayor de la que se suponía, 720 casos anuales por cada 100.000 mayores de 60 años, cifra superior a la publicada por Serra⁸ que establece la incidencia de la fractura de cadera en España en 517 casos anuales por cada 100.000 mayores de 50 años. La mayor incidencia se produce en los grupos de edad de más de 74 años, que es cuatro veces mayor que la incidencia total (915,4 por 100.000). Esta aparente discrepancia como vemos está en relación con la edad, a mayor edad mayor prevalencia, por lo que estas cifras son equiparables a las de otros países como EE.UU. donde se estima que, la incidencia en adultos mayores de 65 años, el número de fracturas de cadera es de 818 por 100.000 habitantes⁹.

La mortalidad varía entre alrededor de un 4% en el hospital, 5% a los tres meses y un 36% al año^{10,11,12,13}. Este alto porcentaje de mortalidad disminuye después del

primer año (aunque algunos autores presentan en el segundo año una mortalidad hasta de un 40%) y sigue siendo superior al de la población general durante ocho años. Pero, además, es importante resaltar que sólo aproximadamente un 30%-40% de los pacientes se recuperan tras la fractura a grados de autonomía y actividad similares a los de antes de la fractura, el 30%-40% recuperan su independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria (vestido, aseo, utilizar el WC, levantarse de la cama o de la silla y alimentación). Por el contrario, un 30% de ellos quedan discapacitados, precisan de cuidadores y/o deben vivir en una residencia^{14,15,16}.

Estos datos suelen ser la consecuencia, entre otras razones, del tipo de pacientes que se fracturan la cadera: mayores (con una edad media superior a 80 años), con varias enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, diabetes, etc.), con una prevalencia significativa de deterioro cognitivo o demencia y con un estado físico previo a la fractura, en ocasiones no demasiado saludable. De todos ellos, la edad y la situación funcional previa están descritos como los principales factores pronósticos de recuperación funcional. Sin embargo, la evolución puede verse influida por otros muchos factores sobre los que podemos actuar: tiempo de espera hasta la cirugía, aparición de complicaciones médicas o quirúrgicas en el post-operatorio, intensidad de la rehabilitación, manejo interdisciplinario del paciente y continuidad de los cuidados tras el alta hospitalaria, etc.

La fractura de cadera implica una ocupación de entre un 20% a un 25% de las camas de los servicios de cirugía ortopédica y traumatología. Por ello, las fracturas por osteoporosis, mayoritariamente las fracturas de cadera, son responsables de más días de hospitalización en mujeres mayores de 45 años que el cáncer de mama, el infarto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el ictus o la diabetes¹⁷.

1.2. Fractura vertebral

En la mayoría de los pacientes con osteoporosis la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 3-4 años es del 3 a 4%.

El dolor de espalda, la impotencia funcional, con limitación de las actividades diarias y afectación de la calidad de vida, son las principales secuelas de la fractura vertebral²¹. Diferentes autores han recogido esta limitación de las actividades de la vida diaria, con alta prevalencia de problemas comunes como dificultad para cargar algún peso (87%), andar (60%), labores domésticas (70%), realizar la compra (60%) y un 82% referían miedo a caer y sufrir otra fractura. Menos común pero igualmente importante es también la pérdida de actividades sociales y de recreo, tales como viajar, la práctica de deportes o bailar. Las pacientes con FrV refieren mayor número de días al año que deben permanecer en cama por dolor, así como días con limitación de la actividad habitual y mayor riesgo de hospitalización^{22,23}, incluso tras el ajuste por los posibles factores de confusión (cardiopatía, EPOC, diabetes, etc.). Estas limitaciones se acentúan cuanto mayor es el número de vértebras afectadas y de mayor severidad. Ya

nos hemos referido a la frecuente afectación respiratoria con un patrón restrictivo, por lo que hay que prestar especial atención en los cuadros de sobreinfección respiratoria para evitar graves consecuencias. Existe también por la alteración abdominal una sensación de saciedad precoz, incluso con pequeñas ingestas.

El dolor no siempre se percibe. Las fracturas vertebrales tienen el inconveniente de que muchas veces no duelen, aunque el paciente las padezca. El problema de la fractura vertebral es que la vértebra se hunde un poco y es difícil de diagnosticar, algunas fracturas son asintomáticas o se caracterizan por un dolor de espalda que las personas pueden identificar como lumbalgia, dorsalgia o cualquier otra dolencia. En ocasiones, los pacientes presentan cifosis o cifoescoliosis, como consecuencia de la fractura, y lo único que nota el enfermo es que pierde estatura, si bien la cifosis está relacionada con un mayor dolor e inestabilidad²⁴.

A menudo presentan alteraciones del sueño, ansiedad y depresión^{21,22}. Este impacto emocional puede reducir aún más la calidad de vida. Por todo ello insistimos en el papel de los clínicos que deben tomar las medidas oportunas para identificar a los pacientes con riesgo de sufrir FrV, para prevenir la progresión de la osteoporosis y limitar la incapacidad asociada a las fracturas osteoporóticas.

La mortalidad después de una fractura vertebral (FrV) ha sido minimizada y menos analizada hasta hace poco tiempo. Si no son bien tratadas mueren seis años antes, pierden calidad de vida y multiplican por cinco el riesgo de nuevas fracturas en

el primer año, y de las que sólo se diagnostican el 33%. Además, su análisis ha sido incompleto, dado que sólo aproximadamente un tercio de las fracturas vertebrales son sintomáticas y un porcentaje reducido, que se estima en un 10% de las fracturas sintomáticas, requiere hospitalización. A pesar de estas consideraciones, en la actualidad se dispone de datos que indican que los pacientes que desarrollan una fractura vertebral tienen un discreto aumento de la mortalidad, cuando se los compara con la población general, aunque influido por la comorbilidad. Así, tras una fractura vertebral sintomática, la mortalidad aumenta un 20%-34% a los cinco años^{18,19,20} y cuando se trata de una fractura determinada por radiología, el riesgo relativo (RR) de mortalidad en mujeres es de 1,9 (IC del 95%, 1,0-3,4) a los dos años. El exceso de mortalidad es más marcado inmediatamente después de la fractura vertebral cuando requiere hospitalización.

La mortalidad aumentaba con el número de fracturas vertebrales existentes.

Este exceso de mortalidad refleja la comorbilidad y fragilidad que preceden a la fractura en muchos casos, pues incluso las pacientes con osteoporosis sin fracturas presentan un incremento de la mortalidad. Este exceso de morbilidad sucede tanto en fracturas clínicas como radiológicas. Las fracturas vertebrales se acompañan de una morbilidad nada despreciable, incluso en muchos casos similar a la de cadera²⁵. A diferencia del exceso de mortalidad que se observa tras la fractura de cadera, que se acusa más precozmente durante los primeros seis meses tras la fractura, en la fractura vertebral este exceso de mortalidad es

mucho más gradual, no tan acusado al principio pero sostenido.

1.3. Fractura de la extremidad proximal de húmero

Respecto a las fracturas de la extremidad proximal del húmero ya en 1999 se señalaba una incidencia de esta fractura en 182 por 100.000 habitantes en mayores de 60 años, resaltando que sólo el 10% de ellas precisaban ingreso hospitalario y el 90% restante eran tratadas ortopédicamente y en régimen ambulatorio, y de ese 10% que lo necesitaba, el 60% recibía síntesis a mínima; sólo el 22% se operaba con reducción abierta y síntesis, y el 18% se solucionaban con prótesis. Después del Informe AFOE la corrección al alza del número de fracturas en mayores de 60 años es tremendamente más elevada: 452/100.000⁷.

1.4. Fractura de la extremidad distal del radio

La fractura por fragilidad de la extremidad distal del radio (FrEDR) está considerada, conjuntamente con la fractura vertebral y con la de cadera, una de las tres fracturas características de la osteoporosis postmenopáusica²⁶.

Las FrEDR tienen una elevada casuística calculándose que suponen una sexta parte de las fracturas atendidas en una consulta de traumatología general. Se estima que a nivel europeo la incidencia media de este tipo de fracturas puede rondar las 1,7/1.000 habitantes/año en varones y las 7,3/1.000 habitantes/año en mujeres²⁷. A nivel español, y a partir del estudio AFOE,

se estima que la incidencia de estas fracturas es de $0,55 \pm 0,06$ casos nuevos al mes por cada 1.000 habitantes mayores de 60 años, lo que supone una prevalencia media anual de 661 casos por cada 100.000 habitantes mayores de esa edad, de los que el 70,6% correspondería a mujeres⁷.

La FrEDR es, por tanto, una de las fracturas más frecuentes en mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años, con un pico bien definido entre los 60 y los 69 años^{28,29}. Se calcula que una mujer a partir de los 50 años tiene, durante los años que le queden por vivir, un 16% de riesgo de presentar este tipo de fractura³⁰.

La FrEDR presenta una clara y conocida relación con la DMO baja en una cuantía aproximada de 0,5 Z si la DMO se mide en la columna o la cadera, o de 1 Z si se mide en el antebrazo, lo que equivale a una *odds ratio* de fractura en torno a 2 por cada disminución de 1 Z en la DMO. Esta asociación, más significativa en pacientes menores de 65 años que en pacientes mayores de esta edad, parece estar en relación con la pérdida de hueso trabecular que se produce inmediatamente después del inicio de la menopausia (fase de pérdida ósea rápida)³¹. Además de este factor intrínseco al hueso, se ha relacionado el riesgo de padecer FrEDR con factores genéticos^{32,33}, con la menarquia tardía (después de los 15 años de edad)²⁷ y con el hecho de caminar regularmente (al aumentar el riesgo relativo de caídas). Por tanto, una menarquia precoz, una DMO baja de cualquier localización pero sobre todo de antebrazo y un riesgo aumentado de caídas, son los tres factores de riesgo que parecen predisponer en mayor medida a una FrEDR³¹.

La relación entre FrEDR y nueva fractura por fragilidad en otra localización anatómica ha sido analizada por diferentes autores^{34,35,36,37}, calculándose que tras una fractura de la extremidad distal del cúbito y/o radio existe una Tasa de Incidencia Estandarizada de Fractura de otra localización (TISF) igual a 3,0. Este valor, en pacientes mayores de 65 años (rango 65-74) se incrementa, llegándose a alcanzar valores de TISF de cadera (TISF-C) de 3,3 para mujeres y 6,0 para varones³⁷.

Por ello, entendemos que la FrEDR ha de ser considerada como una verdadera “señal de alarma”, un marcador capaz de identificar precozmente a un subgrupo de pacientes con osteoporosis postmenopáusica de base y con un mayor riesgo de padecer nuevas fracturas por fragilidad, así como una entidad que precisa de la instauración de intervenciones farmacológicas que reduzcan el riesgo de la aparición de nuevas fracturas osteoporóticas^{31,38}.

2. COSTE ECONÓMICO^{39,40,41,42,43}

Se calcula que la osteoporosis y la fractura osteoporótica, tienen un coste estimado del 8,8% del PIB, estimándose que sus consecuencias (transporte, ayudas sociales, rehabilitación, etc.) podrán incrementar el 20% de los gastos sufragados por la Sanidad Pública, lo que supondrá aproximadamente 40 millones de euros adicionales⁴⁴.

Así, en la UE se calcula que el coste del tratamiento de las fracturas osteoporóticas alcanza los 25.000 millones de euros, a los que hay que añadir el cuidado de los pacientes al año siguiente a sufrir la fractura de cadera, que podría ascender a 15.000 millones de euros. Este coste está infraes-

timado ya que no tiene en cuenta los tratamientos más allá del primer año desde la fractura de cadera, período en el que se continúa con tratamientos derivados de la fractura. Para el año 2050, los costes de esta enfermedad superarán los 132.000 millones de euros⁵. Por otra parte, los pacientes con esta enfermedad ocupan en la actualidad medio millón de camas al año en los hospitales. Este número se doblará en los próximos 50 años¹.

En España, en 1995, el coste derivado de las fracturas osteoporóticas se estimó en 18 millones de euros, y en la actualidad se sabe que es superior a los 25 millones⁴⁵.

Los costes directos de la osteoporosis dependen de los gastos médicos hospitalarios, ambulatorios y domiciliarios fundamentalmente^{46,47} (**Tabla 1**), y los costes indirectos de las consecuencias derivadas de la morbilidad y mortalidad de las fracturas^{46,48} (**Tabla 2**). Bajo el punto de vista económico, las fracturas osteoporóticas representan un gasto creciente. Esta enfermedad ocasiona 10 billones de dólares de costes directos en Europa y supone un grave problema de salud pública a nivel mundial. Los gastos hospitalarios directos relacionados con la osteoporosis alcanzaron en el año 2000 los 4.800 millones de euros para la Unión Europea. Este coste se calculó en 220 millones de euros para España en el mismo año. Los efectos de la osteoporosis sobre la mortalidad y la morbilidad también generan costes significativos, descritos como costes indirectos. Estos costes son difíciles de evaluar y deben ser tomados en cuenta cuando se discute el peso de la osteoporosis sobre el individuo y la sociedad. Se estima que los costes indirectos

Tipo de fractura	Muñeca	Vértebras	Cadera
Instalaciones	11,3	19,6	223,1
Hospital	1,1	1,9	21,5
Urgencias	1,4	2,5	28,3
Consultas hospital	2,6	4,5	51,8
Consultas ambulatorias	2,6	4,6	51,9
Medicamentos	0,2	0,4	4,7
Cuidados domiciliarios	3,4	5,9	67,2
Residencias	12,2	50,0	107,8
Total	35,0	89,5	1.556,5

Tabla 1. Costes directos de las fracturas osteoporóticas, en millones de dólares. (Modificado de Abizanda³³ y Max³⁴)

Tipo	Cuidados agudos	Cuidado social y de larga duración	Consultas	Fármacos	Total
Cadera	4.808	7.152	164	0	12.124
Muñeca	368	0	100	0	468
Vértebras	96	0	321	62	479
Otras	1.200	0	138	0	1.338

Tabla 2. Costes directos e indirectos de las fracturas osteoporóticas, en millones de dólares. (Modificado de Abizanda³³ y Dolan³⁵)

tos suponen en torno a un 20% de los costes directos. Sólo en Estados Unidos, si se suman los costes indirectos de la pérdida de productividad y la mortalidad prematura derivada de las fracturas que se producen a causa de esta enfermedad, el gasto se sitúa entre los 4.500 y 6.400 millones de dólares¹.

Los costes globales asociados a la fractura de cadera presentan grandes diferencias entre los distintos países. Además, es muy difícil definir todos los costes a tener en cuenta tras una fractura de cadera y, por tanto, en muchas ocasiones, están su-

bestimados. En el Reino Unido se estimaron los costes por paciente con fractura de cadera en el año 2000 en 37.119 euros. Estos costes englobaban el cuidado en la fase aguda de la fractura: los traslados en ambulancias para aproximadamente el 50% de los pacientes, los costes de rehabilitación posterior a la fractura así como la asistencia sanitaria y otros costes en los años posteriores a producirse la fractura. En España, el GRD de procedimientos quirúrgicos que genera un mayor número de estancias totales anuales es el 818 (sustitución de cadera excepto por com-

plicaciones) con 3.000 días de estancias hospitalarias registradas⁵.

Los costes indirectos, como en todas las patologías incapacitantes, tienen una importancia muy relevante aunque muy pocas veces son tenidos en cuenta a la hora de valorar las repercusiones de las patologías. Tras una fractura de cadera gran parte de los pacientes quedarán gravemente incapacitados perdiendo la autonomía que poseían previamente a la fractura y requiriendo la presencia de un cuidador que les ayude con las tareas cotidianas. Las pérdidas de productividad de los familiares de un paciente con fractura de cadera es, frecuentemente, un coste que no es tenido en cuenta pero que supone un importante impacto para las economías de los familiares de un paciente con fractura de cadera.

Es muy importante la llamada de atención del trabajo de Khasraghi⁴⁹ sobre el impacto económico de las “complicaciones médicas” en los pacientes geriátricos con fractura de cadera, más aún si tenemos en cuenta que cada vez recibiremos más pacientes, de mayor edad y con mayor número de comorbilidades que precisarán de más cuidados.

En este trabajo de revisión realizado en el John Hopkins de Baltimore de pacientes con fracturas de cadera entre 1995-2000, se señala que el 43% de los pacientes desarrollan al menos una complicación postoperatoria relevante, siendo las más frecuentes el desequilibrio electrolítico (11%), las infecciones del tracto urinario (10%), las complicaciones respiratorias (10%) y los trastornos cognitivos con delirio (9%). Además, se observa la estancia

media hospitalaria mayor de estos pacientes y el coste medio mayor (16.200 dólares frente a los pacientes sin complicaciones con estancia media de cinco días y costes de 10.280 dólares).

En Europa, en los Países Comunitarios, existe la misma preocupación. Los costes directos asistenciales superaban los 4.800 millones de euros con un incremento del 33% sobre los costes de los años anteriores en todos los países de la Comunidad excepto para Grecia, Dinamarca y Holanda en lo que respecta a los análisis de los costes conocidos entre los años 1966 al año 2000, según datos de la Comisión Europea. Asimismo, esta Comisión alerta de la necesidad de aumentar el número de camas precisas sólo para la atención de las fracturas de cadera y columna en la Unión Europea, de 25 por 1.000 habitantes necesarias en el año 2000 a 56 por 1.000 habitantes que se precisarán en el 2040, lo que incrementará los costes de forma muy considerable. Estas cifras van aumentando de forma alarmante. De hecho, actualmente cada año se producen en Europa más de 400.000 fracturas de cadera por esta causa, y se calcula que en el año 2020 se producirán hasta 650.000, debido al progresivo envejecimiento de la población.

En España, la preocupación por los costes económicos de este proceso es igual que en el resto de los países de la Comunidad.

El análisis de los costes es complejo y varía según las Comunidades Autónomas y la disponibilidad de unidades de apoyo geriátrico-rehabilitador de corta estancia que disminuyen las estancias en las Unidades de Cirugía Ortopédica, de mayor coste por proceso y día de estancia.

Los costes presentan variaciones entre los 3.500 euros a los 5.000 dependiendo del grado de complejidad y del tipo de síntesis o prótesis utilizada, existiendo una diferencia significativa en los casos de utilización de prótesis bipolares en las fracturas subcapitales sobre la utilización de prótesis monobloque. Esta circunstancia ha sido analizada por Sorbie⁵⁰, señalando un coste superior del 50% en la utilización de bipolares.

Se debe señalar que el gasto en implantes y materiales en la Comunidad Económica Europea alcanza los 1.500 millones de euros con un incremento anual del 10-15%. En España el gasto por habitante del presupuesto de Sanidad, 8,8 del PIB, corresponde a un poco más de 900 euros, de los cuales el 13,8% se consume en materiales. Utilizando valores de costes medios de tratamiento y gastos directos, se calcula el coste anual de la atención hospitalaria de la fractura de cadera (desde el transporte al hospital hasta la primera revisión) en nuestro país. El coste por paciente oscila entre 4.000 y 5.000 euros (precios del año 2005), lo que representa que los costes anuales se sitúan alrededor de 300 millones de euros. Además, se ha de considerar que hay otros costes indirectos (estancias en residencias, cuidadores...) que aumentan considerablemente estas cifras.

En la reunión del V Congreso Europeo sobre Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y Osteoartritis⁵ el doctor Stephane Bouée, de CEMKA (Bourg La Reine, Francia), resaltó que los costes de dichas fracturas no están bien definidos, lo que conlleva, en muchas ocasiones, que se subestimen los gastos derivados de la osteoporosis. En el estudio se tuvieron en

cuenta los costes de las diversas fracturas osteoporóticas en Bélgica, Francia, Reino Unido, Italia, España y Polonia. Como ejemplo, el coste de las fracturas de cadera, que son las más invalidantes y las que presentan el mayor impacto socioeconómico, varía de los 1.256 euros en Polonia a los 9.996 euros en Francia. En España el coste de cada fractura de cadera alcanza los 9.936 euros, lo que nos sitúa como el segundo país con mayores gastos derivados de este tipo de lesión. Actualizado a 2009 y teniendo en cuenta que los pacientes que sobreviven necesitan ayuda social y rehabilitación física, el coste que conlleva de forma estimativa estaría entre 7.000 y 11.000 euros por paciente. Los costes reflejan un comportamiento muy variable entre ellos dependiendo del grupo de pacientes que se considere, los dados de alta a domicilio, los que mueren en el primer año o los sometidos a cuidados de larga duración. En el análisis detallado de las fracturas se observa que el coste de los cuidados agudos supone la mayor partida, así el mayor coste lo representan las estancias hospitalarias, con un 50% del coste total, y especialmente, el correspondiente al cuidado social y de larga duración, en el caso de la fractura de cadera. Teniendo en cuenta que al menos se produce un incremento que supondrá un 20% de los gastos indirectos sufragados por la Sanidad Pública (transportes, ayudas, rehabilitación, etc.), lo que supondrá unos 40 millones de euros adicionales. Todos estos datos están referidos a la financiación de los costes por el tratamiento de las fracturas de cadera, que es de la que conocemos más datos, pero otros procesos clínicos que suponen una incidencia nada desdeñable y de gran importancia

económica deben ser estudiados. Por ese motivo, se están iniciando estudios epidemiológicos de otras fracturas osteoporóticas como los que existen en las fracturas de cadera, como en la extremidad proximal del húmero, columna vertebral y extremidad distal del radio.

Respecto al coste que producen las **fracturas vertebrales**, en EE.UU. suponen unos costes directos anuales de 700 millones de dólares en 1995, años anteriores al “boom” de las fijaciones instrumentales y reconstrucciones por vertebroplastia o cifoplastia. Hace seis años, en España se estimaba el coste de las fracturas osteoporóticas en 18 millones de euros y en la actualidad podemos estimarlo en más de 25 millones.

Respecto al coste que supone la fractura de la **extremidad proximal del húmero**, y teniendo en cuenta los ingresados que suponen el 20% de las fracturas, ronda entre 2.000 y 2.800 euros dependiendo del proceso quirúrgico efectuado.

Podemos estimar que unas 8.000-9.000 fracturas son ingresadas y operadas con diferente complejidad en España, con unos costes promedio de más de 35 millones de euros sólo para las fracturas ingresadas y otros costes de tratamiento ambulatorio para las no ingresadas, de otros 10 millones de euros.

El coste de las fracturas de la **extremidad distal de radio** permanece estable pues prácticamente la mayoría de estas fracturas en los ancianos se tratan ortopédicamente y de forma ambulatoria. Pero se debe significar su alta incidencia 661/100.000, con costes asistenciales nada desdeñables.

El gran coste social y sanitario que supone la enfermedad en España se podría reducir a largo plazo si se consigue un diagnóstico precoz. Aunque tampoco es pequeño el coste de los estudios diagnósticos para seleccionar la población de riesgo, así como los tratamientos ensayados dado la magnitud de la población susceptible de tratar; por lo que es imprescindible ajustar los parámetros de coste-eficacia y coste-beneficio, para adoptar políticas adecuadas basadas en la evidencia.

Una campaña de prevención de segundas fracturas osteoporóticas, por otra parte totalmente justificada y de prevención primaria en las poblaciones de riesgo, al igual que la utilización de consejos dietéticos, ejercicio, etc., como ocurre en campañas cardiosaludables con la utilización de fármacos hipolipemiantes, ha supuesto otra factura por el consumo de fármacos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

En este sentido, el tratamiento global de la osteoporosis en este país supone un coste de más de 601,01 millones de euros al año, según la AEEM (Asociación Estudio Enfermedad Menopáusica). Si bien hay una variabilidad en los costes de los diferentes fármacos⁵¹ (**Tabla 3**) el gasto farmacéutico se ha visto incrementado por el aumento en el número de prescripciones. Según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, durante el periodo 1966-2000, el consumo de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis se multiplicó por 16, pasando de 0,14 dosis por 100.000 habitantes/día a 4,91 dosis por 100.000 habitantes/día, lo que supone, según los datos aportados por Fármaco-

Economía (Osteoporosis y evaluación económica, diciembre del 2005), un coste total de 156,26 millones de euros para el año 2000⁴⁴.

En la actualidad, los hospitales en la medicina pública no tienen de forma generalizada la capacidad derivativa del 100% de los pacientes ancianos fracturados, a centros de rehabilitación.

Cierto número de pacientes, con capacidad de recuperación, son derivados a centros de rehabilitación con estancias de corta o media duración, no superior a las seis semanas, para evitar el colapso de las camas y hacerlos operativos. Los pacientes no recuperables deben ser evacuados del hospital, bien a sus domicilios o a re-

sidencias, siendo este grupo de pacientes de muy difícil manejo.

El alta hospitalaria hacia residencias públicas está condicionada por el número limitado de plazas y la cronicidad de la estancia de los ancianos, lo que hace muy difícil la movilidad y la rotación de las camas.

Sus costes se realizan desde la beneficencia total o de la participación de acuerdo al nivel de pensión.

Las residencias privadas tienen un coste muy elevado, de difícil respuesta para el anciano fracturado o sus familias.

La reinserción en el propio domicilio o en el familiar está condicionada por una serie de factores. En el propio domicilio hay

Fármaco	Posología	Régimen	C. Día	C. Año
Raloxifeno	Diaria	60 mg	1,23	448,95
Etidronato	Diaria -2 sem-	400 mg	0,3	27,42
Alendronato	Diaria	10 mg	0,88	324,12
	Semanal	70 mg	0,88	324,12
	Semanal	70 mg + 5.600 UI vit D	1,02	372,3
Risedronato	Diaria	5 mg	1,38	503,7
	Semanal	35 mg	1,39	507,4
Ibandronato	Mensual	150 mg	1,16	423,4
Zoledronato	Anual	5 mg	0,97	355,48
Ranelato de estroncio	Diaria	2 g	1,76	642,4
Teriparatida	Diaria	20 mcg	14,04	5.124,6
Hormona paratiroidea humana recombinante	Diaria	100 mcg	14,25	5.201,3

Tabla 3. Coste tratamiento de los medicamentos comercializados en España para la osteoporosis en mujeres menopáusicas, a partir de los datos de la Subdirección de Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud, obtenido de las fichas de evaluación de fármacos del CADIME y de la Subdirección de Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud, 2007-2008.

que tener en cuenta que el 25% de ellos viven solos; viudos, solteros, o con compañía inoperante, dada la edad extrema del otro cónyuge, por lo que precisan de ayuda externa.

En el domicilio familiar también existen problemas de difícil solución. En la actualidad, la fórmula familiar tradicional ha sufrido cambios sustanciales conforme ha ido cambiando la sociedad. La participación en la producción de rentas para asegurar una mejor calidad de vida, ha lanzado a la mujer al mercado del trabajo abandonando el secular papel de ama de casa. Los hijos durante la jornada de trabajo quedan bajo la tutela de guarderías y los familiares colaboran en las tareas domésticas hasta el momento de la fractura. A partir de ese momento, y al alta hospitalaria, surge el problema.

La solución para un determinado número de familias es la contratación de un cuidador, cuyos costes superan los 750 euros mensuales, más 131 euros de cotización a la Seguridad Social, situación inalcanzable para muchos ancianos cuyas posibilidades de renta no son suficientes, necesitando la ayuda económica familiar. Esta situación se agrava en el área urbana,

donde las viviendas son de superficie reducida, por su alto precio, y donde es difícil reservar un espacio al anciano discapacitado. Por el contrario, el paciente que vive en las áreas rurales tiene una reinserción más fácil y el problema es que un 40% de los ancianos fracturados no alcanzan la capacidad suficiente para realizar las actividades de la vida diaria, y la consecuencia es que muchos de ellos tienen problemas vitales que precisan de ayuda; y por otro lado, les falta la disponibilidad de recursos, medios y tiempo de las familias para prestar esa ayuda necesaria.

Es necesaria una doble participación, por un lado la creación de equipos multidisciplinares de tratamiento, donde los cirujanos ortopédicos, geriatras, rehabilitadores, enfermeras y asistentes sociales, trabajen en equipo para conseguir una reducción drástica de la mortalidad hospitalaria, reducir el número de comorbilidades y una mayor respuesta vital de los pacientes al alta colocando a los pacientes en una mejor situación para enfrentarse a sus necesidades de supervivencia. Y por otro lado la mayor implicación de las familias, los agentes sociales y la política sanitaria.

Bibliografía

- 1 Álvarez J. Prevención de la osteoporosis. El costo de la desinformación del paciente. *Economía de la Salud* Nov-Dic 2002; 1(4):24-26.
- 2 Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. Osteoporosis: Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Medicine*. 2006; 9 Extr 1:8-14.
- 3 Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4576-4584.
- 4 Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ* 2006; 333:27-30.
- 5 Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Esp Econ Salud* 2005; 4(4):216-7.
- 6 Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997; 7:407-13.
- 7 GEIOS. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis. Estudio AFOE. Madrid. Medical Marketing Communications. 2003.
- 8 Serra JA, Garrido G, Vidan M et al. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna* 2002; 19:389-95.
- 9 Wan H, Sengupta M, Velkoff VA et al. U.S. census bureau, current population reports, 651 in the United States. Washington, D.C. (USA): U.S. Government Printing Office; 2005.
- 10 Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993; 307:1248-50.
- 11 Hedstrom M, Ljungqvist O, Cederholm T. Metabolism and catabolism in hip fracture patients: nutritional and anabolic intervention. A review. *Acta Orthop* 2006; 77(5):741-7.
- 12 Magaziner J, Lydick E, Hawkes W et al. Excess mortality attributable to hip fracture in White women aged 70 years and older. *Am J Public Health* 1997; 87(10):1630-6.
- 13 Bass E, French DD, Bradham DD et al. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol* 2007; 17(7):514-9.
- 14 Cooper JW. Reducing falls among patients in nursing homes. *JAMA*. 1997 Dec 3; 278(21):1742.
- 15 Cree M, Soskolne CL, Belseck E et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Mar; 48(3):283-8.
- 16 Fox HJ, Pooler J, Prothero D, Bannister GC. Factors affecting the outcome after proximal femoral fractures. *Injury*. 1994 Jul; 25(5):297-300.
- 17 Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int*. 1997; 7(5):414-25.
- 18 Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995 Nov; 17(5 Suppl):505S-511S.
- 19 Kado DM, Browner WS, Palermo L et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 14; 159(11):1215-20.
- 20 Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992 Feb; 7(2):221-7.
- 21 Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone*. 1996 Mar; 18(3 Suppl):185S-189S.
- 22 Silverman, SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone*. 1992; 13 Suppl 2:S27-31.
- 23 Lyles KW, Gold DT, Shipp KM et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med*. 1993 Jun; 94(6):595-601.
- 24 Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997 Apr; 12(4):663-75.
- 25 Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1; 137(9):1001-5.
- 26 Melton LJ 3rd, Wahner HW, Richelson LS et al. Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*. 1986 Aug; 124(2):254-61.

- 27 Silman AJ. Risk factors for Colles' fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2003 May;14(3):213-8.
- 28 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73.
- 29 Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Domingo J. Incidence des fractures de l'extrémité inférieure de l'avant-bras à Saragosse (Espagne). *Chir Main.* 2003 Aug;22(4):211-5.
- 30 Eastell R. Forearm fracture. *Bone.* 1996 Mar;18(3 Suppl):203S-207S.
- 31 Caeiro Rey JR, Vaquero Cervino E, García Durán C. Prevención rápida de fracturas osteoporóticas. *Avances en Traumatología.* 2005;35(1):26-34.
- 32 Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, McGregor AJ, Spector TD. Risk of wrist fracture in woman is hereditary and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Min Res.* 2005 Jan;20(1):65-74.
- 33 Weichetova M, Stepan JJ, Haas T, Michalska D. The risk of Colles' fracture is associated with the collagen I alpha 1 Sp1 polymorphism and ultrasound transmission velocity in the calcaneus only in heavier postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2005 Feb;76(2):98-106.
- 34 Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS et al. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):469-75.
- 35 Khan SA, de Geus C, Holroyd B, Russell AS. Osteoporosis follow-up after wrist fractures following minor trauma. *Arch Intern Med.* 2001 May 28;161(10):1309-12.
- 36 Silman AJ. The patient with fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med.* 1995 Feb 27;98(2A):12S-16S.
- 37 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int.* 2002 Aug;13(8):624-9.
- 38 Canales V, Mesa MP, Panisello JJ, Peguero A. Fractura del extremo distal del radio. En: *Fracturas osteoporóticas.* Ferrández L, Herrera A, editores. Madrid, 2006. Medical & Marketing communications. P245-260.
- 39 Borgquist L, Thomgren KG. The Financial cost of hip fractures. *Acta Orthop Belg.* 1994; 60 (suppl 1):102-5.
- 40 Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2002;13:323-30.
- 41 Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics. Spanish Research Articles* 2005;2(2):64-78.
- 42 Boue S, Lafuma A, Fagnani F et al. Estimation of direct unit costs associated with non vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int.* 2006;26:1063-72.
- 43 Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporosis Int.* 2006;17:996-1007.
- 44 Mira Ferrer L, De La Fuente Díez E. Osteoporosis: Una Patología con afectación personal, familiar, laboral y social. *Med Segur Trab.* 2007; Vol LII N° 206:43-47.
- 45 Rodríguez Álvarez J. Epidemiología y factores socio-económicos de la Osteoporosis. Formación SECOT en Osteoporosis (fascículo 1). Medical and Marketing Communications. Madrid 2002.
- 46 Abizanda González, M. Costes de la Osteoporosis. Documentos Clínicos SEMERGEN.
- 47 Max W, Sinnot P, Kao C et al. The Burden of Osteoporosis in California, 1998. *Osteoporos Int.* 2002;13:493-500.
- 48 Dolan P, Togerson D. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteopor Int.* 1998;8:611-617.
- 49 Khasraghi FA, Lee EJ, Christmas C, Wenz JF. The economic impact of medical complications in geriatric patients with hip fracture. *Orthopedics.* 2003 Jan;26(1):49-53.
- 50 Sorbie C. Sub-capital hip fracture: best treatment options. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006 Dec; 14(3):237-9.
- 51 García Ruiz, AJ. Revisión sistemática de evaluaciones económicas de los medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica comercializados en España. Centre de Recerca en Economia de la Salut y Universidad de Málaga. 2008.

CAPÍTULO 3

Osteoporosis.

Factores de riesgo.

Índices de fractura.

Densitometría ósea

Dra. Yolanda González Rubio

Médico Adjunto.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid

Dr. Emilio Calvo Crespo

Jefe Asociado.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid

1. FACTORES DE RIESGO

La osteoporosis es una enfermedad de origen multifactorial. Distintos estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para padecer dicha enfermedad, pero en primer lugar debemos distinguir entre factores de riesgo para osteoporosis y factores de riesgo para fractura por fragilidad. Estos últimos parecen los más adecuados a tener en cuenta para planificar posibles acciones preventivas y/o terapéuticas. La American National Osteoporosis Foundation (ANOF)¹ considera un grupo de cinco factores de riesgo especialmente útiles a la hora de aplicarlos en la clínica: la densitometría ósea (DMO), la historia personal de fracturas, la historia familiar de fracturas, la delgadez y el hábito tabáquico activo. De todos ellos es la historia personal de fracturas el más objetivable y el de mayor importancia clínica.

La clasificación más práctica de los factores de riesgo los divide en no modificables y modificables (**Tabla 1**).

1.1. Factores de riesgo no modificables

Factores de riesgo de tipo **genético**, ya que cerca de un 46-62% de la masa ósea es atribuible a factores genéticos, dichos factores que predicen la baja densidad ósea son: el sexo femenino, la edad avanzada y la raza blanca (la incidencia de osteoporosis es menor en las personas de raza negra africana y de nacionalidad japonesa). Parte de los genes que regulan la osteoporosis son los que intervienen en la regulación del receptor de vitamina D, los colágenos I y II, el factor de crecimiento B1 y los receptores estrogénicos².

La **edad** es un factor de riesgo independiente para desarrollar osteoporosis,

No modificables	Modificables
Edad	Delgadez (IMC <10 kg/m ²)
Sexo (mujer)	Actividad física escasa: sedentarismo
Genética	Escasa ingestión de calcio
Menopausia	Dieta hiperprotéica
Hipogonadismo	Tabaco
Enfermedades:	Abuso de alcohol y café
Endocrinológicas: Síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Tratamientos médicos con:
Reumatológicas: artritis reumatoide	Corticoides
Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Digestivas: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis.

pero en el caso del sexo femenino está muy relacionado con la menopausia. En el caso del sexo masculino es más específica la edad como factor de riesgo independiente, de tal manera que en los mayores de 70 años tiende a equilibrarse la proporción mujeres/hombres de manera que en menores de 75 años padecen la enfermedad seis mujeres por cada hombre, y a partir de los 75 años sólo dos mujeres por cada hombre³.

Aunque la densidad ósea es el mejor predictor individual de osteoporosis, distintos estudios han demostrado que uno de los mayores factores de riesgo para padecer una fractura osteoporótica es haber padecido otra fractura por fragilidad. Los adultos con **historia previa de fractura por fragilidad** tienen un riesgo aumentado al 50-100% de presentar otro tipo de fractura. Un varón con fractura de cadera o vertebral tiene de cinco a seis veces

más riesgo de padecer otra fractura de estas localizaciones en menos de un año⁴.

Los **antecedentes de fractura por fragilidad en familiares de primer grado** también suponen un riesgo aumentado de osteoporosis, de tal manera que algunas guías recomiendan incluir entre las preguntas (a realizar en la anamnesis del paciente) no sólo sobre la historia familiar de osteoporosis sino también sobre la cifosis y la historia de fracturas en mayores de 50 años²⁻⁶.

Existen también **factores de riesgo hormonales** como es el déficit estrogénico por menarquia tardía (posterior a los 15 años) o menopausia precoz (anterior a los 45 años) que constituye un factor de riesgo importante para la mujer. En el mundo occidental la edad media de la menopausia es aproximadamente los 49 años y la esperanza media de vida supera los 80

años de manera que casi la mitad de la vida de la mujer transcurre en etapa de menopausia. La deprivación estrogénica supone una falta de freno a los osteoclastos lo que ocasiona una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (por un alto remodelado óseo)⁷. Este hecho junto al de que la mujer tiene su máximo pico de masa ósea a los 25 años (lo que supone que sea más precoz y además de menor cuantía que el del varón) justifica que sea más frecuente la osteoporosis en la mujer. El riesgo de padecer la enfermedad es mayor cuanto más precoz es la menopausia y cuanto más brusca es la deprivación (menopausia quirúrgica)⁸.

Otro factor de riesgo que consideran algunos autores es el **síndrome de fragilidad** del anciano, éste síndrome es propio de algunos ancianos e implica una disminución de la capacidad para realizar acciones de la vida diaria, siendo su combinación más frecuente la inactividad junto con la pérdida de peso⁹. También se ha asociado el deterioro multiorgánico en el declinar de la actividad física que acarrea deterioro musculoesquelético, cardiovascular, metabólico e inmune. La fragilidad del anciano se ha asociado con el aumento de interleukina 6, proteína C reactiva, factor VIII y dímero D, así como la disminución de hemoglobina y hematocrito, estando la inflamación y la malnutrición directamente relacionadas con la osteoporosis.

1.2. Factores de riesgo modificables

Las mujeres con **bajo índice de masa corporal** (IMC) inferior a 19 kg/m² o un peso inferior a 58 kg tienen una menor densidad mineral ósea, debido por una

parte a la menor carga mecánica sobre el hueso, que produce un menor efecto osteoblástico, y por otra debido a que la carencia de panículo adiposo implica menor depósito estrogénico y por tanto menor inhibición de la actividad osteoclástica¹⁻⁵.

La inactividad física y el **hábito sedentario** aceleran la pérdida de masa ósea al anular los estímulos que influyen en el crecimiento y en la remodelación ósea. Una persona inmovilizada puede perder hasta un 40% de su masa ósea en un año⁴. La actividad física en los ancianos ralentiza aunque de forma discreta la pérdida de masa ósea relacionada con la edad. Los ejercicios de resistencia y de gran impacto son los más beneficiosos, también actividades aeróbicas de soporte de pesos ya que favorecen los mecanismos de carga que sostienen la masa ósea.

Con respecto a la **ingesta de calcio** ésta es necesaria en la dieta para un metabolismo óseo normal. El calcio no se absorbe con facilidad en el intestino (en adultos no llega al 30% de lo ingerido). Además existen sustancias en los vegetales (filatos, oxalatos) que inhiben la absorción de calcio a nivel intestinal, aunque por el contrario existen isoflavonoides en las leguminosas que mejoran la fijación de calcio al hueso. Con todos estos datos y una dieta no restrictiva se precisarían unos 1.100 mg/día para absorber 200 mg, aunque algunos estudios aumentan dicha cantidad especialmente en mayores de 65 años a 1.700 mg/día. El control de la absorción del calcio depende de la **vitamina D**, una menor exposición solar condiciona una menor capacidad de la piel para sintetizar provitamina D y una alteración de la hidroxilación en el hígado y el riñón, lo que

ocasionaría un aumento de la reabsorción ósea (en los ancianos se aconseja suplementar con 400-800 UI de vitamina D diarias)⁶. Las dietas ricas en **fosfatos** (por su interferencia en la absorción intestinal de calcio y por el aumento de paratohormona) aumentan el riesgo de osteoporosis. El alto consumo de **sodio** se acompaña de un aumento de la excreción renal de calcio. El consumo elevado de **proteínas** aumenta la excreción urinaria de calcio favoreciendo la aparición de osteoporosis.

Las personas con **hábito tabáquico** activo, fumadores de más de 20 cigarrillos/día tienen menor densidad ósea y mayor velocidad de pérdida de masa ósea³. El tabaco aumenta la transformación hepática del estradiol en sustancias no activas y disminuye la formación de estríol y estrona.

El **consumo de cafeína** aumenta la eliminación urinaria de calcio y su uso abusivo favorece la osteoporosis³.

El **consumo crónico de alcohol** tiene efecto depresor sobre la proliferación de los osteoblastos e interfiere en la absorción intestinal de calcio, además de asociarse a un proceso global de malnutrición. Por el contrario un consumo moderado de alcohol (200 ml semanales en mujeres y 400 ml semanales en hombres) se asocia con mayor osificación y reducción del riesgo de fracturas de cuello de fémur³.

Existen gran cantidad de **tratamientos y enfermedades** nutricionales, **endocrino-metabólicas, tóxicas o genéticas** que producen osteoporosis y por tanto aumentan el riesgo de fractura por fragilidad. La osteoporosis en el varón es secundaria (entre un 30-60% de los casos),

siendo las causas más frecuentes el tratamiento con corticosteroides, el hipogonadismo y el consumo excesivo de alcohol. En la actualidad el tratamiento con deprivación androgénica en los casos de carcinoma de próstata está elevando la prevalencia de osteoporosis en el varón de edad avanzada. Entre las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en las mujeres se encuentran el hipertiroidismo, la hipoestrogenemia y el tratamiento con corticosteroides y anticonvulsivantes⁷.

Respecto a los distintos tratamientos que pueden producir osteoporosis secundaria el principal son los corticoesteroides¹⁻⁷. Éstos pueden producir un riesgo entre un 30-50% mayor de fractura por fragilidad al reducir en un 30% el reemplazo de hueso durante el remodelado, siendo la causa de osteoporosis secundaria debida a fármacos más frecuente. El efecto de los corticoides es dosis dependiente por encima de 7,5 mg/día de prednisona, sufriendo una pérdida mayor durante los primeros seis meses de tratamiento y produciendo principalmente afectación del hueso trabecular.

Los anticonvulsivantes disminuyen los niveles de vitamina D, inactivan los esteroides, disminuyen la absorción intestinal de calcio e inactivan las células óseas favoreciendo la aparición de osteoporosis.

Otros fármacos que pueden producir osteoporosis son los anticoagulantes (heparina, warfarina), tiroxina, metotrexate, ciclosporina...

Como se indicaba anteriormente existen muchas enfermedades que pueden afectar a la densidad mineral ósea produciendo osteoporosis. Una de dichas enferme-

dades es el hipertiroidismo, en el que el ciclo de remodelado óseo está disminuido de unos 200 días a 85 por sobreestímulo de los osteoblastos y reacción desmedida de los osteoclastos³. En el hiperparatiroidismo también se produce un aumento de reabsorción ósea. Los pacientes que han sufrido un trasplante tienen aumentado su riesgo de osteoporosis tanto por el fracaso orgánico anterior al trasplante como por el tratamiento inmunosupresor posterior a éste. Los cuadros intestinales que ocasionan malabsorción intestinal como la enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, gastrectomía e ileotomía son también causa de osteoporosis.

2. ESCALAS DE RIESGO

Dado que la osteoporosis es una enfermedad casi tan prevalente como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes mellitus y que tiene un importante efecto sobre la calidad de vida por su elevada morbilidad (tan elevada como la cardiopatía isquémica o la enfermedad cerebrovascular)⁶, se hace necesario desarrollar instrumentos que nos permitan identificar a la población de riesgo, puesto que existen técnicas diagnósticas, preventivas y terapéuticas extremadamente eficaces.

La relación entre valores de densitometría mineral ósea (DMO) y fractura no es dicotómica (presencia de fractura por debajo de un valor ó ausencia por encima de él) sino que es continua, de manera que a menor masa ósea mayor riesgo de fractura, pero sin que pueda asegurarse que una persona con masa ósea alta no vaya a fracturarse o que una con masa ósea baja haya de hacerlo. El riesgo de fractura au-

menta de 2 a 2,5 veces por cada desviación estándar que disminuye la DMO¹⁰. El diagnóstico y el tratamiento han de ir encaminados a la valoración del riesgo de fractura y no sólo a la medida aislada de la DMO. El cribado por DMO no es factible por la desfavorable relación coste-beneficio. Sería importante valorar las cifras de T-score obtenidas en la DMO, los marcadores de remodelado óseo, siempre que sea posible, los factores de riesgo individuales de fractura y el riesgo individual que depende de la edad y la esperanza de vida¹¹.

Actualmente el factor aislado que mejor predice el desarrollo de fractura es la determinación de DMO, pero otros factores como la edad o antecedentes personales y/o familiares de fractura pueden ser más importantes que la medida de la masa ósea para predecir el riesgo de fractura.

La ANOF¹ ha seleccionado cinco factores de riesgo para la fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas caucásicas: el valor bajo de T-score en la DMO, la historia personal de fractura a partir de 40 años, la historia de fractura de cadera o vertebral o antebrazo en familiar de primer grado, delgadez y consumo activo de tabaco.

2.1. Escalas de riesgo de osteoporosis

Existen escalas que valoran el riesgo de osteopenia-osteoporosis con una sensibilidad alta o media pero con una baja especificidad. Dentro de las escalas para la predicción de baja DMO se encuentran la escala ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument), la escala SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation), la escala de la ANOF, la escala OSIRIS y el

proyecto ORACLE la escala OST-T (Osteoporosis Self-Assessment Tool) (**Tabla 2**).

La escala ORAI utiliza 3 ítems (edad, peso y uso de terapia hormonal sustitutiva) para valorar el riesgo de presencia de osteoporosis (lo que indicaría la realización de una DMO para confirmar el diagnóstico) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1% y un valor predictivo positivo (VPP) del 32,5%.

La escala SCORE utiliza 6 ítems (raza, presencia de artritis reumatoide, antecedente de fracturas osteoporóticas, edad, terapia hormonal sustitutiva y peso) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (VPP de 64%), aunque es menos específico en la población de mayor edad.

La escala de la NOF valora la edad ≥ 65 años, IMC $< 22 \text{ kg/m}^2$, historia personal o familiar de fracturas osteoporóticas y tabaquismo, presentando una sensibilidad del 92% y una especificidad del 21%.

La escala OSIRIS que valora la edad, el peso corporal, el uso de terapia hormo-

nal sustitutiva y las fracturas previas de bajo impacto, clasifica a los pacientes en bajo riesgo (no precisan más evaluación actualmente), riesgo medio (precisan evaluación inmediatamente) o riesgo elevado (precisan tratamiento de forma inmediata).

El proyecto ORACLE combina los valores de la ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos.

La escala OST-T herramienta orientada inicialmente a la identificación de mujeres asiáticas postmenopáusicas con un mayor riesgo de osteoporosis densitométrica ha sido validada tanto para mujeres de otras razas (caucásica y negra) como para hombres. Se calcula a partir del peso y la edad mediante la fórmula:

$$\text{OST} = [(\text{peso corporal en kg}) - (\text{edad en años})] \times 0,2$$

Se trata de una herramienta con un alto grado de sensibilidad. Brant¹² compara la fiabilidad diagnóstica del OST con la de otros cuestionarios que incluyen un mayor número de factores de riesgo

Escalas	Punto de corte	Factores de puntuación
ANOF	≥ 1	Un punto por edad >65 , IMC <22 , historia personal, historia familiar, tabaquismo
SCORE	≥ 6	+5 para no afroamericanos, +4 si artritis reumatoide, +4 por cada fractura (máximo de 12 puntos), +1 ^{er} dígito de la edad *3, +1 si no THS, - peso en libras/10 redondeado a número entero
ORAI	≥ 9	Edad ≥ 75 años: +15, 65-75: +9, 55-65: +5 peso $<60 \text{ kg}$ +9 no THS +2
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, fractura a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad en años -2 (quitar último dígito), peso en kg +2 (quitar último dígito), uso de THS +2, fractura de baja energía +2
OST-T	Riesgo alto < -2	$[\text{peso (en kg)} - \text{Edad (en años)}] \times 0,2$

Tabla 2. Escalas para la detección del riesgo de baja DMO.

(SCORE, ORAI, ABONE, SOFSURF, NOF, Bajo peso corporal, Amsterdam Rheumatologist Score y la modificación de éste último) y, con un punto de corte de 2, el OST presenta la mayor área bajo la curva ROC (AUC) mostrando así la mayor exactitud global de los diferentes cuestionarios estudiados, resultados que coinciden con la de otros autores lo que le hace aseverar a Chan¹³ que el OST tiene un elevado poder de predicción de mujeres postmenopáusicas con riesgo de osteoporosis.

En nuestro medio distintos grupos han identificado como factores de riesgo para tener una baja DMO (T-score < -1) a la edad mayor de 51 años, peso corporal inferior a 70 kg, años de vida fértil mayor de 32 años y paridad superior a dos hijos. Presentando una sensibilidad del 62,7% y una especificidad del 70% (VPP 79,9% y valor predicativo negativo 56,3%), lo que permitiría evitar un 35% de las DMO³.

Esto hace necesario utilizar otros instrumentos que sean capaces de predecir de forma más específica la aparición de fracturas por fragilidad, para lo que se ha hecho imprescindible el desarrollo de los índices de riesgo de fractura¹⁴.

2.2. Escalas de riesgo de fractura

El primer modelo de predicción de fractura se generó a partir de los datos del estudio FIT (Fracture Intervention Trial) y su aplicación permite predecir la aparición de fractura vertebral no diagnosticada. Los ítems que maneja son: antecedentes de fractura vertebral (+6 puntos), fractura no vertebral (+1 punto), edad (+1 punto entre 66-69 años, +2 puntos entre 70-79

años y +3 puntos si > 80 años), la pérdida de altura (+1 punto si está entre 2-4 cm, +2 puntos si es superior a 4 cm) y el haber sido diagnosticada de osteoporosis (+1 punto). Al combinar estos ítems estando el punto de corte en 4 puntos se identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral (con una especificidad del 68-70%)¹⁵.

El reanálisis de los datos del estudio SOF ha dado lugar al índice FRACTURE, validado tanto en caso de que se conozca la DMO como en el caso contrario. Sus variables son DMO expresado en T-score (+1 punto para valores entre -1 y -2, +2 puntos entre -2 y -2,5, +3 puntos si es inferior a -2,5), la existencia de fractura a partir de los 50 años (+1 punto), la existencia de antecedente de fractura cadera materna con más de 50 años (+1 punto), el peso inferior o igual a 57 kg (+1 punto), tabaquismo (+1 punto), la necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla (+1 punto) y la edad (+1 punto entre 65 y 69 años, +2 puntos entre 70 y 74 años, +3 puntos entre 75 y 79 años, +4 puntos entre 80 y 84 años y +5 puntos en caso de ser superior o igual a 85 años). En esta escala el punto de corte está en ≥ 6 puntos y si no se conocen los valores de DMO el punto de corte es ≥ 4 puntos. El índice FRACTURE ha sido ratificado en la población del estudio EPIDOS identificando a la población europea de mayor riesgo de fractura de cadera, vertebral y no vertebral^{16,17}.

En esta línea la Organización Mundial de la Salud (OMS) encargó a Kanis la realización de una herramienta que permitiera predecir el riesgo de fractura osteopórtica en una amplia población. El nombre

de dicha herramienta es FRAX®, y es un modelo estadístico que es capaz de predecir el riesgo de fractura en los próximos 10 años, tras la introducción de una serie de ítems. Actualmente es la herramienta más validada y admitida a nivel internacional. Los ítems que tiene en cuenta son la edad (el modelo acepta edades entre 40 y 90 años), sexo (hombre o mujer), peso y estatura (en kg y cm respectivamente), fractura previa (hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta), padres con fractura de cadera, fumador diario, tratamiento con glucocorticoides orales (bien en el momento actual o anteriormente un tratamiento de más de tres meses con 5 mg de prednisona o equivalente), osteoporosis secundaria (incluye diabetes mellitus II, osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo, menopausia precoz, inferior a 45 años, malnutrición crónica o malabsorción y hepatopatía crónica), consumo de alcohol (3 dosis o más por día) y finalmente DMO (se puede introducir valor de T-score o Z-score, dejando este campo en blanco para pacientes sin DMO)¹⁵.

Cada población tiene un perfil de riesgo diferente, por lo que tanto los estudios de variables predictivas de baja densidad ósea como los de predicción de fracturas osteoporóticas, deben realizarse o al menos validarse en la población en la que se vayan a aplicar.

3. DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA

La osteoporosis, antes del desarrollo de la fractura por fragilidad, es una enfermedad asintomática, por lo que no puede

diagnosticarse en base a datos clínicos. Antes de que aparezca una fractura la complicación estriba en identificar la alteración ósea que la caracteriza. Los valores de densidad mineral ósea siguen una distribución continua, que dibuja una campana de Gauss, donde la media de los valores densitométricos de las personas que presentan fractura sólo es 0,5-1 desviaciones estándar (DE) inferior a la media de las que no la presentan, de manera que hay gran solapamiento de valores, lo que justifica la distribución unimodal. No existe una cifra concreta que separe de forma natural las dos poblaciones (fracturados o no). La Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió acordar un valor de DMO respecto al cual se consideran enfermas las personas cuya cifra se encuentra por debajo y no enfermas si se encuentra por encima. Esto presenta el inconveniente de que al aumentar el riesgo de fractura de forma proporcional al descenso de DMO no podemos asegurar que por debajo de un valor de corte el riesgo de fractura sea absoluto y por encima no exista ningún riesgo.

A la hora de medir la masa ósea existen distintas opciones con distinto grado de agresividad y precisión. Existen técnicas invasivas como puede ser la biopsia ósea, que es muy precisa en la localización en la que se realiza pero presenta el problema de su gran agresividad. Dentro de las técnicas no invasivas encontramos técnicas que utilizan radiaciones ionizantes y no ionizantes, dentro de las no ionizantes se encuentran la ultrasonografía cuantitativa y resonancia magnética nuclear, y dentro de las ionizantes se encuentran las que utilizan rayos gamma, como la absor-

ciometría fotónica dual o simple (DPA o DSA), y las que utilizan rayos X, como la absorciometría radiológica dual (DXA), la radiogrametría y la tomografía computarizada cualitativa (TCC)¹ (**Tabla 3**).

En general cuando se habla de densitometría mineral ósea nos estamos refiriendo a la DXA que es la técnica que permite cuantificar la masa ósea con una gran precisión y exactitud siendo mínimamente lesiva. Existen dos valores en la DXA que nos ayudan a hacer el diagnóstico, son el Z-score que compara los valores densitométricos obtenidos con los de referencia a su edad, sexo y lugar de medición determinando el número de DE que se aleja de la media tanto por encima (en positivo) como por debajo (en negativo). Dado que lo que nos interesa es predecir el riesgo de fractura y éste se incrementa de manera proporcional a la edad, una mujer de 70 años tiene más riesgo de fractura que una de 40 años, ambas con la

masa ósea normal para su edad; por este motivo se estableció el segundo índice, T-score, que permite comparar el valor de masa ósea obtenida con el valor más alto obtenido a lo largo de la vida (pico de masa ósea) expresado también en número de DE por encima o por debajo.

Según los valores definidos por la OMS para determinar la enfermedad, los pacientes presentan osteoporosis si sus valores densitométricos están por debajo de -2,5 DE y **osteopenia** entre -1 y -2,5 DE, quedando la **normalidad** restringida a valores por encima de -1 DE. La OMS estableció también el diagnóstico de **osteoporosis grave o establecida**, mal llamada severa, para el caso en el que el paciente presente ya al menos una fractura por fragilidad¹⁴.

Para el diagnóstico densitométrico de osteoporosis debe determinarse la DMO lumbar de primera a cuarta vértebras (salvo fractura y/o cambios degenerativos se-

Técnica	Sitio de medida	Ventajas	Inconvenientes
CUS	Hueso periférico: calcáneo, falange, metatarso	Coste No instalación fija, portátil Tiempo de exploración <5min.	Falta de estandarización de las medidas en los distintos aparatos
DPA	Cadera Columna Corporal total	Diversos sitios de medida Baja radiación	Lentitud Coste elevado Cambios de fuente isotópica
DXA	Cadera Columna Antebrazo Corporal total	Diversos sitios de medida Baja radiación Rapidez Portátil (medición periférica)	Variabilidad in vivo Coste elevado Errores por calcificaciones No portátil (medición axial)
TCC	Cadera Columna Corporal total	Discrimina hueso cortical de trabecular Alta resolución Determina densidad real	Alta radiación Elevado coste

Tabla 3. Técnicas para la medición de la masa ósea.

veros) y femoral (cuello femoral y/o fémur total), utilizándose el valor más bajo para realizar el diagnóstico. Respecto a la realización de la DMO en una u otra localización depende del riesgo de fractura que queramos prever; si queremos saber el riesgo de fractura femoral estaría indicado hacer la DMO femoral, aunque ésta también prevea el riesgo de fractura de otras localizaciones. La localización lumbar sería la más adecuada en pacientes menores de 65 años ya que es la fractura por fragilidad más frecuente en ese grupo de edad, en pacientes mayores la mayor prevalencia de fractura de fémur y los trastornos artrósicos hacen preferible la medición en extremidad proximal del fémur^{18,19}.

El diagnóstico por DMO presenta una serie de limitaciones. En primer lugar los criterios establecidos por la OMS se establecieron en base a datos de **mujeres blancas postmenopáusicas**, por lo tanto no serían aplicables a varones, mujeres premenopáusicas o mujeres de otras razas²⁰. En el caso del varón no existe en la actualidad acuerdo científico sobre si debe referir sus valores al pico de masa ósea ya aceptada para las mujeres o referirse a su propio pico de masa ósea. Otra de las limitaciones que presenta la DMO es que no pueden utilizarse en los criterios diagnósticos de la OMS los valores obtenidos en aparatos de densitometría periféricos ni en ultrasonografía, ya que los valores de la OMS están obtenidos de datos de **densitometría axial**. Además los distintos equipos diagnósticos han usado **diferentes poblaciones de referencia**, por lo que la media juvenil y la DE de la misma persona varía de unos equipos a otros²¹. Por otro lado, la osteoporosis

no es la única enfermedad que afecta a la masa ósea, sino que la **osteomalacia** también, por lo que el criterio densitométrico sólo sería válido una vez descartada dicha enfermedad²².

Estas limitaciones descritas son dependientes de la técnica en sí, pero hay otros factores que dependen de la correcta **aplicación de dicha técnica**, como son la correcta colocación del paciente o la selección adecuada de las áreas de interés. Por otra parte la precisión de la DXA, evaluada como coeficiente de variación oscila entre el 1 y el 2% *in vivo*, por lo que es imprescindible la realización de un programa de control de calidad diario, para detectar alteraciones de la precisión³.

Hay también gran número de **limitaciones dependientes del paciente** como interferencias producidas por alteraciones anatómicas (artrosis, calcificaciones vasculares, clips quirúrgicos, alteraciones en la composición de los tejidos blandos y cambios en el contenido graso de la médula ósea) que en ocasiones hacen plantearse la opción de realizar la DMO en otra región anatómica o incluso realizar otra técnica²³. En ocasiones los artefactos son temporales y con demorar la exploración es suficiente para evitar los problemas diagnósticos (contraste barritado, pirofosfato de tecnecio en hueso, etc.). Pueden existir también interferencias por la composición de los tejidos blandos. Dado que los equipos de DXA obtienen sus valores por diferenciación del hueso con los tejidos blandos, el mejor resultado se obtiene entre un 10% y un 60% de grasa corporal, si aumenta la grasa aumentan los valores obtenidos al aumentar el valor basal de referencia de tejidos

blandos adyacentes. También las calcificaciones en los tejidos blandos adyacentes (nefrocalcinosis, calcificaciones musculares, hematomas en evolución, etc.) que aumentan la densidad relativa del tejido blando y minusvaloran la del hueso. Dentro de las distintas mediciones posibles, a nivel de la columna lumbar se produce un aumento de la masa ósea en sentido descendente con lo que en L_4 tendremos una densidad de masa ósea mayor que en L_1 . Si a pesar de esto hay una gran variabilidad de una vértebra respecto de las aledañas, este hecho obliga a descartarla en el diagnóstico y, por supuesto, a realizar un diagnóstico adecuado de las causas como metástasis blásticas, enfermedad de Paget, fractura vertebral o espondilosis severa local que causan valores elevados de masa ósea, metástasis lítica, hemangioma o fractura que causan valores bajos^{16,24}.

La realización de la DMO está siempre limitada a que el resultado pueda suponer un cambio de actitud terapéutica, si no es así no merece la pena malgastar los recursos^{25,26}. No es operativo realizar una DMO a toda la población como prueba de screening, es necesario limitar su uso para que sea rentable y efectivo, haciendo un uso correcto de esta técnica para aumentar la relación coste-beneficio. Las recomendaciones actuales sobre las indicaciones de realización de la DMO son: mujeres de edad igual o superior a 65 años, mujeres postmenopáusicas de menos de 65 años con factores de riesgo, hombres de edad igual o superior a 70 años, adultos con fractura por fragilidad, adultos con enfermedades que asocian pérdidas óseas o baja masa ósea, adultos

en tratamiento con fármacos asociados a baja masa ósea o pérdidas óseas, cualquier persona en la que se esté planteando pautar tratamiento farmacológico para la osteoporosis, cualquier persona en tratamiento para la osteoporosis para monitorizar su efecto a largo plazo (entre 18-24 meses)^{27,28}. Respecto a la monitorización del tratamiento, es importante señalar que para considerar cambios entre dos determinaciones de DMO éstos deben ser mayores que el mínimo cambio detectado (MCD) por el equipo, que es el coeficiente de precisión multiplicado por 2,77. El objetivo principal de dicha monitorización es detectar las pérdidas de masa ósea pese al tratamiento, porque si hay una pérdida mayor que el MCD debe reconsiderarse la reevaluación del tratamiento y/o la causa. Para la monitorización se prefiere la DMO en columna lumbar ya que presenta más cambios a lo largo del tiempo. Destacar que a pesar de todos los cambios en la masa ósea, sólo justifican entre un 5% y un 20% de la reducción del riesgo de fractura en los ensayos clínicos realizados con antirresortivo, estando este dato en consonancia con el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad en la cual no sólo interviene la cantidad de hueso sino también la calidad (propiedad que escapa a la medida de la DMO)^{29,30}.

Como resumen comentar que la DMO es un buen predictor del riesgo de fractura y permite monitorizar el tratamiento a largo plazo, pero no es el único factor implicado en la resistencia ósea, existen otra serie de factores de riesgo que han demostrado poder predecir el riesgo de fractura de forma independiente de la DMO

(edad, sexo, etc.) por lo que hay que tenerlos muy en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de fractura y de plantear las estrategias terapéuticas y preventivas.

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 res-

pecto 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).

Existen otro tipo de herramientas de diagnóstico del riesgo de fractura, como son los índices de fractura, que valoran el riesgo individualizado de fractura por fragilidad dependiendo de distintos factores, de acuerdo con la situación de cada paciente: sexo, edad, raza, antecedentes personales y familiares.

Por lo tanto, para determinar el riesgo de fractura de un paciente, es necesario tener en cuenta todos los factores tanto clínicos como densitométricos, que serán los que en definitiva nos indiquen la actitud terapéutica a seguir en cada caso de manera individualizada para conseguir disminuir el riesgo de aparición de dichas fracturas lo que redundará en la disminución de la morbimortalidad.

Bibliografía

- 1 Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF). 2003.
- 2 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 3 Osteoporosis. Medicine. 2006;9 Extr:19-48.
- 4 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.
- 5 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 serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc) 2004;123:85-9.
- 6 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) 2004;123:90-5.

- 7 NIH Consensus Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- 8 Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of future risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581-9.
- 9 Guía de buena práctica clínica en osteoporosis. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Laboratorios Faes Farma (Ed), 2004;9-18.
- 10 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.
- 11 Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359: 1929-36.
- 12 Brand C, Lowe A, S Hall. The utility of clinical decision tools for diagnosing osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9:13.
- 13 Chan SP, Teo CC, Ng SA, Goh N, Tan C, Deurenberg-Yap M. Validation of various osteoporosis risk indices in elderly Chinese females in Singapore. *Osteoporos Int*. 2006;17(8): 1182-8.
- 14 WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra: World Health Organization, 1994.
- 15 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman, JA, Fujiwara S et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:527-34.
- 16 Guía clínica para la fractura vertebral osteoporótica. Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (GEIOS-SECOT). Medical & Marketing Communications (Ed) 2005.
- 17 Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2005; 16 Suppl 2:S3-7.
- 18 Sosa Henríquez M. La fractura vertebral. Una entidad en busca de definición. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:661-2.
- 19 Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int*. 2005;16:717-28.
- 20 Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry: clinical applications. *JAMA*. 2002;288:1898-900.
- 21 Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a spanish population. *Osteoporos Int*. 1997;7:59-64.
- 22 Rosen CJ, Brown SA. A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis. *Am J Med*. 2005;118:1183-9.
- 23 Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:159-79.
- 24 Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2002; 167 (Suppl 10):S1-S34.
- 25 Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288:1889-97.
- 26 Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res*. 2000;15:183-7.
- 27 National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 8(1998)10,S001-S002.
- 28 Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, de Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1185-94.
- 29 Gluer MG, Minne HW, Gluer CC, Lazarescu AD, Pfeifer M, Perschel FH et al. Prospective identification of postmenopausal osteoporotic women at high vertebral fracture risk by radiography, bone densitometry, quantitative ultrasound and laboratory findings. *J Clin Densitom*. 2005;8:386-95.
- 30 Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:164-71.

CAPÍTULO 4

Manifestaciones clínicas de la osteoporosis

Dr. Enrique Gil Garay

Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica
y Traumatología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. Manuel Mesa Ramos

Director de la Unidad de Aparato Locomotor
Área Sanitaria Norte de Córdoba.
Pozoblanco, Córdoba

Con el envejecimiento nuestro cuerpo experimenta una serie de cambios que se entienden como fisiológicos o normales. Se produce una involución generalizada del organismo con atrofia celular de músculos, órganos...y huesos, paralelamente a una disminución de la cantidad de agua en el cuerpo. Este fenómeno, junto a la pérdida de minerales que experimentan los huesos, causa una pérdida total de hueso. El tronco se vuelve más corto a medida que los discos pierden líquido en forma gradual, la postura se torna progresivamente encorvada y las rodillas y caderas se pueden presentar más flexionadas. El cuello se puede inclinar, los hombros se pueden volver más estrechos, en antepulsión, mientras que la pelvis se puede volver más ancha.

Todo ello condiciona una disminución progresiva de la estatura. La pérdida promedio de estatura después de los 40 años de edad es de 1 centímetro por cada 10 años de vida y después de los 70 años

esta pérdida es aún mayor. En total, el envejecimiento puede ocasionar una pérdida de estatura entre 2,5 y 7,5 cm.

Pero la osteoporosis es algo más que el proceso involutivo normal de la vejez. Se caracteriza por una pérdida de hueso en niveles que se aproximan o superan el umbral de resistencia -punto de fallo- predisponiendo a la persona a sufrir una fractura de baja energía -fractura osteoporótica-. Hasta que esto sucede se afirma que no hay evidencias de que la pérdida de hueso por sí cause algún síntoma¹ lo que dio lugar al concepto de enfermedad silente y así se ha denominado durante años como “la enfermedad silenciosa” o “el ladrón silencioso”.

Pero ¿realmente es una enfermedad silenciosa o es que no sabemos interpretar los signos que nos debieran de alertar de su presencia? En la osteoporosis sucede igual que cuando un tejado se desploma, éste no cae “de repente”, aunque así se diga; seguro durante mucho tiempo se han

oído ruidos, crujidos o han aparecido grietas antes de su derrumbe, antes de que se produzca la fractura osteoporótica. Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis son imperceptibles durante años, siendo en numerosas ocasiones la fractura la primera manifestación clínica. Pero si estudiamos detenidamente al paciente apreciaremos la existencia de otros síntomas, algunos de ellos que ni el enfermo es consciente de que son indicadores de una enfermedad, atribuyéndolos a la vejez.

Así, Ortega² estima que la pérdida ósea se inicia en la mandíbula y paulatinamente en cráneo, costillas, vértebras y huesos largos, lo que hace que numerosos autores estimen que la atrofia mandibular sea consecuencia de la osteoporosis. No está muy claro que exista una relación entre la osteoporosis sistémica y la oral³, aunque autores como Jeffcoat⁴ defienden esta tesis y Verheij establece una relación entre el patrón trabecular del maxilar, la edad y la presencia o no de osteoporosis⁵. Lo cierto es que la osteoporosis del hueso alveolar conduce a una **pérdida de piezas dentarias**⁶ que se ve agravada con la presencia de patologías periodontales², lo que va a condicionar una mala ingesta y dificultar la preservación de una buena calidad ósea por deficiencias alimenticias³. Ello ha llevado a Espert⁷ a proponer la pérdida de sustancia alveolar dental como una fácil y rápida fórmula para diagnosticar el comienzo de esta afección.

La **piel se vuelve transparente**⁸ y las **uñas se tornan más frágiles** con la osteoporosis. Se ha visto que el hueso y las uñas están formados por proteínas estructuralmente diferentes pero en ambos casos requieren la sulfatación de la proteína y la

formación del enlace de disulfuro, para la integridad estructural. Pillay⁹ ha comprobado una relación significativa de una baja densidad ósea con una fragilidad ungueal que mejora su dureza tras realizar diversos tratamientos para la osteoporosis.

Los pacientes refieren una lenta y progresiva **pérdida de talla**, que en los casos más graves alcanza los 15-20 cm. La mayoría de los pacientes la achacan a la edad y no son conscientes de ello aunque se dan cuentan que no llegan a objetos que antes alcanzaban con facilidad, como las perchas del armario o los platos. Para la valoración de esta merma se cuantifica en cm la diferencia entre la medida actual del cuerpo y la previa, extraída preguntando cuál era a los 25 años¹⁰.

Puesto que el colapso suele ser anterior y las vértebras que con mayor frecuencia son afectadas corresponden a las regiones torácica distal y lumbar, hay una **magnificación de la cifosis torácica y la lordosis cervical y lumbar**, cambios que se identifican por la característica "joroba de viuda"¹¹ y por una reducción de la altura abdominal, que provoca que el contenido abdominal protruya dando lugar a **pliegues en la pared abdominal anterior** y a una falsa sensación de alargamiento de las extremidades superiores. Normalmente, los dedos de la mano llegan a medio muslo mientras que en osteoporosis avanzadas alcanzan la parte baja del muslo o la rodilla. Las pacientes suelen referir que parecen estar "más gruesas", con más prominencia del abdomen, aunque mantienen el peso.

A medida que se colapsan más cuerpos vertebrales, la talla corporal disminuye

-cada compresión vertebral puede representar 1 cm menos de altura-, **la horizontalidad de la mirada se pierde y se verticalizan los arcos costales**. De ahí que algunas guías de osteoporosis estimen la valoración de estos dos parámetros, la pérdida de talla y el grado de cifosis, en pacientes con riesgo de osteoporosis¹².

El aumento de la cifosis hace que la escápula se desplace hacia delante, a lo largo de la pared torácica, lo que provoca una **sobrecarga del músculo romboides**.

Otra consecuencia de este cambio postural es un aumento de la presión abdominal que determina en la paciente una **pérdida de apetito**¹³, **sensación de plenitud** tras pequeñas ingestas y la aparición de hernias de hiato, lo que condiciona alteraciones en la ingesta de alimentos; pero también ocasiona una **disminución del volumen pulmonar total**¹ por la elevación diafragmática.

La presencia de fracturas lumbares se puede intuir al **reducirse la distancia entre el borde distal de la parrilla costal y el antero proximal de la cresta ilíaca**¹⁴⁻¹⁶ lo que se refleja en la aparición de marcados pliegues cutáneos subcostales. Siminoski¹⁶ ha llamado recientemente la atención sobre este parámetro y ha tratado de correlacionar el espacio costo pélvico con la presencia y número de fracturas vertebrales llegando a la conclusión de que si un paciente con factores de riesgo de osteoporosis tiene una distancia costo pélvica igual o superior a dos traveses de dedo se puede afirmar con un alto grado de certeza de que no tiene fracturas. Si la distancia es menor no confirma que no existan fracturas pero indica

la conveniencia de completar el estudio con técnicas de imagen.

Como nota curiosa reseñar que hay razas donde este fenómeno no ocurre como es en las mujeres mayas que no pierden altura, no desarrollan "la joroba de viuda" y no sufren fracturas. Se han analizado sus niveles hormonales y su densidad ósea encontrando que sus niveles de estrógenos no eran más altos que aquellos de las mujeres americanas blancas; en algunos casos eran incluso más bajos. Las pruebas de densidad mostraron que la pérdida de hueso ocurrió en estas mujeres en la misma proporción de sus coetáneas americanas.

En otras ocasiones el cuerpo de la vértebra se comprime lateralmente, aparece **escoliosis**, de gravedad variable según la cantidad de vértebras afectadas.

Estas modificaciones raquídeas conllevan una modificación del eje de gravedad y con él una variación de las zonas de carga en las vértebras. Esto facilita, de un lado, la aparición de nuevas fracturas; y de otro lado, la concentración de cargas en las pequeñas articulaciones lo que provoca la aparición de un **dolor de espalda crónico** pero localizado, que hemos de diferenciar del que aparece en otras patologías similares como la osteomalacia -sordo y difuso- o la enfermedad de Paget -sordo y nocturno-. El dolor óseo generalizado es raro en la osteoporosis pero sí se identifica en aquellas zonas que soportan cargas fruto de la menor resistencia ósea, de ahí que sea comúnmente al estar de pie, durante el esfuerzo físico y al flexionar el cuerpo.

La cifosis provoca en las articulaciones costovertebrales una alteración biomecá-

nica de las mismas con un aumento de la tensión capsular y una sobrecarga del cartilago articular lo que genera dolor y de forma refleja un espasmo muscular paraespinal.

Pero también puede ser debido el dolor a una fatiga muscular; claro ejemplo de ello es el **dolor cervical y cefálico** que existe cuando la cifosis torácica es marcada y es consecuencia de la extensión forzada en la que ha de permanecer el cuello para evitar que el mentón descansa en el esternón y mantener de este modo una inclinación neutra del cráneo. Esta posición favorece la constricción de la arteria vertebral y, por tanto, el desencadenamiento de una posible caída.

En ocasiones existen pequeños incrementos de la intensidad del dolor que pueden estar relacionados con microfracturas. Ante la aparición de un **dolor agudo y persistente** en la región torácica o lumbar de la espalda, nos ha de hacer pensar en una fractura. Rico Lenza¹⁷ consideraba que la concurrencia de estos síntomas en una mujer de más de 45 años aseguraba el diagnóstico de osteoporosis en el 90% de los casos. Este dolor es localizado y de comienzo súbito, en ocasiones tras sufrir un mínimo traumatismo, estornudar, toser, realizar una flexión súbita..., aunque en numerosas ocasiones no se puede identificar una relación causa-efecto. Se localiza, en orden de frecuencia, en las regiones torácica baja, lumbar alta, torácica media y lumbar baja.

El dolor localizado proximalmente a T₆ es sugerente de fracturas patológicas no osteoporóticas o malignas, en tanto que el dolor en la región toracolumbar y lumbar

es más propio de la fractura osteoporótica. La intensidad y duración del dolor en la región torácica baja (T₄-T₈) varía según el número de colapsos vertebrales¹⁸.

Ryan¹⁸ encuentra que el dolor persistente en la región torácica y lumbar se da en el 62 y 63% de los casos, encontrando una correlación significativa con el grado de cifosis, número de colapsos vertebrales y gravedad de los mismos, con una significación de $p < 0,01$. El dolor, fruto del colapso vertebral, es vivo y se acompaña de espasmo muscular pudiendo conducir a la paciente a precisar reposo en cama, al menos un día al año en un 4% y más de siete días en un 13%¹⁹ de los casos. Con este reposo el paciente mejora pero también lo hace con la sedestación (36%) o caminando (16%)²⁰, en tanto que aumenta con movimientos suaves como los cambios posturales en la cama o la maniobra de Valsalva.

El dolor se alivia transitoriamente, si bien vuelve a recidivar bien por el trastorno mecánico o por nueva fractura; en este supuesto, la mayoría de los pacientes no refieren dolor entre fractura y fractura. Pero hay numerosos casos en los que el dolor se torna persistente y, curiosamente, sin tener relación con la pérdida de talla; así, Finsen²¹ encuentra esta permanencia en un 50% de los casos en pacientes que habían sufrido una pérdida de altura menor de 2 cm, en tanto que tan sólo persistía en el 20% de los casos en que había una pérdida de más de 2 cm.

Los episodios de dolor suelen remitir después de algunos días o de una semana; la mayoría de los pacientes son capaces de deambular sin problemas y de asumir

nuevamente las actividades cotidianas al cabo de 4 a 6 semanas y rara vez persiste después de los nueve meses.

El dolor se irradia en cinturón a la cara anterior del abdomen, a través del flanco en el 66% de los casos²⁰ y puede acompañarse de distensión abdominal e íleo transitorio^{22,23}, debido a la presencia de sangrado retroperitoneal y de retención urinaria^{22,23}. También es común que se acompañe de un cortejo sintomático como la náusea (26%), el dolor abdominal (20%), el dolor del pecho (30%), y el dolor exacerbado por el esfuerzo (60%)²⁰.

No cabe esperar la aparición de síntomas por compresión neurológica, este rasgo permite diferenciarla de otros síndromes dolorosos lumbares relativamente comunes, sin embargo un 6%²⁰ presentan dolor irradiado a nalgas y miembros inferiores que aumenta al caminar. Esta irradiación dolorosa debe entenderse como un fenómeno de dolor referido fruto generalmente de una estenosis vertebral.

No obstante, un número reducido de pacientes con fractura vertebral osteoporótica han presentado una compresión de la médula espinal que cursa con paraplejía completa y disfunción vesico-rectal, paraparesia ambulatoria espástica incompleta, neuralgia femoral o ciática con déficit motor mayor o claudicación neurogénica (de médula espinal o radicular), aunque son síntomas más propios de aplastamientos vertebrales por metástasis o neoplasias primarias.

En la mayoría de las ocasiones el debut del cuadro neurológico es tardío, apareciendo entre los 10 días y el año y medio después de la fractura²⁴.

El dolor raquídeo, la verticalización de los arcos costales y la menor elasticidad de la caja torácica por fibrosis y calcificación progresiva de la misma, provoca que los músculos respiratorios trabajen de forma inadecuada con un gran consumo energético por su parte, más aún cuando éstos presentan una atrofia relacionada con la edad, lo que entraña una dificultad respiratoria que agrava la disminución del volumen pulmonar total existente. La fractura vertebral reduce significativamente la función pulmonar²⁵, causando una pérdida de un 9% de la capacidad vital forzada²⁶, con caída en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y reducción del flujo espiratorio máximo medio, lo que contribuye a limitar la actividad física.

La concurrencia de estos síntomas hace que los pacientes sufran una pérdida de agilidad^{1,27} y una disminución de la movilidad en el plano sagital de la columna torácica y lumbar^{14,27}, lo que afecta su actividad diaria^{14,27} dificultándola de manera muy importante en el 10%¹⁸ de los casos, impidiendo gestos cotidianos como ponerse los zapatos, hacer camas, cocinar, limpiar la casa, ir a la compra, conducir o permanecer en decúbito supino, convirtiéndose en la causa más común de incapacidad durante sus vidas. La marcha es normal pero más lenta.

Pero si son importantes los síntomas orgánicos tanto o más son sus consecuencias psíquicas. Los pacientes sienten una **pérdida de bienestar** con una percepción exagerada de los problemas y del dolor²⁸. Presentan **alteración del sueño**, síntoma común de la menopausia, precisando la mujer cambiar de cama y/o almohada, pero también se da en la osteo-

porosis primaria^{14,18} y se ha descrito en formas especiales como la osteogénesis imperfecta²⁹. Cabría pensar que esta alteración fuera por otro motivo pero se ha visto que desaparece con el tratamiento con pamidronato; tienen **dificultad para encontrar ropa adecuada**¹⁸; etc., lo que contribuye a que sufran **depresión** y, así, más del 20% de los pacientes con osteoporosis/osteopenia la padecen³⁰. Cuando esto sucede, la percepción que tiene el paciente del dolor se afecta de manera adversa favoreciendo la cronicidad de la misma.

Los síntomas de las fracturas periféricas son los propios de cualquier fractura en esa misma localización sean o no osteoporóticas, salvo en el caso de las fracturas osteoporóticas pélvicas por estrés, más propios de la osteomalacia que cursan con un dolor progresivo y crónico hasta que se produce el fracaso óseo.

Aunque esta es la sintomatología general de la osteoporosis y de su complicación más frecuente, la fractura vertebral, a la hora de abordar este problema de salud con el paciente hemos de recabar no sólo los signos y síntomas que nos indiquen la presencia de una osteoporosis, sino también otros datos que nos hagan pensar en que sea candidato con un alto grado de probabilidad de tener una fractura. El médico ha de conseguir una visión global del paciente.

A la hora de historiar al paciente, en la **anamnesis**, se ha de obtener información en el apartado de **antecedentes personales** de la presencia o no de los llamados factores de riesgo de padecer la enfermedad y/o una fractura, en los

que no nos extenderemos pues ya han sido objeto de estudio. Así indagaremos sobre:

- Enfermedades o secuelas: trastornos gastrointestinales, endocrinopatías, nefropatías, enfermedad de Parkinson, arritmias cardíacas, dependencia alcohólica, artrosis, fracturas previas... Si se ha producido una fractura periférica, es muy posible que se haya realizado tratamiento quirúrgico, cuyas características conviene precisar insistiendo en la capacidad funcional y la calidad de vida residual después de la fractura.
- Disfunciones: alteraciones de la marcha y/o del control postural, pérdida de reflejos, debilidad muscular, disminución o pérdida de la visión, hipotensión ortostática, estados confusionales o demenciales, etc.
- Ingesta de fármacos: glucocorticoides, hormonas tiroideas, anticonvulsivantes, fármacos antineoplásicos, sedantes, analgésicos, hipnóticos, laxantes, etc.
- Hábitos dietéticos: ingesta de cafeína, teína, calcio, estroncio, vitamina D, etc.
- Hábitos de vida no saludables: tabaco, ingesta de alcohol, sedentarismo o no práctica de ejercicio físico. En este apartado es importante conocer los requerimientos mecánicos de su trabajo habitual: se ha observado que trabajadores que soportan grandes esfuerzos físicos presentan una prevalencia mayor de fracturas vertebrales pese a tener valores de masa ósea superiores a aquellos con profesiones sedentarias.

En el caso de las mujeres hemos de reflejar la historia ginecológica (fecha de la menarquia y de la menopausia, tiempo de fertilidad, trastornos menstruales, número de embarazos, lactancia materna o artificial. Lee³¹ demostró que existe un riesgo relativo de osteoporosis vertebral incrementado en mujeres con una historia de síntomas premenstruales, periodos irregulares -oligomenorrea- y con la persistencia y gravedad de trastornos vasomotores menopáusicos).

En los hombres conviene preguntar acerca de la actividad sexual puesto que una elevada proporción de varones osteoporóticos presentan formas secundarias a hipogonadismo.

En aquellas osteoporosis secundarias que afectan a los niños conviene conocer el desarrollo físico y la actividad funcional desde el nacimiento, al igual que la historia gestacional de la madre.

Por último, y no menos importante, es preciso recabar información sobre si cuentan con apoyo familiar y/o social y la existencia en su entorno de probables obstáculos, alfombras, superficies deslizantes, escalones, etc., que contribuyen a ocasionar caídas. Es preciso señalar que las caídas provocan fracturas independientemente de que el paciente presente o no osteoporosis, pero una persona con osteoporosis tiene un riesgo aún mayor de fractura si también es propensa a las caídas.

Entre los **antecedentes familiares** anotaremos si la enfermedad o la fractura han estado presentes en la familia, sobre todo en la madre. Esta correlación hereditaria se intuía de modo observacional, pero cada vez más se está observando una de-

terminación genética en el nivel de masa ósea máxima y en la aparición de la osteoporosis³²⁻³⁴; por tanto, podríamos intuir que en un futuro se determinará mediante análisis genético la predisposición de una persona a padecer esta enfermedad.

Pero hasta que ese momento llegue el diagnóstico ha de estar sustentado como un taburete en: la clínica, el estudio por la imagen y las determinaciones analíticas, si bien el método que nos confirmaría la existencia de las alteraciones histológicas propias de la enfermedad, tales como el adelgazamiento, perforación, fractura y desaparición de las trabéculas óseas, sería la biopsia.

El conocimiento de los factores de riesgo adquiere especial relevancia en los estudios poblacionales. Su análisis ha permitido identificar cuáles de ellos tienen un mayor peso específico en la génesis de la enfermedad, permitiendo realizar con mayor precisión medidas preventivas o indicar la realización de pruebas complementarias³⁵⁻³⁷. Sin embargo, Hawker³⁸ establece una relación significativa de la concurrencia de un bajo peso corporal, una menarquia tardía, a los 15 años o más, y una inactividad física en la adolescencia con una pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes premenstruales.

En relación al cuadro clínico se debe realizar una cuidadosa evaluación del dolor, determinar el momento de inicio, localización del punto de origen, su irradiación y su relación con gestos, posturas, actividades, etc., identificando los factores que lo mejoran o lo agravan. Su intensidad se debe objetivar mediante la escala analógica del dolor o escalas verbales (Keele,

Morrison y Dundee, Anderson y Melzack,...) y convenientemente con tests estandarizados de la medición del dolor (test de McGill Pain Questionary, test de latineen, test de Nottingham, etc.).

Seguiremos con una exploración física ordenada. La **inspección** estará encaminada a detectar las deformidades expuestas previamente y a observar otros signos de menor relevancia como la raza, constitución, color de ojos y pelo así como en la piel que suele ser fina, transparente, hipopigmentada e inelástica, sobre todo en los casos de osteoporosis senil y glucocorticoidea.

Es característico de los pacientes osteoporóticos la ausencia en las manos de los nódulos de Heberden artrósicos.

Conviene realizar también una inspección y **palpación** adecuada del tiroides y, en las mujeres, de las mamas, además de prestar una especial atención a los signos característicos de las enfermedades que pueden determinar la aparición de una osteoporosis secundaria (hipercortisolismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, signos de hepatopatía crónica, etc.).

La palpación de la espalda es dolorosa en los casos de fractura vertebral y cuando existe una contractura de la musculatura paravertebral. En ella podemos identificar una serie de puntos dolorosos tales como la inserción del músculo romboides por efecto de la antepulsión escapular, dolor que mejora indicándole al paciente que proyecte sus hombros hacia atrás, maniobra a la que se le ha conferido la significación de test exploratorio, y de la espina ilíaca póstero-superior³⁹.

La movilidad de la columna vertebral está limitada y si se intenta hacerlo se desencadena dolor.

La identificación de la vértebra afectada se puede hacer por palpación y **percusión** de las apófisis espinosas de las vértebras involucradas. En el año 1991 Stagnaro⁴⁰ propuso un método diagnóstico basado precisamente en la percusión auscultatoria, incluso para osteoporosis asintomática, que no se ha generalizado.

En la osteomalacia, la presión sobre la caja torácica (costillas y esternón) puede ser dolorosa.

Estos síntomas se dan en personas que tienen un morfotipo “especial”. Son mujeres delgadas, con un índice de masa corporal bajo [$IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$] en las que cuantificaremos la pérdida de altura corporal en relación a la talla que tenían con 25 años.

Esta determinación puede entrañar dificultad pues muchas pacientes no recuerdan o desconocen el dato de cuanto medían a esa edad. Es sabido que la distancia entre las puntas de los dedos de la manos con los brazos levantados hacia los lados (envergadura de los brazos) a la altura de los hombros, es prácticamente igual a la estatura (en adultos jóvenes) como demostró el arquitecto romano Vitrubio, y cuyos trabajos estudió y desarrolló posteriormente Leonardo da Vinci en su búsqueda de la cuadratura del círculo. Esta relación se conoce con el nombre de envergadura relativa, y nos proporciona una herramienta útil para determinar la estatura que tenía con 25 años o “estatura real”, que sería la envergadura de los brazos, o la disminu-

ción de la altura al compararla con la estatura actual.

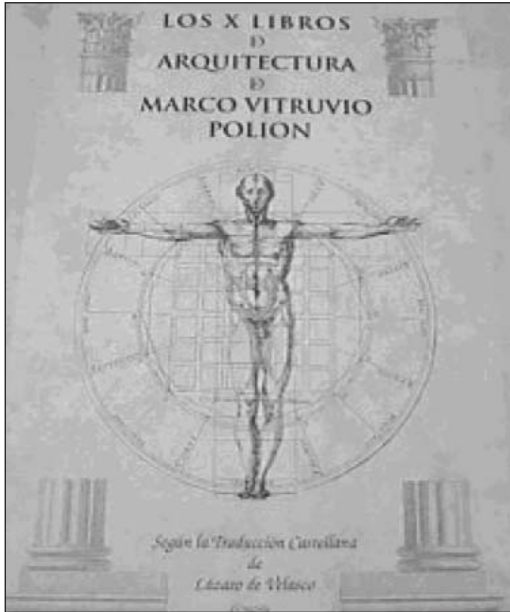


Fig. 1. Imagen de la edición facsímil de Los X libros de arquitectura de Vitrubio.

Por la importancia que entraña la pérdida de talla, la medición de la talla ha de realizarse de manera precisa. Hay que ser exigente en la técnica pues actitudes de relajación o hipotonía o una malposición pueden inducir a error. El sujeto debe guardar la llamada posición de atención antropométrica: estará de pie, con los talones juntos y los pies formando un ángulo de 45° . Los talones, glúteos, espalda y región occipital deben de estar en contacto con la superficie vertical del tallímetro. El registro se toma en una inspiración forzada el sujeto y con una leve tracción del explorador desde la mandíbula, manteniendo al paciente con la cabeza en el plano de Frankfort -la cabeza y los ojos mirando

hacia el frente en una línea imaginaria, paralela al plano de sustentación que uniría el borde inferior de la órbita del lado derecho con el poro acústico externo del mismo lado, formando un ángulo recto con el eje longitudinal del cuerpo-.

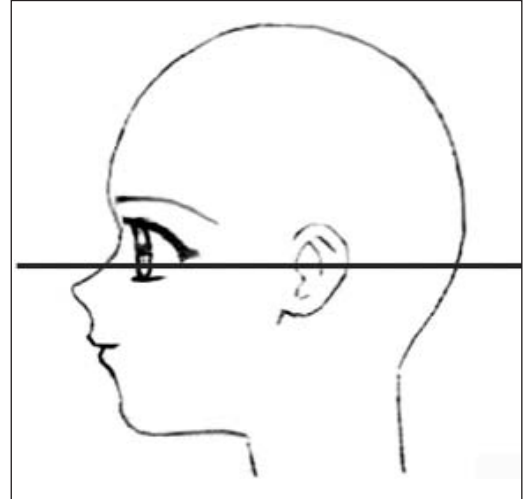


Fig. 2. Plano de Frankfort. Línea que une el porion con el punto orbitario.

Se ha de tener en cuenta que este parámetro muestra diferencia según se determine por la mañana o por la tarde a favor de la primera; esta variación es mínima en personas de mediana edad pero aumenta con los años, debido a que a lo largo del día los discos intervertebrales van disminuyendo de altura, recuperándose con el descanso nocturno, aparte de la mayor extensibilidad corporal en la mañana frente al habitual cansancio del atardecer. Esta pérdida se realiza fundamentalmente a expensas de la mitad superior del cuerpo (calota-pubis), que en condiciones normales debe ser igual, en decúbito, a la mitad inferior (pubis-talones) y a

la semienvergadura. También está influenciado por desalineaciones axiales o fracturas previas de los miembros inferiores, por lo que es recomendable en estos casos realizar la medición con el sujeto sentado (calota-isquion).

Es más acentuada y de evolución más rápida que la involución fisiológica debida al envejecimiento como consecuencia de la aparición de fracturas vertebrales, en muchos casos “asintomáticas”. La pérdida de más de 3 cm de altura es un signo muy sensible de fractura vertebral.

El grado de cifosis podemos valorarlo clínicamente midiendo la distancia existente entre el occipucio y la pared, manteniendo la cabeza de la paciente en el plano de Frankfort. Ettinger⁴¹ propuso, como método de medición de la misma, el uso de una regla semiflexible obteniendo un índice que era 100 veces la máxima distancia horizontal dividida por la longitud vertical de la curva posterior, y que estaba inversamente relacionado con la densidad ósea.

Al margen de observar la aparición de pliegues cutáneos abdominales y torácicos, conviene realizar una medición del panículo adiposo con un plicómetro o compás de pliegues cutáneos en diferentes puntos o zonas de la superficie corporal. El pliegue cutáneo se toma con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda, abriendo la pinza del plicómetro. Se eleva una doble capa de piel y su tejido adiposo subyacente en la zona señalada, efectuando una pequeña tracción hacia afuera para que se forme bien el pliegue y queden ambos lados paralelos, y se mantiene hasta que termine la medición. Con la

mano derecha se aplica el compás, colocándolo a 1 cm del lugar donde se toma el pliegue, perpendicular al sentido de éste y en su base. La lectura se efectúa, aproximadamente, a los dos segundos después de colocar el compás, cuando se enlentece el descenso de la aguja. Los pliegues cutáneos se medirán en lado derecho, dando el valor medio de tres mediciones, pudiendo descartar las claramente erróneas. Las repeticiones no se harán pliegue a pliegue, sino tras terminar todos los pliegues incluidos en el estudio, evitando así comprimir la zona.

En una reciente revisión sistemática⁴² se ha visto que aunque la pérdida de altura es una herramienta del examen potencialmente útil, su generalización es incierta debido a la menor calidad de los estudios que la evaluaron. La diferencia entre el largo de brazos y la altura aumenta con los años, pero al evaluar la evidencia se concluyó que no predice la osteoporosis o fracturas vertebrales. Tampoco son aplicables la cifosis, el grosor del pliegue cutáneo ni la fuerza prensil, por inconsistencia de resultados entre estudios o malas características operativas. En cambio, el bajo peso, la distancia pared-occipucio > 0 cm y la distancia costilla-pelvis < 2 dedos sugieren la presencia de fractura vertebral oculta (*Tabla 1*).

Cuando las manifestaciones clínicas son ostensibles, se debe completar el estudio con un examen físico general que contemple el estado mental, neurológico y musculoesquelético haciendo reseña de la patología de los pies, la frecuencia del pulso y las cifras de presión arterial para detectar la existencia de una taquicardia o una hipertensión arterial.

Parámetro	Valor	Sensibilidad	Especificidad	CP+ (IC95%)	CP- (IC95%)
Osteoporosis					
Peso	<51 kg <60 kg	22% 82%	97% 56%	7,3 (5,0-10,8) 1,93 (1,8-2,0)	0,8 (0,7-0,9) 0,3 (0,3-0,4)
N° de dientes	<20	27%	92%	3,4 (1,4-8,0)	0,8 (0,6-1,0)
Auto-reporte de espalda encorvada	-	21%	97%	3,0 (2,2-4,1)	0,85 (0,8-0,9)
Fractura vertebral					
Distancia pared-occipucio	>0 cm	60%	87%	4,6 (2,9-7,3)	0,5 (0,3-0,6)
Distancia costilla pelvis	<2 dedos	88%	46%	3,8 (2,9-5,1)	0,6 (0,5-0,7)

Tabla 1. Principales signos y síntomas para el diagnóstico de osteoporosis y fractura vertebral¹⁴².
(CP: coeficiente de probabilidad)

Para ello, son de especial relevancia los **cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)**, si bien se

usan los cuestionarios genéricos (SF-12, SF-36, Nottingham Health Profile -NHP-, Sickness Impact Profile -SIP-,...) se han

Instrumentos de CVRS desarrollados para pacientes con osteoporosis							
Instrumento	Aplicación	Vía de administración	N° de ítems/dimensiones	Validez	Fiabilidad	Sensibilidad	Referencia al cambio
Osteoporosis Quality of Life Questionnaire	Estudios clínicos	Entrevistador	30/5	+	+	+	Cook et al. ⁴⁴ (1993)
Osteoporosis Functional Disability Questionnaire	Estudios clínicos	Autoadministrado	59/4	+	+	-	Helmes et al. ⁴⁵ (1995)
QUALEFFO	Estudios clínicos	Autoadministrado	41/5	+/-	+/-	-	Lips et al. ⁴⁶ (1997)
Osteoporosis Assessment Questionnaire	Estudios clínicos	Autoadministrado	79/18	+	+		Silverman et al. ⁴⁷ (1997)
OPTQOL	Estudios en la comunidad	Autoadministrado por correo	33/5	+	+	-	Chandler et al. ⁴⁸ (1998)

Tabla 2. Descripción comparativa de los instrumentos de CVRS específicos para la osteoporosis más usados. (Modificado de Badia⁴³)

introducido diferentes cuestionarios que contemplan parámetros relevantes de la osteoporosis, la mayoría de ellos orientados a la mujer postmenopáusica con fractura vertebral lumbar osteoporótica. (**Tabla 2**).

Una vez establecida la fractura nos habremos de enfrentar a su abordaje terapéutico, especialmente al quirúrgico. Llegado este momento nos encontramos la mayor parte de las veces con pacientes seniles y que por su edad, y no por la osteoporosis, presentan los síntomas ya mencionados y junto a ellos una reducción de la velocidad de conducción del impulso eléctrico, cambios en la función

inmunitaria, alteración de la capacidad de respuesta de los receptores betaadrenérgicos, una disminución del índice de filtración glomerular, etc., cambios que determinan un incremento del riesgo y dificultad anestésica.

Por último, señalar que las fracturas en pelvis son comúnmente debidas a osteomalacia y las de costilla, vértebras o metatarsianos pueden ser secundarias a un tratamiento con glucocorticoides, mientras que las fracturas osteoporóticas periféricas están relacionadas con una caída y sus manifestaciones clínicas son similares a las de otras fracturas de esa misma localización.

Bibliografía

- 1 Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Science, Oxford 1996.
- 2 Ortega RM, Requejo AM, Encinas Sotillos A et al. Implication of calcium deficiency in the progress of periodontal diseases and osteoporosis. *Nutr Hosp*. 1998;13(6):316-9.
- 3 Yamamoto M, Izumi Y. Tooth loss and osteoporosis. *Clin Calcium*. 2002;12(7):987-91.
- 4 Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol*. 2005; 76(11 Suppl):2125-32.
- 5 Verheij JG, Geraets WG, van der Stelt PF et al. Prediction of osteoporosis with dental radiographs and age. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009 Oct;38(7):431-7.
- 6 Morii H. Osteoporosis viewed from the standpoint of dental aspect. *Clin Calcium*. 2003; 13(5):553-5.
- 7 Espert T. Natural dental ingression Osteoporosis ageing. XXIXeme Congres de la Societe de Biomecanique, Creteil, 8-10 septembre 2004.
- 8 Baronti G, Giusti U, Sullo B, Zucchelli G. Cutis trasparente como un sintomo per la diagnosi precoce di osteoporosi senile. *G Gerontol*. 1970 Feb;18(2):77-88.
- 9 Pillay I, Lyons D, German MJ et al. The use of fingernails as a means of assessing bone health: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(4):339-44.
- 10 Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1995;10:890-902.
- 11 Urist MR. Orthopaedic management of osteoporosis in postmenopausal women. *Clin Endocrinol Metab*. 1973;2(2):159-76.
- 12 Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997;7:390-406.
- 13 Culham EG, Jimenez HAI, King CE. Thoracic kyphosis, rib mobility, and lung volumes in normal women and women with osteoporosis. *Spine*. 1994;19:1250-55.
- 14 Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone*. 1992; 13 Suppl 2:S27-31.

- 15 Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12:663-75.
- 16 Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee KC. Accuracy of physical examination using the rib-pelvis distance for detection of lumbar vertebral fractures. *Am J Med.* 2003;115(3):233-6.
- 17 Rico H. Osteoporosis. Armour Farmacéutica, S.A. Madrid 1981.
- 18 Ryan PJ, Blake G, Herd R, Fogelman I. A clinical profile of back pain and disability in patients with spinal osteoporosis. *Bone.* 1994;15(1):27-30.
- 19 Nevitt MC, Ettinger B, Black DM et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):793-800.
- 20 Patel U, Skingle S, Campbell GA et al. Clinical profile of acute vertebral compression fractures in osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1991;30(6):418-21.
- 21 Finsen V. Osteoporosis and back pain among the elderly. *Acta Med Scand* 1988;223:443-9.
- 22 Lukert BP. Vertebral compression fractures: how to manage pain, avoid disability. *Geriatrics.* 1994 Feb; 49(2):22-6.
- 23 Bostrom MP, Lane JM. Future directions. Augmentation of osteoporotic vertebral bodies. *Spine.* 1997 Dec 15; 22(24 Suppl):38S-42S.
- 24 Baba H, Maezawa Y, Kamitani K et al. Osteoporotic vertebral collapse with late neurological complications. *Paraplegia.* 1995;33(5):281-9.
- 25 Schlaich C, Minne HW, Bruckner T et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):261-7.
- 26 Leech JA, Dulberg C, Kellie S et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):68-71.
- 27 Lyles KW, Gold DT, Shipp KM et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med.* 1993;94(6):595-601.
- 28 Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):185S-189S
- 29 Zacharin M, Kanumakala S. Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(11):1511-7.
- 30 Golden RN, Musselman DL, Gold PhW et al. Mood Disorders and Medical Illness: Diabetes, Osteoporosis, Obesity, and Pain. The 158th Annual Meeting of the American Psychiatric Association held in Atlanta, Georgia, USA on May 21-26, 2005.
- 31 Lee SJ, Kanis JA. An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms. *Bone Miner.* 1994;24(2):127-34.
- 32 Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:39-63.
- 33 Deng HW, Recker RR. Gene mapping and identification for osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4(1):91-100.
- 34 Ferrari S, Rizzoli R, Bonjour JP. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Op Rheumatol* 1999;11:294-300
- 35 Espallargues M, Estrada M D, Solà M et al. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura. *Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica, Barcelona.* 2 CETIR Centre Mèdic, Barcelona. 1999.
- 36 Ben Sedrine W, Broers P, Devogelaer JP et al. Interest of a prescreening questionnaire to reduce the cost of bone densitometry. *Osteoporos Int* 2002;13(5):434-442.
- 37 Cadarette SM et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57-63.
- 38 Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C. A Clinical Prediction Rule to Identify Premenopausal Women with Low Bone Mass *Osteoporos Int* 2002;13:400-6.
- 39 Rodríguez, L. La fractura vertebral osteoporótica. Desde la perspectiva del clínico y del paciente. Capítulo 3. Clínica y tratamiento no farmacológico. *Medical & Marketing Communications.* Madrid. 1999.
- 40 Stagnaro MN, Stagnaro S. Early clinical diagnosis of osteoporosis using auscultatory per-

- cussion. Therapeutic monitoring. Clin Ter. 1991;137(1):21-7.
- 41 Ettinger B, Black DM, Palermo L, Nevitt M. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the study of osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 1994;4:55-60.
- 42 Ciapponi A. Sencillas maniobras del examen físico pueden adelantar el rastreo de osteoporosis o sugerir fractura vertebral. Evid actual pract ambul 2005; 8:39-40.

Comentado de Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? JAMA 2004;292: 2890-2900.
- 43 Badia X. La fractura vertebral osteoporótica. Desde la perspectiva del clínico y el paciente. Capítulo 4. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud en el paciente con osteoporosis. Medical & Marketing Communications. Madrid. 1999. pág. 89
- 44 Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. Arthritis Rheum. 1993;36(6):750-6.
- 45 Helmes E, Hodsman A, Lazowski D et al. A questionnaire to evaluate disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1995; 50(2):M91-8.
- 46 Lips P, Cooper C, Agnusdei D et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. Osteoporos Int. 1997;7(1):36-8.
- 47 Silverman SL, Cranney A. Quality of life measurement in osteoporosis. Rheumatol. 1997 Jun; 24(6):1218-21.
- 48 Chandler JM, Martin AR, Girman C et al. Reliability of an Osteoporosis-Targeted Quality of Life Survey Instrument for use in the community: OPTQoL. Osteoporos Int. 1998;8(2): 127-35.

CAPÍTULO 5

Métodos complementarios de diagnóstico de la osteoporosis: ¿qué nos aportan los diferentes métodos de estudio por la imagen?

Dr. José R. Caeiro Rey

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

de Compostela. A Coruña

1. INTRODUCCIÓN

La actual definición de osteoporosis, que considera a la enfermedad como una alteración sistémica caracterizada por una resistencia ósea baja que predispone a un mayor riesgo de fracturas¹, señala que la resistencia del hueso depende básicamente de integración entre dos variables: la cantidad y la calidad ósea. Mientras que la cantidad depende directamente de la densidad mineral ósea (DMO), la calidad depende de variables tales como la composición química de los materiales orgánicos e inorgánicos que componen su matriz y de cómo se produce la estructuración espacial de dichos materiales, factores todos ellos dependientes en mayor o menor manera del remodelado óseo².

En la osteoporosis postmenopáusica el remodelado óseo se encuentra acelerado, lo que determina, por un lado, una disminución de la DMO (osteoporosis como descenso de masa ósea) y, por otro, una alteración en la calidad estructural y material del hueso (osteoporosis como osteopatía fragilizante) (**Fig. 1**). Conjuntamente estas tres alteraciones, remodelado óseo acelerado, osteopenia y osteopatía fragilizante, serían las responsables de la disminución global de la resistencia ósea que se observa en esta enfermedad y, por consiguiente, de la aparición de fracturas por fragilidad en diferentes lugares del esqueleto.

Desde el punto de vista del diagnóstico clínico, si bien el remodelado óseo y la DMO son fácilmente medibles mediante



Fig. 1. Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica.

análisis de los marcadores de formación y de resorción ósea y de técnicas densitométricas convencionales no invasivas, el problema fundamental de la calidad ósea radica en cómo medirla, siendo preciso utilizar diferentes técnicas diagnósticas para evaluar cada uno de los factores que constituyen esta variable.

En este capítulo analizaremos pormenorizadamente los métodos disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la calidad ósea mediante técnicas de imagen, intentando recalcar en cada uno de los apartados, la importancia biomecánica y la capacidad de predecir fracturas osteoporóticas que tienen cada una de esas técnicas.

2. EVALUACIÓN POR TÉCNICAS DE IMAGEN DE LA CALIDAD ÓSEA

Debido a que los métodos de evaluación de la masa ósea no son capaces de analizar en su totalidad las alteraciones arquitecturales que ocurren en el hueso cortical y trabecular como consecuencia de la edad, de la menopausia o de las enfermedades del metabolismo óseo, ni a que tampoco son capaces de predecir completamente la aparición de fracturas por fragilidad, ni de explicar los efectos terapéuticos de los fármacos antiosteoporóticos en su totalidad, han ido desarrollándose progresivamente diferentes métodos complementarios no invasivos de evaluación de la osteoporosis capaces de evaluar factores como el grosor cortical y el

momento de inercia de los huesos largos, el área de sección transversal de las vértebras, el número, porcentaje de adelgazamiento y pérdida de la conectividad trabecular, etc., parámetros todos ellos relacionados con la calidad ósea e involucrados en la resistencia total del hueso.

2.1. Métodos complementarios no invasivos de evaluación de la osteoporosis

El término métodos complementarios no invasivos de evaluación de la osteoporosis engloba a una serie de técnicas de ima-

gen que permiten cuantificar tanto variables cualitativas aisladas de la resistencia ósea, como determinar, al menos en parte, la resistencia total de una determinada región de hueso³.

Dependiendo de la resolución espacial que estas técnicas puedan alcanzar, serán más o menos capaces de analizar, desde el punto de vista cualitativo y biomecánico, los diferentes niveles jerárquicos de la estructura ósea, razón por la cual estructuraremos el análisis de estos métodos de acuerdo con el nivel que analizan (**Fig. 2**).

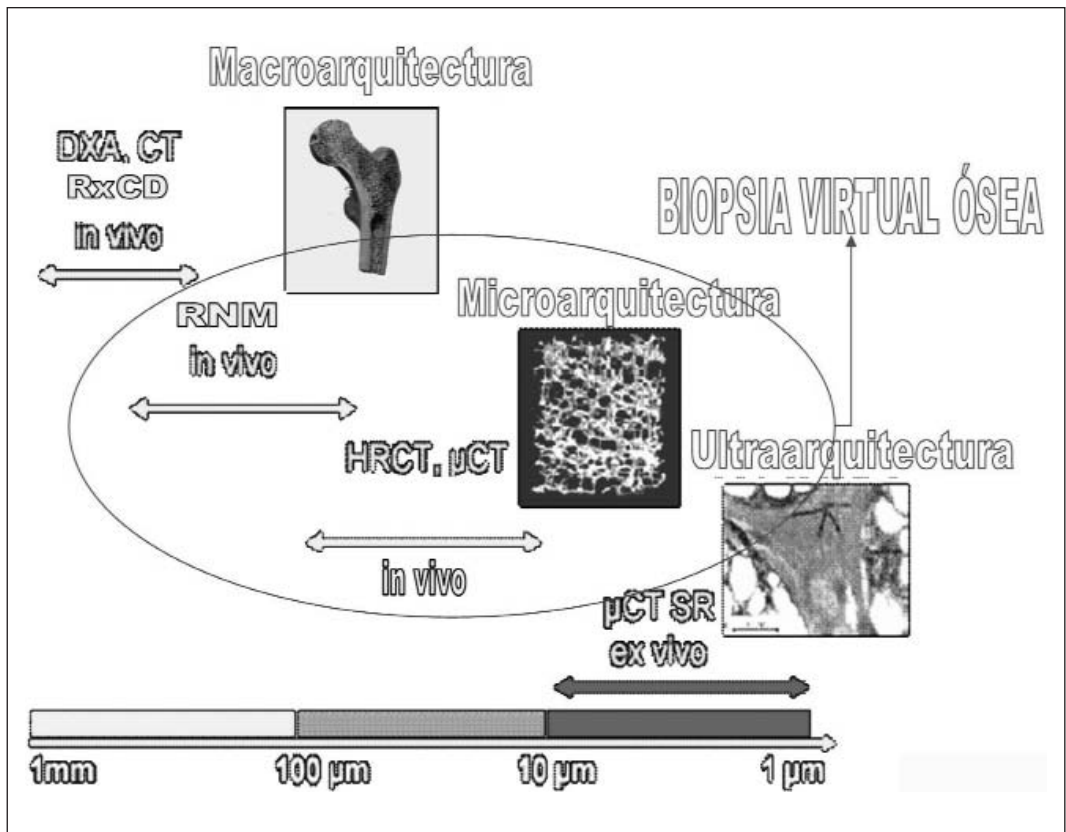


Fig. 2. Resolución espacial de los métodos complementarios no invasivos de evaluación de la osteoporosis.

2.1.1. Análisis macroestructural

De acuerdo con los principios de la ingeniería básica, ciertos parámetros geométricos de los huesos están relacionados con sus propiedades biomecánicas. Por ello, numerosos autores han estudiado en diferentes regiones anatómicas y mediante diferentes técnicas de imagen, las características morfológicas o macroestructurales de los huesos.

2.1.1.1. Radiología Convencional

Fue durante años el método más empleado para el diagnóstico de la osteoporosis. Aunque se la considera hoy en día poco adecuada para el diagnóstico de la enfermedad, sigue siendo el mejor método complementario para el diagnóstico de la fractura osteoporótica.

Desde el punto de vista cuantitativo, la radiología convencional (RxC) sólo es capaz de detectar los signos radiológicos clásicos de la osteopenia (aumento de la radiolucidez o radiotransparencia ósea) cuando ya se ha producido una pérdida de DMO superior al 30-35%. En la cortical de los huesos largos esta osteopenia se caracteriza por un aumento de la resorción endostal, mientras que en los huesos planos, donde el tejido óseo trabecular predomina, se observa una disminución del número y de la conectividad de las trabéculas, típicamente caracterizadas a nivel vertebral por una pérdida de la trabecularización horizontal (aumento aparente de la estriación vertical vertebral) y un resalte de los platillos y de los cuerpos vertebrales⁴. No obstante, todos estos signos radiológicos pueden ser simplemente la consecuencia de un conjunto de variables no controladas, dependientes bien

del paciente (IMC, obesidad, etc.) o de la propia técnica radiológica (distancia foco-placa, kilovoltaje, revelado, etc.)⁵.

Desde el punto de vista estrictamente cualitativo, a nivel de la columna vertebral es posible mediante RxC cuantificar la morfología de los cuerpos vertebrales con y sin fractura, y graduar cuantitativamente a éstas últimas.

Aunque clásicamente la medición de las alturas vertebrales se realizaba empleando reglas o calibradores, actualmente la morfometría vertebral utiliza procedimientos de medición cuantitativa sobre imagen radiográfica digitalizada, lo que permite no sólo una determinación más exacta de las alturas y las áreas de los cuerpos vertebrales, sino una evaluación cuantitativa de sus deformidades.

Cuando la morfometría vertebral cuantitativa se realiza sobre imágenes radiográficas laterales de columna dorsal y lumbar, esta técnica se denomina **Morfometría Vertebral Radiográfica (X-ray Vertebral Morphometry o MXR)**. La MXR identifica inicialmente seis puntos a nivel de los cuerpos vertebrales, para determinar automáticamente a continuación las alturas vertebrales anterior (hVA), central media o medio-vertebral (hVM) y posterior (hVP), y el área del cuerpo vertebral. Los parámetros más empleados para detectar fracturas vertebrales a partir de estos parámetros son el índice de acúñamiento (hVA/hVP), el índice de biconcavidad (hVM/hVP) y el índice de compresión ($hVA/A \pm 1$), donde "1" indica el cuerpo vertebral anexo por arriba o por abajo.

Se han propuesto diversos sistemas de clasificación para describir y graduar se-

micuantitativamente las fracturas vertebrales, resultando útiles para facilitar el diagnóstico de osteoporosis y para evaluar la severidad o progresión de la enfermedad. Los sistemas de clasificación semicuantitativos de las fracturas vertebrales más conocidos son los de Meunier⁶, Melton⁷, Eastell⁸, McCloskey-Kanis⁹ y Genant-Wu¹⁰.

En el método de Meunier se evalúan los cuerpos vertebrales de T3 a L4, clasificándose cada vértebra en relación a su forma. El grado 1 se asigna a una vértebra normal sin deformidad; el grado 2 a una vértebra biconcava, y el grado 3 a una vértebra con fractura de la placa, a una vértebra colapsada o a una vértebra en cuña. A partir de la evaluación de las deformidades vertebrales se puede calcular un Índice Vertebral Radiológico (IVR), valor que viene dado por la suma de los grados de deformidad de todas las vértebras o como el cociente de la suma de todas las deformidades vertebrales entre el número de vértebras⁶.

Melton y colaboradores propusieron una definición de fracturas vertebrales utilizando un porcentaje de disminución en los índices anterior, medio o posterior de las alturas de los cuerpos vertebrales comparado con los valores normales para un cuerpo vertebral en particular⁷. Eastell modificó este método, definiendo a las fracturas vertebrales en base al grado de disminución de desviaciones estándar en vez de porcentajes fijos, considerando deformidad de grado I cuando se producía una reducción en una de las alturas anterior, media o posterior mayor de -3 DE del valor medio, y fracturas graves o de grado II a las que están a -4 ó más DE de esta media⁸.

Más recientemente, McCloskey y Kanis⁹ propusieron modificaciones a los criterios del método de Eastell/Melton incluyendo el uso de las alturas posteriores espinerales. De esta manera el Método de McCloskey-Kanis exige que la altura vertebral disminuida lo esté también al menos en -3 DE respecto a un valor de altura posterior predefinida.

En el método de Genant y Wu¹⁰, la gravedad de una fractura es evaluada por inspección visual, determinándose el grado de reducción de las alturas vertebrales y los cambios morfológicos secundarios de la vértebra. Mediante este método se analizan las vértebras torácicas y lumbares desde D4 a L4 y se clasifican como normales (grado 0); deformidad ligera (grado 1: 20-25% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y un 10-20% de reducción en el área vertebral); deformidad moderada (grado 2: 25-40% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y un 10-20% de reducción en el área vertebral); media y/o posterior y un 20-40% de reducción en el área vertebral); y deformidad severa (grado 3: 40% o más de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y el área vertebral). Mediante este método se puede calcular igualmente un Índice de Fractura Vertebral (IFV), que viene expresado como la suma de todos los grados asignados a las vértebras dividido entre el número de vértebras evaluadas. Otro índice radiológico de valoración de las deformidades vertebrales frecuentemente utilizado, y basado también en el uso de esta clasificación, es el Índice de Deformidad Espinal (IDE), método semicuantitativo que otorga una puntuación a cada vértebra

(desde D4 a L4) de acuerdo con los grados de deformidad de Genant, valorándose el índice entre un mínimo de 0 y un máximo de 39 puntos.

Si bien éstos y otros estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado la utilidad de la MXR para identificar fracturas vertebrales, esta técnica no suele ser empleada en la práctica clínica cotidiana debido, generalmente, al consumo de tiempo que supone, pudiendo no obstante llegar a utilizarse como complemento diagnóstico de la osteoporosis si el recurso está disponible o si programas informáticos de ayuda al diagnóstico facilitaran la realización de esta tarea¹¹.

A nivel de la cadera, se ha utilizado la RxC para realizar el análisis morfológico de la extremidad proximal del fémur, utilizando para ello una serie de medidas angulares y lineales de la pelvis y del cuello femoral, así como diferentes índices radiológicos macroestructurales (**Fig. 3**).

En este sentido Gluer y colaboradores, analizando ciertas medidas morfológicas de la pelvis y del fémur proximal, demostraron que un grosor disminuido de la cortical del cuello femoral, un diámetro intertrocanterico elevado y un grosor disminuido de la cortical de la diáfisis femoral se correlacionaban, de manera independiente, con un mayor riesgo de

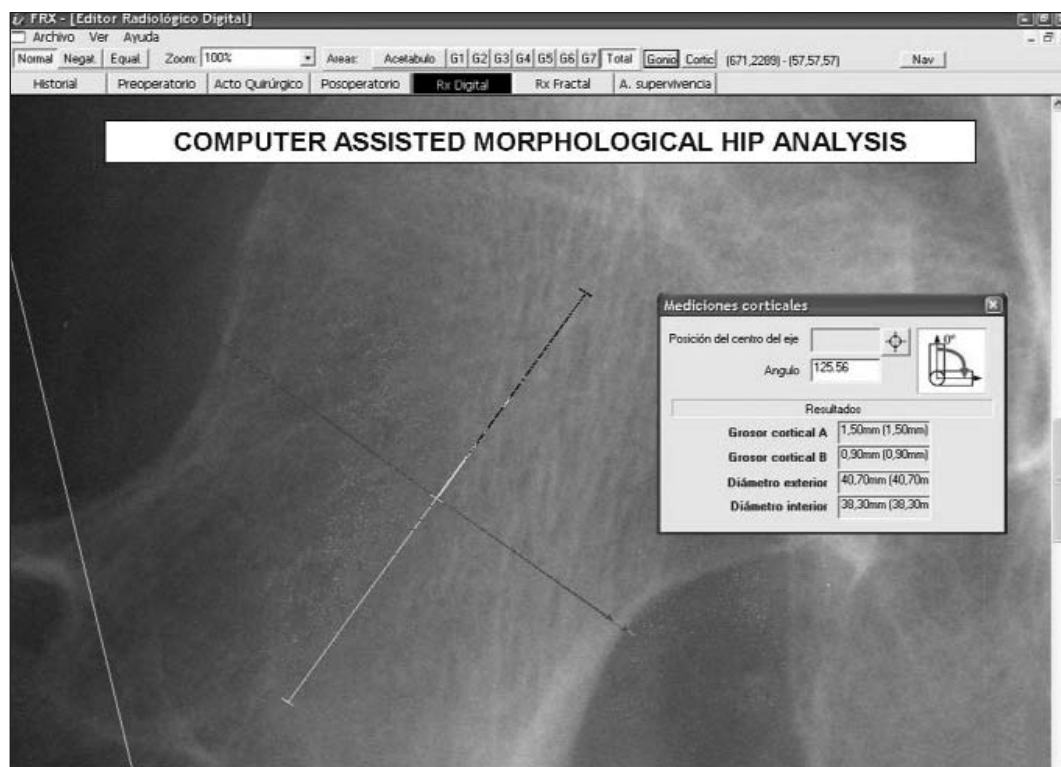


Fig. 3. Análisis morfológico radiográfico asistido por computador.
(Imágenes de Q-Bone® reproducidas con permiso de Trabeculae EBT S.L.)

fractura de cadera¹². De igual manera, Gnudi y colaboradores demostraron que el ángulo cérvico-diafisario del fémur proximal se correlacionaba directamente con un incremento del riesgo de fractura de cadera¹³.

2.1.1.2. Radiogrametría

No es más que un análisis detallado de RxC de alta resolución, sobre las que se realizan mediciones geométricas del grosor cortical y de otras dimensiones óseas. Las localizaciones anatómicas más frecuentemente utilizadas para la realización de esta técnica son: el segundo metacarpiano, el radio distal, el húmero, la clavícula, el fémur proximal y la tibia¹⁴. Debe realizarse con una adecuada estandarización de la técnica: película de grano fino de alto contraste, distancia foco-placa de 1 m y magnificador de imagen capaz de medir 0,1 mm⁵.

Mediante radiogrametría se han establecido diferentes índices corticales de los metacarpianos (Morgan¹⁵, Dequecker¹⁶, Barnett-Nordin¹⁷, etc.) como método de cuantificar la masa ósea en base al grosor de la cortical de dichos huesos.

La radiogrametría ha visto resurgir su uso y aumentar su precisión diagnóstica con el advenimiento de los sistemas de análisis asistido por computador de la imagen radiográfica digitalizada. Por ello, para algunos autores, y desde el punto de vista de valoración de la masa ósea, podrían tener en ciertos casos comparabilidad con la DEXA. Se ha sugerido así la posibilidad de que estas técnicas adquieran valor diagnóstico en la osteoporosis en aquellos casos en los que la DEXA no esté accesible¹⁸.

2.1.1.3. DEXA

En el momento actual, la DEXA, además de evaluar satisfactoriamente *in vivo* la DMO a nivel del esqueleto axial y periférico, es capaz de proporcionar datos cuantitativos referentes a las características macroestructurales del hueso.

A nivel de la columna vertebral, y como método alternativo a la MXR, se ha desarrollado recientemente una técnica para la realización de morfometrías vertebrales sobre imágenes DEXA. Este método, denominado **Morfometría Vertebral por Absorciometría (X-ray Absorptiometry Vertebral Morphometry o MXA)**, puede realizarse en equipos de densitometría ósea con multidetector. Aun cuando la calidad de las imágenes de MXA es claramente inferior a la de la RxC, esta técnica tiene ciertas ventajas sobre ella, sobre todo la posibilidad de analizar toda la columna vertebral en una sola imagen, la eliminación de la magnificación no lineal inducida por los rayos-X y la substancial menor dosis de radiación recibida por el paciente. Además la MXA parece ser más efectiva que la MXR en la identificación de las deformidades vertebrales moderadas y severas, con una sensibilidad de hasta el 81% para deformidades grado 2¹⁹. Estas ventajas hacen de la MXA una técnica sencilla, eficiente, útil y rápida para la identificación de deformidades vertebrales.

A nivel del fémur proximal, se han evaluado mediante DEXA variables tales como la longitud del eje de la cadera, la longitud y la anchura del cuello femoral y el ángulo cervicodiafisario, medidas que han demostrado, en estudios caso-control efectuados en poblaciones no españolas y es-

pañolas, estar relacionadas, independientemente de la edad y de la DMO, con el riesgo de padecer una fractura de cadera.

Basado en ciertos trabajos iniciales que demostraban que en las curvas de absorción de los estudios de DMO con SPA de antebrazo existía información suficiente para calcular el MIST de dicha región anatómica, y en los refinamientos posteriores de dicha técnica llevados a cabo por el grupo de Beck, ha surgido el método de **Análisis Estructural o de Resistencia de la Cadera (Hip Structural or Strength Analysis o HSA)**²⁰, técnica que permite simultáneamente una aproximación a la estructura y a la resistencia biomecánica de la extremidad proximal de fémur. Desde el punto de vista estructural, el HSA permite el cálculo de los diámetros del cuello femoral, intertrocantérico y diafisario, y desde el punto de vista de resistencia, el cálculo de diferentes parámetros biomecánicos como el AST de la superficie ósea mineralizada, el MIST, la tasa de deformidad por pandeo (bucking ratio) y el FSI^{21,22}. Mediante esta técnica Beck y colaboradores han podido demostrar una relación directa entre la DMO y los diámetros del cuello femoral, intertrocantérico y diafisario medidos por DEXA, así como la presencia de una reducción progresiva con la edad del MIST en mujeres^{21,22}. Por otra parte, diferentes autores han analizado mediante DEXA-HSA las diferencias estructurales y biomecánicas existentes entre caderas fracturadas y no fracturadas, demostrando que, de manera significativa, las pacientes fracturadas presentaban, frente a las controles, un menor grosor cortical, un menor MIST y una mayor tasa de de-

formidad por pandeo, siendo estas tres características predictivas de fractura de cadera²³. Además, Faulkner y colaboradores evaluaron mediante HSA el FSI en 2.506 mujeres mayores de 50 años, demostrando que si bien esta variable biomecánica era significativamente menor en pacientes con fractura de cadera incluso después de ser ajustada por la DMO del cuello femoral, el FSI tenía un menor valor predictivo de fractura que la propia DMO²⁴. Por tanto, y de manera general, los parámetros de resistencia ósea obtenibles por DEXA-HSA parecen ser variables predictivas de fractura de cadera, si bien no son mejores predictores del riesgo de la misma que la propia DMO²².

2.1.1.4. Tomografía Computerizada Cuantitativa Volumétrica

La Tomografía Computerizada Cuantitativa Volumétrica (**Q-CT**), y **particularmente la Q-CT Volumétrica (Volumetric Quantitative Computer Tomography o vQ-CT)**, con una resolución superior a las 500 μm , es la única técnica de imagen que además de aportar datos sobre macroestructura de un hueso, permite de manera precisa y específica diferenciar *in vivo*, y no destructivamente, el hueso trabecular del cortical en cualquier localización del esqueleto, midiendo en 3D su verdadera densidad mineral volumétrica.

Las imágenes tridimensionales de la Q-CT permiten la estimación del grosor cortical a lo largo de toda la circunferencia ósea en regiones como el cuello femoral, la región intertrocantérica y la diáfisis femoral²², por lo que el HSA puede ser igualmente realizado mediante esta técnica.

ca de imagen. La precisión de la Q-CT HSA resulta ligeramente superior a la de la DEXA-HSA²².

2.1.2. Análisis microestructural

Para analizar la microarquitectura del hueso trabecular es necesario utilizar técnicas de imagen de alta resolución que permitan evaluar directamente las características del tejido trabecular, o bien obtener una representación bi o tridimensional del mismo. La RxC digitalizada, la macro-radiografía digitalizada (MRxD), la DEXA, la TC de alta resolución (TC-AR) y la RNM de alta resolución (RNM-AR), son técnicas diagnósticas capaces de evaluar de forma no invasiva la microestructura trabecular. Aplicando sobre ellas una serie de métodos de análisis de imagen, se puede cuantificar en mayor o menor medida la microarquitectura del hueso y/o su patrón textural. Recientemente, parece haberse establecido que los ultrasonidos, además de cuantificar la DMO, son igualmente capaces de evaluar en cierta medida la microestructura ósea. El análisis por elementos finitos (AEF), no siendo una técnica de imagen propiamente dicha, permite desarrollar a partir de ellas, modelos computacionales de la estructura del tejido óseo.

2.1.2.1. Radiografía Convencional Digitalizada

La RxC tiene una resolución espacial superior a las 40 μm , obtenible sin demasiada dificultad a nivel del esqueleto periférico pero mucho más difícilmente a nivel del axial²⁵. Debido a que el diámetro de la trabécula ósea oscila entre las 50 y 200 μm , la RxC es incapaz de detec-

tar dicha unidad estructural de manera independiente, pudiendo únicamente aportar proyecciones en 2D de los patrones arquitecturales trabeculares radiográficos²⁶.

Diversos autores han demostrado la eficacia del análisis textural de este tipo de patrones trabeculares radiográficos como método de análisis estructural óseo. Existen numerosos métodos de **Análisis Textural Radiográfico (Radiographic Texture Analysis o RTA)**, pero básicamente se dividen en cuatro grandes grupos: los métodos de aproximación estructural, los métodos estadísticos, los métodos basados en modelos y los métodos de transformación²⁷.

Los *Métodos de Aproximación Estructural* caracterizan la textura de una imagen a partir de unidades primordiales bien definidas, denominadas primitivos o texels. Mediante reglas de ordenamiento espacial jerarquizado de estas unidades se obtiene la caracterización topológica de la proyección del patrón trabecular. Se han utilizado diferentes métodos de aproximación estructural sobre RxC y sobre TC-AR para conseguir, tanto *in vivo* como *in vitro*, la *esqueletonización* del patrón trabecular y para definir el número de intersecciones que esta estructura tiene con la interfaz hueso-cavidad medular, variables a partir de las que se obtiene el número, grosor y separación trabecular aparentes^{25,27}.

Los *Métodos Estadísticos* determinan la textura de una imagen de manera indirecta, mediante el análisis estadístico de la distribución y la relación entre los diferentes niveles de gris de dicha imagen.

Los métodos de análisis de textura basados en estadísticos de segundo orden, como el método de las matrices de co-ocurrencia (que evalúa la probabilidad de tener un determinado par de niveles de grises separados entre sí por una determinada distancia y en una determinada dirección), han demostrado ser capaces de evaluar la microestructura del hueso trabecular sobre RxCD, MRxD y CT, con resultados comparables con los parámetros morfológicos²⁵.

Los *Métodos de Análisis Fractal (AF)*, métodos estadísticos que estudian la complejidad de una estructura a partir de la invariabilidad del reparto de las distribuciones locales de texturas a diferentes niveles de ampliación, han sido ampliamente utilizados para la definición de la rugosidad y complejidad de la estructura ósea. De manera general, la dimensión fractal del tejido óseo aumenta con el grado de rugosidad de su patrón textural. Ejemplos de algoritmos que permiten este tipo de análisis son el *box-counting*, el método de Fourier y el de movimiento Browniano. El AF asistido por computador de la trama ósea trabecular, bien sobre RxCD, DEXA, TC-AR, RNM-AR, μ -CT, μ -RNM, es una técnica moderna que viene siendo empleada por diferentes autores para definir, *in vivo* e *in vitro*, la estructura y la orientación del hueso trabecular, así como la relación que estas variables tienen con las propiedades físicas y biomecánicas del hueso^{25,27} (**Fig. 4**).

Los *Métodos de Transformación* permiten la representación de una imagen en un determinado espacio. El sistema de coordenadas de ese espacio posee una estructura íntimamente relacionada con las

características de textura de la misma, lo que facilita gráfica y matemáticamente describir sus propiedades. Ejemplos de este método de análisis son las Transformadas de Fourier, de Gabor y de señales ondulantes (*wavelets*). Las Transformadas de Fourier, han sido utilizadas por diferentes autores como una técnica de representación gráfica y de cuantificación matemática de la textura del hueso trabecular, así como un método complementario para el análisis de la orientación longitudinal y transversal de las trabéculas, y por tanto de la iso o anisotropía de la estructura ósea^{25,27}.

En general, los resultados del RTA óseo son interesantes pero variables en cuanto a la evidencia de sus conclusiones, probablemente debido a la diversidad de técnicas de análisis y de sitios de exploración. El RTA sobre RxCD ofrece unos resultados tanto más específicos y reproducibles cuanto más exacta sea la estandarización de todo su proceso técnico.

Diferentes autores han demostrado que los resultados obtenibles mediante AF se correlacionan de manera significativa con ciertas variables histomorfométricas en 2D (Tb.Sp, Tb.Th y Tb.N), así como con ciertas propiedades biomecánicas del hueso, resultando la combinación DMO-dimensión fractal la que mejor correlación tiene con la resistencia a la compresión²⁶. Además, se ha demostrado que el AF vertebral y del calcáneo es capaz de diferenciar entre grupos de pacientes con y sin fractura vertebral osteoporótica, teniendo el AF una capacidad discriminadora entre grupos mayor incluso que la propia DMO^{25,26}.

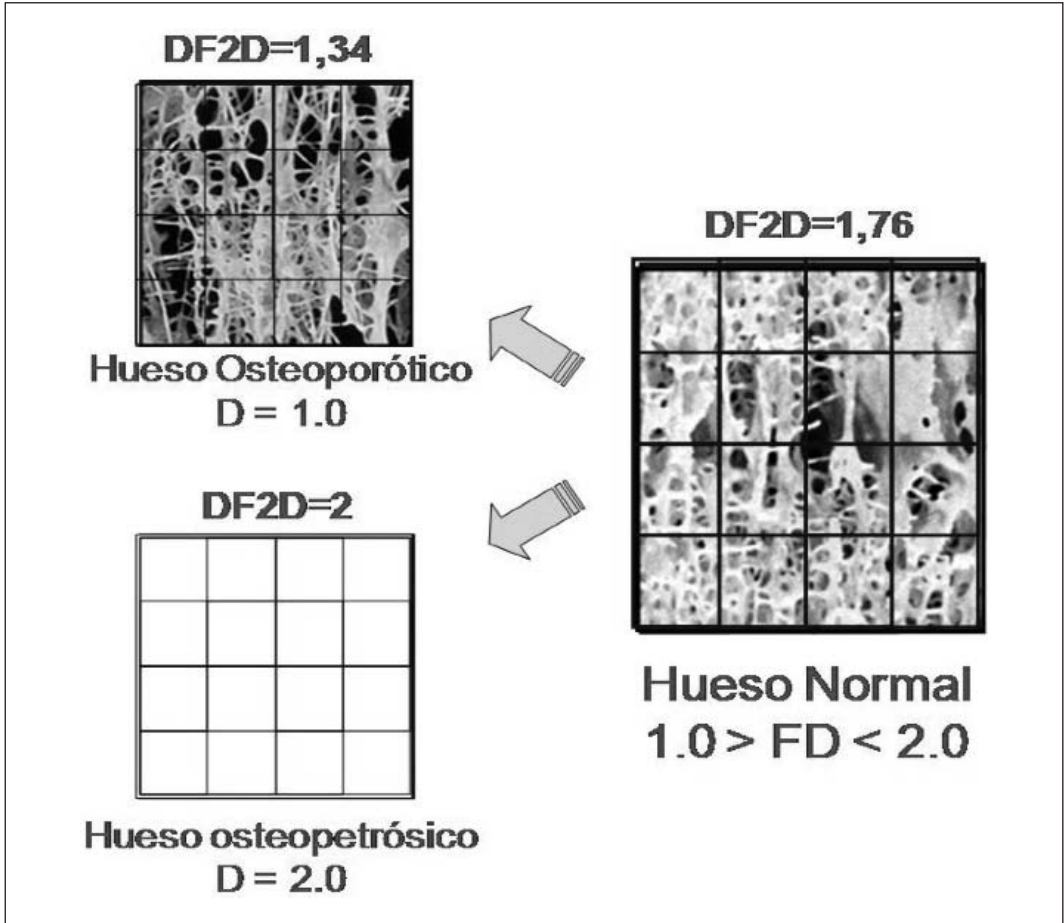


Fig. 4. Análisis textural fractal sobre imagen RxC digitalizada.
 (Imágenes de Q-Bone® reproducidas con permiso de Trabeculae EBT S.L.)

2.1.2.2. Macrorradiografía Digitalizada (MRxD)

La MRxD ha sido también utilizada por diversos autores como técnica de imagen para el análisis no invasivo de la textura ósea, demostrándose que en este tipo de imágenes también existe cierta correlación entre la dimensión fractal y la DMO. En un análisis *in vitro* sobre M-RxD se demostró igualmente que las características texturales fractales de las vértebras se co-

rrelacionan con su resistencia a la compresión ($r=0,64$), ascendiendo el valor de la correlación a 0,8618 si se combinaban variables texturales fractales y DMO²⁸.

2.1.2.3. DEXA

Todavía son pocos los autores que han intentado utilizar las imágenes DEXA como método de evaluación de la microarquitectura ósea.

Wilkie y colaboradores realizaron un AF basado en Fourier de una serie de imágenes de densitómetro periférico de calcáneo, comparando estos resultados con los obtenidos del RTA de RxCD de ese mismo hueso. Los autores demuestran la existencia de una alta correlación entre ambas técnicas de evaluación, independientemente del algoritmo matemático empleado para el análisis textural²⁹.

Recientemente, Caeiro y colaboradores han evaluado las posibilidades de la DEXA como método de evaluación de la microestructura trabecular ósea de la cadera. En su estudio, si bien las variables morfológicas y biomecánicas obtenidas mediante esta técnica de imagen proporcionaban una información complementaria y discriminadora entre grupos con DMO normal, osteopénico y osteoporótico, el AF uni o multidireccional aportaba escasa información adicional de manera aislada. Sin embargo, cuando a las variables texturales fractales se les asociaban variables lumínicas obtenidas de la propia imagen de la DEXA (índices óptico-fractales) se obtenía una mayor capacidad discriminadora entre grupos de pacientes osteoporóticos y no osteoporóticos³⁰.

El principal beneficio de utilizar este tipo de imágenes para un RTA sería el poder obtener simultáneamente una medida de la DMO, y una aproximación cuantitativa a la microestructura ósea.

2.1.2.4. Q-CT de Alta Resolución

Una de las herramientas no invasivas más prometedoras en la actualidad para la evaluación estructural ósea *in vivo* es la **Q-CT de Alta resolución (Q-CT AR, High**

Resolution Q-CT o HR Q-CT). Los escáneres de uso clínico con resolución de 200 a 400 μm y con capacidad de analizar cortes de hasta 1 mm de espesor, si bien no pueden determinar de forma individual la estructura de una trabécula, sí permiten obtener *in vitro* e *in vivo* una imagen en 2D muy similar a la estructura global de la red trabecular, pudiéndose determinar en ella sus características microestructurales (superficie trabecular, número de entrecruzamientos trabeculares, índice de fragmentación trabecular, etc.) u obtener una cuantificación global de la misma mediante RTA y AF³¹. Las características estructurales evaluadas mediante Q-CT AR han demostrado *in vitro* cierto grado de correlación con la DMO y con las propiedades biomecánicas del hueso, de manera que en la evaluación de la resistencia vertebral el RTA de estas imágenes es comparable o incluso superior a la DMO volumétrica^{25,26,31}.

Si bien el RTA de las imágenes de Q-CT AR no discrimina tan bien como la DMO entre pacientes con o sin fractura osteoporótica, la combinación de parámetros estructurales y DMO sí ha demostrado tener mayor capacidad discriminativa entre grupos que las referidas variables de forma aislada^{31,32}.

Las limitaciones fundamentales de la Q-CT AR radican en la necesidad de establecer una umbralización previa de la imagen para conseguir un correcto análisis estructural, y en la alta exposición a las radiaciones ionizantes que conlleva³².

La **Q-CT de Alta Resolución Periférica (Q-CTp AR, High Resolution peripheral Q-CT o HR-pQCT)**, una nueva generación de Q-

CTAR de mayor resolución espacial (82 μm isotrópicas), permite diferenciar *in vivo* entre tejido óseo cortical y trabecular, con capacidad suficiente como para identificar trabéculas aisladas en regiones óseas periféricas como el radio distal y la tibia^{22,31}. Los parámetros estructurales 3D obtenibles mediante esta técnica, están altamente relacionados con los parámetros estructurales obtenibles por microtomografía computerizada ($\mu\text{-CT}$). Mediante Q-CTp AR se ha podido demostrar que las mujeres postmenopáusicas presentan, en comparación con las premenopáusicas, menores densidades corticales y trabeculares, así como un menor número trabecular (Tb.N), un menor grosor trabecular (Tb.Th) y una mayor separación trabecular (Tb.Sp). De igual manera, Sornay-Rendu y colaboradores demostraron que las mujeres con fracturas vertebrales, en comparación con los casos control pareados por edad, presentaban un grosor cortical, una relación volumen total/volumen trabecular (BV/TV) y un Tb.N significativamente menor, así como una Tb.SP significativamente mayor, incluso para el caso de estas dos últimas variables después de haber sido ajustadas por la DMO³³. Por tanto, la Q-CTp AR al proporcionar simultáneamente una DMO volumétrica y parámetros arquitecturales óseos, pudiera ser en un futuro una de las técnicas más prometedoras de diagnóstico cualitativo de la osteoporosis^{22,31}.

La *Microtomografía Computerizada Periférica (Peripheral $\mu\text{-CT}$ o $\mu\text{-CTp}$)* con una resolución de $170 \times 170 \times 480 \mu\text{m}^3$ y un optimizado software de análisis en 3D, permite efectuar no invasivamente el equivalente a una biopsia ósea con una

reproducibilidad muy satisfactoria. Por ello, la biopsia virtual ósea (BVO) por $\mu\text{-CTp}$ viene siendo utilizada a lo largo de estos últimos años como método no invasivo de análisis estructural del hueso trabecular, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, así como base para la elaboración de micro modelos de AEF³². La gran limitación de los $\mu\text{-CTp}$ se encuentra, al margen de su coste, en los problemas de desenfoque de la imagen, en su relativamente baja velocidad de análisis y en la alta exposición a la radiación ionizante a la que se somete al paciente (*Fig. 5*).

2.1.2.5. RNM de Alta Resolución

La **RNM de Alta Resolución (RNM-AR, High Resolution MRI o HR-MRI)** que utiliza potentes campos magnéticos y secuencias de pulso electromagnéticos para generar imágenes 3D, se ha ido constituyendo en estos últimos años como uno de los métodos no ionizantes de análisis no invasivo y no destructivo *in vivo* de la arquitectura ósea. En la actualidad, aunque mediante aparatos de alto campo (1,5 Teslas) se puedan alcanzar *in vivo* resoluciones superiores a las $150 \times 150 \times 500 \mu\text{m}^3$, con un grosor de corte de $250 \mu\text{m}$, estos parámetros no son suficientes para determinar la estructura de una trabécula de forma aislada²². De hecho, en las imágenes de RNM-AR el hueso trabecular aparece como una fina red sin señal dentro de una médula ósea adiposa de relativa hiperseñal³¹. Esta red trabecular aparente, densa en el individuo sano y poco densa en el paciente osteoporótico, se puede evaluar mediante AF o bien a mediante un *Análisis Tridimensional Lineal*



Fig. 5. Biopsia ósea por μ -CT.
(Imágenes reproducidas con permiso de Trabeculae EBT S.L.)

Gráfico que permite caracterizar el patrón estructural del hueso trabecular en las imágenes de RNM-AR³².

Los parámetros arquitecturales obtenibles mediante RNM-AR se correlacionan de manera significativa con los parámetros topológicos ($r^2 = 0,85$) y estructurales ($r^2 = 0,57-0,64$) del hueso obtenibles por μ -CT, así como con la resistencia total del fémur proximal *in vitro* ($r = 0,69$; $p < 0,01$) (Link *et al.*, 2003). Diversos estudios han demostrado también la capacidad de los parámetros estructurales obtenibles por RNM-AR para diferenciar *in vivo* entre pacientes fracturados y no fracturados³². La ventaja más importante que esta tecnología aporta a los estudios *in vivo* es, obviamente, la no utilización de radiaciones io-

nizantes, siendo sus desventajas más destacables su alto coste y el tiempo relativamente largo de exploración ($> 10-20$ min).

La **MicroResonancia Nuclear Magnética (μ -RNM o μ -MRI)** utiliza sofisticados algoritmos computacionales para extraer matemáticamente de las imágenes de RNM-AR un VOI, y para definir en 3D las estructuras óseas contenidas en él (curvas, superficies y uniones), lo que permite realizar no sólo un análisis topológico-microarquitectural de la región a estudio, sino aproximarse también a la orientación espacial y a la anisotropía de la misma. Esta metodología, conocida generalmente como biopsia virtual ósea por μ -RNM, es utilizable *in vivo* a nivel del radio distal, tibia distal y calcáneo^{22,26}. Esta técnica

está demostrando ser muy prometedora desde el punto de vista de la evaluación de la calidad estructural, sobre todo en lo referente a diferenciar tipologías arquitecturales óseas (estructura trabecular con preponderancia de placas o de tubos) en pacientes con DMO prácticamente idéntica, como método para diferenciar entre poblaciones osteoporóticas fracturadas y no fracturadas, y como método de seguimiento clínico del efecto que ciertas patologías o medicamentos tienen sobre la estructura ósea.

2.1.2.6. Ultrasonidos Cuantitativos

Los **Ultrasonidos Cuantitativos (Q-US)**, al evaluar la atenuación de las diferentes longitudes de onda y su velocidad de transmisión a través de los tejidos blandos y óseos, permiten obtener parámetros que parecen relacionarse no sólo con la densidad mineral sino también con las características estructurales y biomecánicas del hueso. En concreto, la atenuación ultrasónica de banda ancha (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA: dB/mHz) parece relacionarse con la densidad mineral y la estructura del tejido óseo (cantidad de hueso en la vía del ultrasonido y complejidad de la estructura del tejido trabecular -conectividad y anisotropía-), y la velocidad del sonido (Speed of Sound, SOS: m/s), sin embargo, con ciertos parámetros específicos de la calidad biomecánica del hueso (inversamente proporcional a la densidad del tejido óseo y directamente proporcional al módulo de elasticidad -módulo de Young- del mismo). Existen, además, ciertas evidencias de que los Q-US pueden aportar información relacionada con las propiedades ma-

teriales del hueso. No obstante, cuando se trata de aparatos comerciales, los Q-US parecen aportar exclusivamente una estimación de la DMO.

El **Escaneado Confocal y Diagnóstico Acústico (SCAD)** es un método no invasivo de ultrasonidos de alta resolución que determina la estructura del hueso y relaciona parámetros específicos ultrasónicos con la DMO, las propiedades biomecánicas (rigidez, elasticidad, etc.) y la resistencia ósea. Se están realizando mediante esta técnica estudios comparativos *in vitro* con histomorfometría ósea y μ -CT, e *in vivo*, estudios comparativos frente a DEXA en cadera, y mapeos de la superficie trabecular del calcáneo³⁴.

2.1.2.7. Análisis por Elementos Finitos

El **Análisis por Elementos Finitos (AEF)** se basa en la descomposición de una estructura compleja, de comportamiento biomecánico desconocido, en una serie de subestructuras geoméricamente simplificadas denominadas elementos finitos (EF). El comportamiento individual de cada una de estas subestructuras, denominadas *ladrillos*, se determina mediante ecuaciones matemáticas que evalúan las cargas o las tensiones que éstas reciben. A partir del análisis individual de cada uno de estos elementos, se obtiene un modelo computacional global de la estructura analizada que permite, por un lado, determinar su resistencia global y, por otro, ser cargado matemáticamente para determinar la forma, el tipo y la localización del fracaso biomecánico²².

Se han desarrollado modelos vertebrales y femorales de EF a partir de cortes 3D

de Q-CT AR y de RNM-AR. Los modelos obtenidos mediante estos análisis son muy exactos, incluso cuando se emplean resoluciones de escaneado bajas. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre el comportamiento biomecánico, y la resistencia ósea total predicha por el AEF y los determinados experimentalmente en especímenes vertebrales y femorales de cadáver, de manera que el AEF demuestra incluso mayor capacidad que la propia DMO volumétrica y que el AST obtenible por Q-CT AR para predecir la resistencia a la compresión de un cuerpo vertebral. Si bien estas correlaciones resultan muy interesantes para la evaluación *in vitro* de la resistencia total de un hueso, el cálculo mediante AEF de la resistencia ósea *in vivo* tal vez no logre conseguir unas correlaciones tan altas, posiblemente debido a las complejas interacciones entre hueso, músculo y vectores de carga²².

Diferentes modelos de AEF han demostrado igualmente gran capacidad para discriminar entre personas con y sin osteoporosis, y para determinar la eficacia terapéutica en términos de resistencia ósea de fármacos antirresortivos y anabólicos. A pesar de ello, todavía hoy en día el AEF no ha conseguido poder ser aplicado de manera general en la práctica clínica, debido, sobre todo, a la necesidad de aumentar la precisión de los modelos y a los muy altos requerimientos computacionales que estas técnicas requieren.

2.2. Diagnóstico cualitativo de osteoporosis

En contraposición al concepto densitométrico clásico de osteoporosis de la OMS la

definición actual de la enfermedad, tal y como hemos indicado en la introducción de este capítulo, nos proporciona una aproximación más mecanicista a la fisiopatología de la enfermedad. En este sentido, los nuevos sistemas de evaluación de la calidad ósea, que permiten tanto el análisis *in vitro* como *in vivo* de la estructura, la composición y la mineralización del hueso, proporcionan una información complementaria muy útil sobre la naturaleza de los cambios fisiopatológicos que se producen en la osteoporosis. Pero a pesar de este importante avance todavía queda por resolver si esta información supone o no ventajas desde el punto de vista clínico frente a la densitometría convencional por DEXA, y si realmente es necesario aportar o no, conjuntamente con la DMO, datos sobre parámetros arquitecturales y/o de composición que supongan una evaluación más específica de la bondad cualitativa y biomecánica de la reserva ósea en situaciones clínicas como la osteoporosis.

3. RESUMEN

Aunque la definición actual de osteoporosis señala la importancia que las variables cualitativas tienen sobre la resistencia ósea, desde el punto de vista práctico la enfermedad se sigue diagnosticando clínicamente en base a las variaciones de la DMO. Las limitaciones de este abordaje conceptual, largamente cuestionado, hace necesaria la redefinición de la enfermedad en términos que incluyan las alteraciones arquitecturales, materiales y biomecánicas que se producen en la osteoporosis. Si bien todavía ninguna de las aproximaciones cualitativas ha demostra-

do ser superior a la determinación de la DMO por DEXA como variable predictora de fractura osteoporótica²², las nuevas tecnologías para el estudio de la estructura ósea y de la composición de la matriz, combinadas con las evaluaciones biomecánicas obtenibles a partir de ellas, están haciendo avanzar considerablemente la percepción que tenemos del daño óseo y de sus efectos a largo plazo. A pesar de ello, y posiblemente debido a la ingente cantidad de variables obtenibles y evaluables a partir de estas técnicas, resulta por ahora difícil determinar qué parámetros deberían ser incluidos en la definición cualitativa de la osteoporosis y cuáles no, si bien la tendencia actual aboga por tener en cuenta exclusivamente a aquellas variables con significación sobre la resistencia ósea³⁵.

Por tanto, tal vez en un futuro relativamente cercano esta tendencia eminentemente descriptiva y en cierta manera esquiva de la calidad ósea, evolucione hacia axiomas mucho más mecanicistas, que intenten no sólo identificar a aquellas variables más íntimamente relacionadas con la resistencia ósea, sino definir cuál es, *in vivo*, la resistencia total del hueso a la fractura, término que para algunos autores es el que realmente define, desde un punto de vista clínico, la bondad cualitativa del tejido óseo. En este contexto, las nuevas técnicas de imagen en 3D, que permiten la evaluación simultánea tanto de la macro como de la microestructura ósea, parecen ser una interesante y prometedora opción que nos ayudará a resolver en un futuro cercano el problema de la determinación de la fragilidad ósea.

Bibliografía

- 1 National Institutes of Health Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 2 Caeiro JR, Dapia S, Vaquero E et al. Factores determinantes de la resistencia ósea. REEMO 2005;14(4):67-74.
- 3 Link TM, Vieth V, Langerberg R. Structure analysis of high resolution magnetic resonance imaging of the proximal femur: *in vitro* correlation with biomechanical strength and BMD. Calcif Tissue Int 2003;72:156-65.
- 4 Jergas M, Genant H. Radiology of osteoporosis. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.160-9.
- 5 Del Pino J, Corral L, Montilla C et al. Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp 2009;209 Supl 1:23-8.
- 6 Meunier PJ, Bressot C, Vignon E et al. Radiological and histological evolution of post-menopausal osteoporosis treated with sodium fluoride vitamin D-calcium. Preliminary results. In: Courvoisier B, Donath A, Baud CA, editors. Fluoride and bone. Bern: Hans Huber, 1978;263-76.
- 7 Melton III LJ. Epidemiology of vertebral fractures. In: Christensen C, Johansen JS, Riis B (eds.) Osteoporosis, Copenhagen, Denmark 1987.
- 8 Eastell R, Cedel SL, Wahner HW et al. Classification of vertebral fractures. J Bone Miner Res 1991;6(3):207-215.
- 9 McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS et al. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. Osteoporosis Int 1993;3(3):138-47.
- 10 Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993;8:1137-48.

- 11 Caeiro JR, Dapía S. Evaluación de la cantidad y la calidad de la masa ósea. En: Osteoporosis y Menopausia, 2ª Edición. C Castelo-Branco y J Haya Palazuelos (Coordinadores de la edición). Editorial Médica Panamericana S.A., Madrid 2009. p.165-185.
- 12 Gluer CC, Cummings SR, Pressman A, Li J, Gluer K, Faulkner K, Grampp, Genant HK and The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporótica fractures. *J Bone Miner Res* 1994;9(5):671-677.
- 13 Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporótica women. *Br J Radiol*. 1999 Aug; 72(860):729-33.
- 14 Cobo T, Torrijos A. Técnicas de medición de la densidad mineral ósea. *Rheuma* 2003;3: 17-21.
- 15 Morgan DB. The metacarpal bone: a comparison of the various indices for the assessment of the amount of bone and for the detection of bone loss. *Clin Radiol* 1973;24:77.
- 16 Dequeker J. Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiol* 49: 912-920, 1976.
- 17 Barnett E, Nordin BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol*. 1960 Jul;11:166-74.
- 18 Brown JP, Josse RG. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167(suplemento 10):S1-S34.
- 19 Rea JA, Chen MB, Li J. Morphometric X-Ray Absorptiometry and Morphometric Radiography of the Spine: A Comparison of Prevalent Vertebral Deformity Identification. *J Bone Miner Res* 2000; 15,3:564-74.
- 20 Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int*. 2003 Sep; 14 Suppl 5:S81-8.
- 21 Bonnick SL. HSA: beyond BMD with DXA. *Bone*. 2007 Jul; 41(1 Suppl 1):S9-12.
- 22 Bonnick SL. Noninvasive assessments of bone strength. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007 Dec;14(6):451-7.
- 23 Szulc P, Duboeuf F, Schott AM et al. Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporos Int*. 2006 Feb;17(2):231-6.
- 24 Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int*. 2006;17(4):593-9.
- 25 Vokes TJ, Murray JF. Noninvasive assessment of bone structure. *Current Osteoporosis Reports* 2003;1:20-4.
- 26 Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine*. 2006 May; 73(3):254-61.
- 27 Caeiro JR, Dapía S, Vaquero E et al. Métodos de evaluación de la calidad ósea. *JANO Traumatología* 2004;5(2):5-10.
- 28 Link TM, Majumdar S, Konermann W. Texture analysis of direct magnification radiographs: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Acad Radiol* 1997;4:167-176.
- 29 Wilkie JR, Giger ML, Chinander MR et al. Comparison of radiographic texture analysis from computed radiography and bone densitometry systems. *Med. Phys*. 2004;31(4):882-91.
- 30 Caeiro JR, Dapía S, del Río L et al. Análisis morfológico, biomecánico y textural de imágenes de densitómetro central DEXA como complemento diagnóstico de la osteoporosis. *Patología del Aparato Locomotor* 2007; 5(1):55-67.
- 31 Kazakia G, Majumdar S. New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disor* 2006;7:67-74.
- 32 Genant HK, Jiang Y. Advanced Imaging Assessment of Bone Quality. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2006; 1068:410-28.
- 33 Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):425-33.
- 34 Xia Y, Lin W, Qin YX. Bone surface topology mapping and its role in trabecular bone quality assessment using scanning confocal ultrasound. *Osteoporos Int*. 2007 Jul;18(7):905-13.
- 35 Hernandez CJ, Keaveny TM. A biomechanical perspective on bone quality. *Bone* 2006 Dec; 39(6):1173-81.

CAPÍTULO 6

Aportación de los datos analíticos de laboratorio al diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis

Prof. Dr. Fernando López Prats

Catedrático y Jefe de Servicio de Cirugía

Ortopédica y Traumatología

Facultad de Medicina.

Universidad Miguel Hernández.

Hospital General Universitario de Elche. Alicante

En la práctica asistencial actual, al laboratorio se le ha dado menos importancia que a las técnicas de imagen y densitométricas; y sin embargo es útil en la evaluación de los pacientes osteoporóticos. El laboratorio aporta dos tipos de pruebas: convencionales y específicas. Con las convencionales (hemograma, VSG, creatinina, iones, proteinograma, hormonas tiroideas, paratiroidea y gonadales, vitamina D, etc.) se puede hacer el diagnóstico etiológico y diferencial de la enfermedad osteoporótica, y conocer el estado nutricional del paciente. Con las específicas se estudia la tasa del recambio óseo mediante la evaluación de los denominados marcadores del recambio óseo (MRO)^{1,2,3,4}.

Los MRO nos aportan datos sobre la formación y resorción del hueso, ya que la concentración en sangre de las enzimas y péptidos producidos en el recambio óseo,

está en relación directa con la tasa total del recambio. Estos MRO, conforme al momento en que son producidos, se dividen en: de formación y de resorción^{1,2,3,4}.

Entre los marcadores que nos informan sobre la formación del hueso están:

- La enzima de la membrana de los osteoblastos: la Fosfatasa Alcalina Total (FAT) y Ósea (FAO).
- La sintetizada por los osteoblastos: la Osteocalcina (BGP) y la Osteocalcina no totalmente carboxilada.
- Los equivalentes al colágeno depositado en la matriz ósea: los Péptidos Procolágeno I Carboxilo-terminal (PICP) y Amino-terminal (PINP).

Entre los marcadores que nos informan sobre de la resorción del hueso están:

- El calcio urinario (CaUr).
- La Hidroxiprolina (HIP).

- Los Telopéptidos Carboxiterminal (CTX) y Aminoterminal (NTX) del colágeno tipo I.
- La Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente presente en los osteoclastos (FATR).
- La Piridinolina (Pir) y la Deoxipiridinolina (Dpir), son puentes inter e intramoleculares de piridinolina.
- La Sialoproteína ósea.
- Los Glucósidos de hidroxilisina.
- Los alfa y beta CrossLaps (α -CTX y β -CTX).

Los marcadores de formación son productos derivados de la actividad osteoblástica. A subrayar: la fosfatasa alcalina (FAT y FAO), la osteocalcina y los péptidos procolágeno I carboxilo-terminal (PICP) y amino-terminal (PINP). La FAT, por su triple origen (renal, hepático y óseo), es poco específica para el estudio de la osteoporosis. La FAO es útil en los pacientes con insuficiencia renal al no eliminarse por la orina. Los niveles de osteocalcina reflejan el recambio con suficiente confianza, si bien su eliminación urinaria hace que se acumule en los pacientes con insuficiencia renal². El PICP tiene escasa sensibilidad con la osteoporosis, mientras que el PINP la tiene muy elevada y presenta un mejor rendimiento en precisión y sensibilidad al cambio^{1,5,6}.

Los marcadores de resorción están originados en el osteoclasto (FATR) y los generados durante el proceso de resorción, bien en la degradación de la matriz mineral (CaUr), bien por degradación del colágeno (HIP, Pir-Dpir, NTX y CTX). La FATR adolece de falta de especificidad y tiene una gran inestabilidad en muestras congeladas. La CaUr está influida por va-

riables extraóseas (función renal, aporte alimentario) y hay que corregirlo con el índice calcio/creatinina en la primera orina de la mañana tras el ayuno nocturno. La HIP es inespecífica porque procede de varios tipos de colágeno endógenos y de la dieta. Los puentes de Pir y Dpir, son muy específicos de la resorción ósea. El NTX contiene mayor número de Pir y tiene gran sensibilidad y valor predictivo^{1,2,7,8,9,10,11}.

Entre las desventajas de los MRO hay que destacar su variabilidad analítica y biológica. Poco a poco se van mejorando los problemas técnicos, y por tanto la reproducibilidad. Dentro de las numerosas variables biológicas hay que destacar las debidas a los ritmos circadianos y estacionales, las relacionadas con el estilo de vida, con la nutrición, con los fármacos, con algunas condiciones fisiológicas (edad, ciclo menstrual...), con la presencia de fracturas y con la función renal. La variabilidad biológica es mayor con los marcadores de resorción^{1,3}.

En la clínica asistencial, entre las situaciones que se nos plantean, destacarían dos: una de predicción del riesgo (de pérdida ósea y de fractura) y otra de valoración terapéutica del tratamiento llevado a cabo.

Con respecto al papel de los MRO en la predicción del riesgo, podemos decir que ante una densidad mineral ósea baja (DMO) o/y una elevación de los MRO está indicada una estrategia preventiva. En la actualidad no hay evidencia que haya demostrado el valor de uno ó más MRO, solos o en combinación con otros factores, como un valor clínico para la predicción del riesgo de fractura en un paciente de

manera individual. La complementariedad entre la DMO y los MRO apoyaría una estrategia preventiva^{2,5,12,13,14,15,16,17}.

El papel actual de los MRO en la valoración de la efectividad del tratamiento que se ha instaurado, no ha pasado simplemente de ser variables con interés clínico ocasional y no extrapolables a la situación clínica diaria. En general, los fármacos antirresortivos disminuyen los MRO y los osteoformadores los aumentan como expresión de un incremento del recambio. 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 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 DMO¹². Al año de tratamiento se ha observado la existencia de una relación directa entre la disminución de los MRO y la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales. Destaca por su precisión y sensibilidad al cambio el PINP, así como la disminución de los niveles de NTX y CTX

al menos el 50% de su valor basal antes del comienzo del tratamiento^{2,5,15,16,18,19}. Hoy por hoy, aunque las modificaciones de la DMO y de los MRO proporcionan una idea del efecto de los fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis, no es aceptable que un valor puntual de los MRO pueda ser empleado para clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea ni establecer la situación de su remodelado óseo. La eficacia clínica de los mismos se valora a través de la reducción que determinan en la incidencia de fracturas mediante ensayos clínicos^{1,2,5,15,16,17,20,21}. También se ha observado que la determinación periódica de los MRO en el seguimiento del tratamiento, puede ayudar en algunos pacientes a incrementar su adherencia al tratamiento^{22,23}.

En el momento actual no hay un acuerdo, con suficiente nivel de evidencia, sobre cuál es el mejor MRO, ni cuál es la estrategia más adecuada para su uso. Tampoco la hay para recomendar el uso rutinario de dichos marcadores en el control y seguimiento del tratamiento de la osteoporosis^{2,5,19,21}.

Bibliografía

- 1 Del Pino J, Corral L, Montilla C. Métodos complementarios en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. www.fesemi.org/grupos/osteoporosis/publicaciones/prot_osteoporosis_capitulo_5.pdf.
- 2 Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(3):157-70.
- 3 Gómez de Tejada MJ, Sosa M. El diagnóstico de la osteoporosis. *Medicine*. 2006;9 extr.1: 19-26.
- 4 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001;(285):785-95.
- 5 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001;(285):785-95.
- 6 Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal ex-

- tension 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.
- 7 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.
 - 8 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.
 - 9 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 I collagen from bone using monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1998;44:2293-301.
 - 10 Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997;157:241.
 - 11 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.
 - 12 Bergmann P, Body JJ, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*, 2009,63,1, 19-26.
 - 13 Chesnut CH III, 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.
 - 14 Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526.
 - 15 Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000;11:555-65.
 - 16 Singer FR, Geffen D, Eyre DR, Burgess EM. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2008;75:10,739-50.
 - 17 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.
 - 18 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.
 - 19 Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50,603-20.
 - 20 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Osteoporosis 2004. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/index.html>.
 - 21 Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. American Society for Bone and Mineral Research JBMR online Primer, 2008; 7,1,174-179.
 - 22 Bjamason 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 Drenser-Pollak R, Mayaer M, Hochener-Celniker 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.

CAPÍTULO 7

Propuestas no farmacológicas para mejorar la salud ósea, y reducir la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas

Dr. Eduardo Vaquero Cervino

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital de Verín. Verín, Ourense

Las propuestas no farmacológicas para mejorar la salud ósea, reducir la osteoporosis y las fracturas por fragilidad deben ser recomendadas y divulgadas a toda la población, desde los más jóvenes a los más ancianos, independientemente de sus factores de riesgo de osteoporosis. La mejor estrategia en el tratamiento de la osteoporosis es la prevención, siendo los principales objetivos: primero, lograr un adecuado pico de masa ósea en las primeras décadas de la vida; segundo, minimizar las pérdidas de la misma durante el resto de la vida mediante la adopción de hábitos de vida saludables para los huesos; y tercero, evitar las caídas.

Las recomendaciones universales para la prevención de la osteoporosis son las indicadas en la **Tabla 1** y se desarrollan a continuación.

Recomendaciones universales para la prevención de la osteoporosis

Dieta equilibrada Supresión de tóxicos	Ejercicio físico Prevención de caídas
---	--

Tabla 1.

1. DIETA

Una alimentación equilibrada en calorías y nutrientes es fundamental para el desarrollo de los tejidos, incluyendo el tejido óseo. La dieta saludable incluye, entre otros, cantidades adecuadas de calcio, vitamina D y proteínas. Los dos primeros nutrientes tienen acciones independientes pero sus efectos sobre la salud ósea son complementarios, por ello deben de ser manejados en combinación. Debido a la frecuencia con la que se observan niveles bajos de calcio y vitamina D en la po-

blación general de los países industrializados, en especial en los pacientes de mayor edad, y también debido al abandono de la adherencia al tratamiento de los suplementos, las autoridades sanitarias deberían considerar una estrategia para el enriquecimiento de ciertos alimentos con estos dos nutrientes, ya que sería una medida de relativo bajo coste y con grandes beneficios a largo plazo¹.

Diversos metaanálisis han demostrado que la administración de calcio y vitamina D reducen el riesgo de fractura. Este efecto se ve aumentado cuando se administra junto con los distintos fármacos osteoactivos para el tratamiento de la osteoporosis^{2,3}.

1.1. Calcio

El calcio se absorbe en duodeno y yeyuno, por medio de transporte activo regulado por la vitamina D y mediante transporte pasivo dependiente de gradiente. Las recomendaciones de ingesta diaria de calcio son variables a lo largo de la vida (**Tabla 2**) y buscan obtener un balance equilibrado de este mineral. Ante un déficit en su ingesta se provoca una disminución de la ab-

sorción y una menor concentración de calcio en suero que estimulará la secreción de paratohormona (PTH), y ésta activará la resorción ósea para obtener calcio del depósito mineral óseo, lo que producirá una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y una mayor fragilidad ósea.

Las presentaciones farmacológicas de carbonato cálcico precisan un pH ácido para su correcta absorción, por lo que deben de ser administradas junto con los alimentos, mientras que la absorción de las sales de citrato de calcio se realiza con independencia de la acidez gástrica y pueden ser ingeridas en cualquier momento del día. Con el envejecimiento se produce una disminución de la eficiencia en la absorción del calcio, posiblemente debido a una aclorhidria, a una disminución de los receptores intestinales de la vitamina D y/o por resistencia de los mismos a la acción de la vitamina D. Un reciente y exhaustivo metaanálisis ha demostrado que los suplementos de calcio de, al menos, 1.200 mg/día, solos o en combinación con 800 UI/día de vitamina D, son eficaces en el tratamiento preventivo de las fracturas osteoporóticas. La reducción de riesgo de fractura fue mayor en los individuos ancianos internados, con bajo peso y los que tenían una ingesta de calcio inicial baja. El tratamiento fue menos eficaz cuando el cumplimiento era malo². Sin embargo, otro metaanálisis cuestiona la efectividad de la administración de calcio sin vitamina D para la prevención de la fractura de cadera⁴.

La ingesta de cantidades superiores a las recomendadas podría ocasionar en algunos individuos litiasis renal y agravamiento de enfermedades cardiovasculares⁵.

Recomendaciones de ingesta de calcio (mg/día) para cada grupo de edad

Grupo de edad	Calcio (mg/día)
3 - 8 años	800 mg/día
9 - 17 años	1.300 mg/día
Adultos	1.000 mg/día
Ancianos	1.400 mg/día
Gestantes y lactantes	>1.300 mg/día

Tabla 2.

1.2. Vitamina D

La vitamina D tiene un papel muy importante en la homeostasis del calcio, por otra parte, mejora el tono y la función muscular disminuyendo el número de caídas.

Esta vitamina se obtiene a través de dos vías, la principal es mediante la síntesis cutánea endógena con la exposición a los rayos ultravioletas B, y la otra a partir de los alimentos de la dieta, mediante su absorción en el intestino delgado en presencia de los ácidos biliares. Sin embargo, en muchos casos, la concentración plasmática de vitamina D puede ser insuficiente. Se estima que la mitad de la población mundial tiene niveles séricos insuficientes, considerados como tales valores inferiores a 20 ng/ml de 25-hidroxivitamina D, que es el metabolito indicativo del estatus corporal de vitamina D. Esta situación se da incluso en países tan soleados como España. Esto es aún más acusado en determinadas zonas geográfica o épocas del año donde la exposición es más limitada, así como en sujetos en quienes la síntesis cutánea de la misma está disminuida o en circunstancias en las que hay un deterioro de la absorción intestinal o una deficiencia dietética, recordando que su presencia en los alimentos es escasa (pescados azules, aceite de pescado, hígado, yema de huevo), por lo que dicho déficit se ha documentado en distintos estudios realizados en el mundo entero con independencia de la edad, estado de salud o de la latitud y es especialmente frecuente en poblaciones de riesgo, como mujeres postmenopáusicas y ancianos, principalmente si viven en asilos o se encuentran encamados. Por ello, en estas personas estaría indicado la

suplementación de 800 UI/día para alcanzar una concentración ideal de 25-hidroxivitamina D en suero de 30 ng/ml o en su defecto superar el nivel mínimo de 20 ng/ml^{6,7,8}.

El perfil de seguridad de la vitamina D es bastante alto, se necesitaría ingerir cantidades muy superiores a 2.000 ó 10.000 UI/día de forma continuada para llegar a niveles peligrosos^{5,7,9}.

Por otra parte, los niveles adecuados de vitamina D parecen influir en una mejora del tono muscular y de la función de las extremidades inferiores. En un metaanálisis se observó una disminución del riesgo de caídas en un 20%, siendo más evidente en aquellos ensayos en los que se utilizaron dosis de 800 UI/día. No está bien establecido el mecanismo mediante el cual la vitamina D influye en la mejora del rendimiento muscular, pero posiblemente esté relacionado con los receptores de vitamina D presentes en la membrana de los miocitos^{10,11,12}.

Por último, apuntar que la vitamina D desempeña un papel importante como inmunomodulador, protegiendo frente a ciertas patologías infecciosas y enfermedades de base autoinmune como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y otras. Por otra parte, debido a su acción antiproliferativa, niveles adecuados de la misma parecen relacionarse con un efecto protector frente al cáncer de colon, próstata, mama, o linfoma no Hodgkin, y también parece aumentar la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, lo que se traduce en un mejor control de la diabetes. Todos estos efectos en su conjunto pueden contribuir a reducir la mortalidad^{7,8,10}.

1.3. Proteínas

Las proteínas son un nutriente esencial para la salud ósea, por lo que un aporte suficiente de éstas es necesario para el correcto funcionamiento del sistema músculo-esquelético. Diversos estudios en los últimos años avalan los efectos beneficios de las proteínas incrementando la DMO y reduciendo la incidencia de fracturas, rebatiendo otras teorías y estudios *in vitro* que postulaban lo contrario. La falta de un correcto aporte proteico causa un deterioro en la masa ósea, microarquitectura y resistencia del esqueleto, favoreciendo la progresión de la osteoporosis. No hay evidencia de que las proteínas de origen animal o vegetal sean superiores unas respecto a otras en relación al metabolismo del calcio, prevención de pérdida de masa ósea y disminución de fracturas por fragilidad^{13,14}.

Se ha demostrado que una gran parte de pacientes que sufren una fractura de cadera por fragilidad tienen niveles bajos de proteínas en plasma, y el aporte apropiado de suplementos proteicos en estos pacientes disminuye la morbilidad asociada a la fractura. Además, la obtención de unos niveles adecuados de proteínas mejora el curso clínico y disminuye significativamente la tasa de complicaciones como la aparición de úlceras de decúbito, anemia, infecciones respiratorias y urinarias, así como un acortamiento de la estancia hospitalaria^{13,15,16}.

2. SUPRESIÓN DE TÓXICOS

2.1. Tabaco

Aparte de los conocidos efectos perjudiciales para la salud en general que entra-

ña el tabaco, a nivel óseo parece disminuir la absorción del calcio y acelera la excreción urinaria del mismo, produciendo efectos deletéreos sobre el hueso. Se ha demostrado que disminuye la DMO en mujeres postmenopáusicas y aumenta el riesgo de fractura, por lo que debe recomendarse el abandono de este hábito nocivo^{5,10,17,18}. Además, se ha demostrado que las personas que abandonan el hábito de fumar aumentan su DMO en cadera respecto a aquellas que siguen fumando, haciéndose patente durante el primer año, lo que puede suponer un aliciente más para su abandono¹⁹.

2.2. Alcohol

El alcoholismo constituye una causa frecuente de osteoporosis. En estos sujetos se ha observado en algunas ocasiones una mejoría de la DMO sólo con la supresión del alcohol. El paciente alcohólico con osteoporosis debe de dejar de beber de forma absoluta para tratarla, mientras que en el resto de la población se recomienda moderar el consumo de alcohol. Hasta 3 copas de vino/día parece no tener efectos adversos para el metabolismo óseo, incluso puede ejercer un efecto protector frente a la fractura de cadera, pero un consumo excesivo, además de ser perjudicial para la salud ósea, predispone a un riesgo aumentado de sufrir caídas^{5,10,18,20,21}, no se deben superar los 40 gramos/día (**Tabla 3**).

2.3. Cafeína

La cafeína tiene un efecto diurético que favorece la eliminación de calcio y también puede interferir en su absorción, por ello se debe de evitar su consumo abusivo, en-

BEBIDA	Graduación alcohólica (100g)	Ración	Medida de la ración (ml)	Gramos de alcohol por ración
Cerveza sin alcohol	1,0	caña	200	1,6
Cerveza rubia	4,0	caña	200	6,4
Cerveza negra	8,0	pinta	556	35,6
Sidra dulce	2,1	caña	200	3,4
Sidra natural	3,7	caña	200	5,9
Sangría	9,5	vaso	200	15,2
Cava o champán	11,0	copa	100	8,8
Vino tinto	13,0	copa	100	10,4
Vino blanco	12,0	copa	100	9,6
Vino dulce	14,5	copa	100	11,6
Vermut dulce	18,2	copa	100	14,6
Vermut seco	14,5	copa	100	11,6
Bitter con alcohol	15,2	vaso	200	24,3
Licor de frutas	20,0	copa	60	9,6
Ginebra	38,0	copa	60	18,2
Ánís seco	40,0	copa	60	19,2
Brandy	40,0	copa	60	19,2
Ron	40,0	copa	60	19,2
Vodka	40,0	copa	60	19,2
Whisky	40,0	copa	60	19,2
Tequila	45,0	copa	60	21,6

Tabla 3. Adaptación de las tablas de composición de alimentos del Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica de la Universitat de Barcelona.

tendiéndose éste por encima de cuatro tazas o vasos diarios de bebidas ricas en cafeína (café, bebidas de colas y energéticas). Su abuso parece tener consecuencias nocivas para el hueso, por lo que al igual que el alcohol, se debe de proponer un consumo moderado de las mismas²⁰⁻²³.

Algunos autores minimizan el efecto adverso directo sobre el metabolismo del calcio de las bebidas con cafeína, y explican su acción de una manera indirecta debido a que estas bebidas desplazan de la dieta a bebidas tradicionales ricas en calcio como la leche, disminuyendo la ade-

cuada ingesta de calcio favoreciendo así la fragilidad ósea²⁴.

3. EJERCICIO

Se debe recomendar la realización de ejercicio físico regular apropiado para cada edad ya que tiene efectos beneficiosos para la salud en general: incrementa la fuerza muscular, disminuye el número de caídas, reduce la incidencia de depresión, mejora el dolor artrósico, aumenta la longevidad y reduce el riesgo de diabetes y de enfermedad coronaria.

Respecto a sus acciones en el esqueleto, en jóvenes ayuda a adquirir el pico máximo de masa ósea genéticamente determinado. En mujeres postmenopáusicas y ancianos el ejercicio aeróbico con carga de peso previene la pérdida de masa ósea, incluso se ha descrito que puede aumentar modestamente la DMO. Estos efectos beneficiosos se disipan si se deja de hacer ejercicio. Además, el ejercicio tiene efectos positivos ya mencionados sobre la función neuromuscular, mejorando la coordinación, el equilibrio y la fuerza, con lo que disminuye el riesgo de caídas. En la población anciana se deben de evitar los ejercicios de alto impacto y flexión de tronco, ya que en algunos casos estos ejercicios podrían provocar fracturas vertebrales siendo más recomendables los ejercicios aeróbicos de intensidad leve o moderada como caminar, carrera suave, tai-chi, baile, tenis. Los hábitos de ejercicio deben de ser constantes y realizarse al menos tres veces por semana^{5,21,25}.

Un metaanálisis del 2008 indica que la práctica de ejercicio físico aumenta la fuerza, la coordinación y el equilibrio muscular -en octogenarios puede au-

mentar la fuerza muscular en un 200%-, disminuye el número de caídas principalmente en ancianos no institucionalizados y parece disminuir el riesgo de fractura de cadera²⁶.

Los largos periodos de inmovilización son una causa muy importante de pérdida de DMO. Hay autores que indican que se puede perder la misma cantidad de hueso en unas pocas semanas de inmovilización que durante todo un año en condiciones de vida normales, por lo que se deben evitar situaciones de encamamiento prolongado. La rehabilitación y el ejercicio suave, como caminar, son de suma importancia en individuos que han sufrido una fractura por fragilidad, en especial las fracturas de cadera²¹.

4. PREVENCIÓN DE CAÍDAS

Las caídas son la causa más frecuente de lesiones en el anciano. Son responsables directa o indirectamente de 40.000 muertes de personas ancianas en la Unión Europea. Dentro de este grupo de edad, las personas mayores de 80 años tienen una mortalidad seis veces mayor que las de 65-79 años, porque no sólo tienen más probabilidades de caerse sino que también son más vulnerables. Además, los ancianos que sufren una caída tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de caerse de nuevo en ese mismo año. Se estima que el 6% de las caídas terminan en fracturas^{14,27}.

Debido a que la práctica totalidad de las fracturas de cadera, radio distal y húmero proximal, y una gran parte de las fracturas vertebrales, se producen tras caídas, y que éstas tienen un origen multifactorial, es de suma importancia evaluar indivi-

dualmente los factores de riesgo de sufrir una caída que tiene cada paciente e intentar corregir aquellos que son modificables. En la **tabla 4** se describen los factores de riesgo de caídas; de ellos los más relevantes son: la historia previa de caídas, la debilidad muscular, la dificultad para la marcha normal y los déficits visuales. Las actuaciones propuestas son^{5,10,27}:

4.1. Corrección de las alteraciones de la salud

Las alteraciones de la visión, del equilibrio y de la marcha han de ser corregidas, así como los problemas osteomusculares, neurológicos y cardiovasculares.

En caso de hipotensión postural se debe recomendar al paciente que se levante con cuidado después de estar sentado o tumbado, y que permanezca sentado en el borde de la cama o de la silla hasta estar seguro de no marearse.

Respecto a los problemas osteomusculares se recomienda:

- Valorar el patrón de marcha, la necesidad de ayudas para la deambulación y su correcta utilización así como un programa específico de ejercicio.
- Evaluar el correcto estado de los zapatos recomendando el uso de calzado cerrado y suela baja de goma o antideslizante.
- Valorar el aspecto de los pies y las articulaciones de carga, ya que la presencia de hallux-valgus severos, coxartrosis, gonartrosis y otras deformidades en los miembros inferiores y raquis pueden favorecer las caídas^{5,27,28,29}.

4.2. Vigilancia en la prescripción

Tanto los médicos de atención primaria como los especialistas deben de racionalizar el uso de fármacos hipotensores, hi-

Factores de riesgo de caídas ⁵	
Factores ambientales Pobre iluminación Obstáculos en el domicilio Alfombras Falta de asideros en los baños Suelos resbaladizos y mojados	Factores médicos Edad Arritmias Sexo femenino Déficits de visión y uso de bifocales Incontinencia urinaria Caídas previas Hipotensión ortostática Problemas de movilidad Medicación que disminuye el estado de consciencia (narcóticos, anticonvulsivantes, psicótropos) Insuficiencia de vitamina D Niveles séricos de (25(OH)D) < 30 ng/ml (75 nmol/L) Malnutrición y deshidratación
Factores neuromusculares Pobre equilibrio neuromuscular Debilidad muscular Cifosis Disminución de la propiocepción	
Factores psicológicos Miedo a las caídas Depresión Disminución de agudeza mental y cognitiva Ansiedad y agitación	

Tabla 4.

poglucemiantes o que alteren el nivel de consciencia (narcóticos, anticonvulsivantes, psicotropos...) suspendiendo aquellos que no sean estrictamente necesarios^{5,27,28,29}.

4.3. Mejora de la seguridad ambiental y del entorno doméstico

Existen numerosas actuaciones en este ámbito como:

- Obtener una correcta iluminación de las estancias, evitando luces que deslumbren mediante el uso de pantallas en las lámparas y cortinas ligeras.
- Colocar cinta antideslizante de un color que contraste en los escalones, reparando aquellos peldaños que estén dañados.
- Instalación de barandillas en escaleras, pasillos y asideros en las duchas.
- Instalación de duchas sin bordillos ni obstáculos en su acceso, con suelo antideslizante y con la posibilidad de colocar una banqueta.
- Utilización de ayudas adecuadas para la deambulación.
- Eliminación de pisos húmedos y deslizantes.
- Eliminación de obstáculos en el suelo y escaleras como son: cables, alfombras, baldosas sueltas, objetos de decoración, libros, papeles, juguetes...
- Colocar los artículos que se utilizan de forma cotidiana en armarios a los que se pueda llegar con facilidad sin usar una escalerilla ni agachándose.
- Mantener siempre cerradas las puertas de armarios y cajones para no tropezar con ellos^{5,21,27,28,29}.

- Por último, reseñar que el uso de protectores de cadera como atenuadores del impacto de la caída es una medida controvertida. Existen guías que proponen su uso en pacientes ancianos institucionalizados con elevado riesgo de caída y en aquellos que han sufrido una fractura de cadera⁵; sin embargo, otras revisiones indican una baja adherencia al tratamiento, dificultades para su colocación o falta de confort y ponen en duda la eficacia de su uso en residencias de ancianos³⁰. Un reciente estudio aleatorizado sobre el uso de protectores de cadera, con una tasa de adherencia al tratamiento del 74%, no observó diferencias estadísticamente significativas³¹.

La *Red Europea para la Seguridad de los Ancianos* ha propuesto un screening para detectar a los ancianos con alto riesgo de caídas mediante un sencillo cuestionario de seis preguntas que podría ser realizado por un familiar, el cuidador, personal de enfermería o el propio médico en la consulta (**Tabla 5**). Cuantas más respuestas sean positivas mayor es el riesgo de padecer una caída. Si tres o más de las respuestas son positivas entonces la persona entrevistada tiene un riesgo relativamente alto de sufrir caídas, por lo que se deberían extremar las precauciones e intentar corregir los factores de riesgo observados^{27,32}.

En Reino Unido se está desarrollando un interesante programa para mejorar la prevención de caídas y fracturas por fragilidad en las que se plantea un "Servicio de enlace con los pacientes con fracturas". Está compuesto por personal de enfermería especializada, bajo la coordina-

Preguntas para la detección de los ancianos con alto riesgo de caídas^{28,34}

¿Se ha caído alguna vez en el último año?

¿Toma más de cuatro medicamentos al día?

¿Está diagnosticado de infarto cerebral o de enfermedad de Parkinson?

¿Tiene problemas con el equilibrio?

¿Deja de andar cuando habla?

¿Es incapaz de levantarse de una silla cuya altura está a nivel de las rodillas sin utilizar los brazos?

Tabla 5.

ción de uno o varios médicos que identifican a aquellos pacientes que han sufrido una fractura (pacientes ingresados o atendidos en urgencias), los localizan y establecen contacto con ellos evaluando el riesgo de nuevas caídas y fracturas y proponen una actuación global individualizada para la prevención de caídas y un tratamiento farmacológico para la osteoporosis. En los casos que estiman necesario se remite al paciente a una consulta especializada. Además, mantienen contacto con el médico de atención primaria para comprobar que el tratamiento de prevención secundaria se lleva a cabo de manera satisfactoria. Este sistema de trabajo parece ser más efectivo que el tradicional y descarga de trabajo al cirujano ortopédico^{28,33}.

5. CONCLUSIONES

Según se desprende de todo lo anteriormente comentado, y debido a que en los

próximos años la osteoporosis irá en aumento, sería ideal disponer de una consulta específica o monográfica, en los hospitales o en los centros de salud, para valorar medidas preventivas de la misma, revisar los medicamentos, recomendar las medidas dietéticas, favorecer hábitos saludables para los huesos y para prevenir nuevas caídas mediante un abordaje multidisciplinar, contando con una buena comunicación y colaboración entre las distintas especialidades implicadas (traumatología, rehabilitación, geriatría, medicina interna, atención primaria, trabajadores sociales, enfermería). También sería muy interesante la elaboración de campañas de concienciación para difundir las recomendaciones universales para la prevención de la osteoporosis (**Tabla 1**), tanto a nivel local como nacional, implicando a las distintas autoridades, agentes sociales y sociedades científicas^{28,33,34}.

Bibliografía

- 1 Heaney RP. Bone health. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:300S-303S.
- 2 Tang B, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in older people: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-666.
- 3 González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoides y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp.* 2008;208 Supl 1:1-24.
- 4 Reid IR, Bolland JM, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int.* 2008 Aug;19(8):1119-23.
- 5 Dawson-Hughes B, Lindsay R, Khosla S et al. A revised clinician's guide to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2463-5.
- 6 Gómez Alonso C, Rodríguez García I, Cabezas Rodríguez I. Protocolos para la prevención de la osteoporosis. *Medicine.* 2006;9 Extrl:53-6.
- 7 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- 8 Quesada JM, Sosa M. Vitamina D: más allá del tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2008; 208:173-4.
- 9 Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:579-86.
- 10 Sosa M, Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev clin esp.* 2009; 209 supl 1:41-7
- 11 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 1999;28:1999-2006.
- 12 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257-64.
- 13 Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Col Nutr.* 2005;24: 526S-536S.
- 14 Robles JM. Prevención de la fractura de cadera en ancianos: medidas no farmacológicas. *Rev Mult Gerontol* 2004;14:81-88.
- 15 Dawson-Hughes B, Harris SS et al. Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3): 1169-73.
- 16 Patterson BM, Cornell CN, Carbone B et al. Protein depletion and metabolic stress in elderly patients who have a fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Feb;74(2):251-60.
- 17 Law MR, Hackshaw AK. BMJ. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. 1997;315:841-6.
- 18 Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med.* 2001;161:983-8.
- 19 Oncken C, Prestwood K, Kleppinger A et al. Impact of smoking cessation on bone mineral density in postmenopausal women. *J Womens Health.* 2006;15:1141-50.
- 20 Mesa Lampré MP, Canales Cortes V. Prevención de las fracturas osteoporóticas. Métodos no farmacológicos. En Fracturas Osteoporóticas Fernández L, Herrera A (Eds). Madrid: Editorial Medical Marketing Communications. 2006;129-140.
- 21 Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
- 22 Kamel HK. Postmenopausal Osteoporosis: Etiology, Current Diagnostic Strategies, and Nonprescription Interventions *J Manag Care Pharm.* 2006;12;S4-S9.
- 23 Tucker KL, Morita K, Qiao N et al. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study *Am J Clin Nutr.* 2006;84:936-42.
- 24 Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol.* 2002; 40:1263-70.
- 25 Karinkanta S, Heinonen A, Sievänen H. Maintenance of exercise-induced benefits in physical functioning and bone among elderly women. *Osteoporos Int.* 2009 Apr;20(4): 665-74.

- 26 Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical activity, muscle function, falls and fractures. *Food Nutr Res.* 2008;52.
- 27 Prevención de las caídas en las personas de edad avanzada. EUNESE European Network for Safety Among Elderly 2007. Disponible en: http://www.euroipn.org/eunese/Documents/FS%20ES/FS_FALLS_SP.pdf.
- 28 Blue book on the care of patients with fragility fracture. Reino Unido. The British Orthopaedic Association. 2007. Disponible en <http://www.nhfd.co.uk/>.
- 29 Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG et al. Will my patient fall? *JAMA.* 2007 Jan 3;297(1):77-86.
- 30 Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;11;332:571-4.
- 31 Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S et al. Efficacy of a Hip Protector to Prevent Hip Fracture in Nursing Home Residents *JAMA.* 2007;298:413-422.
- 32 Lund J and EUNESE WG4 members: Leaflets for Care Givers and Elderly People, Athens, 2007.
- 33 McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2003;14:1028-34.
- 34 Caeiro-Rey JR, Vaquero-Cervino E, García-Durán C. Prevención rápida de fracturas osteoporóticas. *Avances en Traumatología.* 2005; 35:26-34.

CAPÍTULO 8

Efectividad clínica de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en su prevención “secundaria” y “terciaria”

Prof. Dr. Pedro Carpintero Benítez

Jefe del Departamento de Especialidades

Quirúrgicas

Facultad de Medicina de Córdoba. Córdoba

Aunque la prevención secundaria y terciaria de la osteoporosis incluye una gran variedad de actuaciones, en estos capítulos sólo se va a analizar la efectividad de la actuación con fármacos.

Se conoce como prevención secundaria de la osteoporosis aquella que hacemos en el adulto para modificar los factores que aceleran la pérdida fisiológica de la masa ósea. El objetivo de la prevención terciaria es la reducción del riesgo de las complicaciones propias de la enfermedad que, en el caso de la osteoporosis, son las fracturas por fragilidad.

Uno de los elementos que define a la osteoporosis es la disminución de la densidad mineral ósea. Por ello, un factor importante dentro de la prevención secundaria es la disminución de esta pérdida o, mejor aún, el aumento de esta densidad.

Los fármacos que se usan actualmente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis pueden dividirse en tres grupos:

- A) Antirresortivos (calcitoninas, bisfosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos -SERM-)
- B) Osteoformadores (hormona paratiroidea)
- C) Mixtos (anelato de estroncio)

1. ANTIRRESORTIVOS

1.1. Terapia Hormonal Sustitutiva: aunque este tratamiento ha demostrado efectividad tanto en la prevención secundaria como en la terciaria, no lo trataremos en esta guía debido a que consideramos que es más propio de la especialidad de ginecología y no de la cirugía ortopédica y traumatología.

1.2. Calcitonina: la Calcitonina sintética de salmón se ha usado para el tratamiento de la osteoporosis desde el año 1974 por vía parenteral. Desde 1987 se ha usado en forma de spray nasal a dosis de 200 UI al día. En el estudio PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures)¹ se estudió, a doble ciego y con grupo de control placebo, su eficacia a cinco años, su acción sobre la DMO, y su efecto frente a las fracturas vertebrales, a dosis de 100, 200 y 400 UI. El grupo de estudio tenía una edad media de 70 años y alrededor de dos fracturas vertebrales. Los tres grupos tratados con calcitonina presentaron al final del estudio unas diferencias estadísticamente significativas de la DMO respecto al grupo control. Sólo el grupo tratado con 200 UI, presentó una diferencia significativa en cuanto a la reducción del número de fracturas vertebrales desde el tercer año, y se mantuvo el cuarto y quinto año, no así los grupos tratados con 100 UI y 400 UI, aunque este último se aproximaba a la significación. También resultó significativa la reducción de nuevas fracturas vertebrales en el subgrupo que partía con fracturas vertebrales múltiples. En este grupo también aparecieron menos fracturas de cadera, aunque debido al diseño de este estudio no es posible extraer conclusiones definitivas.

1.3. Raloxifeno: es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM). Ha demostrado su acción sobre la DMO en varios ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y con grupos de pacientes con placebo (Calcio y vitamina D)^{2,3}. Se trataba de mujeres con densidad ósea normal o con osteopenia (T-score entre -2,5 y +2) a las que se les administraron diferentes dosis de raloxifeno (30, 60 y 150 mg/día), y se comprobó que la DMO aumentó de forma significativa

(2,8% en columna vertebral y 2,6% en cadera total a los cinco años).

También se observó en el grupo tratado con 60 mg, una reducción de fracturas vertebrales sintomáticas del 68% en el primer año, y un 50% y 30% de reducción de nuevas fracturas vertebrales en los grupos de pacientes sin fractura vertebral previa, y en aquellas que ya habían padecido alguna, respectivamente.

1.4. Bisfosfonatos

1.4.1. Alendronato: en el "Fracture Intervention Trial" (FIT), se estudiaron mujeres postmenopáusicas entre 54 y 81 años de edad, a doble ciego y con un grupo placebo. El primer estudio FIT (FIT-1)⁴ duró tres años, y se estudiaron mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales. El segundo estudio (FIT-2)⁵ duró cuatro, y se estudiaron mujeres con baja DMO, pero sin fracturas vertebrales. En ambos estudios se comprobó un aumento significativo de la DMO en el grupo tratado con alendronato ($p < 0,001$) en cadera total, cuello femoral y columna. Después de tres años de tratamiento, en el estudio FIT-1 se encontró una disminución del 47% de aparición de fracturas vertebrales en el grupo tratado con alendronato ($p < 0,001$), así como en la aparición de fracturas de cadera ($p = 0,047$). En el estudio FIT-2 la reducción de fracturas vertebrales fue del 44% ($p = 0,002$), aunque la reducción de las fracturas de cadera no fue estadísticamente significativa.

Posteriormente, se realizó una extensión del estudio durante cinco años más (FLEX)⁶, en el que se estudiaron a 1.099 mujeres provenientes del estudio FIT que habían recibido tratamiento con alendronato durante cinco años como media, y

fueron aleatorizadas en tres grupos que recibieron 5 mg de alendronato/día, ó 10 mg de alendronato día, o placebo. Al cabo de cinco años, hubo una diferencia significativa de la DMO en los grupos tratados con alendronato ($p < 0,001$) en la cadera total, cuello femoral y trocánter, así como una diferencia significativa del riesgo de padecer una fractura vertebral clínica en el grupo tratado con alendronato (2,4% frente a 5,3% del grupo placebo), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las fracturas no vertebrales.

También se realizó un estudio multinacional y a doble ciego de no inferioridad entre alendronato 10 mg/día y alendronato 70 mg/semana, sin encontrarse diferencias significativas en la DMO.

1.4.2. Risedronato: el efecto del risedronato sobre la DMO ha sido estudiado en dos estudios pivotaes (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy. VERT), uno de ellos realizado en Norteamérica, VERT-NA⁷, y otro multinacional en Europa y Australia, VERT-MN⁸; en ambos se estudiaron mujeres menores de 85 años, postmenopáusicas al menos cinco años antes, y con al menos una fractura vertebral y DMO baja en la columna vertebral: ambos estudios fueron a doble ciego, multicéntricos y con un grupo placebo. Las pacientes fueron aleatorizadas en tres grupos: el primero recibió risedronato 2,5 mg diarios, el segundo recibió 5 mg de risedronato diarios, y el grupo placebo. El grupo de 2,5 mg no terminó el estudio ya que se comprobó una eficacia menor que en el grupo de 5 mg. Todas las pacientes recibieron 1.000 mg de calcio al día, y vitamina D, si los niveles sanguíneos se encontraban bajos al inicio del

estudio. La media de la DMO en columna vertebral era de T-score -2,4 en los tres grupos de tratamiento. La DMO aumentó significativamente a los tres años de tratamiento ($p < 0,05$) en el grupo tratado con 5 mg de risedronato (5,4% en columna lumbar, 1,6% en el cuello femoral y 3,3% en la zona trocantérica. En un subgrupo de mujeres mayores con una DMO que oscilaba entre los -2,7 y -2,8 (T-score), a los tres años de tratamiento la ganancia fue de 5,9% en el raquis, y de un 6,4% en el trocánter mayor ($p < 0,001$). Cuando el estudio se extendió en el tiempo durante 2 y 4 años más, el efecto sobre la DMO se mantuvo durante los siete años. Se realizaron dos estudios de no inferioridad con risedronato semanal (35 y 50 mg)^{9,10} y mensual (150 mg)¹¹. En ninguno de estos estudios se encontraron diferencias significativas en la DMO entre los grupos estudiados. Se encontró también una disminución de aparición de nuevas fracturas vertebrales del 61% en el primer año, y del 41% a los tres años de tratamiento. En el estudio HIP (Hip Intervention Program) se estudiaron mujeres de edad avanzada que recibieron 2,5 mg, 5 mg de risedronato o placebo¹². En el grupo de mujeres entre los 70 y 79 años, con baja DMO se produjo una reducción del riesgo de fractura de cadera del 40%, y en las que tenían alguna fractura vertebral prevalente la reducción fue del 60%. Globalmente se demostró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 30% después de tres años de tratamiento con risedronato.

1.4.3. Ibandronato: se realizó un estudio con ibandronato oral (Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe. BONE), multicéntrico a doble ciego y con grupo placebo con dos tipos de dosis (2,5 mg/día y 12 mg en días al-

ternos con 12 dosis cada tres meses)¹³. La población estudiada eran mujeres con una media de 69 años y con, al menos, cinco años después de la menopausia, con 1 a 4 fracturas vertebrales, y con un T-score vertebral de -2 a -5. Todas las participantes recibieron 500 mg diarios de calcio y 400 UI de vitamina D. Después de 3 años, la DMO espinal aumentó un 6,5% en el grupo de ibandronato diario, y el incremento de la DMO en cadera fue de 3,4%.

Después de 3 años, el grupo tratado con la pauta diaria presentó una disminución del riesgo relativo del 58% para la aparición de una fractura vertebral el primer año, del 61% el segundo año y del 62% el tercer año. Las pacientes tratadas de forma intermitente presentaron una disminución del riesgo relativo del 50% para padecer una fractura vertebral, y no hubo diferencias significativas con las que tomaban el ibandronato diario. En este estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de fracturas no vertebrales. Posteriormente se realizó un estudio de no inferioridad (Monthly Oral Ibandronate in Ladies MOBILE), y se comprobó que el ibandronato oral a dosis de 150 mg mensuales incrementaba de forma significativa ($p < 0,05$) la DMO del raquis y total de cadera, cuando se comparó con la dosis diaria de 2,5 mg¹⁴. También se realizó un estudio de no inferioridad (Dosing Intravenous Administration. DIVA) comparando la administración por vía endovenosa, de 2 mg cada dos meses ó de 3 mg cada tres meses con ibandronato oral 2,5 mg, encontrando un aumento de la DMO ($p < 0.001$) en los grupos tratados con alendronato endovenoso frente al grupo tratado por vía oral¹⁵. En un estudio poste-

rior¹⁶, sí se demostró la disminución del riesgo de fracturas no vertebrales con las pautas de 150 mg vía oral mensuales y 3 mg iv trimestrales.

1.4.4. Zoledronato: el estudio pivotal (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid One Yearly. HORIZON) consistió en un estudio a doble ciego, con grupo control y multicéntrico, en pacientes con una media de 73 años, con una T-score igual o menor de -2,5 en cuello femoral o con 2 ó más fracturas vertebrales y una T-score igual o superior a -1,5. Se administraron 5 mg de ácido zoledrónico durante 15 minutos una vez al año. Todos los pacientes recibieron, además, 1.000-1.500 mg de calcio diarios y 400-800 UI de vitamina D. A los tres años se encontró una diferencia significativa en la DMO favorable al grupo tratado con ácido zoledrónico ($p < 0.001$) en cadera total, cuello femoral y raquis (6%, 7% y 5,1% respectivamente).⁽¹⁷⁾ El grupo tratado con ácido zoledrónico presentó una disminución del 70% en la aparición de fracturas vertebrales radiológicas y una disminución del 41% del riesgo de aparición de fracturas de cadera¹⁷. En el estudio Horizon-RFT (Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid One Yearly Recurrent Fracture Trial) se hizo un seguimiento durante 1,9 años a 2.127 pacientes con fractura de cadera recientes y se comprobó una disminución del riesgo de sufrir nuevas fracturas clínicas en un 35%; aunque no se demostró la disminución estadísticamente significativa del riesgo de padecer una nueva fractura de cadera sí se observó una disminución del riesgo del 30%. Se ha comprobado una disminución de los fallecimientos en los pacientes tratados con ácido zoledrónico (28%)¹⁸.

2. OSTEOFORMADORES

2.1. Hormona paratifoidea: la administración de forma intermitente de los análogos de la hormona paratiroidea proporcionan un efecto anabólico en el tejido óseo. Hoy día se usan dos moléculas recombinantes humanas: la PTH (1-34) Teriparatida y la PTH (1-84).

2.1.1. Teriparatida (PTH 1-34): en un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (Fracture Prevention Trial)¹⁹, se estudió el efecto de dos diferentes dosis de Teriparatida (20 y 40 microgramos) durante 21 meses, en mujeres postmenopáusicas de, al menos, cinco años y con más de una fractura vertebral. La DMO en columna lumbar se incrementó un 9,7% en el grupo tratado con 20 microgramos y un 13,7% en el grupo de 40 microgramos; la del cuello femoral en un 2,1% y 3,6% respectivamente; la de cadera total en un 2,6 y 3,6% pero se encontró que había disminuido la densidad mineral ósea del radio distal (-2,1% y -3,2%). La reducción del riesgo relativo de fractura vertebral fue del 65% y del 69% para las dosis de 20 y 40 microgramos, y la reducción del riesgo relativo para las fracturas no vertebrales fue del 35% y del 40% para ambas dosis. Se recomendó la dosis de 20 microgramos, al encontrarse un número menor de efectos adversos, y una eficacia parecida.

2.1.2. PTH (1-84): en su estudio pivotal TOP²⁰ realizado de forma aleatoria, doble ciego, con grupo controlado con placebo, multicéntrico y multinacional, se estudiaron 2.532 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 64,5 años, con una DMO lumbar de -3 a -2 desviaciones estándar. Se comparó un grupo tratado con 100 microgramos de PTH 1-84 frente a otro grupo placebo (ambos grupos reci-

bieron un suplemento de calcio y vitamina D). La DMO aumentó un 6,9% en la columna lumbar, 2,1% en la cadera, y lo mismo que ocurrió con la teriparatida, se observó una disminución de la densidad mineral ósea en el tercio distal del antebrazo. La reducción de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con una fractura previa fue del 53%, y del 68% en pacientes sin fractura previa, sin que se obtuvieran datos significativos en cuanto a la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.

3. MIXTOS

3.1. Ranelato de Estroncio: aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se ha comprobado que provoca un balance positivo de la formación ósea, a través de un doble mecanismo (estímulo de la formación y disminución de la resorción)²¹. Su acción sobre la densidad mineral ósea se demostró en los estudios PREVOS (Prevention of Early Postmenopausal Bone Loss by Strontium Ranelate) y STRATOS (Strontium Ranelate Treatment of Osteoporosis)²². En el primero se estudiaron mujeres postmenopáusicas no osteoporóticas (T-score entre -1,3 y -1,5), sin antecedentes de fractura por fragilidad, a las que se les administró diferentes dosis de ranelato de estroncio (125 mg, 500 mg ó 1 gr). En el grupo que recibió 1 gr de ranelato de estroncio se demostró un incremento de la DMO lumbar de un 5,5%, frente a la pérdida de un 0,75% del grupo placebo. El segundo se realizó en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (con, al menos una fractura vertebral y T-score lumbar < -2,4) a las que se administró 50 mg, 1 gr ó 2 gr por día. En el grupo que recibió 2 gr también se observó un incremento significativo (7,3%, p<0,001).

Su acción sobre la aparición de fracturas se estudió en dos ensayos clínicos, el estudio SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)²³, en el que se investigó su acción sobre las fracturas vertebrales, y el estudio TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis)²⁴, en el que se estudiaron las fracturas periféricas; ambos estudios fueron aleatorizados a doble ciego, y controlados con placebo. Se pudo comprobar que un 41% disminuía el riesgo de fracturas vertebrales a los tres años ($p=0,001$), y el 16% ($p=0,04$) de las fracturas no vertebrales, respectivamente. En un reciente estudio tras cinco años de tratamiento frente a placebo el riesgo de fractura de

cadera descendió un 43% y el de fractura vertebral un 24% en el grupo tratado con ranelato de estroncio²⁵.

En sendos análisis *a posteriori* realizados en subgrupos de los estudios SOTI y TROPOS se ha visto su eficacia en casos de pacientes con osteopenia, en pacientes osteoporóticas mayores de 74 años el ranelato de estroncio redujo el riesgo de fractura de cadera en un 36%, con relación al placebo, tras tres años de tratamiento y también ha constatado su efectividad en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas mayores de 80 años²⁶.

Bibliografía

- 1 Chesnut CH, Silverman S, Adriano K et al. A randomized trial of nasal salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-276.
- 2 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.
- 3 Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10:337-344.
- 4 Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535-1541.
- 5 Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998; 280:2077-2082.
- 6 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. For the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). A randomized trial. *JAMA*. 2006;296:2927-2938.
- 7 Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:1344-1352.
- 8 Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effect of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2000;11:83-91.
- 9 Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002;71:103-111.
- 10 Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:757-764.

- 11 Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2008;42:36-42.
- 12 McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
- 13 Chesnut SC, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-1249.
- 14 Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:654-661.
- 15 Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1838-1846.
- 16 Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a metaanalysis of fase III studies). *Curr Med Res Opin* 2008;24:237-245.
- 17 Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med*. 2007;356:1809-1822.
- 18 Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Eng J Med* 2007;357:1799-1809.
- 19 Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;334:1434-1431.
- 20 Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-339.
- 21 Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E et al. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:30-34.
- 22 Reginster JY. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003, 14 (Suppl 3): S56-S65.
- 23 Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 29; 350(5):459-68.
- 24 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2816-22.
- 25 Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun; 58(6):1687-95.
- 26 Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.

CAPÍTULO 9

Consideraciones de seguridad de los diferentes fármacos para la osteoporosis. Fármacos de efecto adverso en el hueso

Dr. Alonso C. Moreno García

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital Universitario La Paz. Madrid

En el abordaje del paciente con osteoporosis, y en lo que a los tratamientos médicos se refiere, debemos considerar el perfil de seguridad y los posibles efectos secundarios asociados al uso de estos fármacos. Por otra parte, tendremos que considerar ante un paciente determinado los posibles efectos deletéreos de los tratamientos concomitantes sobre el metabolismo óseo. En este capítulo abordaremos estos dos problemas con la intención de facilitar el manejo del paciente osteoporótico en nuestras consultas de cirugía ortopédica y traumatología.

1. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

1.1. Bisfosfonatos

Problemas gastrointestinales: la posible toxicidad de los bisfosfonatos sobre

la mucosa digestiva es el efecto adverso más estudiado y conocido. La existencia de problemas gastrointestinales fue descrita ya con el uso de los primeros fármacos de este grupo, y posteriormente llamó la atención la publicación de casos con esofagitis grave en pacientes tratados con pamidronato¹. Estudios endoscópicos han demostrado la existencia de alteraciones en la mucosa gastrointestinal de pacientes tratados con bisfosfonatos, pero el significado clínico de estos hallazgos parece incierto². Estudios aleatorizados y controlados frente a placebo no han demostrado una mayor incidencia de acontecimientos gastrointestinales graves en pacientes con este tipo de tratamiento^{3,4}. De cualquier forma se considera importante a la hora de prevenir esta posible toxicidad cumplir las instrucciones de administración, y evitar su uso en pacientes con patología gastroesofágica

grave. En este sentido ha llamado recientemente la atención de la comunidad científica la notificación de algunos casos de carcinoma esofágico en pacientes tratados con bisfosfonatos, presentando éstos en la mayoría de los casos una enfermedad de Barret previa. No existen en la actualidad estudios que relacionen el uso de los bisfosfonatos con la neoplasia, pero sí se incide nuevamente en la posible repercusión de este tipo de fármacos sobre la mucosa digestiva^{5,6}.

Otro problema distinto, pero de mayor trascendencia en la práctica clínica, es la intolerancia gástrica a este grupo de fármacos, presentando los pacientes en no pocas ocasiones molestias digestivas poco precisas. En estos casos se recomienda cambiar a otro bisfosfonato o incluso su reutilización tras un periodo de descanso⁷. La posibilidad de la utilización de presentaciones intravenosas también puede aportar una alternativa.

Osteonecrosis: las primeras publicaciones de la aparición de osteonecrosis maxilar tras la administración de un bisfosfonato aparecen en 2003. Inicialmente descritas con la administración intravenosa, también se ha presentado esta complicación con la administración oral^{8,9}. Sin embargo, mientras la incidencia tras la administración intravenosa es del 1% al 10%, con la administración oral la aparición de esta complicación es poco frecuente, y aunque las publicaciones presentan diferentes incidencias, podemos aceptar una incidencia en menor a 1 caso por cada 1.000 pacientes¹² tratados al año. Además de la afectación maxilar, se han descrito casos aislados de aparición de osteonecrosis en otras localizaciones.

Sí es importante señalar que se ha demostrado una correlación entre el desarrollo de osteonecrosis maxilar y la realización previa de intervenciones dentarias. Por ello, ciertos autores recomiendan suspender los bisfosfonatos antes de una intervención de estas características y, aunque no está demostrado que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la osteonecrosis, ya que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso permaneciendo en él durante tiempo prolongado. De cualquier forma, extremar la higiene dental en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos de cara a reducir al máximo este riesgo¹⁰.

Recientemente se ha introducido en nuestra práctica el ácido zoledrónico con administración intravenosa y en una dosis anual, con la consiguiente preocupación por la posible aparición de osteonecrosis. Black et al., en un amplio estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, no encontraron diferencias significativas frente a placebo, describiéndose un caso en cada brazo del estudio¹¹.

A este respecto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha promulgado una serie de recomendaciones para evitar este efecto adverso¹².

Antes de comenzar el tratamiento: los pacientes deben:

- Tener un buen estado de salud bucodental, por lo que tienen que ser examinados por su médico o dentista y recibir el tratamiento dental necesario.

- Conocer las medidas generales de higiene bucodental y llevarlas a cabo durante todo el tratamiento

Mientras se está en tratamiento:

- Deberían pasar revisiones regulares por un dentista y acudir a consulta odontológica tan pronto como presenten problemas dentales.
- Ante cualquier intervención dental deben comunicar al dentista que están recibiendo bisfosfonatos. Se recomienda que cuando sean necesarias intervenciones dentales, éstas deberán ser tan conservadoras como sea posible (mantenimiento de la pieza).

Fibrilación auricular: el estudio publicado por Black et al. con Ácido Zoledrónico llamó la atención sobre la posible relación del uso de bisfosfonatos y la aparición de fibrilación auricular¹¹. En este estudio la tasa de fibrilación auricular grave en el grupo tratado era del 1,3%, frente al 0,5% del placebo ($p < 0,001$). Este hecho hizo que se revisasen otros estudios con bisfosfonatos buscando específicamente la aparición de esta complicación. Algunos autores sí describen una posible relación en estudios con alendronato. Estudios epidemiológicos amplios realizados con este objetivo han producido resultados contradictorios^{13,14}. Si parece razonable en el momento actual no utilizar este grupo de fármacos en aquellas pacientes con un riesgo basal de fibrilación auricular (coronariopatía, diabetes o insuficiencia cardíaca) y en las que el riesgo de fractura no sea elevado¹⁵.

Mialgias: en 2005 se publica el primer estudio que relaciona la aparición de dolor musculoesquelético y la toma de bisfosfo-

natos. El dolor puede llegar a ser incapacitante y según estudios más recientes puede afectar al 20% de los pacientes en tratamiento con dosis semanales. La suspensión del tratamiento conlleva la mejoría de estos síntomas en la mayoría de los pacientes¹⁶.

Oftalmopatía: se ha descrito la aparición de alteraciones inflamatorias oculares en pacientes tratados con bisfosfonatos: conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, escleritis y enfermedad inflamatoria orbitaria. Aunque no existe un estudio epidemiológico que nos permita conocer su incidencia, sí son numerosos los casos descritos en la literatura, con una especial relación con la administración intravenosa. Es, por tanto, importante considerar esta posible complicación y remitir a nuestros pacientes al oftalmólogo si presentan clínica ocular, advirtiéndoles de la posible relación con este grupo de fármacos. El tratamiento pasa por la suspensión del tratamiento y la administración de corticoides, con una buena respuesta en la mayoría de los casos. Es importante asimismo considerar contraindicada la administración de bisfosfonatos intravenosos en pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria ocular^{17,18}.

Supresión remodelado óseo: la inhibición de la actividad osteoclástica secundaria a la administración de bisfosfonatos puede producir una inhibición excesiva del remodelado óseo con el consiguiente efecto deletéreo sobre la microarquitectura. El mecanismo por el cual se produce esta inhibición está todavía en discusión, habiéndose aportado recientemente nuevos datos histológicos como son un aumento, en principio paradójico, en el número y tamaño de los osteoclastos en pacientes en

tratamiento con bisfosfonatos¹⁹. En lo que respecta a la microarquitectura ósea, en un estudio en un modelo animal se observó que la administración de dosis altas de bisfosfonatos producía una acumulación de microlesiones óseas que mermaban la resistencia mecánica del hueso²⁰. Posteriormente se han publicado casos de fracturas no traumáticas en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, relacionándose estas fracturas, típicamente en diáfisis femoral, con una supresión del remodelado óseo²¹. El significado real de esta complicación es escaso, no habiéndose observado en los estudios prospectivos y aleatorizados un claro aumento de la incidencia de este tipo de complicaciones frente a los grupos control. De cualquier forma, debemos conocer esta posibilidad, y considerarla especialmente en pacientes con largos periodos de tratamiento.

1.2. SERM (raloxifeno)

Fenómenos tromboembólicos: se ha descrito un incremento de hasta tres veces en la aparición de fenómenos tromboembólicos en mujeres en tratamiento con raloxifeno²².

Accidentes cerebrovasculares: algunos autores han señalado la posibilidad de la aparición de accidentes cerebrovasculares como complicación en pacientes en tratamiento con raloxifeno. Este es un tema aún en discusión, existiendo trabajos contradictorios al respecto²³.

1.3. Calcitonina

Los efectos secundarios de la calcitonina son leves y suelen aparecer al inicio del tratamiento, disminuyendo su intensidad o incluso desapareciendo posteriormente. Destacamos la aparición de náuseas,

enrojecimiento facial, cefalea, diarrea y dolor abdominal.

1.4. PTH 1-84 y Teriparatide

Osteosarcoma: el desarrollo de osteosarcoma en animales de experimentación ha sido descrita tanto con la utilización de PTH 1-84 como teriparatide^{24,25}. Hasta la actualidad sólo se ha descrito un caso de osteosarcoma en un paciente en tratamiento con teriparatide, no habiéndose encontrado relación alguna entre esta complicación y la administración de PTH en los estudios realizados²⁶. De cualquier forma no debemos utilizar este fármaco en pacientes con antecedente de neoplasia, enfermedad de Paget, en niños y en pacientes que han sido tratados con radioterapia.

Hipercalcemia: la elevación de los niveles séricos de calcio aparece en el 1-3% de los pacientes en tratamiento con PTH²⁷. Esta complicación suele ser transitoria y sin repercusión clínica. Es recomendable realizar una analítica al mes de iniciar el tratamiento, y en aquellos casos en los que existe una hipercalcemia marcada o clínicamente relevante debemos considerar reducir las dosis de calcio y vitamina D, o pasar a una administración a días alternos de la PTH. En pacientes con hipercalcemia basal estaría contraindicado este tratamiento.

Hiperuricemia: se han descrito casos de hiperuricemia en pacientes tratados con PTH, sin embargo no se ha correlacionado este hallazgo con el desarrollo de gota.

1.5. Ranelato de estroncio

Alteraciones digestivas: al inicio de la toma de la medicación existe un discreto

aumento, comparado con placebo, de la aparición de náuseas y diarrea, no significativo.

Alteraciones analíticas: se ha descrito un aumento transitorio de la CPK en algunos pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio. En ningún caso se acompañó de clínica muscular. También se ha encontrado una disminución de los niveles de PTH y calcio, junto a un aumento del fósforo sanguíneo, sin trascendencia clínica.

Fenómenos tromboembólicos: si bien los dos estudios controlados y aleatorizados realizados con este fármaco no presentaban diferencias estadísticas en relación a fenómenos tromboembólicos, la valoración conjunta de ambos estudios sí presentó un discreto aumento de la incidencia de esta complicación en los pacientes tratados. Estudios epidemiológicos posteriores no han confirmado este extremo, y recientemente un estudio valorando la seguridad del tratamiento no ha encontrado asociación con efectos secundarios graves²⁸.

Síndromes de hipersensibilidad: se han detectado casos de síndromes de hipersensibilidad que pueden llegar a ser graves, incluyendo un Syndrome of Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) (<1 por cada 10.000 casos). Se ha de indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico. No tienen consecuencias si se interrumpe el tratamiento y no lo reinician; en caso contrario, las consecuencias pueden ser muy graves, incluso la muerte²⁹. En los casos graves la rehidratación y el tratamiento corticoideo sistémico ofrecen buenos resultados³⁰.

2. FÁRMACOS DE EFECTO ADVERSO EN EL HUESO

2.1. Glucocorticoides: este grupo de fármacos es utilizado para el tratamiento de un gran número de patologías, y estudios epidemiológicos señalan que el 1% de la población adulta está en tratamiento con glucocorticoides. Es bien conocida la reducción de la densidad mineral ósea en pacientes en tratamiento con esteroides. Esta pérdida se produce especialmente durante el primer año de tratamiento, a expensas fundamentalmente del hueso trabecular, y relacionado con la dosis acumulada del fármaco³¹. La administración por vía inhalatoria parece tener un menor efecto deletéreo sobre la densidad mineral ósea, aunque este extremo está en discusión. También se ha encontrado un claro aumento del riesgo de sufrir fractura en pacientes en tratamiento esteroideo. Un amplio estudio sobre 2.891 pacientes señala un aumento del riesgo relativo de sufrir cualquier tipo de fractura de 1,91 (cadera 2,01, vértebra 2,86, muñeca 1,13)³². El mecanismo por el cual los glucocorticoides afectan el metabolismo óseo es múltiple, teniendo especial relevancia la activación de la apoptosis del osteoblasto, la alteración sobre las hormonas sexuales y la inhibición de la osteoprotegerina junto a la activación del RANKL. Por otra parte, la miopatía inducida por el tratamiento glucocorticoideo puede favorecer las caídas y por tanto la aparición de fracturas. En nuestra práctica clínica, y ante un paciente en tratamiento con corticoides, debemos considerar la dosis, el tiempo y la patología que justifica el tratamiento. Asimismo es importante valorar los factores de riesgo para osteoporosis y tratar los modificables. La utilización de bisfosfonatos (alendronato y risedronato) ha demostrado su eficacia en la reducción de la pérdida de

masa ósea, y en la prevención de fracturas en pacientes en tratamiento con glucocorticoides³³. No debemos olvidar en estos casos la importancia de un adecuado aporte de calcio y vitamina D.

2.2. Glitazonas: son antidiabéticos orales derivados de las Tiazolinedionas siendo la más extendida y estudiada la rosiglitazona. Disminuyen el número y actividad de los osteoblastos principalmente por una menor diferenciación osteoblástica, y aumentan la adiposidad medular. Disminuirían de este modo la formación ósea a corto plazo, sin impactar en la resorción ósea, llevando así a una pérdida del contenido mineral óseo que alcanzaría en algunos casos hasta un 12% y duplicarían el riesgo de fractura osteoporótica, fundamentalmente periférica^{34,35,36,37}.

2.3. Antidepresivos, neurolépticos y benzodiacepinas: estos fármacos se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis. El mecanismo patogénico se basa en el aumento de los niveles plasmáticos de prolactina secundarios a la administración de estos fármacos³⁸.

2.4. Anticonvulsivantes: el empleo de anticonvulsivantes favorece la aparición de baja densidad mineral ósea y fracturas; de un lado, aceleran el metabolismo de la vitamina D y, de otro lado, aumentan la excreción renal de calcio³⁹. Se recomienda en estos pacientes la utilización de suplementos de calcio y vitamina D⁴⁰.

2.5. Inhibidores de la bomba de protones: diversos estudios han demostrado la relación entre fractura por fragilidad ósea y tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, incluso en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, y es que la magnitud del efecto

perjudicial de los IBP sobre el riesgo de fractura no vertebral es mayor que la magnitud del efecto protector de los bisfosfonatos y otros fármacos para la osteoporosis⁴¹. El mecanismo por el que se altera el metabolismo óseo parece estar en relación con alteraciones en la absorción intestinal del calcio secundaria a la alcalinización del medio intraluminal⁴².

2.6. L-Tiroxina: provoca un hipertiroidismo subclínico que conduce a un aumento del remodelado con predominio de la fase resorptiva y una disminución de la mineralización matriz, produciendo una disminución de la DMO cortical desde el inicio del tratamiento y trabecular después de la menopausia.

Este efecto es dosis dependiente, 171 µg/día durante 10 años provoca una reducción de la DMO de un 9% frente a control, por lo que se recomienda realizar una densitometría por encima de los ocho años de tratamiento.

También se ha comprobado que mantener los niveles de TSH próximos a la normalidad disminuye el riesgo de osteoporosis en pacientes tratadas con L-Tiroxina⁴³.

2.7. Antiandrógenos: el hipogonadismo secundario es una causa bien conocida de osteoporosis en el hombre. Este hecho se produce tras el tratamiento con corticosteroides, opioides y más específicamente con los tratamientos de privación androgénica para el cáncer de próstata⁴⁴. La osteoporosis, como efecto secundario de los tratamientos hormonales del cáncer de próstata, se ha convertido en una preocupación para el urólogo, y en sus protocolos se incluye en la actualidad la suplementación con calcio y vitamina D para este tipo de pacien-

tes, la realización de una densitometría ósea basal y durante el seguimiento, y la indicación de bisfosfonatos en los casos de criterios densitométricos de osteoporosis. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes en tratamiento con agonista de la hormona secretora de gonadotropina (GnRH) para el tratamiento de cáncer de próstata no sólo pueden presentar osteoporosis, sino que sufren una mayor incidencia de fracturas de perfil osteoporótico⁴⁵.

2.8. Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus): una complicación frecuente e importante de los pacientes trasplantados es la osteoporosis y fracturas osteoporóticas. En la patogenia de esta complicación los tratamientos inmunosupresores parecen jugar un papel importante. El mecanismo por el cual estos agentes inmunosupresores alteran el hueso no está aclarado existiendo en la actualidad estudios contradictorios. Sí parece claro que el efecto de estos fármacos sobre el osteoblasto y los linfocitos T están en la base de su posible contribución al desarrollo de osteoporosis y sus complicaciones^{46,47}. La introducción de fármacos antirresortivos en este grupo de pacientes ha proporcionado buenos resultados, habiéndose demostrado una disminución en la incidencia de fracturas osteoporóticas.

2.9. Estimulador de formación de colonias de granulocitos (G-CSF): la neutropenia es una grave condición que compromete la vida de aquellos que la padecen. La introducción del G-CSF ha supuesto un importante aumento en la expectativa de vida de estos pacientes. No obstante se ha descrito el desarrollo en estos pacientes de una disminución de la densidad mineral ósea

y alteraciones histomorfométricas atribuibles al tratamiento. La utilización de bisfosfonatos ha demostrado ser eficaz en estos pacientes⁴⁸. En modelos animales se ha observado una alteración de la resistencia mecánica ósea tras G-CSF⁴⁹.

2.10. Antirretrovirales en VIH: está descrito un aumento de incidencia de osteoporosis en pacientes infectados por el VIH. La causa de esta alteración parece estar relacionada tanto con la propia infección como con efectos deletéreos de los retrovirales sobre el metabolismo óseo⁵⁰. La utilización de bisfosfonatos ha demostrado ser eficaz en estos pacientes. En esta línea, un reciente trabajo valora positivamente la administración de ácido zoledrónico intravenoso para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes infectados por el VIH⁵¹.

2.11. Vitamina A y retinoides sintéticos: la dosis óptima de vitamina A es de 2.000-2.800 UI/día. A dosis elevadas se produce un descenso de la DMO de hasta el 14% y un aumento del riesgo relativo de fractura de cadera.

El ácido retinóico aumenta la formación y actividad de los osteoclastos lo que lleva a un aumento de la resorción ósea; también se le ha relacionado con la aparición de hiperostosis en diferentes localizaciones⁴³.

2.12. Anticoagulantes

2.12.1. Dicumarínicos: es conocido que la vitamina K es necesaria para la carboxilación de la osteocalcina, y por tanto su inhibición por fármacos dicumarínicos tendría un efecto perjudicial sobre el metabolismo óseo. Estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento crónico con dicumarínicos podría tener como efecto adverso una disminución de la densidad

mineral ósea, e incluso un aumento del riesgo de fractura⁵². El desarrollo de fármacos anticoagulantes no inhibidores de la vitamina K obvia esta complicación.

2.12.2. Heparina: el desarrollo de osteoporosis es el efecto adverso más común en pacientes tratados crónicamente con heparina no fraccionada⁵³. El mecanismo fisiopatológico no es totalmente conocido aunque se han sugerido diversas posibilidades: aumento de la actividad os-

teoclástica y reducción de la osteoblástica, depleción de mastocitos, inhibición de la calcificación por su alta afinidad con los iones de calcio, y un hiperparatiroidismo secundario a las alteraciones mencionadas. Las heparinas de bajo peso molecular no comparten este efecto adverso, habiéndose publicado estudios de su utilización en mujeres embarazadas en los que no se han observado alteraciones en la densidad mineral ósea⁵⁴.

Bibliografía

- 1 Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994;4:320-2.
- 2 Lanza FL, Schwartz H, Sahba B et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3112-7.
- 3 Chestnut CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
- 4 McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344: 333-40.
- 5 Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360:89-90.
- 6 Abrahansen B et al. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009;360:1789-92.
- 7 Miller PD, Woodson G, Licata AA et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther* 2000;22: 1433-1442.
- 8 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-8.
- 9 Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
- 10 Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-2410.
- 11 Black DM et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
- 12 AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Bisfosfonatos y osteonecrosis del maxilar: recomendaciones para la prevención. Información para los pacientes sobre seguridad de medicamentos. Ref: 2009/03. 25 de septiembre de 2009. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NIP_2009-03_bisfosfonatos.pdf
- 13 Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336:813-6.
- 14 Heckbert SR, Li G, Cumming SR et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168: 826-831.

- 15 Heckbert Susan R, Li Guo, Cummings Steven R, Smith Nicholas L, Psaty Bruce M. Use of Alendronate and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2008;63(9):583-4.
- 16 Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165:346-7.
- 17 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates 1. and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003;348:1187-8.
- 18 Neil S. Sharma, Ju-Lee Ooi, B.S. Zoledronic Acid Infusion and Orbital Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 359;13:1410-1.
- 19 Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009;360:53-62.
- 20 Mashiba T, Hirano T, Turner CH et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-620.
- 21 Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008; 22:346-350.
- 22 Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355:125-37.
- 23 Urushihara, Hisashi DrPH 1,2; Kikuchi, Nobutaka MD, PhD, MS 1; Yamada, Mayumi BSc 1; Yoshiki, Fumito MSc 1; Miyauchi, Akimitsu MD, PhD 1. Raloxifene and stroke risks in Japanese postmenopausal women with osteoporosis on postmarketing surveillance. *Menopause*. 2009 Sep-Oct;16(5):971-7.
- 24 Jollette J, Wilker CE, Smith SY et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol* 2006;34: 929-40.
- 25 Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32:426-38.
- 26 Harper KD, Kregge JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 2007;22:334.
- 27 Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.
- 28 Grosso, Anthony; Douglas, Ian; Hingorani, Aroon; MacAllister, Raymond; Smeeth, Liam. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008;66(5):689-94.
- 29 AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. NOTA INFORMATIVA. Ref: 2007/17. 16 de noviembre de 2007. <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/protelos-nov07.htm>
- 30 Musette P, Brandi ML, Cacoub P et al. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int*. 2009 Nov 17.
- 31 Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006; 17:105-8.
- 32 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
- 33 Gourlay M, Franceschini N, Sheyn Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. *Clin Rheumatol* 2007;26:144-53.
- 34 Schwartz ES, Cauley JA y cols. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 3349-54.
- 35 Kahn SE, Haffner SM y cols. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355: 2427-43.

- 36 Kahn SE, Zinman B y cols. Rosiglitazone-Associated Fractures in Type 2 Diabetes. An analysis from ADOPT. *Diabetes Care* 2008; 31:845-851.
- 37 Grey A, Bolland M y cols. The peroxisome proliferator-activated receptor agonist Rosiglitazone decrease bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1305-10.
- 38 Laekeman, Gert; Zwaenepoel, Lieven; Reynolds, Johan; de Vos, Marc; Casteels, Minne. Osteoporosis after combined use of a neuroleptic and antidepressants. *Pharmacy World & Science* 2008;30(5):613-16.
- 39 Ensrud KE et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology*. 2004 Jun 8; 62(11):2051-7.
- 40 Ray JG, Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD. Anticonvulsant drug use and low bone mass in adults with neurodevelopmental disorders. *Qjm* 2002;95(4):219-23.
- 41 Fundació Institut Català de Farmacologia. Inhibidores de la bomba de protones y posible riesgo de fractura. *Butlletí Groc* 2009;22,1:1-2.
- 42 Laura E. Targownik, Lisa M. Lix, Colleen J. Metge, Heather J. Prior, Stella Leung, and William D. Leslie. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Osteoporosis-Related Fractures. *CMAJ* 2008; 179:319-326.
- 43 Briot K, Roux C. Drug-induced osteoporosis: beyond glucocorticoids. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr;10(2):102-9.
- 44 Peter R. Ebeling. Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82.
- 45 Armstrong Andrew J, Eisenberger Mario. Does gonadotropin-releasing-hormone agonist therapy for prostate cancer increase the risk of fracture? *Nature Clinical Practice Urology* 2006;3(5):246-7.
- 46 Epstein Solomon, Inzerillo Angela M. Nonsteroid Immunosuppressive Agents and Bone. *Clinical Reviews in Bone & Mineral Metabolism. Drug-Induced Osteoporosis* 2004;2(2): 91-102.
- 47 Davide Rolla, Paola Ballanti, Luigina Marsano, Gerolamo Bianchi, Piergiorgio Messa, Ernesto Paoletti, and Giuseppe Cannella. Bone Disease in Long-term Renal Transplant Recipients with Severe Osteopenia: A Cross-sectional Study. *Transplantation* 2006;81:915-21.
- 48 Bishop NJ, Williams DM, Compston JC, Stirling DM, Prentice A. Osteoporosis in severe congenital neutropenia treated with granulocyte colony stimulating factor. *British Journal of Haematology*. 1995;89(4):927-8.
- 49 Wu YD. Chien CH. Chao YJ. Hamrick MW. Hill WD. Yu JC. Li X. Granulocyte colony-stimulating factor administration alters femoral biomechanical properties in C57BL/6 mice. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2008;87(4):972-9.
- 50 Joegi Thomas and Sheelagh M. Doherty. HIV Infectio-A Risk Factor for Osteoporosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Jul 1;33(3): 281-91.
- 51 Jeannie Huang, Linda Meixner, Susan Fernandez and J. Allen McCutchan. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV associated osteopenia and osteoporosis. *AIDS* 2009;23:51-7.
- 52 Pearson, Debra A. Bone health and osteoporosis: the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutrition in Clinical Practice* 2007;22(5):517-44.
- 53 Nelson-Piercy C. Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:489-509.
- 54 Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Sep;14(5):403-7.

CAPÍTULO 10

La osteoporosis en el hombre

Prof. Dr. Antonio Herrera Rodríguez

Catedrático de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Si la osteoporosis, como problema importante y serio del esqueleto, es infradiagnosticada e infratratada en la mujer, la situación en el hombre es todavía peor, ya que se ha considerado que la osteoporosis es una patología del sexo femenino y que el hombre está libre de este problema. Este concepto está muy extendido entre los profesionales médicos por lo que, en términos generales, no se presta atención y no se diagnostica la osteoporosis en el hombre. Sin embargo, si observamos las estadísticas, por ejemplo de fracturas de cadera osteoporóticas en España⁰¹, un 26% son hombres.

La mujer pierde masa ósea muy rápidamente entre los 50-60 años por la deprivación estrogénica⁰². En el sexo masculino, aunque con menor incidencia y en edades más tardías, se produce también una pérdida de masa ósea y el varón puede sufrir la osteoporosis y debemos diagnosticarla y tratarla.

La menor incidencia en el hombre se produce, fundamentalmente por dos motivos: el hombre alcanza una mayor densidad ósea y no sufre la drástica deprivación estrogénica que se produce en la mujer en la menopausia y que tiene consecuencias

inmediatas sobre su metabolismo óseo. La incidencia de osteoporosis en el hombre, podríamos decir que alcanza un porcentaje de un tercio sobre la incidencia femenina. Estudios realizados en Suecia⁰³, comparando hombres y mujeres, basado en las determinaciones de DEXA en cuello femoral, han encontrado que la mayor incidencia se produce en el hombre entre los 70 y 85 años, y que alcanza al 34,7% de los hombres comprendidos en esas edades. Pero el 47% de los hombres mayores de 50 años padece osteopenia, según los mismos autores. Si valoramos un segmento mayor de edad, por ejemplo los hombres entre 50 y 80 años, la incidencia global es del 6,3% de la población, mientras que en la mujer, la población comprendida en ese segmento de edad, afecta de osteoporosis, alcanza el 21,2%.

1. DESARROLLO E INVOLUCIÓN DEL ESQUELETO EN EL HOMBRE

El hombre va acumulando masa ósea durante la infancia gradualmente, pero en la adolescencia este incremento se acelera de forma exponencial. Si nos referimos al

hueso trabecular su densidad es similar en ambos sexos, sin embargo el hombre desarrolla mayor espesor del hueso cortical y un hueso de mayor tamaño, comparativamente con la mujer, aunque realicemos los ajustes de talla⁰⁴. Este mayor grosor del hueso cortical significa en el hombre una importante ventaja biomecánica ya que sus huesos son menos frágiles y más resistentes por lo que tiene una menor facilidad de sufrir una fractura por fragilidad. En el sexo masculino esta ventaja se deriva de la acción de los andrógenos sobre el hueso, fundamentalmente.

También se ha señalado que la mayor carga que puede recibir el hueso, por la acción muscular y por la diferencia de talla, con respecto a la mujer, puede tener un efecto positivo.

El paso de los años produce no sólo en la mujer, también en el hombre, una involución del esqueleto con evidente pérdida de masa ósea. Sin embargo hay diferencias evidentes entre ambos sexos. Si nos referimos a la pérdida de hueso trabecular es similar en ambos sexos, aunque en el hombre se plantea más tardíamente que en la mujer. También en el hombre existe una reabsorción endóstica que disminuye el grosor cortical, ahora bien, ésta se compensa, en parte, por una formación periférica de hueso cortical producida por el periostio⁰⁵. Esta formación ósea de hueso cortical, de origen perióstico, compensa, en parte, la reabsorción endóstica y tiene como consecuencia evidente la existencia de hueso con un mayor grosor cortical, en definitiva más fuertes y con una menor fragilidad y más resistentes a sufrir una fractura.

Estas diferencias entre ambos sexos, en lo referente a la involución fisiológica del esqueleto, es un factor que contribuye a que el sexo masculino tenga menos fracturas por fragilidad, por poseer huesos más resistentes.

2. EXPECTATIVAS DE VIDA Y SITUACIÓN FUTURA

A finales de la pasada centuria la expectativa de vida media en España era de 79,92 años, con diferencias importantes según el sexo. La expectativa media en el hombre era de 76,6 años, mientras que en la mujer era de 83,45 años⁰⁶⁻⁰⁷.

Cinco años más tarde, en el 2005, según los datos del INE, la expectativa de vida media, sube a 80,2 años. En el hombre sube 4 décimas, hasta los 77 años y en la mujer la subida es menor, hasta los 83,5 años. Estas diferencias de expectativas de vida, junto con la aparición más tardía de la osteoporosis en el varón, explican las diferencias porcentuales en el número de fracturas entre ambos sexos.

Con respecto al futuro, las proyecciones son francamente sombrías. Recientes estudios de la Comunidad Europea demuestran que las expectativas de vida aumentan en los países de la Comunidad, y que cada año debido, fundamentalmente, a una mejor asistencia sanitaria, es mayor el porcentaje de población mayor de 65 años de edad. En el caso de nuestro país, las proyecciones indican que en el año 2050, el 36% de la población española tendrá más de 65 años de edad; lo que nos muestra un panorama sombrío en la incidencia de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas, tanto en la mujer como en el hombre.

3. CAUSAS DE OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE

La etiología de la osteoporosis en el hombre puede tener causas diversas. Entre un 50 y un 65% de los hombres que sufren osteoporosis, ésta es secundaria a patologías generales diversas o se asocia con la toma de ciertos medicamentos o hábitos tóxicos⁰³⁻⁰⁹ (**Tabla 1**).

Tipos de Osteoporosis del varón
Osteoporosis primaria o idiopática
Osteoporosis secundaria:
Hipogonadismo
Déficit de vitamina D
Ingesta insuficiente de calcio
Tabaquismo
Consumo de alcohol
Consumo excesivo de café
Tratamientos hormonales
Otras causas

Tabla 1. Causas de osteoporosis primaria y secundaria del varón.

3.1. Osteoporosis idiopática

El sexo masculino puede presentar osteoporosis de etiología no conocida, a cualquier edad, pero su incidencia es mayor en individuos jóvenes. Sabemos que la existencia de una densidad mineral ósea baja y el riesgo de fracturas son heredables. Actualmente este tipo de osteoporosis se atribuye a factores genéticos derivados de polimorfismos en los genes. Los más conocidos actualmente son los polimorfismos en el promotor del gen del colágeno (COL1A 1 y COL1A 2), los del receptor de la Vit D y los del receptor LRP 5. Todos ellos pueden influir en la existencia de una DMO baja en los pacientes que sufren estas alteraciones¹⁰. Se estima que

aproximadamente el 40% de los casos de osteoporosis en el hombre pueden ser considerados como osteoporosis primaria o idiopática⁰³.

3.2. Osteoporosis secundaria

Las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria son:

3.2.1. Hipogonadismo

Es una de las causas más frecuentes de osteoporosis en el varón. En un estudio realizado en una residencia de ancianos, entre los residentes que habían sufrido fractura de cadera, el 66% presentaban bajos niveles hormonales¹¹.

Otros autores¹² relacionan claramente niveles bajos de testosterona y estradiol con un claro incremento del riesgo de fractura. Pero, además, estos bajos niveles hormonales contribuyen a complicar el problema, por la influencia que tienen los andrógenos sobre la musculatura del varón al disminuir el grosor de las masas musculares y, consecuentemente, la pérdida por parte del varón de mecanismos de defensa para las caídas, que es un factor de riesgo fundamental en la producción de las fracturas. Hoy día se da más importancia, y se asocia que en el hombre, bajos niveles de estradiol suponen un incremento del riesgo de fracturas¹³. Quizás este fenómeno está en relación con una deficiente función de la aromatasa, que no transforma la testosterona en estradiol, que tiene un efecto positivo sobre el metabolismo óseo¹⁴. Se han descrito casos en los que este problema está producido por mutaciones del estrógeno-receptor o de la enzima aromatasa; en ellos se produce una grave osteoporosis en el hombre¹⁵.

3.2.2. Bajos niveles de vitamina D

La existencia de bajos niveles de vitamina D en hombres con más de 65 años de edad es muy frecuente. Se considera que el 15% de los hombres que padecen osteoporosis tienen como etiología este déficit de Vit D¹⁶. Numerosos trabajos han corroborado esta afirmación, encontrando en la población mayor de 65 años, niveles de 25 hidroxivitamina D, inferiores a 25 ng/ml, cuando lo normal es tener cifras superiores a 35 ng/ml. Esto tiene una influencia fundamental en el metabolismo óseo, por un lado produce una disminución de la absorción de calcio en el intestino lo que reduce la concentración en suero de calcio ionizado. Esto condiciona que los sensores de calcio en las paratiroideas incrementen la producción de paratohormona, que produce en el hueso una estimulación de los osteoclastos y una liberación del calcio óseo. Igualmente, la PTH produce un incremento de reabsorción renal de calcio y un aumento de la excreción de fósforo.

Toda esta alteración metabólica que desencadena el déficit de vitamina D produce en el hueso un importante aumento de la reabsorción ósea y una consecuente disminución de la densidad mineral ósea.

3.2.3. Ingesta insuficiente de calcio

Es muy usual que la población mayor de 65 años de edad tenga una ingesta diaria de calcio claramente insuficiente lo que es causa de una DMO baja, si además, como es habitual, se asocia con niveles bajos de vitamina D, la importancia del problema es aún mayor y las consecuencias para el metabolismo óseo muy evidentes.

3.2.4. Influencia del tabaco

Dentro de los hábitos tóxicos que influyen en la producción de la osteoporosis, el hábito de fumar ocupa un papel importante. Aunque en España se han realizado múltiples campañas antitabaco, y se siguen realizando, en la población mayor de 65 años es un hábito muy arraigado. Debe tenerse en cuenta que, además, nos encontramos con individuos que tienen arraigado este hábito desde su adolescencia en la mayoría de los casos, por lo que el efecto nocivo lleva años incidiendo sobre el metabolismo óseo.

3.2.5. Alcohol

Este es otro de los hábitos tóxicos bastante arraigado en la población española con un alto porcentaje de personas que son bebedores habituales, lo que conlleva a importantes efectos nocivos, no sólo sobre el metabolismo óseo, sino sobre todo el sistema metabólico.

3.2.6. Consumo excesivo de café

También el consumo excesivo de café es nocivo para el individuo y para el metabolismo óseo. Es bastante frecuente que exista un elevado número de población masculina, en la que se asocian los tres hábitos tóxicos: alcohol, tabaco y café.

3.2.7. Tratamientos hormonales

Dentro de los posibles tratamientos hormonales hay uno específico del hombre: se trata de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata que están sometidos a tratamiento hormonal de privación estrogénica. En un trabajo reciente, Adler¹⁷, realizando estudios con DEXA para medir la DMO en cuello femoral y

columna, encontró que el 33% de estos pacientes, según los datos de la DEXA, estaban afectados de osteoporosis. Aplicando el nuevo algoritmo de predicción de fractura FRAX®, comprobó que aplicando los datos obtenidos de cuello femoral, el 17% de los pacientes precisan tratamiento, pero si se excluían los datos del cuello femoral era necesario implantar tratamiento en el 54% de los casos.

De estos datos, podemos deducir que los pacientes en tratamiento hormonal por padecer cáncer de próstata presentan un alto riesgo de padecer una osteoporosis. El mayor riesgo se da en los pacientes con varios años de tratamiento con la deprivación androgénica.

3.2.8. Otras causas

Otras causas que influyen en la producción de una osteoporosis secundaria en el varón son:

1. Tratamiento con antiepilépticos.
2. Tratamientos con corticoides prolongados.
3. Pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante.
4. Hiperparatiroidismo primario.
5. Enfermedades renales o hepáticas.
6. Síndromes de mal absorción.
7. Pacientes transplantados o en tratamiento con inmunodepresores.
8. Tirotoxicosis.
9. Diabetes mellitus.
10. Hipercalciuria.
11. Pacientes con V.I.H.

En términos generales, podemos decir que no hay una patología específica del

varón, sino que todas las patologías o medicaciones que pueden alterar el metabolismo óseo y, por tanto, producir una osteoporosis secundaria, pueden afectar indistintamente, a ambos sexos.

4. DIAGNÓSTICO

La pregunta clave es: ¿cómo establecemos el diagnóstico en el hombre, sin antecedente de fractura previa y, sin causas etiológicas evidentes de osteoporosis secundaria? Algunas guías clínicas aconsejan realizar una densitometría, en edades en el hombre que oscilan entre los 65-70 años. En un reciente trabajo de Schousboe¹⁸, se analiza el coste-efectividad de un estudio con DEXA, seguido de tratamiento con bisfosfonatos durante cinco años, en hombres con 65 años o más, que tienen antecedentes de fractura y, el coste-efectividad de realizar estudios con DEXA en la población masculina con edades comprendidas entre 80-85 años, con o sin antecedente de fractura previa. Los autores concluyen, tras estudiar una base de población muy amplia, que hay un evidente coste-efectividad en realizar este escrutinio en pacientes a partir de los 70 años siempre que el tratamiento con bisfosfonatos tenga un coste inferior a 500\$ por año.

Parece evidente que los antecedentes clínicos del paciente deben ser bien valorados, previamente a tomar la decisión de una densitometría en hombres mayores. El antecedente de fractura previa es el indicador más importante para indicar el estudio del paciente y que en estos casos debe practicarse una densitometría. También podríamos afirmar, que la población masculina a partir de los 70 años es una

población de riesgo para padecer una osteoporosis, y que este riesgo se acentúa en los casos con antecedentes que constituyen riesgo de provocar alteraciones en el metabolismo óseo.

En los pacientes con desviaciones estándar de la DMO, de dos DS o más, deben practicarse una serie de pruebas de laboratorio¹⁵. Rutinariamente se determinan los niveles de calcio y creatinina en sangre. Según el tipo de paciente, debe realizarse determinación de proteínas mediante proteinograma, así como determinación de la albúmina de Bence-Jones. Igualmente, en este paciente deberían determinarse los niveles de testosterona y de Vitamina D. En los casos sospechosos, debe investigarse los anticuerpos anti V.I.H. Independientemente de estos exámenes que podríamos llamar generales, deberíamos estudiar los marcadores del metabolismo óseo.

5. RIESGO DE FRACTURA

Diversos autores¹⁹⁻²² han estudiado la relación entre DMO en base a los datos obtenidos por densitometría. No existe acuerdo en cómo relacionar las desviaciones estándar de la DMO con el riesgo de fractura; tampoco en que el riesgo de fractura, en relaciones con las alteraciones de la DMO, sea similar en el hombre y en la mujer. Kanis² y otros autores hacen una afirmación evidente, aun con cifras similares de desviación estándar de la DMO, el riesgo de fractura no es igual en un hombre de 50 años que en un anciano de 80 años.

Sin embargo en el Estudio Róterdam, se concluye que con similares valores de DMO, el riesgo de fractura de cadera es

similar en el hombre y en la mujer²³. Igualmente en el Estudio EVOS, para fractura vertebral, se confirmó que el riesgo de fractura es similar en el hombre y en la mujer²⁰.

Otros trabajos publicados indican que tras sufrir una primera fractura osteoporótica en columna vertebral, el riesgo de sufrir nuevas fracturas de columna es similar en el hombre y en la mujer²⁴. La importancia de una primera fractura por fragilidad, como factor predictor de nuevas fracturas, es señalada por Johnell²⁵ que indica que este primer episodio de fractura significa un riesgo importante y similar, tanto en el hombre como en la mujer, de sufrir nuevas fracturas.

La valoración del riesgo de fractura, no puede estar unida exclusivamente a las desviaciones en los valores de la DMO, medidas por densitometría, como hemos podido comprobar a lo largo de nuestra práctica clínica. Pacientes con osteopenia pueden sufrir fracturas de cadera con más facilidad que otros en los que existe una clara osteoporosis. En el caso del hombre, hay autores¹⁵ que consideran que el hombre sufre con mayor facilidad fracturas en la cadera, en relación con la mujer, aun con idénticas desviaciones de la DMO.

Es evidente que la producción de la fractura por fragilidad, se facilita con huesos con una menor resistencia, o sea, con una clara osteopenia u osteoporosis y, en este aspecto, sí que existe una clara relación entre las desviaciones estándar de la DMO y el riesgo de fractura. Pero para que ocurra la fractura tiene que existir una caída. En la frecuencia e intensidad

de las caídas existen factores diversos, unos propios del paciente: alteraciones sensoriales, patologías del aparato locomotor, patología general del paciente, estado mental, medicaciones...

Y no debemos olvidar los problemas del entorno del paciente que pueden ser un factor facilitador de las caídas, o su situación social o familiar.

Por ello, hay factores que pudiéramos llamar generales: disminución de la DMO o antecedentes de fracturas, que pueden ser mensurables en cualquier paciente para determinar su riesgo de fractura; pero hay una serie de factores personales, con una gran variabilidad individual en cada paciente, que deben ser valorados como factores de riesgo de fractura.

6. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE

En términos generales, podemos decir que el tratamiento de la osteoporosis en el hombre es similar al que indicamos en la mujer.

6.1. Tratamientos no farmacológicos

6.1.1. Corrección de hábitos tóxicos

Uno de los puntos fundamentales es el corregir los hábitos tóxicos, consumo excesivo de alcohol, tabaco o café, que son nocivos para el hombre adulto, desde el punto de vista general y también tiene una influencia nociva en el metabolismo óseo. Por ello, debe insistirse en programas de deshabituación alcohólica o tabáquica.

6.1.2. Ejercicios

Muchos de los pacientes mayores de 65 años, con osteoporosis, llevan una vida muy sedentaria lo que tiene una repercusión negativa sobre el metabolismo óseo y sobre su sistema muscular. Debe programarse al paciente un programa de ejercicios adecuado a su edad.

Aunque el paciente no pueda realizar ejercicios de carga, que son los más beneficiosos para mejorar la calidad ósea, simplemente el caminar mejora la coordinación muscular y desarrolla la musculatura de las extremidades inferiores, lo que disminuye el riesgo de caídas.

6.1.3. Protectores de cadera

Han demostrado ser eficaces para neutralizar las fuerzas que se ejercen sobre la cadera en una caída. Pueden minimizar estas fuerzas en un 50% lo que disminuye claramente las fuerzas ejercidas sobre el hueso y disminuye el riesgo de fractura. Su indicación principal es en pacientes institucionalizados.

6.1.4. Programas de prevención de caídas

En estos programas hay que actuar sobre el individuo y sobre su entorno. En el paciente hay que prestar atención a varios aspectos:

- a) Corregir el déficit sensorial.
- b) Tratar las patologías generales que puedan afectar a su estado de conciencia.
- c) Ajustar las medicaciones: psicotrópicos, hipotensores, antidiabéticos, vasodilatadores...
- d) Tratar los problemas de aparato lo-

comotor que afecten a la capacidad de marcha del individuo.

- e) Realizar ejercicios de marcha y coordinación.

En el entorno: hacer un análisis del mismo y corregir todos los obstáculos que dificulten la deambulación del paciente o faciliten su caída.

6.2. Tratamientos farmacológicos

Como indicación general, se recomienda administrar 1.200 mg de calcio diarios y 1.000 UI de Vit D.

6.2.1. Tratamiento con bisfosfonatos

Los bisfosfonatos pueden emplearse en el tratamiento de la osteoporosis del varón. Sin embargo, los trabajos publicados sobre su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis del varón son muy pocos en relación con los numerosos trabajos publicados sobre su uso y eficacia en la mujer.

Se ha confirmado que el alendronato mejora la densidad mineral ósea tras dos años de tratamiento, tanto en columna vertebral como en cuello femoral. Existe evidencia de que es capaz de disminuir el número de fracturas vertebrales, pero no se ha estudiado si disminuye el número de fracturas de cadera²⁶.

Con respecto al risedronato se ha confirmado que incrementa la DMO, tanto en columna como en cadera, y que es capaz de disminuir el número de fracturas de cadera²⁷.

Los estudios con el ácido zoledrónico no son concluyentes. No existen evidencias

de efectividad publicadas con otros bisfosfonatos.

6.2.2. Tratamiento con anabolizantes

Los tratamientos anabolizantes, con derivados de la hormona paratiroidea, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis del varón. Pacientes sometidos a tratamiento, con dosis de 20 microgramos diarios, por vía subcutánea, han conseguido elevar la DMO, tanto en cuello de fémur como en columna vertebral. Esta eficacia se ha demostrado tanto en pacientes con hipogonadismo como sin hipogonadismo²⁸. La evidencia ha demostrado que la teriparatide puede disminuir el número de fracturas vertebrales, pero no se ha comprobado que tenga efectos positivos sobre la disminución del número o riesgo de fractura en otras localizaciones anatómicas²⁹.

El problema de los tratamientos con derivados de la paratohormona son sus posibles efectos secundarios, no bien estudiados hasta ahora. Por tanto, estos tratamientos anabolizantes deben mantenerse un máximo de dos años. Tras la suspensión del tratamiento anabolizante, una buena opción, es continuar el tratamiento con bisfosfonatos.

6.2.3. Tratamiento con testosterona

Los tratamientos con testosterona no están recomendados, normalmente, en las Guías clínicas más conocidas como tratamiento de la osteoporosis en el varón. Los efectos secundarios que puede producir en el hombre la testosterona, son múltiples: policitemia, apnea del sueño, aumento de tamaño de la próstata o, lo que

es más grave, cáncer de próstata. Por todos estos problemas, no es un tratamiento usual.

Sin embargo, es evidente, que la testosterona, como ya se comprobó en 1989³⁰, es capaz de incrementar claramente, la calidad y cantidad ósea en pacientes jóvenes con hipogonadismo.

Trabajos posteriores³¹⁻³² han comprobado los efectos positivos de la testosterona en pacientes mayores osteoporóticos, para incrementar la DMO y la calidad ósea. A pesar de ello, sigue sin ser un tratamiento de elección en el varón, por los posibles efectos secundarios.

7. REFLEXIÓN FINAL

Es evidente que la osteoporosis en el hombre existe, como patología del esqueleto, que su incidencia es menor que en la mujer y que, en términos generales, se presenta en edades más tardías. Lo fundamental es identificar a las poblaciones de riesgo y diagnosticarlas y tratarlas, porque como podemos deducir de la lectura de estas líneas, el riesgo de fractura es importante en estos pacientes, y las consecuencias de las fracturas osteoporóticas, en cuanto a morbilidad y mortalidad, son sobradamente conocidas por los especialistas de cirugía ortopédica y traumatología.

Bibliografía

- Herrera A, Ferrández L, Gil E et al. Epidemiology of hip fracture in Spain. *International Orthopaedic* 2006(1);11-14.
- Kanis JA, Johnell A, Oden A et al. Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. *Calcif Tissue Int* (2004)75:90-99.
- Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4576-4584.
- Orwoll E, Klein R. Osteoporosis in men. 2nd ed. 2001 Academic Press. San Diego. USA.
- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-1850.
- Goerlich Gisbert FJ, Pinilla Palleja R. Esperanza de vida en España a lo largo del siglo XX. Fundación BBVA. Madrid. 2006.
- www: indexmundi.com.
- Instituto Nacional de Estadística.
- Amin S, Nelson DT. Osteoporosis in men. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;Feb;27(1): 19-47.
- Eisman JA. Genetic of Osteoporosis in Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Am Soc for Bone and Miner Res. 2005.
- Abbasi AA, Rudman D, Wilson CR et al. Observations on nursing home patients with a history of hip fracture. *Am J Med Sci* 1995;310:229-34.
- Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Fracture Risk in Older Men. The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study *Arch Intern Med* 2008;168 (no. 1), Jan 14, 47-54.
- Szulc P, Munoz F, Claustat B et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):192-199.
- Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG et al. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):219-223.
- Ebeling PR: Osteoporosis in Men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82
- Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res* 2008;23: 143-50.

- 17 Adler RA, Hastings FW, Petkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Osteoporos Int* 2009. On line.
- 18 Schousboe JT, Taylor B, Fink HA et al. Cost-effectiveness of Bone Densitometry Followed by Treatment of Osteoporosis in Older Men. *JAMA*, August 8, 2007; Vol 298, No. 6:629-637.
- 19 Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000;11:153-157.
- 20 Lunt M, Felsenberg D, Reeve J et al. Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European Centres: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997;12:1883-1894.
- 21 Nguyen T, Sambrook SP, Kelly P et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *Br Med J* 1993;307:1111-1115.
- 22 Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-1923.
- 23 De Laet CEDH, van Hout BA, Burger H et al. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587-1593.
- 24 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-221.
- 25 Johnell O, Kanis JA, Gullberg B. Mortality, morbidity and assessment of fracture risk in male osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2001;69:182-184.
- 26 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- 27 Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26:427-31.
- 28 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S 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.
- 29 Kaufman J-M, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral Fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510-6.
- 30 Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:776-83.
- 31 Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-10.
- 32 Benito M, Vasilic B, Wehrli FW et al. Effects of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res* 2005;20:1785-91.

CAPÍTULO 11

Osteoporosis en grupos poblacionales especiales

Dr. Iñigo Etxebarria Foronda

Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica
y Traumatología
Hospital Alto Deba. Mondragón, Gipuzkoa

1. OSTEOPOROSIS PEDIÁTRICA

La osteoporosis en niños y adolescentes es una entidad poco frecuente y la mayoría de los casos son secundarios a algún proceso sistémico. No obstante, las alteraciones en la masa ósea en edad pediátrica tienen una especial importancia, ya que por un lado, su manejo difiere en parte del de los pacientes adultos y por otro, una deficiente adquisición del pico de masa ósea en esta fase de crecimiento puede condicionar problemas de fragilidad ósea en etapas posteriores de la vida.

1.1. Factores que regulan la masa ósea

Durante la infancia y la adolescencia hay una serie de factores que van a regular el proceso de maduración del hueso. Es una etapa fundamental en el desarrollo del tejido óseo y cuyo objetivo principal es la consecución de un adecuado pico de masa ósea alrededor de la tercera década de la vida. Estos factores los podemos dividir en genéticos, nutricionales, hormonales y de estilo de vida¹.

En cuanto a los factores genéticos, aunque pueda haber casos en los que exista una determinada alteración citogenética o mutación de un solo gen que condicione la osteoporosis, en general se considera que las alteraciones en la masa ósea son fruto de una regulación multigénica resultante de las interacciones entre los efectos producidos por los múltiples alelos polimórficos y los factores endógenos y exógenos².

Los factores nutricionales son fundamentales para el correcto desarrollo del hueso, ya que van a aportar el sustento necesario para una correcta maduración y mineralización del mismo.

Las hormonas van a regular todo el proceso de formación ósea. Las más importantes son la paratohormona (PTH), la hormona del crecimiento (GH) y los factores de crecimiento o IGFs, la vitamina u hormona D, la calcitonina, las hormonas sexuales, las tiroideas y los corticoides.

Por último, el estilo de vida tiene una relación directa con la adquisición de masa ósea, de tal manera que el ejercicio físico

contra gravedad va a favorecer el aumento de la misma, sobre todo en la pubertad, cuando el crecimiento es más intenso³. Del mismo modo, la inmovilidad y determinados hábitos tóxicos influyen negativamente en este objetivo.

Cualquier alteración en uno o varios de estos factores que se relacionan entre sí puede provocar situaciones de osteopenia u osteoporosis en la edad pediátrica.

1.2. Clasificación de la osteoporosis en pediatría

La mayoría de los casos los podemos considerar como secundarios a otros procesos. La osteoporosis primaria es rara y es necesario realizar una correcta historia

clínica, exploración y estudios complementarios para establecer el diagnóstico. Las principales causas de osteoporosis en esta etapa de la vida se exponen en la **Tabla 1**⁴.

1.2.1. Osteoporosis Juvenil Idiopática

Es un proceso poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 caso por 100.000⁵. Se suele presentar en niños de ambos sexos en edad prepuberal, previamente sanos y sin antecedentes familiares de enfermedad ósea. Clínicamente se manifiesta por dolor óseo difuso, principalmente en la espalda, caderas y pies, con dificultad añadida para la deambulación.

Osteoporosis Primaria	
Osteoporosis juvenil idiopática Osteogénesis imperfecta (OI) Síndrome de Ehler Danlos Síndrome de Bruck	Síndrome de Marfan Osteoporosis pseudoglioma síndrome Homocistinuria
Osteoporosis Secundaria	
Enfermedades neuromusculares Parálisis cerebral Distrofia muscular de Duchenne Inmovilización prolongada Enfermedades endocrinas Hipogonadismo Síndrome de Turner Déficit de hormona del crecimiento Hipertiroidismo Diabetes juvenil Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing Trastornos metabólicos congénitos Intolerancia protéica Galactosemia Enfermedad de Gaucher	Procesos crónicos Leucemia Fibrosis quística Malabsorción intestinal Talasemia Cirrosis biliar primaria Nefropatías Anorexia nerviosa Trasplantes Infección por VIH Yatrogenia Corticoides Metotrexate Ciclosporina Heparina Fármacos anticonvulsivantes Radioterapia

Tabla 1. Causas de osteoporosis primaria y secundaria en edad pediátrica.

Las fracturas, que suelen producirse tras mínimos traumatismos, clásicamente se localizan en las vértebras y en los huesos largos, sobre todo en zonas metafisarias⁶. La patogenia es confusa, apreciándose una disminución del número y espesor de las trabéculas en el hueso esponjoso, en probable relación con una incapacidad de los osteoblastos para adaptar la morfología del hueso a los requerimientos mecánicos del mismo durante el crecimiento. No se ha encontrado tampoco una relación clara con defectos genéticos, aunque hay casos descritos con mutaciones heterocigóticas en el gen LRP5, cuyas alteraciones parecen también relacionadas con el desarrollo de una menor masa ósea en columna y cadera, con el consiguiente mayor riesgo de fractura⁷. El diagnóstico es difícil, ya que no hay una sintomatología específica. Deben estudiarse, antes de establecer el diagnóstico, otras causas de osteoporosis secundaria, así como el despistaje de la osteogénesis imperfecta. La resolución espontánea de la enfermedad es la regla, habitualmente en un período variable de 3 a 5 años, que suele coincidir con la llegada del período puberal. En este momento cesan las fracturas y la mayoría de los pacientes recuperan el estado funcional previo. No obstante, en algunos casos de mayor afectación, pueden quedar secuelas permanentes en forma de cifoescoliosis marcadas, alteraciones respiratorias secundarias al colapso de la caja costal y deformidades óseas incapacitantes⁸. El tratamiento estará enfocado a un correcto manejo de las fracturas, con la menor inmovilización posible de las mismas, sin que se recomiende en principio una pauta farmacológica concreta, ya que es un

proceso poco frecuente y autolimitado en el tiempo.

1.2.2. Osteogénesis imperfecta

Trastorno hereditario derivado de una alteración en la formación del colágeno tipo I, principal componente orgánico de la matriz extracelular, aunque también presente en otras localizaciones como piel, tendones, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos, por lo que su carencia puede originar alteraciones del crecimiento a varios niveles⁹. Clásicamente existen 4 tipos de OI¹⁰:

Tipo I. Es la forma más frecuente y más leve de la enfermedad. Se caracteriza por fracturas recurrentes durante la infancia que suelen disminuir alrededor de la adolescencia y que no suelen dejar deformidades. Asocia escleras azules, sordera parcial y posible alteración en la dentinogénesis.

Tipo II. Es la forma más grave. Generalmente mortal en período perinatal, aunque pueden sobrevivir algunos meses e incluso llegar al año de edad. Las fracturas son múltiples e incluso presentes ya intraútero. Suelen fallecer por causas pulmonares.

Tipo III. Presenta fracturas desde el nacimiento y primera infancia que van a condicionar severas deformidades. Presentan estatura final muy baja y son frecuentes la sordera parcial y la dentinogénesis imperfecta. Las escleras son inicialmente azules, aunque suelen aclarar con el avance de la edad.

Tipo IV. Es una forma intermedia entre los tipos I y tipo III, en cuanto a la frecuencia y gravedad de las fracturas.

Se describen otros tres tipos de osteogénesis imperfecta, del V al VII, que aunque son continuación en la clasificación de Silience, sus características se basan más en criterios histológicos que clínicos¹¹, sin encontrarse en ellos alteraciones en los genes que codifican el colágeno tipo I.

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico. El tratamiento estará enfocado esencialmente a la resolución de las fracturas que se puedan producir, bien desde un prisma ortopédico o bien de forma quirúrgica, sustentadas por una adecuada fisioterapia y rehabilitación. En las formas clínicamente más manifiestas se puede instaurar terapia con bisfosfonatos¹², que pueden aliviar el dolor, reducir la incidencia de fracturas y mejorar la movilidad, autonomía y calidad de vida. El pamidronato intravenoso es el más empleado, aunque todavía quedan interrogantes por resolver como la dosis a emplear, momento de comienzo y finalización del tratamiento, y la posible utilidad de otros bisfosfonatos por vía oral como alendronato y el risedronato.

1.3. Medición de la masa ósea en niños

Al igual que en el adulto, existen diversos métodos para medir la masa ósea en niños y adolescentes, siendo la absorciometría radiológica de doble energía o DEXA la más utilizada. No obstante, su utilización en este rango de edad conlleva una serie de condicionantes a tener en cuenta.

En primer lugar, el principal problema de esta técnica en este tipo de hueso es que no va a medir la densidad mineral “verdadera”, que sería el contenido mineral

óseo que hay en un determinado volumen, sino que va a estimar el contenido mineral óseo de una determinada área de exposición, en gr/cm^2 , y que puede resultar engañoso en pacientes con el esqueleto en crecimiento, infravalorando la densidad mineral ósea cuando el hueso es pequeño y sobrevalorándola cuando es de mayor tamaño¹³.

También hay que tener en cuenta que esta técnica discrimina mal la diferencia entre hueso cortical y trabecular, con lo que zonas de exploración que son de una gran importancia en el adulto como son el cuello femoral y la muñeca, pierden interés en la edad pediátrica debido a su gran proporción de hueso cortical. Además, la presencia de placas epifisarias durante el crecimiento, que son muy activas metabólicamente y con un alto contenido mineral, pueden dificultar la medición, ya que pueden variar dependiendo de su estado de maduración¹⁴. Por estos motivos, las regiones de interés recomendadas para estas edades son la columna lumbar y el estudio de cuerpo entero.

Además, en la interpretación de la densitometría, no se debe tener en cuenta el T-score, ya que este valor refleja la comparación de la densidad ósea en referencia al pico máximo obtenido en la población joven. Obviamente, en los niños todavía no se ha alcanzado ese pico máximo, por lo que deberemos utilizar el Z-score¹⁵.

Desde el punto de vista densitométrico no existen como en el adulto unos valores a partir de los cuales se diagnostica la osteoporosis o la osteopenia. Se prefiere el término “baja masa ósea para la edad cronológica”¹⁶, dejando el concepto de

osteoporosis para aquellos pacientes con una densitometría patológica, pero que asocien una historia de fracturas clínicamente significativas. Los valores que se establecen actualmente para considerar una masa ósea baja son aquellos en los que el Z-score sea igual o menor a -2. Teniendo en cuenta estos valores, designados arbitrariamente, pueden quedar casos entre -1 y -2 que realmente requieran una atención e incluso un tratamiento para evitar que se llegue a la edad adulta con un déficit de masa ósea. Podría darse un debate de forma paralela a la edad adulta, en los que muchos pacientes con valores densitométricos en rangos osteopénicos están en riesgo de sufrir fracturas y deben tener tratamiento. Es por ello que la densitometría debe ser una ayuda diagnóstica que no debe dejar de lado el aspecto clínico, y más aún en la edad pediátrica, en la que existe una gran dificultad para ajustar los hallazgos densitométricos a una serie de condicionantes del hueso infantil, cambiante y de especial complejidad.

1.4. Tratamiento con bisfosfonatos en la edad pediátrica

Pese a que los bisfosfonatos se están utilizando para el tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas óseas en edades pediátricas, todavía no han quedado suficientemente establecidos algunos aspectos importantes del mismo, como son el tipo de fármaco a emplear, la dosis óptima y duración en el tiempo¹⁷. Sí parece existir cierto consenso en cuanto a la indicación, limitando su uso a pacientes con fracturas recurrentes en extremidades o colapsos vertebrales sintomáticos que asocien baja masa ósea para su edad¹⁸. La

utilización en pacientes que exclusivamente presenten una disminución de la masa ósea sin presencia de fractura en principio no serían candidatos al tratamiento¹⁹, aunque hay que individualizar el mismo, sopesando los beneficios que puede aportar, en forma de incremento de masa ósea y reducción de fracturas y de deformidades óseas, frente a los posibles efectos adversos que puede originar, algunos todavía sin aclarar. Están descritas reacciones agudas en forma de fiebre, malestar, náuseas, diarrea y dolor musculoesquelético al inicio del tratamiento que generalmente son pasajeras y en pocos días desaparecen, hipocalcémias, hipofosfatemias e hipomagnesemias generalmente asintomáticas, alteraciones esofágicas y ulceraciones orales, y posibilidad teórica de teratogenia, ya que por un lado estos fármacos atraviesan la placenta y por otro, su vida media en el hueso es elevada, manteniéndose su liberación durante años posteriores a la supresión de la ingesta. Además, hay que tener en cuenta que alteran el remodelado óseo, pudiéndose producir osteopetrosis yatrógena, fracturas patológicas y alteraciones en la formación del callo óseo¹⁹. Hasta el momento no hay casos descritos de osteonecrosis de mandíbula secundarias al tratamiento en estas edades²⁰.

1.5. Implicaciones para el Cirujano Ortopédico y Traumatólogo

En primer lugar es importante mentalizarnos de que una osteoporosis en la edad adulta puede tener su origen en la edad pediátrica. Es importante detectar ciertos procesos que impliquen una defectuosa ganancia del pico de masa ósea

en estas edades. Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de las alteraciones de la masa ósea en niños son secundarias a determinados trastornos sistémicos, y éstos pueden manifestarse clínicamente en forma de fracturas, deformidades o alteraciones radiológicas que pueden ser detectadas en nuestras consultas. Es obvio que el manejo de muchos de ellos puede escaparse a los cometidos de nuestra especialidad, pero es importante descubrir que “algo no va bien” en el crecimiento óseo del niño. Por otro lado, muchas de las fracturas que se producen en el contexto de una fragilidad ósea manifiesta que asocie masa ósea baja, van a requerir un tratamiento “intensivo”, con una osteosíntesis estable y con el menor tiempo de inmovilización posible, todo ello valorado desde un prisma multidisciplinar en el que intervienen pediatras, endocrinólogos y expertos en metabolismo óseo.

2. OSTEOPOROSIS Y EMBARAZO

La osteoporosis asociada al embarazo es una entidad poco frecuente que suele manifestarse durante el último trimestre de la gestación o en el período de lactancia. El sustrato patogénico fundamental es el aumento neto de las necesidades de calcio en estas etapas, que es necesario para la correcta mineralización del hueso fetal por un lado, y para consolidar la reserva ósea en vistas a la demanda cálcica en la lactancia por otro. Estas necesidades se compensan fisiológicamente con un aumento de la secreción de $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}$, que va a promover una mayor absorción intestinal de calcio, y con un incremento

en la producción de calcitonina, que va a prevenir la resorción ósea²¹. Cuando estos mecanismos de compensación no son suficientes, y no existe una suplementación adecuada en la dieta, se puede producir un balance negativo de calcio que puede condicionar una alteración en la estructura ósea. El tiempo de amenorrea posterior al embarazo y la duración de la lactancia, en el que hay un aumento de la secreción de prolactina, pueden condicionar, además, un estado hipoestrogénico que incrementa la pérdida de masa ósea. Se ha sugerido también que puede existir un cierto componente genético que predisponga a este tipo de alteraciones²². Si a esto añadimos que pueden existir de base una serie de factores de riesgo conocidos de osteoporosis como son enfermedades endocrinas, hábitos tóxicos o ciertos medicamentos, podemos deducir que el embarazo y la lactancia pueden empeorar la masa ósea baja ya existente.

Clínicamente se manifiesta por dolor en espalda y caderas con posibilidad de presencia de fracturas por fragilidad, generalmente a nivel vertebral. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, apoyado por medición de masa ósea tras el parto. La resolución espontánea del cuadro tras la estabilización hormonal es la regla. En ocasiones puede ser necesario instaurar tratamiento con fármacos antirresortivos, pero teniendo en cuenta que son pacientes jóvenes y fértiles, y que estos fármacos se mantienen en el hueso durante tiempo y atraviesan la placenta, con su potencial efecto teratogénico.

Por otro lado, en el embarazo también puede presentarse la llamada osteoporo-

sis transitoria de cadera, que es un proceso que se produce habitualmente en el tercer trimestre de la gestación, autolimitado en el tiempo, y que generalmente afecta a una única cadera, aunque hay casos descritos de afectación bilateral²³. Cursa con dolor agudo a nivel inguinal sin historia de traumatismo, con limitación para el apoyo y la deambulación. El diagnóstico se confirma mediante estudio RM y no requiere tratamiento, ya que la resolución de los síntomas se produce a los 3-6 meses aproximadamente. Es raro que se produzcan fracturas, y éstas generalmente son secundarias a algún tipo de traumatismo. Es por ello que en estas pacientes puede ser conveniente la descarga de la articulación y la prevención de eventuales caídas que puedan precipitarlas.

3. OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El Alzheimer es una devastadora enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una progresiva pérdida de memoria y de las funciones cognitivas. De forma paralela a la aparición de este tipo de alteraciones, los pacientes van perdiendo independencia motriz y precisando paulatinamente ayudas para la deambulación, estableciéndose de una manera manifiesta una disminución de la actividad física. Además, en muchas ocasiones, son pacientes institucionalizados, con los condicionantes que ello conlleva.

Es conocida la mayor incidencia de fracturas de cadera en este grupo poblacional y las consecuencias que de ello se derivan para el propio paciente, sus cuidadores y para el sistema sanitario, con una previ-

sión además de que aumentarán los próximos años al incrementarse la expectativa de vida^{24,25}. Es conocido también que menos de la mitad de los pacientes que sufren una fractura de cadera recuperan el estado funcional previo²⁶, cuestión que se acentúa en los pacientes con demencia, en los que la morbilidad es mayor.

El origen de este mayor riesgo de fractura es multifactorial. La inactividad es un factor de riesgo importante para desarrollar osteoporosis, ya que el hueso necesita la tensión muscular para mantener su resistencia y continuar con el normal proceso de remodelado. Si además existen carencias nutricionales y pérdida de peso -y por lo tanto del índice de masa corporal-, la debilidad muscular será mayor y su función motora empeorará. Estos pacientes, sobre todo si están institucionalizados, tienen una alta prevalencia de déficit de vitamina D²⁷, que influye de manera negativa en lo anteriormente comentado. Además, todos estos condicionantes van a provocar que el paciente tenga un mayor riesgo de caídas, con lo que se puede desencadenar la aparición de la fractura. Añadiendo a esto que son pacientes habitualmente de edad avanzada y que asocian otras enfermedades y tratamientos que pueden mermar su estado físico y óseo, podemos considerar a este tipo de pacientes como de alto riesgo de desarrollar fracturas de perfil osteoporótico.

El problema puede venir en el enfoque terapéutico. Con lo que respecta a la actitud del traumatólogo cuando ya ha aparecido la fractura está clara, por lo menos desde un punto de vista teórico: solución de la misma y prevención de aparición de nuevas fracturas instaurando el tratamiento

más acorde a las características del paciente. Pero en ocasiones éste llega tan deteriorado que incluso puede ser planteable si merece la pena tanto esfuerzo terapéutico. Es por ello que el objetivo fundamental es la prevención, y aquí geriatras y médicos de familia tienen un papel esencial. Hay que evitar la desnutrición, promover la actividad física a ser posible

al aire libre e intentar evitar las caídas. Y sobre todo conocer el riesgo que tiene el paciente. En los casos en los que se detecte un mayor riesgo de osteoporosis se puede instaurar tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D e incluso con bisfosfonatos²⁸, que han demostrado reducir el riesgo de fractura en este tipo de pacientes.

Bibliografía

- González Casado I, Gracia Bouthelie R. Osteoporosis en la edad pediátrica. *An Pediatr* 2006; 64 (Supl 2):85-91.
- Audí Parera L, Martí Aromir G. Factores genéticos determinantes de la masa ósea. *Rev Esp Pediatr* 2003;59(1):47-60.
- Kontulainen S, Sievanen H, Kannus P et al. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2003; 2003;18:352-359.
- Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-495.
- Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl 1:S33-S39.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:833-59.
- van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH et al. GENOMOS Study. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA* 2008;299:1277-90.
- Yagüe M, Rapado A, Díaz Curiel M. Osteoporosis idiopática juvenil. *Med Clin (Barc)* 1993;100: 223-227.
- González Casado I, Gracia Bouthelie R. Osteopenia/osteoporosis de origen estructural. *Osteogénesis Imperfecta. Rev Esp Pediatr* 2003;59:74-78.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16:101-116.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377-1385.
- Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:159-64.
- Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:95-106.
- Del Río L. Técnicas de medición ósea en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2003;59:29-46.
- Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:77-82.
- Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S et al. International Society for Clinical Densitometry 2007. Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115-1121.
- Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract* 2007;13:513-520.
- Ward L, Tricco A, Phuong PN et al. Biphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4 Art. N°: CD005324. DOI: 10. 1002/14651858. CD005324.pub2.
- Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Biphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:400-409.
- Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin R. Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw:

- Does it occur in children?. Clin Endocrinol 2008;68:863-7.
- 21 Díaz Curiel M, Espinoza J. Osteoporosis del embarazo y la lactancia. En Riancho JA, Gonzalez Macías J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Madrid, Jarpoyo ed. 2004:303-306.
 - 22 Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. Clin Endocrinol 1993;39:487-90.
 - 23 Willis-Owen CA, Daurka JS, Chen A, Lewis A. Bilateral femoral neck fractures due to transient osteoporosis of pregnancy: a case report. Cases J 2008;21:120.
 - 24 Melton LJ 3rd, Beard CM, Kokmen E et al. Fracture risk in patients with Alzheimer disease. J Am Geriatr Soc 1994;42:614-9.
 25. Weller I, Schatzker J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. Ann Epidemiol 2004;14:319-324.
 - 26 Jett AM, Harris BA, Cleary PD, Campion EW. Functional recovery after hip fracture. Arch Phys Med Rehabil 1987;68:735-740.
 - 27 Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamina D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. Bone 1998;23:555-557.
 - 28 Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease. Arch Intern Med 2005;165:1737-1742.

CAPÍTULO 12

¿La consolidación de las fracturas osteoporóticas es realmente diferente?

Estimulación de la consolidación de las fracturas con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis

Dra. Marta Salom Taverner

Facultativo Especialista de Área.
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Dr. Manuel Mesa Ramos

Director de la Unidad de Aparato Locomotor
Área Sanitaria Norte de Córdoba.
Pozoblanco, Córdoba

1. CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Sabemos, y podemos observarlo en nuestra práctica clínica, que la osteoporosis postmenopáusica y la edad avanzada influyen en la consolidación ósea. Varios estudios experimentales en animales indican que en la osteoporosis parece haber una disminución de la capacidad de consolidación de las fracturas óseas¹.

Los trabajos experimentales de Namkung-Matthai muestran un 40% de reducción en el área del callo de fractura y un

23% de reducción de la densidad mineral ósea en la consolidación de fracturas en fémures de ratas ovariectomizadas. Los análisis histomorfológicos revelaron un retraso en la formación del callo y desarrollo pobre de hueso maduro. Además, también se realizaron pruebas mecánicas que demostraron la menor resistencia del callo óseo². La osteoporosis en ratones inducida mediante ovariectomía afecta a las propiedades mecánicas del callo de fractura, conduciendo a una disminución de la consolidación ósea³.

El retraso en la consolidación ósea también se ha estudiado en el modelo de ove-

jas ovariectomizadas⁴. En este estudio se encontraron diferencias significativas entre los animales osteoporóticos y los normales en cuanto al área del callo, pero no en la densidad del mismo en las primeras etapas de la consolidación ósea en osteotomías del tercio medio de diáfisis tibiales. Al final del estudio se encontró lo opuesto, las diferencias en la densidad del callo fueron significativas, pero no el área, indicando que la osteoporosis afecta a la formación del callo en las primeras etapas de la consolidación ósea, y a la mineralización del callo en las últimas etapas de la consolidación. También se encontró una diferencia significativa (33%) entre la tibia osteotomizada y la contralateral intacta en los animales osteoporóticos, pero no se hallaron diferencias en las ovejas normales. Por lo tanto, este estudio demuestra un retraso de la consolidación ósea en las tibias de las ovejas osteoporóticas con respecto a la formación del callo, mineralización y propiedades mecánicas.

Aunque estos estudios han demostrado una consolidación ósea alterada en animales osteoporóticos, existen pocos trabajos clínicos que estudien este tema. Rodríguez et al. demuestran que las células madre de la médula ósea de los pacientes osteoporóticos no tienen unos patrones normales de proliferación y diferenciación *in vitro* y reaccionan de forma distinta en respuesta a los factores de crecimiento⁵.

Es difícil encontrar trabajos que demuestren que la osteoporosis retrasa la consolidación de fracturas en humanos. Recientemente ha aparecido un trabajo en la literatura que estudia el tiempo de consolidación de fracturas femorales tratadas

con clavos intramedulares, observándose que en pacientes osteoporóticos mayores de 65 años el tiempo necesario para la consolidación fue mayor (19 semanas) con respecto a un grupo control de pacientes jóvenes, entre 18 y 40 años, no osteoporóticos (16 semanas)⁶.

Además, la osteoporosis tiene una influencia negativa en la fijación de implantes en el hueso osteoporótico, produciéndose un aumento de fallos en las osteosíntesis. En la osteoporosis las propiedades mecánicas se ven alteradas, la geometría de la fractura y los movimientos interfragmentarios se ven afectados por la calidad ósea. Aún asumiendo que en el momento de la intervención quirúrgica la alineación y la reducción de la fractura sean óptimas, las alteraciones de esta fijación óptima pueden resultar en un retraso de la consolidación⁷.

Por lo tanto, a la hora de la consolidación de una fractura en un paciente osteoporótico deberemos considerar distintos factores que pueden modificar este proceso. Así, tendremos por un lado los factores biológicos que presumiblemente estarán alterados en personas mayores y osteoporóticas, factores mecánicos ya que en este tipo de pacientes las fracturas presentan un patrón característico y como ya hemos comentado la fijación de este tipo de fracturas es difícil por las características del hueso y, por último, factores externos que pueden modificar la consolidación, entre ellos los fármacos. Este tipo de pacientes suelen precisar de varios fármacos para controlar sus patologías crónicas y estos pueden afectar al proceso de consolidación de las fracturas.

2. ESTIMULACIÓN DE LA CONSOLIDACIÓN DE LAS FRACTURAS CON FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Existe la posibilidad de tratar la osteoporosis con fármacos que presumiblemente, además, nos ayudarán a estimular la consolidación de las fracturas. Existen dos grandes grupos dentro de los fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis: los antirresortivos o catabólicos y los osteoformadores o anabólicos. Estos dos grupos de fármacos influyen de forma distinta en la consolidación de las fracturas por lo que los estudiaremos por separado.

2.1. Fármacos antirreabsorptivos: dentro de este grupo los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados.

Sus principales propiedades farmacológicas son que se incorporan al esqueleto, uniéndose fuertemente a los cristales de hidroxipatita, suprimen la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos, son retenidos durante mucho tiempo en el esqueleto y son eliminados por la orina sin metabolizar⁸.

Como estos fármacos suprimen la reabsorción ósea mediada por osteoclastos y son retenidos durante mucho tiempo en el esqueleto, y como sabemos que en la osteoporosis existe un riesgo aumentado de padecer fracturas, no será infrecuente encontrarnos pacientes con fracturas osteoporóticas en tratamiento con bisfosfonatos. Como los bisfosfonatos actúan inhibiendo la reabsorción y ésta es una fase fundamental de la consolidación de

las fracturas podemos tener la duda de si ésta se va a ver alterada.

La influencia de los bisfosfonatos en la consolidación de las fracturas ha sido estudiada de forma experimental en distintos trabajos. Los resultados de estos estudios experimentales son heterogéneos, lo que es normal teniendo en cuenta los diferentes animales, bisfosfonatos, dosis y modelos de fractura usados.

La mayoría de los estudios se han realizados en ratas estudiando el comportamiento de distintos bisfosfonatos, principalmente aquellos utilizados en la enfermedad de Paget y en la hipercalcemia maligna. Li et al. publican varios trabajos sobre el efecto del icandronato en la consolidación de las fracturas en ratas⁹; Nyman¹⁰, Tarvainen¹¹, Koivukangas¹² y Madsen¹³ estudian el comportamiento del clodronato utilizando también la rata como animal de experimentación. Cao et al.¹⁴ comparan el efecto del raloxifeno, estrógenos y alendronato en la consolidación ósea en ratas ovariectomizadas. Lenehan et al.¹⁵ utilizan perros para estudiar el efecto del EHDP en la consolidación ósea. Chastagnier¹⁶ estudia el efecto del tiludronato y del etidronato, Bauss et al.¹⁷ el del ibandronato y Peter et al. estudian el comportamiento del alendronato en perros¹⁸. Por último, Goodship et al. estudian el efecto del pamidronato en ovejas¹⁹.

Hay estudios clínicos en pacientes pediátricos afectados de osteogénesis imperfecta en tratamiento con bisfosfonatos intravenosos, en los que parece que éstos no influyen en la consolidación ósea²⁰. También existen series publicadas de estudios en mujeres que sufrieron una fractu-

ra de Colles y fueron tratadas de forma ortopédica con reducción bajo anestesia local e inmovilización con férula antebraquial. Para ello miden la densidad mineral ósea del callo, observando un aumento de la mineralización del callo en el grupo tratado con clodronato. No observaron ningún caso de pseudoartrosis²¹. En otros trabajos donde se estudia el efecto de los bisfosfonatos sobre la pérdida ósea tras la inmovilización para el tratamiento de determinadas fracturas, los bisfosfonatos administrados inmediatamente producida la fractura no provocaron un aumento de retrasos de la consolidación ósea²².

Últimamente han aparecido en la literatura trabajos experimentales sobre el efecto del zolendronato sobre la consolidación ósea. El zolendronato es el bisfosfonato más potente del mercado administrándose vía intravenosa y de forma anual en su indicación para el tratamiento de la osteoporosis. Almeida et al. publican un trabajo en conejos en los que realizan una osteotomía del cúbito y mediante estudios morfológicos demuestran que el zolendronato consigue un aumento del volumen óseo trabecular durante la consolidación ósea²³. Amanat et al. estudian el efecto del zolendronato administrado en distintos periodos tras una fractura en ratas y observan que la administración intravenosa de zolendronato, independientemente del tiempo en que se administra, produce un aumento del volumen, de la densidad mineral ósea y de la resistencia mecánica del callo de fractura. La resistencia del callo aumenta un 30% cuando el zolendronato se administra en el momento de la fractura, un 44% cuando se admi-

nistra a la semana y un 50% a las dos semanas de la fractura, en comparación con el grupo control^{24,25}.

2.2. Fármacos osteoformadores: dentro de este grupo tenemos la hormona paratiroidea y sus análogos.

Este grupo de fármacos tiene un potente efecto anabolizante sobre el hueso al aumentar el número y la actividad de los osteoblastos, produciendo un aumento de la formación neta del hueso. Desde el punto de vista de resistencia generan aumentos cuantitativos de la DMO y, desde el punto de vista cualitativo, reactivan el proceso de modelado del hueso. La activación de este mecanismo de adaptación de la estructura ósea consigue, por un lado, incrementar el grosor y la conectividad de las trabéculas (regenerando así la microestructura trabecular dañada) y, por otro, aumentar el área de sección transversal del hueso por aposición perióstica, procesos ambos que mejoran la eficacia biomecánica del mismo²⁶⁻²⁸. Este mecanismo de acción hace que la hormona paratiroidea y sus análogos puedan presentar, a priori, una influencia favorecedora sobre el proceso de curación de las fracturas.

Aunque todavía no existen datos clínicos en pacientes que avalen el potencial uso de la 1-34 PTH en la curación de las fracturas, sí existen varios estudios de experimentación animal que parecen demostrar el efecto favorecedor de los fármacos análogos de la PTH sobre el proceso de consolidación. En este sentido, y de manera general, las inyecciones subcutáneas diarias de análogos de la PTH incrementan en ratas la formación del callo (área, volumen, contenido mineral, densidad

mineral y resistencia ósea), la velocidad del proceso de consolidación y la resistencia mecánica final del mismo²⁹⁻³⁵.

Estos efectos de la PTH sobre el proceso de curación de las fracturas parecen estar relacionados con la estimulación temprana de la proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras subperiósticas, con el incremento de proteínas de la matriz ósea (colágeno tipo I-COLIA 1, osteonectina, osteocalcina) y con la estimulación de la osteoclastogénesis durante la fase de remodelación del callo^{33,34}. Recientemente, Manabe et al. han demostrado en animales grandes con sistema haversiano de remodelación intracortical similar al humano (monos *cinomolgus*) la capacidad de la 1-34 PTH para acelerar el proceso de reparación de las fracturas, especialmente la remodelación del callo, y para restaurar la forma geométrica y las propiedades mecánicas de fémures osteotomizados. En su trabajo los autores demuestran que tanto dosis bajas como altas de análogos de la PTH subcutáneos son capaces de contraer y acelerar la maduración del callo en este tipo de fémures, aumentando su densidad mineral y restaurando las propiedades materiales intrínsecas del mismo³⁶.

También recientemente, Abe et al. han demostrado en un modelo de artrodesis de columna en ratas que la administración intermitente de análogos de la PTH acelera el proceso de integración del injerto, reduciendo el tiempo necesario para la consolidación de la artrodesis y proporcionando una mayor y más densa masa estructural de fusión. Desde el punto de vista histológico, la tasa de aposición mineral y la superficie mineralizada del hueso era tam-

bién mayor en el grupo de artrodesis tratado con este fármaco que en los controles. Estos hallazgos permiten concluir a los autores que la administración intermitente de 1-34 PTH podría resultar útil como tratamiento adyuvante no sólo en la cirugía de la artrodesis vertebral sino en todas aquellas otras cirugías de reconstrucción esquelética en las que pudiera ser necesaria la utilización de injertos óseos³⁷.

Los resultados obtenidos de la experimentación animal han abierto el camino para la investigación clínica de los efectos que la administración subcutánea de dosis bajas de teriparatide tiene en el proceso de consolidación de las fracturas en humanos³⁸. Así, en este momento, está en marcha un ensayo clínico en fase II estructurado para demostrar tanto la eficacia como la posible indicación de esta molécula en el proceso de curación de la fractura distal de radio, lo que sin lugar a dudas abrirá en un futuro no muy lejano las puertas a una nueva forma de empleo de este medicamento.

En este mismo sentido, y desde una perspectiva absolutamente práctica, muy recientemente, Puzas et al. han publicado, en un artículo en el que se analiza la importancia y la manera de acelerar la curación de la fracturas, el caso clínico de una fractura de pelvis tratada con teriparatide, en el que se demuestra mediante tomografía computerizada seriada un aumento del 20% en el volumen del callo óseo en tan sólo cinco semanas de tratamiento con esta molécula³⁹.

2.3. Fármacos de doble acción: el único fármaco de este grupo es el ranelato de estroncio.

No existen trabajos realizados en humanos que analicen la influencia del ranelato de estroncio en la consolidación de las fracturas, los únicos trabajos publicados se han realizado con ratas. Cebesoy⁴⁰ fue el primero en estudiar este efecto en ratas no ovariectomizadas administrándole 450 mg/kg/día de estroncio durante 2, 3 y 4 semanas. No encontró diferencias radiológicas ni histológicas significativas en la formación del callo óseo, siendo la calidad del hueso formado normal.

Li⁴¹ desarrolló un estudio similar, en este caso, en ratas ovariectomizadas a las que le administró 625 mg/kg/día durante 4 y 8 semanas. Los resultados probaron un incremento significativo del volumen total de hueso neoformado y de la DMO, una mayor y más madura osteogénesis a las cuatro se-

manas con una reorganización laminar a las ocho semanas. Esta mejora microestructural de los callos permitía un incremento significativo de la carga máxima soportada, más del triple de la del grupo control.

Esta bondad del callo óseo ha sido también encontrada por Haberman⁴², tras comparar el efecto del ranelato de estroncio y de la PTH 1-34 en el callo óseo en ratas ovariectomizadas tratadas con 600 mg/kg/día. Con ambos fármacos se produce un incremento del volumen de hueso neoformado siendo la resistencia de los callos del grupo tratado con ranelato de estroncio superior a la del grupo tratado con PTH 1-34. Concluye el autor en que esta mayor resistencia podría ser atribuida a una mejor calidad del hueso formado en el callo.

Bibliografía

- 1 Egermann M, Goldhahn J, Schneider E. Animal models for fractures treatment in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16(2 Suppl.): S129-138.
- 2 Namkung-Matthai H, Appleyard R, Jansen J, Hao LJ, Maastricht S, Swain M, Mason RS, Murrell GA, Diwan AD, Diamond T. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone* 2001; 28:80-86.
- 3 Walsh WR, Sherman P, Howlett CR, Sonabend DH, Ehrlich MG. Fracture healing in a rat osteopenia model. *Clin Orthop* 1997;342: 218-227.
- 4 Lill CA, Hesseln J, Schlegel U, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E. Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *J Orthop Res*, 2003;21(5): 836-42.
- 5 Rodriguez JP, Garat S, Gajardo H, Pino AM, Seitz G. Abnormal osteogenesis in osteoporotic patients is reflected by altered mesenchymal stem cells dynamics. *J Cell Biochem*, 1999;75:414-23.
- 6 Nikolaou VS, Efstathiopoulos N, Kontakis G, Kanakaris NK, Giannoudis PV. The influence of osteoporosis in femoral fracture healing time. *Injury*. 2009 Mar 24.
- 7 Augat P, Simon U, Liedert A, Claes L. Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporos Int* 2005;16:S36-S43.
- 8 Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. Review. *Bone* 2006;38: 613-616.
- 9 Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (Ym-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16(3):429-36.
- 10 Nyman MT, Gao T, Lindholm TC, Lindholm TS. Healing of a tibial double osteotomy is modified by clodronat administration. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;115(2):111-4.

- 11 Tarvainen R, Oikkarinen H, Nevalainen T, Hyvönen P, Arnala I, Alhava E. Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. *Bone* 1994;15:701-705.
- 12 Koivukangas A, Tuukkanen J, Kippo K, Jamsa T, Hannuniemi R, Vaananen K, Jalovaara P. Long-term administration of clodronate does not prevent fracture healing in rats. *Clin Orthop* 2003; 408:268-78.
- 13 Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, Falcch JA, Nordsletten L. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1998;69(5):532-6.
- 14 Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2237-46.
- 15 Lenahan TM, Balligand M, Nunamaker DM, Wood FE Jr. Effect of EHDP on fracture healing in dogs. *J Orthop Res* 1985;3:499-507.
- 16 Chastagnier D, Barbier A, de Vernejoul MC, Geusens P, Lacheret F. Effect of two bisphosphonates (tiludronate and etidronate) on bone healing. *J Bone Miner Res* 1993;8:S236.
- 17 Bauss F, Schenk RK, Hört S, Müller-Beckmann B, Sponer G. New model for simulation of fracture repair in full-grown beagle dogs: model characterization and results from a long-term study with ibandronate. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2004;50:25-34.
- 18 Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedorf JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14(1):74-9.
- 19 Goodship AE, Walker PC, McNally D, Chambers T, Green JR. Use of a bisphosphonate (pamidronate) to modulate fracture in ovine bone. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 7:S53-5.
- 20 Pizones J, Plotkin H, Parra-García JI, Álvarez P, Gutierrez P, Bueno A, Fernández Arroyo A. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop*, 2005;25(3):332-335.
- 21 Adolphson P, Abbaszadegan H, Bodén H, Salemyr M, Henriques T. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(2):195-200.
- 22 Van der Poest Clement E, Van England M, Ader H, Roos JC, Patka P. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res* 2002;17: 2247-2255.
- 23 Alemida Matos M, Pereira Araújo F, Brasileiro Paixão F. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2007;22(2):115-119.
- 24 Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of bolus intravenous zoledronic acid in a rat fracture model. *Bone* 2006;38:S43.
- 25 Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res* 2007;22(6):867-876.
- 26 Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. *Injury* 2005 Nov; 36 Suppl 3:S 5-7.
- 27 Einhorn TA. The science of fracture healing. *J Orthop Trauma* 2005 Nov-Dec; 19 (10 Suppl): S4-6.
- 28 Belizikian JP, Rubin MR. Combination/Sequential Therapies for Anabolic and Antiresorptive Skeletal Agents for Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports* 2006;4:5-13.
- 29 Holzer G, Majeska RJ, Lundy MW et al. Parathyroid hormone enhances fracture healing. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Sep ;(366):258-63.
- 30 Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J Bone Miner Res*. 1999 Jun;14(6):960-8.
- 31 Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C et al. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand*. 2001 Jun; 72(3):304-7.
- 32 Andreassen TT, Willick GE, Morley P et al. Treatment with parathyroid hormone hPTH(1-34), hPTH(1-31), and monocyclic hPTH(1-31) enhances fracture strength and callus amount after withdrawal fracture strength and callus mechanical quality continue to increase. *Calcif Tissue Int*. 2004 Apr;74(4):351-6.
- 33 Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K et al. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose

- human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res.* 2002 Nov; 17(11):2038-47.
- 34 Komatsubara S, Mori S, Mashiba T et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone.* 2005 Apr;36(4):678-87.
 - 35 Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Apr; 87(4):731-41.
 - 36 Manabe T, Mori S, Mashiba T et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone* 2007 Jun; 40(6):1475-82.
 - 37 Abe Y, Takahata M, Ito M et al. Enhancement of graft bone healing by intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) in a rat spinal arthrodesis model. *Bone.* 2007 Nov; 41(5):775-85.
 - 38 Chalidis B, Tzioupis C, Tsiridis E et al. Enhancement of fracture healing with parathyroid hormone: preclinical studies and potential clinical applications. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2007;16:4,441-449.
 - 39 Puzas JE, Houck J, Bukata SV. Accelerated fracture healing. *J Am Acad Orthop Surg.* 2006 Oct; 14(10 Suppl):S145-51.
 - 40 Cebesoy O, Tutar E, Kose KC et al. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007 Dec;74(6):S90-3.
 - 41 Li YF, Luo E, Feng G et al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2009 Dec 3.
 - 42 Habermann B, Kafchitsas K, Olender G et al. Strontium Ranelate Enhances Callus Strength More Than PTH 1-34 in an Osteoporotic Rat Model of Fracture Healing. *Calcif Tissue Int.* 2009 Dec 4.

CAPÍTULO 13

¿Durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento antiosteoporótico y cómo evaluar su eficacia?

Dr. Antonio Fernández Cebrián

Facultativo Especialista de Área.

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense

El progresivo envejecimiento de la población hace que la osteoporosis y sus consecuencias se conviertan en un importante problema de salud. La ACP (American College of Physicians) recomienda que los clínicos escojan entre las diversas opciones de tratamiento farmacológico en hombres y mujeres con osteoporosis, basándose en el análisis del riesgo de fracturas y los beneficios terapéuticos individuales¹.

Existen diversos fármacos que han demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis, sin embargo la duración adecuada del tratamiento todavía debe ser establecida.

1. BISFOSFONATOS

Probablemente los bisfosfonatos son los fármacos más utilizados, actualmente, en el tratamiento de la osteoporosis. Diversos estudios clínicos han demostrado la

eficacia de los bisfosfonatos en el incremento de la DMO y la disminución del riesgo de fractura. Los bisfosfonatos reducen la resorción y la formación ósea. El tratamiento con estos potentes fármacos antirresortivos se realiza habitualmente de forma indefinida. A pesar de los clásicos problemas gastrointestinales asociados con el uso de bisfosfonatos, el perfil de seguridad de los nuevos bisfosfonatos orales se asemeja al del placebo.

Se ha definido el efecto beneficioso del tratamiento con bisfosfonatos durante prolongados periodos de tiempo. Black et al, en el estudio FLEX, una prolongación del Fracture Interventional Trial², comparan el uso de alendronato durante cinco años continuando en un grupo de pacientes el tratamiento durante 10 años, y concluyen que a pesar del descenso progresivo de la DMO y del aumento de los marcadores bioquímicos, en los pacientes

que suspenden el alendronato a los cinco años, no existe un mayor riesgo de fractura, salvo de fractura vertebral clínica, comparado con los pacientes que continúan el tratamiento hasta los diez años. Estos resultados sugieren que para la mayoría de las mujeres, la suspensión del alendronato a los cinco años no parece incrementar el riesgo de fractura de forma significativa³. Datos similares se han obtenido con risedronato en el estudio VERT⁴.

A pesar de que inicialmente se creía que los bisfosfonatos se depositaban preferentemente bajo las zonas de resorción de los osteoclastos, actualmente hay suficiente evidencia de que los bisfosfonatos realmente se depositan en el hueso de forma mucho más amplia, en la superficie ósea de zonas activas e inactivas⁵. Esta presencia de bisfosfonatos en zonas de la superficie ósea inactiva crea una especie de reservorio, de manera que cuando esas zonas óseas se activen pueden afectar futuras generaciones de osteoclastos con potencial efecto antirresortivo. A medida que se forma nuevo hueso, los bisfosfonatos depositados previamente se entierran en el hueso pero potencialmente estarán disponibles años después cuando esas zonas se reabsorban⁶. La persistencia de la protección anti-fractura tras la supresión de la medicación varía con los diversos bisfosfonatos, y se necesitan más estudios para poder incorporar este punto en la toma de decisiones terapéuticas.

Aunque generalmente el tratamiento con bisfosfonatos es seguro y efectivo han surgido evidencias de que una excesiva disminución del “turn-over” (recambio) óseo puede alterar las propiedades biomecánicas del hueso. Un estudio reciente

concluye que los clínicos que usan bisfosfonatos a largo plazo en el tratamiento de la osteoporosis, deben prestar atención y monitorizar la posible supresión excesiva de la resorción y formación ósea⁷.

Estudios en animales sugieren que los bisfosfonatos pueden aumentar la frecuencia de “microcracks” dosis-dependiente, causada por una excesiva supresión del recambio óseo. En un estudio publicado en el año 2007 en el “Journal of bone mineral research”, Chapurlat y colaboradores, de la universidad de Lyon, estudian la incidencia de “microcracks” en 50 mujeres postmenopáusicas que han recibido bisfosfonatos durante al menos tres años, y encuentran una baja incidencia de “microcracks” a pesar de la marcada reducción del “turn-over”⁸.

A pesar de la creciente preocupación que ha surgido en la comunidad científica por la excesiva disminución del “turn-over” sólo existen publicaciones aisladas de fracturas por fatiga^{9,10} o de retardo de consolidación ósea¹¹. La mayor parte de los datos disponibles en estos momentos parecen indicar que, a pesar de la supresión del recambio óseo y la disminución de la capacidad de reparación del hueso y su excesiva mineralización, no existen datos clínicos que alarmen por el uso prolongado de estos potentes antirresortivos. Sin embargo, es un factor que se debe tener en cuenta cuando se empleen en largos períodos de tiempo. Desde luego, los efectos a largo plazo de los bisfosfonatos en la fisiología del hueso y en la reparación ósea requieren más estudios.

Otro aspecto controvertido es el seguimiento y control del tratamiento, la moni-

torización del mismo. En los últimos años la mayor parte de los estudios establecen como monitorización del tratamiento los cambios en la DMO y en los marcadores óseos, que sin embargo no garantizan una eficacia contra la fractura. Dicho de otra manera, la aparición o no de una fractura establece la eficacia del tratamiento.

Diversos estudios de eficacia de tratamiento han demostrado la relación entre la disminución de los marcadores óseos y la reducción del riesgo de fractura. Además, cuanto mayor es la reducción de los marcadores mayor es la reducción de fracturas, vertebrales y no vertebrales^{12,13}. En concreto, en el Fracture Interventional Trial se usaron como marcadores de remodelado óseo la fosfatasa alcalina ósea, el telopéptido del colágeno tipo I C-terminal (S-CTX) y el propéptido del colágeno tipo I N-terminal (P1NP). Se observó que los cambios en los tres marcadores de remodelado óseo (tras un año) y la incidencia de fractura vertebral es estadísticamente significativa. Sin embargo, aunque los cambios (tras un año) en la fosfatasa alcalina ósea tenían una relación estadísticamente significativa con la incidencia de fracturas de cadera y no vertebrales, no ocurría lo mismo con la S-CTX y el P1NP. Otros estudios han examinado la relación de otros marcadores como la osteocalcina con la incidencia de fracturas vertebrales¹⁴. Sin embargo no se considera que la osteocalcina sea un buen marcador en la práctica clínica por su gran fragilidad.

Existe una clara correlación, estadísticamente significativa, entre el incremento de la DMO y los marcadores bioquímicos de remodelado, sin embargo no es posi-

ble utilizar, de forma individualizada, los cambios en los marcadores como predictores de incremento de masa ósea.

Con la evidencia científica actual no existen datos que avalen el uso de los marcadores de remodelado en la toma de decisiones del tratamiento más adecuado. No obstante los marcadores de remodelado son una buena herramienta para monitorizar el tratamiento antes de que aparezcan cambios en la DMO¹⁵. Se recomienda un control analítico de los marcadores óseos a los 3 meses (**Fig.1**).

Posiblemente se necesitan más estudios para el uso de los marcadores en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, aunque todo parece indicar que son buenos predictores de la eficacia del tratamiento con bisfosfonatos, especialmente de los pacientes con mala respuesta terapéutica.

Analicemos ahora la relación de la DMO y el riesgo de fractura. Los modelos animales predicen que la eficacia antifractura de los fármacos antirresortivos reside en los incrementos mantenidos en la DMO. El incremento de la DMO durante el tratamiento con antirresortivos está directamente relacionada con la reducción del riesgo de fractura vertebral en humanos. Sin embargo, la reducción del riesgo de fractura es mayor del esperado para el incremento de la masa ósea¹⁶. En el Fracture Interventional Trial también se encontró una relación entre los incrementos de la DMO y la reducción del riesgo de fractura, asimismo, se apreció que los cambios en la DMO en la columna no estaban relacionados con el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales aunque los cambios en la DMO en

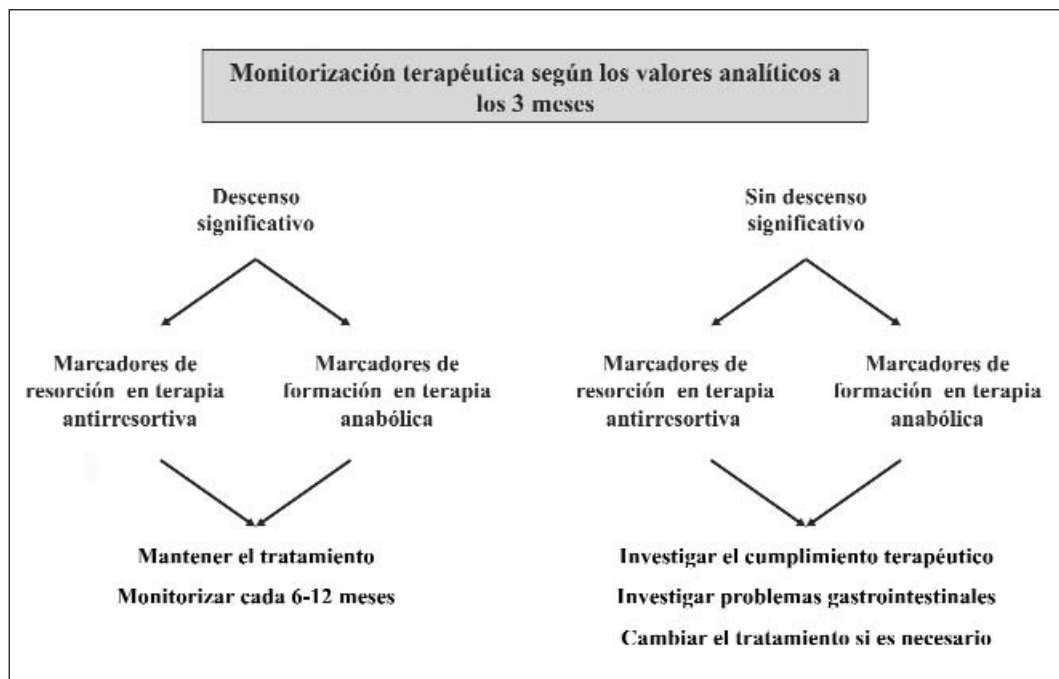


Fig. 1. Algoritmo de monitorización terapéutica según los valores analíticos a los 3 meses.

la cadera estaban en íntima relación con el riesgo de fractura vertebral. La DMO se considera uno de los pilares en la toma de decisiones para iniciar un tratamiento antirresortivo, sin embargo existen pacientes con un T-score $<-2,5$ que sufren una fractura. El uso de la DMO como monitorización del tratamiento tiene un importante inconveniente que es la lentitud de los incrementos tras el inicio del tratamiento (2-5% por año). Es necesario un tratamiento mínimo de un año para observar cambios significativos en la DMO, incluso la ausencia de mejora en la DMO no implica un fracaso terapéutico.

Teniendo en cuenta todo lo que hemos expuesto hasta este momento se pueden considerar varias estrategias de tratamiento⁶:

- Tratamiento durante 10 años: es seguro y efectivo.
- Realizar un tratamiento estándar durante 5 años y reducir la dosis a la mitad durante otros 5 años (especialmente para el caso del alendronato como lo demuestra el Fracture Interventional Trial) (se precisan más estudios que avalen esta opción en el caso de otros bisfosfonatos).
- Uso intermitente de bisfosfonatos de manera que se consiga mantener los marcadores de remodelado óseo 1,5 desviaciones estándar por debajo de los valores premenopáusicos¹⁷.
- Tratamiento durante 10 años y después considerar la reducción de la dosis en relación con los marcadores de remodelado y la DMO.

2. SERM

Los SERM son moduladores selectivos de los receptores estrogénicos cuyo principal representante en estos momentos es el raloxifeno. El raloxifeno mejora la densidad mineral ósea, el remodelado óseo y, por supuesto, reduce el riesgo de fractura. El estudio MORE¹⁸ (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), estudio clínico randomizado a tres años, demostró que el raloxifeno es efectivo en la prevención de pérdida de masa ósea postmenopáusica. De hecho la DMO mejoró tras tres años de tratamiento, así como se produjo una disminución de los niveles de osteocalcina y de NTX. La prolongación del estudio MORE durante un año más no reveló cambios estadísticamente significativos en la DMO con respecto a tres años de tratamiento. La mayor parte de los estudios con raloxifeno durante más de cuatro años se efectuaron para evaluar la reducción del riesgo del cáncer de mama y apenas recoge datos de riesgo de fracturas¹⁹. La suspensión del tratamiento con raloxifeno tras cinco años de uso continuado produce un descenso rápido de la DMO al año del abandono del mismo, tanto a nivel de la columna lumbar como en el fémur²⁰. Tampoco podemos relacionar los cambios en los marcadores de recambio óseo con los cambios en la DMO y, además, no se pueden utilizar como predictores del riesgo de fractura ni del efecto del raloxifeno en el hueso²¹.

Diversos autores concluyen que no existen datos disponibles que avalen el uso de raloxifeno en la prevención de fracturas durante más de cuatro años, y que se

puede considerar su uso más prolongado si se tiene en cuenta el efecto protector del raloxifeno en determinados tipos de cáncer de mama²².

3. ANÁLOGOS DE LA PTH

La duración del tratamiento actualmente aprobada para los análogos de la PTH es de 24 meses. Ambas moléculas han demostrado mejorías en los marcadores de remodelado óseo y DMO.

4. RANELATO DE ESTRONCIO

El ranelato de estroncio es un fármaco de reciente aparición para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Se sabe que produce un incremento de la DMO en todos los niveles estudiados²³. Los cambios producidos en los marcadores de remodelado óseo son más modestos que los que se observan en otros fármacos anti-resortivos más potentes, por lo que su efecto antifractura puede estar mediado por un mecanismo diferente²⁴. La eficacia antifractura del ranelato ha sido probada a 3 y 5 años de tratamiento, y también existen datos del tratamiento a largo plazo durante ocho años. En un estudio abierto de tres años de extensión, en las pacientes que habían participado en los estudios aleatorizados doble ciego SOTI y TROPOS hasta los cinco años, se observa que el tratamiento con ranelato de estroncio 2 gr/día incrementaba la DMO en todas las localizaciones estudiadas y también aporta algunas evidencias de que la eficacia antifractura se mantiene a los ocho años, siendo el perfil de seguridad similar al observado en los estudios a 3 y 5 años²⁵.

Bibliografía

- 1 Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of The American College of Physicians. Pharmacologic Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 16;149(6):146.
- 2 Black Dm, Thompson De, Bauer Dc et al. Fracture Risk Reduction With Alendronate in Women With Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85(11):4118-24.
- 3 Black Dm, Schwartz Av, Ensrud Ke et al. Effects Of Continuing Or Stopping Alendronate After 5 Years Of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (Flex): A Randomized Trial. *Jama* 2006;296(24):2927-38.
- 4 Kendler DWNB, Zhou X, Harris St, Grauer A. Magnitude Of Change In Bmd And Bone Turnover Markers After Cessation of Risedronate Treatment; Biological Effect Or Statistical Phenomenon?. *J Bone Miner Res* 2005;20: S402.
- 5 Masarachia P, Weinreb M, Balena R et al. Comparison Of The Distribution Of 3h-Alendronate And 3h-Etidronate In Rat And Mouse Bones. *Bone* 1996;19(3):281-90.
- 6 Reid Ir. Emerging Issues With Bisphosphonates. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:691-72.
- 7 Iizuka T, Matsukawa M. Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporotic patients. *Climacteric.* 2008 Aug;11(4):287-95.
- 8 Chapurlat Rd, Arlot M, Burt-Pichat B et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1502-9.
- 9 Kwek Eb, Goh Sk, Koh Js et al. An Emerging Pattern Of Subtrochanteric Stress Fractures: A Long-Term Complication Of Alendronate Therapy? *Injury* 2008 Feb;39(2):224-31.
- 10 Guañabens N, Peris P, Monegal A et al. Lower Extremity Stress Fractures During Intermittent Cyclical Etidronate Treatment For Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994;54(5):431-4.
- 11 Odvina Cv, Zerwekh Je, Rao Ds et al. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication Of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1294-301.
- 12 Bauer Dc, Black Dm, Garnero P et al. Change In Bone Turnover And Hip, Non-Spine, And Vertebral Fracture In Alendronate-Treated Women: The Fracture Interventional Trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1250-58.
- 13 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. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.
- 14 Bjarnason Nh, Sarkar S, Duong T et al. Six And Twelve Months Changes In Bone Turnover Are Related To Reduction In Vertebral Fracture Risk During 3 Years Of Raloxifene Treatment In Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12:922-30.
- 15 Bergman P, Body J, Boonen S et al. Evidence-Based Guidelines For The Use Of Biochemical Markers Of Bone Turnover In The Selection And Monitoring Of Bisphosphonate Treatment In Osteoporosis: A Consensus Document Of The Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* 2009;63:19-26.
- 16 Cummings Sr, Karpf Db, Harris F et al. Improvement In Spine Bone Density And Reduction In Risk Of Vertebral Fractures During Treatment With Antiresorptive Drugs. *Am J Med* 2002;Mar 112(4):281-9.
- 17 Eastell R, Barton I, Hannon Ra et al. Relationship Of Early Changes In Bone Resorption To The Reduction In Fracture Risk With Risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1051-6.
- 18 Ettinger B, Black Dm, Mitlak Bh et al. Reduction Of Vertebral Fracture Risk In Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Results From A 3-Year Randomized Clinical Trial. *Jama* 1999;282:637-45.
- 19 Cummings Sr, Eckert S, Krueger Ka et al. The Effect Of Raloxifene On Risk Of Breast Cancer In Postmenopausal Women. Results From The More Randomized Study. *Jama* 1999;281:2189-97.

- 20 Neele Sj, Evertz R, De Valk-De Roo G et al. Effect Of 1 Year Of Discontinuation Of Raloxifene Or Estrogen Therapy Of Bone Mineral Density After 5 Years Of Treatment In Healthy Postmenopausal Women. *Bone* 2002;30:599-603.
- 21 Majima T, Shimatsu A, Satoh N, Komatsu Y et al. Three-Month Changes In Bone Turnover Markers And Bone Mineral Density Response To Raloxifene In Japanese Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2008;26(2):178-84.
- 22 Briot K, Tremollieres F, Thomas T, Roux C. How Long Should Patients Take Medication For Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Spine* 2007;74:24-31.
- 23 O'donnell S, Cranney A, Wells GA et al. Strontium Ranelate For Prevention And Treating postmenopausal Osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):Cd005326.
- 24 Recker Rr, Marin F, Ish-Shalom S et al. Comparative Effects Of Teriparatide And Strontium Ranelate On Bone Biopsies And Biochemical Markers Of Bone Turnover In Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009 Aug;24(8):1354-7.
- 25 Reginster JY, et al Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years, *Bone* (2009), doi: 10.1016/j.bone.2009.08.004.

CAPÍTULO 14

¿Cuáles son las pautas terapéuticas a seguir según la situación clínica del paciente osteoporótico?

Dr. Manuel Mesa Ramos

Dr. José Ramón Caeiro Rey

Prof. Dr. Pedro Carpintero Benítez

Comité de Dirección del GEIOS

Hasta llegar a la prescripción de un tratamiento a un paciente osteoporótico seguimos habitualmente un proceso de selección más o menos complejo que ha de pasar por los siguientes puntos:

1. TENER PRESENTE LA OSTEOPOROSIS

Está claro que “lo que no se piensa no se diagnostica” y un gran número de pacientes afectados de osteoporosis no son diagnosticados al no considerar la posibilidad de que esta enfermedad esté presente.

Considerada como una enfermedad de la mujer postmenopáusica y mayor, cada vez son más los casos de niños, mujeres jóvenes, varones, etc. Es preciso tener en cuenta que la modificación histopatológica que caracteriza a la osteoporosis está subyacente en otras enfermedades y, en su caso, amén de tratar éstas es preciso

tomar medidas terapéuticas sobre el deterioro estructural del hueso.

2. PRESELECCIÓN DE PACIENTES

Una anamnesis exhaustiva en la que se contemple la historia ginecológica en el caso de las mujeres y una exploración rigurosa nos orientará, cuando no nos dará el diagnóstico definitivo de osteoporosis.

3. SELECCIÓN DE PACIENTES. DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS

Diferentes escalas de estimación del riesgo de osteoporosis se han publicado. Tal vez la más simple y eficaz es la escala OST-T. Orientada inicialmente a la identificación de mujeres asiáticas postmenopáusicas con un mayor riesgo de osteoporosis densitométrica¹ ha sido validada tanto para

mujeres de otras razas (caucásica y negra) como para hombres. Se calcula a partir del peso y la edad mediante la fórmula:

$$\text{OST} = [(\text{peso corporal en Kg}) - (\text{edad en años})] \times 0,2$$

Se trata de una herramienta con un alto grado de sensibilidad cuya fiabilidad diagnóstica es superior a la de otros cuestionarios que incluyen un mayor número de factores de riesgo (SCORE, ORAI, ABONE, SOFSURF, NOF, Bajo peso corporal, Amsterdam Rheumatologist Score y la modificación de éste último).

También facilita información sobre la conveniencia, o no, de cuantificar la masa ósea mediante DXA, e incluso de iniciar un tratamiento antiosteoporótico sin necesidad de realizar dicha prueba, sobre todo en aquellas poblaciones con difícil acceso a la densitometría² (**Fig. 1**).

4. SELECCIÓN DE PACIENTES. DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

Podemos estimar este riesgo a cinco años vista con la escala Index Fracture o a diez años con el FRAX^{®3} (**Fig. 2**).

Los algoritmos del FRAX[®] se basan en una serie de meta-análisis que identifican los factores de riesgo clínicos que se asocian con un mayor riesgo de fractura independientemente de la edad y la DMO en el cuello de fémur. Los factores de riesgo que tiene en cuenta son: bajo índice de masa corporal (IMC, en parte depende de la DMO), una fractura por fragilidad previa, una historia de fractura de cadera en los padres, la toma de glucocorticoides durante un largo plazo de tiempo (≥ 3 meses), la artritis reumatoide, el tabaquismo y un consumo elevado de alcohol (≥ 3 unidades / día).

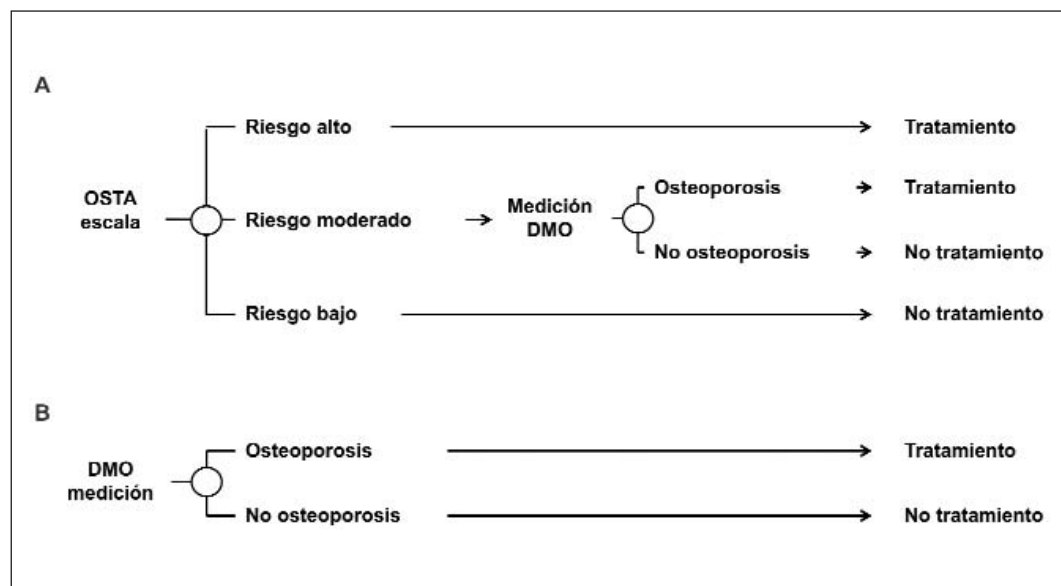


Fig. 1. Estrategia de tratamiento en función del valor del cuestionario OST comparada con la estrategia basada en el valor de la masa ósea¹⁷.

The screenshot shows the FRAX® web application interface. At the top, it says "FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)". Below this are navigation tabs: "INICIO", "Herramienta de Cálculo" (selected), "Tablas", "Preguntas Más Frecuentes", and "Referencias". There is also a language selection dropdown set to "Seleccione una lengua".

The main heading is "Herramienta de Cálculo". Below it, a prompt says: "Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.".

The form includes several sections:

- Country and Name:** "País: España" and "Nombre/ID: []".
- Weight Conversion:** "pound: []" with a "convertir" button.
- Height Conversion:** "inch: []" with a "convertir" button.
- Cuestionario (Questionnaire):**
 - 1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento: "Edad: []" and "Fecha de Nacimiento: []".
 - 2. Sexo: "Hombre" (selected) and "Mujer".
 - 3. Peso (kg): []
 - 4. Estatura (cm): []
 - 5. Fractura Previa: "No" (selected) and "Sí".
 - 6. Padres con fractura de cadera: "No" (selected) and "Sí".
 - 7. Fumador Activo: "No" (selected) and "Sí".
 - 8. Glucocorticoides: "No" (selected) and "Sí".
 - 9. Artritis Reumatoide: "No" (selected) and "Sí".
 - 10. Osteoporosis Secundaria: "No" (selected) and "Sí".
 - 11. Alcohol, 3 o más dosis por día: "No" (selected) and "Sí".
 - 12. DMO de Cuello Femoral (g/cm²): "Seleccione DXA: []".
- Buttons:** "Borrar" and "Calcular".

Fig. 2. Herramienta de cálculo FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Factores de riesgo.

Es preciso puntualizar que el FRAX® se ha diseñado para determinar el riesgo de fractura osteoporótica en los diez años siguientes a su determinación, y que no cambia el concepto ni la definición de la osteoporosis ni reemplaza al juicio clínico. Pero se ha probado su utilidad para indicar la necesidad o no de realizar una densitometría o instaurar un tratamiento (Fig. 3).

El tratamiento en pacientes estadounidenses con un 3% de riesgo de fractura de cadera a diez años vista, empleando la DMO, fue rentable⁰⁴ independientemente de los factores de riesgo contemplados⁰⁵; mientras que en el Reino Unido se estimó que el tratamiento de la osteoporosis estaba indicado a cualquier edad en pacientes con un riesgo de fractura osteoporótica importante mayor del 7%⁰⁶.

5. DETECTAR LA PRESENCIA DE FRACTURAS PREVIAS

Información que se recabará en la anamnesis, si bien se debe completar el estudio con la realización de sendas radiografías de raquis torácico y lumbar en proyecciones lateral y anteroposterior.

6. ¿REALIZAR O NO DENSITOMETRÍA PARA ESTABLECER UN TRATAMIENTO?

El establecimiento del valor densitométrico antes de la prescripción de un tratamiento estaría reducido a aquellos casos en los que exista un riesgo medio de osteoporosis o el riesgo de fractura determinado sin DMO esté próximo al punto de corte.

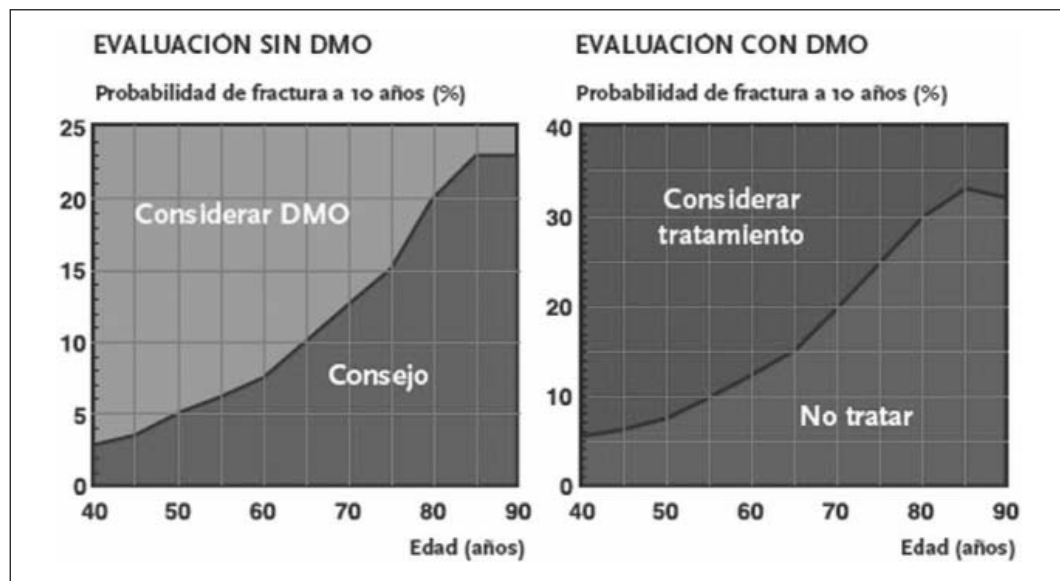


Fig. 3. Umbral de evaluación para medición de DMO (izquierda) y umbral de tratamiento (derecha).

7. DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Las determinaciones de laboratorio nos permiten identificar si la osteoporosis es primaria o secundaria a alguna otra enfermedad. Pero también hemos de prestar atención a la información que nos reportan sobre el estado nutricional y la función renal del paciente.

La determinación de marcadores óseos y de vitamina D no es esencial a la hora de instaurar un tratamiento pero contribuyen a dar información a la hora de realizar una prescripción y al seguimiento del proceso terapéutico.

8. INSTAURAR EL TRATAMIENTO

Para instaurar el tratamiento de forma adecuada deberíamos de tener presente:

- a) Gravedad de la osteoporosis: éste

no debe ser un concepto rígido sino que debe venir dado por los valores de riesgo obtenidos, por la presencia o no de fracturas, de su número y localización, y edad y género del paciente.

- b) Datos de laboratorio atendiendo fundamentalmente a los valores del calcio en sangre y en orina de 24 horas, de la bioquímica del remodelamiento óseo, de la PTH y de la vitamina D (**Fig. 4**).
- c) Opcionalmente el valor densitométrico.
- d) La eficacia antifractura de los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis (**Fig. 5**).
- e) La terapia con fármacos antirresorptivos u osteoformadores debe ir acompañada de la prescripción de calcio y vitamina D.

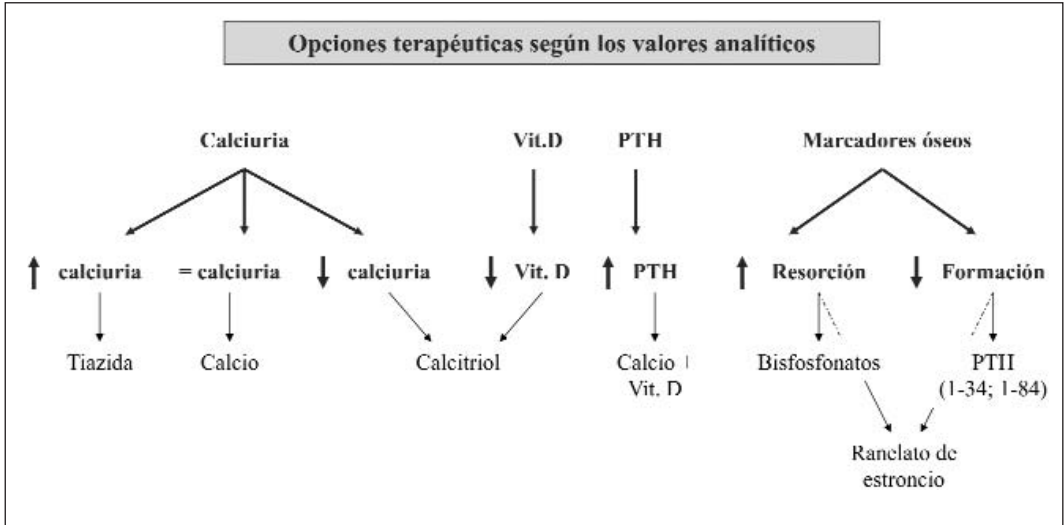


Fig. 4. Algoritmo de tratamiento según los valores analíticos (Basado en el algoritmo de Delezé⁰⁷).

	Efecto anti fractura vertebral		Efecto anti fractura de cadera	
	Osteoporosis	Osteoporosis establecida ¹	Osteoporosis	Osteoporosis establecida ¹
Terapia hormonal sustitutiva	+	+	+	+
Raloxifeno	+	+	-	-
Alendronato	+	+	-	+ ²
Risedronato	+	+	-	+ ²
Ibandronato	-	+	-	+ ³
Zoledronato	+	+	-	- (+) ⁴
Teriparatide y PTH 1-84	-	+	-	+
Ranelato de estroncio	+	+	+ ²	+ ²

1. Osteoporosis con fractura vertebral previa

2. Incluyendo la cadera

3. Análisis post-hoc

4. Pacientes con y sin fractura vertebral prevalente

+ Fármaco eficaz - No hay evidencias de eficacia

Fig. 5. Eficacia anti fractura de los fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. (Modificado de Kanis⁰⁸)

f) Antes de indicar un tratamiento farmacológico hay que:

- Insistir en la prevención.
- Fomentar hábitos saludables.

9. MONITORIZAR EL TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento se puede constatar mediante:

- a) Control analítico de los marcadores óseos a los tres meses (**Fig. 6**).
- b) Control radiográfico a los 12 meses para comprobar si han aparecido nuevas fracturas.
- c) Determinación del valor densitométrico a los tres años de iniciar el tratamiento.

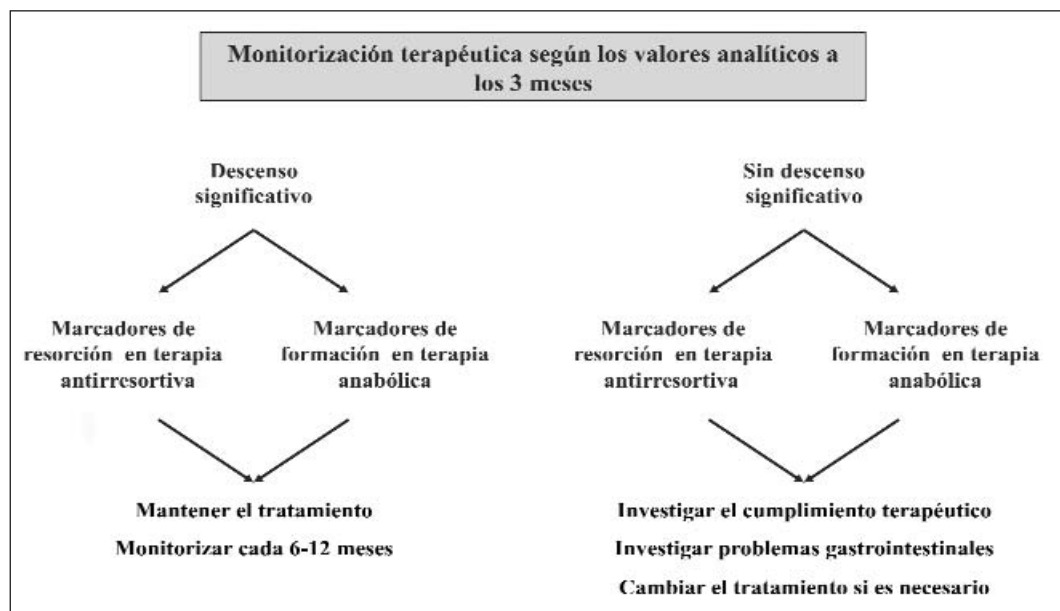


Fig. 6. Algoritmo de monitorización terapéutica según los valores analíticos a los 3 meses.

Bibliografía

- 1 Koh LK, Ben Sedrine W, Torralba TP et al. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12:699-705.
- 2 Chan SP, Teo CC, Ng SA, Goh N, Tan C, Deurenberg-Yap M. Validation of various osteoporosis risk indices in elderly Chinese females in Singapore. *Osteoporos Int*. 2006;17(8):1182-8.
- 3 Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis International* 2008;19(4):385-397.
- 4 Tosteson AN, Melton 3rd LJ, Dawson-Hughes B et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19:437-47.
- 5 Dawson-Hughes B, Tosteson ANA, Melton 3rd LJ et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int* 2008;19:449-58.
- 6 National Osteoporosis Guideline Group Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX e assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19: 1395-408.
- 7 Delezé M, Jara LJ. Osteoporosis inducida por corticosteroides patogenia, prevención y tratamiento. *Rev. Perú Reum*. 1996;2(2):69-6.
- 8 Kanis JA et al. and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):399-428.



GEIOS GRUPO DE ESTUDIO E INVESTIGACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

El contenido científico de esta publicación es responsabilidad exclusiva de los autores. Antes de utilizar los medicamentos reflejados en la presente obra, consulte la ficha técnica aprobada.

CON EL PATROCINIO DE



Investigamos para crecer en salud