

## Documentos de los Grupos de Trabajo

### OSTEOPOROSIS: REPORT OF THE WORKING GROUP FOR BONE AND MINERAL METABOLISM OF THE SPANISH SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND NUTRITION

Osteoporosis is a global problem that will become increasingly important with progressive population aging. Primary osteoporosis is characterized by reduced bone strength and increased susceptibility to fragility fractures. Secondary osteoporosis encompasses the pathological disorders, medications, and habits that reduce bone mass and increase the risk of osteoporotic fracture independently of aging and estrogen deficiency. This report of the Working Group for Bone and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition analyzes the best available scientific evidence on diagnostic evaluation and therapeutic interventions in patients with primary and secondary osteoporosis.

*Key words:* Primary osteoporosis. Secondary osteoporosis. Osteoporotic fracture.

## Osteoporosis: informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN

MANUEL MUÑOZ-TORRES<sup>a</sup> Y ESTEBAN JÓDAR GIMENO<sup>b</sup>  
EN NOMBRE DEL GRUPO DE TRABAJO DE METABOLISMO MINERAL ÓSEO DE LA SEEN

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio de Granada. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. España.*

La osteoporosis es un problema global cuya importancia va en aumento por el envejecimiento progresivo de la población. La osteoporosis primaria o involutiva es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea que condiciona un aumento de la susceptibilidad a fracturas por fragilidad. La osteoporosis secundaria incluye aquellas condiciones patológicas, medicaciones y hábitos que reducen la masa ósea y aumentan el riesgo de fractura osteoporótica de forma independiente de la edad y el déficit estrogénico. El presente informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Óseo y Mineral de la SEEN analiza la mejor evidencia científica disponible en relación con la evaluación diagnóstica e intervenciones terapéuticas en pacientes con osteoporosis primaria y secundaria.

*Palabras clave:* Osteoporosis primaria. Osteoporosis secundaria. Fractura osteoporótica.

### OSTEOPOROSIS PRIMARIA

#### Definición

La osteoporosis primaria o involutiva es una enfermedad que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea que condiciona un aumento de la susceptibilidad a fracturas por fragilidad. La alteración de la resistencia ósea es consecuencia de la reducción de masa ósea y de una calidad ósea anormal, lo que incluye alteraciones de la microarquitectura, remodelado, acumulación de microlesiones y mineralización<sup>1</sup>. La osteoporosis es frecuentemente asintomática durante muchos años hasta que su complicación final, la fractura, aparece. La consecuencia de las fracturas es la presentación de dolor, discapacidad, deformidad y, en determinadas circunstancias, un exceso de mortalidad.

Correspondencia: Dr. M. Muñoz-Torres  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.  
Avda. Dr. Olóriz, 16. 18012 Granada. España.  
Correo electrónico: mmt@ssash.com

Manuscrito recibido el 28-5-2006 y aceptado para su publicación el 12-7-2006.

## Epidemiología

La osteoporosis es un problema global cuya importancia va en aumento por el envejecimiento progresivo de la población. En España, su prevalencia determinada por medidas densitométricas alcanza al 35% de mujeres mayores de 50 años, porcentaje que se eleva al 52% en las mayores de 70 años. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a un deterioro de la calidad de vida y a riesgo aumentado de otras fracturas<sup>2</sup>. La incidencia anual de fractura de fémur en mujeres de edad superior a 50 años es de 3 por 1.000. La incidencia de fractura de antebrazo distal es de casi el doble. En la actualidad, el riesgo de padecer una fractura de fémur en lo que le resta de vida es, para una mujer española de 50 años, de entre el 12 y el 16%<sup>3</sup>.

La masa ósea se considera un determinante principal de la resistencia ósea (cambios de 1,5-3 veces por cada disminución de 1,0 DE en el *T-score*). No obstante, se han descrito un conjunto de factores que incrementan el riesgo de fractura y son independientes de la densidad mineral ósea. Entre éstos se incluyen la edad (de 2 a 3 veces por década a partir de los 50 años), la historia familiar de fractura (incremento de 1,2-2 veces), el peso corporal bajo, el hábito de fumar activo y el consumo de glucocorticoides. Pero, sin duda, el predictor más importante es el antecedente personal de fractura por fragilidad que multiplica por un factor de hasta 8 el riesgo de una nueva fractura<sup>4</sup>.

## Etiología

La pérdida ósea neta que ocurre con el envejecimiento es un fenómeno universal, pero la tasa de pérdida se modifica por factores genéticos, endocrinos y ambientales. El proceso de remodelado óseo permite explicar la pérdida ósea que se produce en la menopausia y el envejecimiento, los 2 factores determinantes de lo que conocemos como osteoporosis involutiva. Factores nutricionales, particularmente la ingesta de calcio y el estatus de vitamina D, y el grado de actividad física pueden aumentar o limitar estas pérdidas. La menopausia se caracteriza por un aumento de la frecuencia de activación de las unidades de remodelado y un desequilibrio de los procesos de formación-reabsorción, consecuencia de la deficiencia de estrógenos característica de esta etapa de la vida<sup>5</sup>. Los estrógenos modulan la actividad y el ciclo celular de las células óseas y su disminución condiciona un exceso de reabsorción ósea osteoclástica. Un complejo de citocinas del microambiente óseo conocido como sistema osteoprotegerina-ligando de RANK parece actuar como efector final de los cambios hormonales<sup>6</sup>. En las últimas décadas de la vida se asocian otros factores, como una disfunción en la conservación renal de calcio y el deterioro del estatus de vitamina D, que favorecen la aparición de un hiperparatiroidismo secundario<sup>7</sup>.

## Evaluación diagnóstica

### *Medición de la densidad mineral ósea*

La medición de la densidad mineral ósea (DMO), determinada por el cociente entre la masa ósea medida en gramos y la superficie medida en cm<sup>2</sup>, se ha convertido en el elemento esencial para el diagnóstico de osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura. La densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) es el método mejor validado por su capacidad para predecir fracturas por fragilidad; su gran versatilidad, que hace posible realizar mediciones en los lugares de mayor importancia clínica, como las localizaciones lumbares y femorales, y su adecuada precisión con una exposición a radiación mínima, por lo que se considera actualmente la prueba o patrón oro en el diagnóstico de osteoporosis<sup>8</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido unas definiciones operativas basadas en mediciones de masa ósea en cualquier región esquelética para mujeres de raza blanca<sup>9</sup>. Así, se establece como normales valores de DMO superiores a -1 DE con relación a la media de adultos jóvenes (*T-score* > de -1); osteopenia, con valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score* entre -1 y 2,5); osteoporosis, con valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas (fig. 1). Existen otras técnicas de estimación de masa ósea, como la absorciometría simple de rayos X (SXA), la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) y los ultrasonidos cuantitativos (QUS), capaces de predecir riesgo de fractura. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica no se encuentra establecida.

Las indicaciones de la densitometría ósea en la práctica clínica han sido recientemente revisadas por diversas organizaciones que incluyen la International Society for Clinical Densitometry (ISCD), US Preventive Services Task Force (USPSTF), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y National Osteoporosis Foundation (NOF), entre otras<sup>10</sup>. Existe acuerdo general en recomendar la densitometría en todas mujeres a partir de los 65 años y en posmenopáusicas más jóvenes cuando presenten factores de riesgo de fractura osteoporótica. Estos factores incluyen la historia previa de fractura, el antecedente familiar de fractura, el peso corporal bajo, el hábito de fumar activo y la presencia de enfermedades subyacentes o tratamientos farmacológicos concomitantes que aumenten el riesgo de osteoporosis. Las indicaciones para mujeres premenopáusicas y varones no se encuentran adecuadamente establecidas ya que la evidencia basada en revisiones sistemáticas y en análisis de coste-efectividad es sustancialmente menor.

### *Evaluación radiológica*

La pérdida de altura superior a 2 cm, la cifosis significativa o la presencia de dolor de espalda señalan la

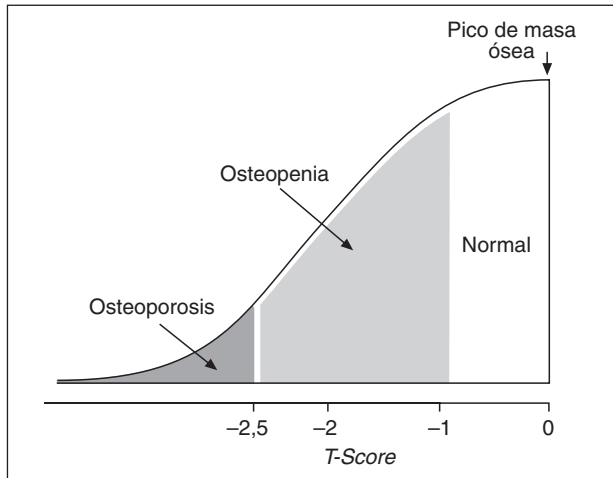


Fig. 1. Clasificación operativa de osteoporosis basada en criterios densitométricos<sup>9</sup>.

necesidad de efectuar una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar para descartar fracturas vertebrales. Las fracturas moderadas o graves son reconocidas con facilidad pero las deformidades leves son más complicadas de identificar. Existen varias escalas de morfometría vertebral pero la más generalizada es la propuesta por Genant y Jergas<sup>11</sup>. En esta escala se evalúan las vértebras dorsales y lumbares desde D4 a L4 y se califican como normales (grado 0); deformidad ligera (grado 1: aproximadamente 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: aproximadamente un 25-40% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y un 20-40% de reducción en el área vertebral), y deformidad grave (grado 3: aproximadamente un 40% o más de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y el área vertebral) (fig. 2). La introducción reciente de técnicas automatizadas de morfometría vertebral puede suponer un importante desarrollo en el futuro.

#### Determinaciones analíticas

En la evaluación del paciente osteoporótico debe incluirse una valoración analítica básica. Esta consiste en hematimetría, bioquímica elemental con valores de calcio, fósforo, pruebas de función hepática y renal. Además, considerando la alta prevalencia de disfunción tiroidea e insuficiencia de vitamina D en poblaciones de riesgo de osteoporosis, la determinación de TSH y 25 hidroxivitamina D también debe considerarse<sup>12</sup>. La presencia de manifestaciones sugestivas de osteoporosis secundaria determinará la realización de pruebas específicas.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo informan sobre la tasa global de remodelado en momento puntual. Se clasifican en marcadores de for-

Fig. 2. Escala semicuantitativa para fracturas vertebrales. Adaptada de Genant y Jergas<sup>11</sup>.

mación ósea (isoenzima ósea de fosfatasa alcalina, propéptido del colágeno tipo I y osteocalcina) y reabsorción ósea (telopéptidos N y C del colágeno tipo I, fosfatasa ácida resistente a tartrato y catepsina K)<sup>13</sup>. La utilidad en la práctica clínica de estas determinaciones no se encuentra establecida, en parte por su alta variabilidad biológica y analítica. No obstante, estudios consistentes indican que concentraciones elevadas de marcadores de reabsorción ósea tienen capacidad predictora de riesgo de fractura, independiente de la DMO, especialmente en personas de edad avanzada<sup>14</sup>. Otra utilidad potencial sugerida es el seguimiento de los tratamientos antiosteoporóticos.

#### Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis incluye el manejo de las fracturas, las medidas generales de prevención y el tratamiento específico de la enfermedad subyacente. Recientemente Riggs y Parfitt<sup>15</sup> han propuesto una nueva nomenclatura para los fármacos usados en el tratamiento de la osteoporosis. En esta clasificación se distingue entre fármacos anticatabólicos (anteriormente antirreabsortivos), que disminuyen la frecuencia de activación de unidades de remodelado, y fármacos anabólicos, que favorecen un balance óseo positivo<sup>15</sup>. De ambas formas es posible conseguir un aumento de la resistencia ósea.

#### Medidas generales

La primera intervención debe dirigirse a la reducción de factores de riesgo modificables que contribuyen a la pérdida ósea y el riesgo de caídas. Los fármacos relacionados con riesgo de osteoporosis (glucocorticoides, anticonvulsivantes, hormona tiroidea, etc.) y caídas (hipotensores, sedantes, etc.) de-

ben ser revisados comprobando su indicación y dosis. Asimismo, debe informarse a los pacientes sobre el riesgo para la integridad ósea del tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. En el aspecto nutricional los 2 factores más relevantes son la ingesta apropiada de calcio y vitamina D. En mujeres posmenopáusicas y ancianos la ingesta cálcica recomendada se sitúa en los 1.200 mg/día<sup>16</sup>. Estos requerimientos deben conseguirse mediante un aporte dietético equilibrado y suplementos farmacológicos cuando se considere oportuno. El papel de un estatus apropiado de vitamina D se considera en la actualidad un factor de primer orden el manejo del paciente osteoporótico. La prevalencia significativa de estados de insuficiencia de vitamina D en población de riesgo justifica esta consideración<sup>17</sup>. La intervención con suplementos de vitamina D de 800 U/día más calcio en población anciana deficiente parece disminuir el riesgo de fracturas periféricas en un 40%<sup>18</sup>. En este contexto, la ingestión recomendada en población mayor de 65 años es de 600-800 U/día. Finalmente, es importante destacar el impacto favorable de un nivel óptimo de actividad física para aumentar la masa ósea y disminuir el riesgo de caídas. El ejercicio más beneficioso para la salud ósea es el aeróbico con desplazamiento.

#### Medidas farmacológicas

Los fármacos antiosteoporóticos deben indicarse a pacientes con un riesgo significativo de fractura para reducirlo. El mayor riesgo lo presentan aquellos pacientes con antecedentes previos de fracturas por fragilidad, aunque éstas no hayan tenido una expresión clínica evidente (fracturas vertebrales detectadas por morfometría). Por otra parte, un gran número de ensayos clínicos ha mostrado el efecto beneficioso de intervenciones farmacológicas en pacientes seleccionados por criterios densitométricos de osteoporosis (*T-score* < -2,5 DE). Si la intervención farmacológica es coste-efectiva en poblaciones de menor riesgo (pacientes con osteopenia) no se encuentra todavía adecuadamente establecido.

*Terapia estrogénica.* La mejor evidencia disponible proviene del estudio WHI (Women's Health Initiative). En este ensayo clínico realizado con más de 16.000 mujeres posmenopáusicas, el tratamiento con estrógenos equinos conjugados más medroxiprogesterona disminuía el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales sintomáticas en un 34%<sup>19</sup>. Sin embargo, el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, ictus, enfermedad tromboembólica y cáncer de mama desaconseja su utilización en la prevención de fracturas osteoporóticas.

*Raloxifeno.* Se trata de un modulador selectivo de los receptores de estrógenos con efectos agonistas sobre

la masa ósea. El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), en el que se incluyó a 7.700 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, mostró que en las pacientes tratadas con raloxifeno el riesgo de fracturas vertebrales disminuyó un 30-50% a los 3 o 4 años de tratamiento<sup>20</sup>. Además, el riesgo de cáncer de mama invasivo también disminuyó en un 65%<sup>21</sup>.

*Bifosfonatos.* Estos fármacos son anticatabólicos potentes con indicación aprobada en osteoporosis, enfermedad de Paget e hipercalcemia tumoral. Un conjunto de ensayos clínicos con alendronato ha mostrado que este fármaco es capaz de disminuir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en el 50% de los casos y del conjunto de las no vertebrales, en el 47%<sup>22</sup>. La formulación mensual generalizada (70 mg) ha mostrado ser equivalente a la dosis diaria y parece disminuir los efectos adversos digestivos. El risedronato es otro potente anticatabólico que en diferentes ensayos ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas vertebrales en el 40-50%, del conjunto de las no vertebrales en el 33-40% y en el estudio HIP (Hip Intervention Program) de fractura de cadera en el 40%<sup>23</sup>. Dos nuevos bifosfonatos, ibandronato (formulación oral mensual) y zoledronato (formulación intravenosa anual), estarán próximamente disponibles.

*Calcitonina.* Se trata de un fármaco anticatabólico débil utilizado durante muchos años en el tratamiento de la osteoporosis y con mínimos efectos adversos. El estudio PROOF, realizado en 1.255 pacientes con osteoporosis posmenopáusicas, mostró una reducción de fracturas vertebrales del 36%<sup>24</sup>. No obstante, ciertas limitaciones metodológicas han cuestionado sus resultados.

*Teriparatida.* Es el prototipo de fármaco anabólico que actúa estimulando la actividad osteoblástica. La mejor evidencia disponible proviene del FPT (Fracture Prevention Trial), realizado con más 1.300 mujeres con osteoporosis posmenopáusica establecida. En este estudio se comprobó una disminución de fracturas vertebrales del 65% y del conjunto de no vertebrales del 53%, cuando el fármaco se administró en una pauta subcutánea diaria durante una mediana de 18 meses<sup>25</sup>.

*Ranelato de estroncio.* Este compuesto posee efectos anabólicos mediados por la regulación de la diferenciación de las células óseas, lo que estimula la proliferación osteoblástica e inhibe, a su vez, la formación de osteoclastos. Los ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una reducción de fracturas vertebrales del 40% a 3 años y, en un subgrupo de pacientes de alto riesgo, de fractura de cadera en el 36%<sup>26</sup>.

## OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS

### Definición

Condiciones patológicas, medicaciones y hábitos que reducen la masa ósea y aumentan el riesgo de fractura osteoporótica de forma independiente de la edad y el déficit estrogénico.

### Prevalencia

Un 20% de las mujeres que aparentemente presentan una osteoporosis posmenopáusica tienen una causa identificable de osteoporosis secundaria. Hasta el 64% de los varones y mujeres premenopáusicas osteoporóticas tienen etiologías secundarias<sup>27</sup>.

### Etiología

Las causas más comunes de osteoporosis secundarias se resumen en la tabla 1. Por motivos evidentes, nos detendremos básicamente en las asociadas a endocrinopatías.

El hipogonadismo primario y secundario puede asociarse a osteoporosis, ya sea por interferencia con la adquisición del pico de masa ósea o por inducir una pérdida acelerada de masa ósea. Incluso la hipostrogenemia en mujeres sin amenorrea, las alteraciones en la ovulación y en la fase lútea o la amenorrea hipotalámica de estrés o en atletas se asocian a masa ósea reducida. En varones osteoporóticos, el hipogonadismo está implicado en el 15-30% de los casos. Contribuye a la patogenia en otras causas secundarias como hipercortisolismos, ejercicio excesivo, anorexia nerviosa, hemocromatosis, hiperprolactinemias. Se produce una reducción de aposición ósea en ambos sexos y un aumento de la tasa de remodelado con balance negativo en mujeres en los que se han implicado la reducción de TGF- $\beta$  y el aumento de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e IL-6, y prostaglandinas, que actúan a través de un desbalance del sistema OPG-RANKL. En ambos sexos puede contribuir al desarrollo de osteoporosis un déficit de absorción de calcio y un cierto hiperparatiroidismo secundario que son parcialmente dependientes de las hormonas sexuales<sup>28</sup>.

En los hipercortisolismos endógenos y exógenos se describe una reducción del espesor de pared en osteonas, principalmente en el hueso trabecular axial, por reducción de formación y aumento de reabsorción, aunque predomina la inhibición de la formación manifestada por concentraciones bajas de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Se asocia a una reducción de absorción de calcio y fosfato, hipercalcemia con hiperparatiroidismo secundario. Estos efectos se producen por inhibición directa de osteoblastos y activación indirecta de osteoclastos, hipogonadismo, inhibición de secreción de GH, IGF-1 y TGF- $\beta$  y reducción de la masa muscular. En los hipercortisolismos endógenos y exógenos se describen fracturas hasta en el 50% de los sujetos. Se acepta que las pautas alternas no protegen el hueso y se discute si realmente son seguras las dosis

**TABLA 1. Causas de osteoporosis secundarias**

Endocrinopatías: hipogonadismo primario y secundario, hipercortisolismos endógenos y exógenos, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, diabetes insípida central, déficit de GH en el adulto
Postrasplante
Enfermedades hematológicas: mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, enfermedades linfó y mieloproliferativas, talasemia, anemia perniciosa, hemofilia
Enfermedades gastrointestinales: cirrosis hepática/cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, posgastrectomía
Enfermedades metabólicas: homocistinuria, hemocromatosis
Conectivopatías: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteogénesis imperfecta
Fármacos: glucocorticoides, heparina/dicumarínicos, ciclosporina A y otros inmunosupresores, tratamiento supresivo con hormona tiroidea, antimicrobianos, quimioterápicos, análogos de GnRH, litio, vitamina A y retinoides, diuréticos de asa
Alteraciones nutricionales: anorexia nerviosa, déficit de calcio, magnesio y vitamina D, dietas hiperproteicas, alimentación parenteral, otros: cafeína, sal y alcohol
Factores ambientales: ejercicio excesivo, tabaco, inmovilización/sedentarismo, trabajadores del aluminio
Miscelánea: amiloidosis, esclerosis múltiple, acidosis metabólica crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis quística, enfisema, insuficiencia renal terminal, hipercalcemia idiopática, escoliosis idiopática, sarcoidosis, ciertas enfermedades genéticas (Ehlers-Danlos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, homocistinuria, hipofosfatasa, síndrome de Marfan, porfiria, síndrome de Riley-Day)

GH: hormona del crecimiento humana; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

menores de 5 mg/día de prednisona o equivalente. El riesgo incrementado de fractura aparece pronto tras el inicio del tratamiento esteroideo y se reduce rápidamente tras suspenderlo. La pérdida de masa ósea es máxima durante los primeros meses de tratamiento. La curación del hipercortisolismo endógeno produce una lenta mejoría de la osteopenia que puede durar 10 años durante los que persiste un riesgo de fractura elevado<sup>29,30</sup>.

La enfermedad ósea clásica del hiperparatiroidismo es poco frecuente hoy día e incluye desmineralización difusa, reabsorción ósea subperióstica y tumores pardos con aumento de prevalencia de fracturas. Mucho más común es la hipercalcemia asintomática con PTH elevada, asociada a también a un mayor riesgo de litiasis renal y de fractura. Recientemente se ha descrito una variante (hiperparatiroidismo primario normocalcémico) con calcemia normal y PTH elevada en ausencia de causas de elevación secundaria de PTH. Densitométricamente, se caracteriza por osteopenia cortical, especialmente en el tercio distal del radio y una masa ósea lumbar relativamente bien preservada. En el tejido óseo de sujetos con hiperparatiroidismo se detecta un aumento de la frecuencia de activación y reducción del espesor cortical de las unidades óseas de remodelado que deriva de los efectos de PTH sobre las células óseas y de las modificaciones en el microambiente hormonal óseo. Es de resaltar las diferencias que ejerce la elevación de PTH crónica (pérdida de hueso por aumento de reabsorción) frente a la intermitente que presenta un marcado efecto anabóli-

co óseo con aplicación en el tratamiento de la osteoporosis<sup>31,32</sup>.

En el hipertiroidismo se produce un aumento de la frecuencia de activación con acortamiento de las fases reabsortiva y formativa, y pérdida neta de hueso por efecto directo sobre las células óseas. También se asocia a un balance cálcico muy negativo. El antecedente de hipertiroidismo es un factor de riesgo independiente de fractura osteoporótica. Los datos sobre el hipertiroidismo subclínico endógeno y exógeno son menos claros, aunque debe considerarse a las mujeres menopáusicas como población de riesgo<sup>33</sup>.

La enfermedad ósea metabólica por hiperprolactinemia está mediada principalmente por el hipogonadismo que origina, aunque se han descrito receptores de prolactina en osteoblastos. La duración de la enfermedad correlaciona con la gravedad de la pérdida de masa ósea y ésta sólo se revierte parcialmente con el control o curación de la hiperprolactinemia. Los cambios en la concentración de marcadores de remodelado pueden predecir la respuesta tras el tratamiento médico estándar. En modelos con ratón *knockout*, la ausencia de prolactina en los embriones altera el desarrollo de la calota, mientras que en animales adultos se detecta una reducción de la formación ósea y de la masa ósea, por lo que se ha sugerido un efecto positivo de la prolactina sobre los osteoblastos<sup>27</sup>.

A diferencia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos que presentan una masa ósea elevada, los diabéticos tipo 1, especialmente los que presentan complicaciones crónicas microvasculares, muestran una reducción de la formación ósea y de la masa ósea con recambio bajo (incluso cuando desarrollan insuficiencia renal) de significación clínica incierta. No se describe relación con el control metabólico. Se ha mostrado reducción de la matriz no mineralizada y se ha implicado la glucosilación de proteínas de la matriz ósea. Más llamativa resulta la prevalencia elevada de fracturas osteoporóticas en diabéticos tipo 2 a pesar de la mayor masa ósea que suelen presentar, lo que se ha puesto en relación con una alteración en la calidad ósea o en una mayor tendencia a las caídas<sup>34</sup>.

Se ha descrito la presencia de osteoporosis en más de la mitad de los sujetos con diabetes insípida central, caracterizada por una reducción de los marcadores de formación con mantenimiento o aumento de los de reabsorción<sup>35</sup>.

En los niños con déficit de GH existe una reducción de la masa ósea en comparación con niños sanos. Los adultos con déficit de GH tienen un riesgo de fractura ósea aumentado (hasta del triple) junto a una densidad mineral ósea lumbar reducida. En el estudio histomorfométrico se describen volúmenes óseos altos, reducciones de las superficies mineralizadas y de formación ósea y aumento de las superficies de erosión ósea, lo que sugiere una alteración del acoplamiento entre formación y reabsorción ósea<sup>36</sup>.

El exceso de secreción de GH produce un aumento del remodelado óseo aunque la masa ósea depende

de otras variables como la existencia de hipogonadismo<sup>27</sup>.

El déficit de vitamina D grave produce osteomalacia, caracterizada clínicamente por al menos 2 de los siguientes hallazgos: hipofosfatemia, hipocalcemia, concentraciones de vitamina D bajas o radiología típica. La biopsia ósea muestra una reducción de la distancia entre las bandas de marcado con tetraciclinas (aposición ósea), junto a un aumento de la matriz no mineralizada ( $> 15 \mu\text{m}$ ) y con un volumen osteoide  $> 10\%$ . No obstante, es más frecuente el déficit subclínico que ha sido implicado en la fisiopatología de la osteoporosis. Estos déficits parciales se han ido mostrando cada vez más frecuentes en diferentes poblaciones, no sólo entre ancianos y sujetos ingresados por procesos crónicos, sino en población general adulta, en los que consistentemente se asocia a hiperparatiroidismo secundario. Su papel es fundamental para asegurar condiciones adecuadas para la mineralización de la matriz ósea neoformada. Actualmente se reevalúa los efectos directos de la vitamina D sobre las células óseas (los receptores en los osteoblastos eran ya conocidos), a la vez que se reconocen otras acciones importantes para el riesgo de fracturas osteoporóticas como los efectos sobre la función muscular o el riesgo de caídas<sup>37-39</sup>.

## Diagnóstico

### General

El diagnóstico se establece, como en el caso de las osteoporosis primarias, por los criterios densitométricos de osteoporosis (extensión de criterios de la OMS para osteoporosis posmenopáusicas: *T-score* (número de DE en relación con personas sanas de igual sexo y 30 años de edad)  $< -2,5$ ; criterios de Nordin: *Z-score* (número de DE en relación con personas sanas de igual sexo y edad)  $< -2$ , o por la presencia de fracturas osteoporóticas (vertebrales, cadera o apendiculares) producidas, por definición, en ausencia de traumas graves (caídas desde una distancia igual o menor de la propia altura).

Se recomiendan, además de una historia clínica detallada y exploración física (recoger cambio de talla), las determinaciones analíticas recogidas en las tablas 2 y 3 que pueden poner en la pista de la existencia de una osteoporosis secundaria y de su causa<sup>40</sup>.

## Tratamiento

### General

Como en el resto de las osteoporosis (véase tratamiento general de la osteoporosis primaria).

### Específico

#### Hipogonadismo primario y secundario

Existen suficientes evidencias como para recomendar la terapia hormonal sustitutiva en mujeres y varones con hipogonadismo. Debe ser tan temprana como

**TABLA 2. Determinaciones analíticas recomendadas para el cribado de osteoporosis secundarias**

Valoración inicial	Anomalía detectada y sospecha diagnóstica
Hemograma completo con velocidad de sedimentación globular	Anemia y ↑ velocidad de sedimentación globular → mieloma
Bioquímica básica	
Creatinina	↑ creatinina → enfermedad renal
Calcio	↑ calcio → hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral ↓ calcio → malabsorción, déficit de vitamina D
Fósforo	↓ fósforo → osteomalacia
Fosfatasa alcalina	↑ fosfatasa alcalina → enfermedad hepática, déficit de vitamina D, enfermedad de Paget
Transaminasas	↑ transaminasas → enfermedad hepática
Albúmina	↓ albúmina → malnutrición, enfermedad renal o hepática
TSH (ultrasensible)	↓ TSH → hipertiroidismo
Radiografía lateral de columna torácica y lumbar (posteroanterior si escoliosis grave)	Lesiones líticas o blásticas por metástasis Manifestaciones de osteomalacia Manifestaciones de hiperparatiroidismo

**TABLA 3. Analítica opcional dirigida en la evaluación de osteoporosis secundarias**

Analítica opcional-dirigida	Anomalía detectada y sospecha diagnóstica
25 o 1,25 hidroxivitamina D	↓ 25 hidroxivitamina D → déficit de vitamina D ↓ 1,25 dihidroxivitamina D → enfermedad renal, raquitismo vitamina D sensible
PTH intacta	↑ PTHi → hiperparatiroidismo primario
Estradiol/testosterona/FSL-LH	↓ E2/T → hipogonadismo
CLU/supresión 1 mg de DXM	↑ CLU / no supresión → síndrome de Cushing
Calcio iónico, sideremia, ferritina	↑ Ferritina → hemocromatosis
Marcadores de remodelado	Utilidad en el seguimiento si reducción > 50-60% del valor inicial
Inmunolectroforesis proteínas	Bandas monoclonales → mieloma
Aclaramiento de creatinina	↓ CrCl → insuficiencia renal
Anticuerpos anti gliadina	Si (+) → enfermedad celíaca
Biopsia ósea	En casos de incertidumbre diagnóstica

E2: estradiol, T: testosterona, CLU: cortisol libre urinario; CrCl: aclaramiento de creatinina.

sea posible y a la menor dosis efectiva. El tratamiento combinado con progestágenos no aporta beneficio adicional. En el caso de mujeres debe mantenerse hasta la edad habitual de menopausia<sup>41-43</sup>.

#### Hipercortisolismos endógenos y exógenos

Además del tratamiento etiológico, el tratamiento con calcio (1.500 mg/día) y vitamina D (400-800 U/día) ha mostrado eficacia para prevenir y mejorar la osteopenia trabecular y cortical, aunque los estudios son inconsistentes. Los datos sobre fracturas son menos contundentes porque no son, como para el resto de los tratamientos disponibles, objetivos principales de los ensayos. No hay evidencias que sugieran un mayor efecto del calcitriol o del  $\alpha$ -calcidiol sobre el del colecalciferol aunque no se han comparado directamente. La prevención primaria parece más eficaz que la secundaria. Los tratamientos antirreabsortivos están indicados en mayores de 65 años, en casos de fractura osteoporótica previa, si el *T-score* es  $\leq -1,5$ . Los bisfosfonatos (especialmente alendronato, etidronato y risedronato) parecen ser efectivos en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis lumbar inducida por corticoides. El efecto sobre el fémur proximal, aun siendo estadísticamente significativo, es de menor magnitud. Los datos sobre fracturas son más escasos, aunque en análisis post hoc se ha observado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales con etidronato, alendronato y risedronato.

Debe tratarse el hipogonadismo si está presente (se recomiendan anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas con alteraciones menstruales). Los datos de la eficacia de la testosterona o la nandrolona en varones son limitados, aunque la testosterona ha mostrado eficacia sobre la pérdida de DMO lumbar. La calcitonina ha mostrado capacidad para reducir la osteopenia lumbar. La parathormona ha demostrado eficacia reduciendo la pérdida de DMO lumbar y femoral<sup>44</sup>.

#### Hiperparatiroidismo

El tratamiento quirúrgico produce ganancias de masa ósea lumbar y femoral del 10% y radial del 5% en los primeros 4 años tras el tratamiento. Esta ganancia llega a ser del 15% en el primer año y de más del 20% a 4 años en pacientes con osteopenia en el momento del tratamiento quirúrgico, independientemente del estatus menopáusico, por lo que la existencia de masa ósea baja debe considerarse indicación de tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario asintomático, de igual forma que la edad menor de 50 años, la incapacidad para seguir revisiones periódicas, la calciuria superior a 400 mg/día, la calcemia de más de 1 mg/dl sobre el límite superior de la normalidad, el deterioro superior al 30% de la función renal, la presencia de síntomas o de complicaciones de la enfermedad<sup>45</sup>. En cuanto al tratamiento médico se recomienda una ingestión moderada de calcio (1.000 mg/día), salvo en caso

de hipervitaminosis D. La terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas produce modestas reducciones de calcemia y un aumento de la masa ósea axial. Aunque los bifosfonatos inducen reducciones de calcemia y aumentos de la masa ósea sin aumentar la calcemia o la concentración de PTH, no se conocen sus efectos a largo plazo sobre la tasa de fracturas. Los calcimiméticos se consideran aun un tratamiento experimental, al menos uno de ellos (cinacalcet) es efectivo reduciendo la PTH y la calcemia. El coste de la monitorización de los pacientes no intervenidos supera el de la propia intervención<sup>45</sup>.

#### Tirotoxicosis endógenas y exógenas

Entre las medidas terapéuticas debe asegurarse una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, emplear la menor dosis supresora posible y tratarse el hipogonadismo si está presente. La calcitonina no muestra efecto adicional sobre la restauración del eutiroidismo. Aunque los bifosfonatos pueden ser útiles no existen datos suficientes como para recomendar su uso generalizado. El tratamiento del hipotiroidismo clínico o subclínico con las dosis sustitutivas adecuadas no debe tener efecto adverso sobre el hueso<sup>33,46</sup>.

#### Hiperprolactinemia y diabetes mellitus

No hay suficientes datos para hacer recomendaciones terapéuticas específicas, salvo las medidas generales y el control del hipogonadismo, si es que se encuentra presente<sup>47</sup>. En la diabetes insípida central hay datos preliminares de eficacia a corto plazo del tratamiento con alendronato<sup>48</sup>.

El tratamiento con GH a largo plazo revierte parcialmente la pérdida de masa ósea observada en adultos con déficit de GH. La GH es fundamental para el aumento de la masa ósea y para alcanzar el pico de masa ósea que determina en gran medida el riesgo futuro de osteoporosis. El logro de un pico normal de masa ósea debe ser un objetivo más del tratamiento con GH y debe considerarse el mantenimiento del tratamiento hasta el desarrollo esquelético completo. Como en los niños, los adultos muestran un patrón bifásico. Los marcadores de remodelado duplican sus concentraciones durante los primeros 6 meses de tratamiento aunque, a largo plazo, tienden a normalizarse. Las elevaciones de marcadores de remodelado también son más intensas en varones que en mujeres. Los cambios de DMO, como los de composición corporal, se consideran un parámetro más en la monitorización de estos tratamientos<sup>49,50</sup>.

Tras el tratamiento radioterápico de la acromegalia se ha descrito una reducción de la masa ósea, especialmente trabecular, por lo que se ha sugerido la necesidad de asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D, así como de tratar el hipogonadismo en caso de que se presente<sup>51</sup>.

El tratamiento del déficit de vitamina D consiste en el de la causa subyacente además de la corrección de

hipofosfatemia, hipocalcemia y del déficit de vitamina D que origina una gran mejoría de fuerza muscular y resistencia ósea en pocas semanas. El tratamiento puede realizarse con 25 (OH) vitamina D en gotas y viales de 16.000 y 180.000 U (1 gota = 4 µg = 240 U), que aportan 1.500-5.000 U de vitamina D al día (25 [OH]) por vía oral o 10.000-50.000 U/mes por vía intramuscular. Si se emplea calcitriol, disponible en dosis de 0,25 y 0,5 µg, se puede administrar hasta 1-3 µg/día; posteriormente debe asegurarse una ingestión mantenida de al menos 400-800 U/día (la habitual en la mayoría de los suplementos de calcio y vitamina D)<sup>52</sup>.

#### Seguimiento

Se puede recomendar un control densitométrico en un plazo de entre 1 a 3 años (según el cambio esperado de masa ósea). La reducción a los 3 o 6 meses de las concentraciones de marcadores de remodelado (> 50-60% del valor basal) es un indicador potencialmente útil de respuesta, aunque su uso debe individualizarse según la etiología y la intervención empleada<sup>40-46,50</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Muñoz-Torres M, Alonso G, Mezquita P. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Endocrinol y Nutr*. 2003;50:1-7.
3. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2003;203:496-506.
4. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320-3.
5. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1628-33.
6. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Pacifici R, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down regulating RANKL induced JNK activation. *J Biol Chem*. 2001;276:8836-40.
7. Heaney RP. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5107-8.
8. De la Higuera López-Frías M, Fernández García D, Muñoz-Torres M. Densitometría ósea: usos clínicos y evidencia científica. *Rev Clin Esp*. 2004;204:480-2.
9. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva, 1994.
10. Muñoz-Torres M, De la Higuera López-Frías M, Fernández García D, Alonso G, Reyes García R. Densitometría ósea: indicaciones e interpretación. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:224-7.
11. Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int*. 2003;14 Suppl 3:S43-55.
12. Mezquita Raya P, Muñoz Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodríguez F, Torres Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1-8.
13. Muñoz Torres M, Mezquita P, López F. Utilidad de los marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr*. 2000;47:267-76.



14. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1531-8.
15. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res.* 2005;20:177-84.
16. Heany RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 2000;19 Suppl:83S-99S.
17. Muñoz-Torres M, Sosa Henríquez M. Situación actual de los niveles de vitamina D en la población española. *REEMO.* 2005;14:19-22.
18. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
20. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-17.
21. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment.* 2001;65:124-34.
22. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23:508-16.
23. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:517-23.
24. Chestnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med.* 2000;109:267-76.
25. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-41.
26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
27. Stein M, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 115-34.
28. Seeman E. Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2: 90-6.
29. Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34: 341-56.
30. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, Giustina A. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary.* 2005. [Epub]
31. Bilezikian JP, Silverberg S. Primary Hyperparathyroidism. En: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Disease.* 5th ed. ASBMR 2003. p. 230-5.
32. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperpara thyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257:6-17.
33. Ross DS. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. En: Rose BD, editor. *Waltham: UpToDate;* 2006.
34. Hordon LD. Bone disease in diabetes mellitus. En: Rose BD, editor. *Waltham: UpToDate;* 2006.
35. Pivonello R, Colao A, Di Somma C, Faccioli G, Klain M, Faggiano A, et al. Impairment of bone status in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2275-80.
36. Ueland T. Bone metabolism in relation to alterations in systemic growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:404-17.
37. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:579-86.
38. Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D. En: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Disease.* 5th ed. ASBMR; 2003. p. 349-51.
39. Liberman UA. Disorders in vitamin D action. En: Arnold A, editor. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com Inc; 2005.
40. FORE. Osteoporosis. En: Foundation for Osteoporosis Research and Education, editor. *Guidelines for the physician.* 4th ed. Oakland: Foundation for Osteoporosis Research and Education; 2002.
41. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8:439-56.
42. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, et al. Summary, Evidence Report/Technology Assessment No. 120. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center, under Contract No. 290-02-0024.) AHRQ Publication No. 05-E016-1. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2005.
43. Taylor AE. Treatment of spontaneous premature ovarian failure. En: Rose BD, editor. *Waltham: UpToDate;* 2006.
44. Guideline Development Group for the Royal College of Physicians. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Clinical Guidelines for prevention and treatment.* London: Royal College of Physicians; 2002. Disponible en: [www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk)
45. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005;11:49-54.
46. AACE Thyroid Task Force. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-69.
47. Moreno B, Obiols G, Páramo C, Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:9-17.
48. Pivonello R, Faggiano A, Di Somma C, Klain M, Filippella M, Salvatore M, et al. Effect of a short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 2349-52.
49. Gilsanz A, Picó A, Torres E, Varela C. Guía clínica del manejo de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:22-8.
50. AACE Growth Hormone Task Force. The American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Adults and Children—2003 update. *Endocr Pract.* 2003;9:64-76.
51. Aloia JF, Petrak Z, Ellis K, Cohn SH. Body composition and skeletal metabolism following pituitary irradiation in acromegaly. *Am J Med.* 1976;61:59-63.
52. Menkes CJ. Diagnosis and treatment of osteomalacia. En: Rose BD, editor. *Waltham: UpToDate;* 2006.