



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Médicas
y Quirúrgicas

Tesis Doctoral

FACTORES CLÍNICOS DE RIESGO Y DETERIORO DE LA MICROARQUITECTURA ÓSEA EN OSTEOPOROSIS PREMENOPÁUSICA

Tesis doctoral presentada por Isabel Rodríguez García,
Licenciada en Medicina y Cirugía, por la que opta al Grado
de Doctor en Medicina

Directores de la Tesis Doctoral:

Dr. D. Ricardo Navarro García

Dr. D. Manuel Rodríguez Pérez

Dr. D. José Antonio Ruiz Caballero

Las Palmas de Gran Canaria

2015

A mi familia, por apoyarme incondicionalmente.
A Sofía, por ser la luz que ilumina cada uno de mis pasos.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero reconocimiento a todas aquellas personas que con su ayuda y colaboración han contribuido a la culminación de esta Tesis Doctoral.

Particularmente quiero hacer mención especial:

- A mis Directores de Tesis, los Doctores Ricardo Navarro García y José Antonio Ruiz Caballero, por confiar en este proyecto y apoyarme durante todo el proceso, permitiendo ver realizado un sueño que ya parecía imposible.
- A mi padre y Director de Tesis, el Dr. Manuel Rodríguez Pérez, por ser mi ejemplo a seguir tanto en la vida como en el trabajo. Fue por ti que decidí ser médico y han sido tu ilusión y empuje los que han hecho posible finalizar este proyecto.
- A los Doctores María del Carmen Rodríguez Pérez y José Manuel Izquierdo Ramírez, por su ánimo y apoyo permanentes. Ellos han sido el motor de este trabajo, facilitando cada paso y ayudando a superar cada obstáculo.
- Al Doctor Juan José Castro Sánchez, por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los resultados.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
OBJETIVO	3
MÉTODOS	3
RESULTADOS	4
CONCLUSIONES	4
II. INTRODUCCIÓN	7
1. OSTEOPOROSIS: CONCEPTO	9
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	10
2.1. Osteoporosis densitométrica	10
2.2. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas	13
2.2.1. <i>Fracturas de cadera</i>	15
2.2.2. <i>Fracturas vertebrales</i>	17
2.2.3. <i>Fracturas del extremo distal del radio</i>	18
3. CLASIFICACIÓN	20
3.1. Osteoporosis idiopática juvenil	20
3.2. Osteoporosis postmenopáusica (Tipo I)	20
3.3. Osteoporosis senil (Tipo II)	21
4. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	21
4.1. Remodelado óseo	21
4.2. Regulación del remodelado óseo	24
5. ETIOPATOGENIA	36
6. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURA	37
6.1. Factores de riesgo de osteoporosis	37

6.1.1. Factores no modificables	37
6.1.1.1. Edad	37
6.1.1.2. Sexo femenino	38
6.1.1.3. Factores genéticos	39
6.1.1.4. Factores étnicos	41
6.1.2. Factores modificables	41
6.1.2.1. Actividad física	41
6.1.2.2. Tabaco y abuso de alcohol.....	41
6.1.2.3. Calcio y vitamina D	42
6.1.2.4. Delgadez	42
6.1.2.5. Fármacos.....	42
6.2. Factores de riesgo de fracturas	43
7. ESCALAS DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS	44
7.1. Escalas de riesgo de osteoporosis	44
7.2. Escalas de riesgo de fracturas	46
8. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS.....	49
8.1. Evaluación clínica	49
8.2. Determinaciones analíticas.....	50
8.2.1. Analítica general.....	50
8.2.2. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo	51
8.2.2.1. Marcadores de formación	52
8.2.2.2. Marcadores de resorción.....	53
8.2.2.3. Otros marcadores bioquímicos del remodelado óseo	54
8.2.2.4. Utilidad clínica de los marcadores de remodelado óseo en la osteoporosis	55

8.3. Medición de la masa ósea	61
8.3.1. <i>Densitometría ósea central</i>	61
8.3.1.1. Aplicaciones de la DXA	62
8.3.1.2. Indicaciones de la DXA	62
8.3.1.3. Interpretación de la DXA	63
8.3.2. <i>Densitometría ósea periférica</i>	64
8.3.3. <i>Ultrasonografía cuantitativa (QUS)</i>	65
8.4. Evaluación radiológica	66
8.5. Otras técnicas de imagen	68
8.6. Evaluación de la calidad ósea	68
8.6.1. <i>Histomorfometría ósea</i>	68
8.6.2. <i>TBS (Trabecular Bone Score)</i>	69
8.6.2.1. Concepto	69
8.6.2.2. Correlación entre TBS y parámetros de microarquitectura ósea	70
8.6.2.3. Utilidad clínica de TBS.....	72
9. PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS	74
9.1. Objetivos del tratamiento.....	74
9.2. Medidas no farmacológicas	76
9.3. Tratamiento farmacológico.....	82
9.3.1. <i>Antirresortivos</i>	85
9.3.1.1. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS).....	85
9.3.1.2. Calcitonina	85

9.3.1.3. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).....	86
9.3.1.4. Bisfosfonatos	92
9.3.1.5. Denosumab	100
9.3.2. Anabólicos.....	103
9.3.3. Fármacos de acción doble	110
9.4. Fármacos en desarrollo	111
10. OSTEOPOROSIS PREMENOPÁUSICA	113
10.1. Concepto y epidemiología	113
10.2. Etiopatogenia	114
10.3. Diagnóstico	117
10.4. Tratamiento	119
III. JUSTIFICACIÓN.....	123
IV. HIPÓTESIS	129
V. OBJETIVOS	133
1. OBJETIVOS GENERALES	135
2. OBJETIVOS OPERATIVOS.....	135
VI. PACIENTES Y MÉTODOS	137
1. PACIENTES	139
1.1. Población estudiada.....	139
1.2. Criterios de inclusión	139
1.3. Criterios de exclusión.....	140
2. DISEÑO DEL ESTUDIO	140
3. MEDICIONES Y VARIABLES.....	140
3.1. Protocolo de estudio.....	140

3.2. Determinación de marcadores de remodelado óseo	142
3.2.1. Formación ósea	143
3.2.2. Resorción ósea.....	143
3.2.3. Grupo control	144
3.3. Determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I).....	144
3.4. Estudio radiológico.....	146
3.5. Medición de la masa ósea.....	146
3.6. Evaluación de la microarquitectura ósea	147
3.7. Cálculo del riesgo de fractura.....	147
3.8. Definición operativa de las variables clínicas	148
3.9. Definición operativa de otras variables	150
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	151
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD	152
VII. RESULTADOS.....	153
1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE ESTUDIO	155
2. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA (N= 57).....	161
3. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77).....	169
4. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA SIN FRACTURAS (N=42).....	176
5. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON FRACTURAS (N= 35).....	180

6. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA (N= 57) Y OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77).....	185
7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA SIN FRACTURAS (N= 42) Y CON FRACTURAS (N= 35).....	190
8. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y DE IGF-1 EN EL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77).....	195
9. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON HIPERCALCIURIA (N= 25) Y SIN HIPERCALCIURIA (N= 52).....	199
10. ESTUDIO DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE FRAX EN EL GRUPO TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS Y EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA Y SECUNDARIA.....	201
11. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES.....	206
VIII. DISCUSIÓN.....	211
1. ESTUDIO DE LA MUESTRA GENERAL DE PACIENTES.....	214
1.1. Tamaño muestral y características de la muestra.....	214
1.2. Variables densitométricas.....	220
1.3. Estudio de la microarquitectura ósea.....	223
2. ESTUDIO DEL GRUPO CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA.....	224
3. ESTUDIO DEL GRUPO CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA.....	227

3.1. Características generales de las pacientes con osteoporosis idiopática...	227
3.2. Subgrupo de pacientes con hipercalciuria	230
4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA Y SECUNDARIA	232
5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON Y SIN FRACTURAS.....	235
6. ESTUDIO DE MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y DE IGF-1 EN LAS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA	237
7. ESTUDIO DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE LA HERRAMIENTA FRAX®	240
8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES.....	243
IX. CONCLUSIONES	245
X. ABREVIATURAS	249
XI. BIBLIOGRAFÍA	255
XII. ANEXOS	297
ANEXO 1. GLOSARIO DE TÉRMINOS	299
ANEXO 2. ENCUESTA DIETÉTICA.....	307
ANEXO 3. CONTENIDO DE CALCIO DE DIVERSOS ALIMENTOS.....	309

Índice de Tablas

Tabla 1: Categorías diagnósticas densitométricas de la OMS.....	9
Tabla 2. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres españolas.....	12
Tabla 3: Prevalencia estimada de OP en USA en la población > 50 años.....	13
Tabla 4: Riesgo (%) de sufrir cualquier fractura osteoporótica a partir de los 50 años	14
Tabla 5: Riesgo de las diversas fracturas osteoporóticas (%) a partir de los 50 años	19
Tabla 6: Características de la OP tipo I y II de Riggs	21
Tabla 7: Factores reguladores del remodelado óseo.....	24
Tabla 8. Factores de riesgo de osteoporosis.....	38
Tabla 9. Escalas para la identificación de pacientes con riesgo de osteoporosis.....	45
Tabla 10. Factores de riesgo considerados en la escala FRAX	47
Tabla 11. Historia clínica del paciente con osteoporosis.....	49
Tabla 12. Exámenes de laboratorio en osteoporosis.....	51
Tabla 13. Marcadores de remodelado óseo.....	52
Tabla 14: Indicaciones de DXA según la ISCD	63
Tabla 15: Selección de pacientes a quien tratar.....	75
Tabla 16. Cantidades diarias recomendadas de calcio según grupos de edad	76
Tabla 17. Bisfosfonatos: Indicaciones y posología.....	99
Tabla 18. Fármacos en desarrollo	111
Tabla 19. Causas de osteoporosis en mujeres jóvenes.....	117
Tabla 20. Exámenes de laboratorio en osteoporosis premenopáusica.....	119
Tabla 21. Variables antropométricas y clínicas básicas de la población estudiada.....	156
Tabla 21.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas	157
Tabla 21.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas (N= 134).....	157
Tabla 21.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas.....	158

Tabla 21.4. Clasificación de las pacientes en función del IMC	158
Tabla 21.5. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml).....	158
Tabla 21.6. Clasificación de las pacientes en función de los niveles séricos de vitamina D	159
Tabla 21.7. Variables densitométricas en el grupo total de pacientes.....	159
Tabla 21.8. Valores de TBS en el grupo total de pacientes del estudio	160
Tabla 21.9. Clasificación de las pacientes en función de los valores de TBS.....	160
Tabla 22. Variables antropométricas y clínicas básicas del grupo de pacientes con osteoporosis secundaria	162
Tabla 22.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del grupo de pacientes con osteoporosis secundaria	163
Tabla 22.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria (N= 57)	163
Tabla 22.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria	164
Tabla 22.4. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en los diferentes subgrupos de osteoporosis secundaria.....	165
Tabla 22.5. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función del IMC	166
Tabla 22.6. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria	166
Tabla 22.7. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función de los niveles séricos de vitamina D	166
Tabla 22.8. Variables densitométricas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria.....	167
Tabla 22.9. Valores de TBS en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria.....	168
Tabla 22.10. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función de los valores de TBS.....	168

Tabla 23. Variables antropométricas y clínicas básicas del grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	170
Tabla 23.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	170
Tabla 23.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)	171
Tabla 23.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	172
Tabla 23.4. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función del IMC	173
Tabla 23.5. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	173
Tabla 23.6. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función de los niveles séricos de vitamina D	173
Tabla 23.7. Variables densitométricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	174
Tabla 23.8. Valores de TBS en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	175
Tabla 23.9. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función de los valores de TBS	175
Tabla 24. Variables antropométricas y clínicas básicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas	177
Tabla 24.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas	177
Tabla 24.2. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función del IMC	178
Tabla 24.3. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas	178
Tabla 24.4. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función de los niveles séricos de vitamina D	178

Tabla 24.5. Variables densitométricas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas.....	179
Tabla 24.6. Valores de TBS en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas	179
Tabla 24.7. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función de los valores de TBS.....	179
Tabla 25. Variables antropométricas y clínicas básicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas.....	181
Tabla 25.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas	182
Tabla 25.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35).....	182
Tabla 25.3. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función del IMC.....	182
Tabla 25.4. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas	183
Tabla 25.5. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los niveles séricos de vitamina D.....	183
Tabla 25.6. Variables densitométricas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas	183
Tabla 25.7. Valores de TBS en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas	184
Tabla 25.8. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los valores de TBS	184
Tabla 26. Estudio comparativo de las variables antropométricas y clínicas básicas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática	186
Tabla 26.1. Estudio comparativo de las variables cualitativas clínicas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática	187

Tabla 26.2. Estudio comparativo de la prevalencia de fracturas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática	187
Tabla 26.3. Estudio comparativo de los niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática.....	188
Tabla 26.4. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática en función de su estratificación según niveles de vitamina D	188
Tabla 26.5. Estudio comparativo de las variables densitométricas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática	189
Tabla 26.6. Estudio comparativo de los valores de TBS entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática	189
Tabla 26.7. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática en función de su estratificación según los valores de TBS	189
Tabla 27. Estudio comparativo de las variables antropométricas y clínicas básicas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas.....	192
Tabla 27.1. Estudio comparativo de las variables cualitativas clínicas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas.....	192
Tabla 27.2. Estudio comparativo de los niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas.....	193
Tabla 27.3. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas en función de su estratificación según niveles de vitamina D	193
Tabla 27.4. Estudio comparativo de las variables densitométricas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas	194

Tabla 27.5. Estudio comparativo de los valores de TBS entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas	194
Tabla 28. Características generales del grupo control.....	196
Tabla 28.1. Hábitos tóxicos y uso de contraceptivos en el grupo control.....	196
Tabla 28.2. Resultados de la determinación de marcadores de remodelado óseo y IGF-1 en el grupo control	196
Tabla 28.3. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)	197
Tabla 28.4. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas (N= 42).....	197
Tabla 28.5. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)	197
Tabla 28.6. Estudio comparativo de los niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas	198
Tabla 28.7. Estudio comparativo de los marcadores de remodelado óseo y IGF-1 entre el grupo control, el grupo de osteoporosis idiopática y los subgrupos de osteoporosis idiopática con y sin fracturas.	198
Tabla 29. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con hipercalciuria y sin hipercalciuria.....	200
Tabla 30. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo total de pacientes (N= 134).....	202
Tabla 30.1. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria (N= 57)	202
Tabla 30.2. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77).....	203
Tabla 30.3. Cálculo del riesgo de fractura mediante FRAX en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas (N= 42)	203

Tabla 30.4. Cálculo del riesgo de fractura mediante FRAX en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35).....	204
Tabla 30.5. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los grupos de osteoporosis secundaria (N= 57) e idiopática (N= 77).....	204
Tabla 30.6. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los subgrupos de osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35) y sin fracturas (N= 42).....	205
Tabla 30.7. FRAX sin el antecedente de fractura en el subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)	205
Tabla 30.8. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los subgrupos de OP idiopática con fracturas (sin el antecedente de fractura) (N= 35) y sin fracturas (N= 42)	206
Tabla 31. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y variables antropométricas y clínicas	207
Tabla 31.1. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y variables clínicas y analíticas	208
Tabla 31.2. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y valores densitométricos	209
Tabla 31.3. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y riesgo de fractura según FRAX.....	210

Índice de Figuras

Figura 1: Incidencia de las principales fracturas osteoporóticas en mujeres.....	14
Figura 2: Remodelado óseo	22
Figura 3: Efectos de los estrógenos sobre el remodelado óseo	26
Figura 4: Sistema RANK/RANKL/OPG.....	27
Figura 5: Factores que estimulan e inhiben la expresión de RANKL en los osteoblastos	29
Figura 6: Control molecular de la diferenciación osteoclástica	31
Figura 7. Herramienta FRAX de cálculo de riesgo de fractura a 10 años	48
Figura 8: Método semicuantitativo de deformidades vertebrales según Genant.....	67
Figura 9: Correlación entre los valores de TBS y el grado de deterioro del hueso trabecular. Variograma en escala de grises	69
Figura 10: Imagen de TBS obtenida a partir del estudio densitométrico con DXA.....	71
Figura 11. Receptores estrogénicos	87
Figura 12. Mecanismo de acción de los SERM.....	88
Figura 13. Estructura química del 17β estradiol y de varios SERM	89
Figura 14. Estructura básica de los bisfosfonatos.....	94
Figura 15. Estructura química de los principales bisfosfonatos	94
Figura 16. Mecanismo de acción de los aminobisfosfonatos	96
Figura 17. Potencia antirresortiva de los bisfosfonatos	98
Figura 18: Mecanismo de acción de denosumab.....	100
Figura 19. Resultados del estudio FREEDOM.....	101
Figura 20. Mecanismo de acción de PTH.....	106
Figura 21. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales con teriparatida.....	107
Figura 22. Reducción del riesgo de fracturas no vertebrales con teriparatida.....	108
Figura 23. Acción anabólica de PTH 1-34 sobre el hueso	109

Figura 24. Terapia secuencial	113
Figura 25. Grupo total de pacientes con osteoporosis premenopáusica.....	155
Figura 26. Distribución de las pacientes según niveles séricos de vitamina D.....	159
Figura 27. Grado de afectación de la microarquitectura ósea según TBS en el grupo total de pacientes estudiadas	160
Figura 28. Grupos de pacientes con osteoporosis secundaria	161
Figura 29. Prevalencia de fracturas en el grupo de osteoporosis secundaria (N=57) ..	164
Figura 30. Fracturas periféricas en el grupo de osteoporosis secundaria.....	165
Figura 31. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria según los niveles séricos de vitamina D	167
Figura 32. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria según los valores de TBS.....	168
Figura 33. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en las pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)	171
Figura 34. Fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática	172
Figura 35. Grupo de osteoporosis idiopática según niveles de vitamina D	174
Figura 36. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática según valores de TBS	175
Figura 37. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas según los valores de TBS	180
Figura 38. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los valores de TBS.....	184
Figura 39. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática según niveles de vitamina D.....	188
Figura 40. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática según los valores de TBS	190
Figura 41. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con y sin fracturas según los valores de vitamina D	193

Figura 42. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con y sin fracturas según los valores de TBS..... 195

I. RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVO

El objetivo principal de esta tesis es estudiar los factores de riesgo clínicos de osteoporosis y de fracturas de naturaleza osteoporótica en mujeres con osteoporosis premenopáusica, así como evaluar el deterioro de la microarquitectura ósea presente en este grupo de pacientes.

MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de utilidad diagnóstica basado en un corte transversal de una muestra de pacientes de raza caucásica con osteoporosis premenopáusica procedentes de Atención Primaria y Especializada (hospitalaria y extrahospitalaria).

A todas las pacientes se les realizó densitometría ósea central (columna lumbar y cadera) mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

En todas las pacientes se ha evaluado el estado de la microarquitectura ósea mediante un método no invasivo, *Trabecular Bone Score* (TBS), que utiliza las imágenes captadas por el estudio densitométrico mediante DXA de columna lumbar. Los valores obtenidos por TBS se correlacionan positivamente con la relación entre volumen óseo y volumen total (BV/TV), con el nº de trabéculas (TbN) y su conectividad (Conn), y negativamente con el espacio intertrabecular (TbSp).

En el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática se han determinado marcadores de remodelado óseo —PINP y CTX— y niveles séricos de IGF-1.

RESULTADOS

Se han incluido 134 pacientes con osteoporosis premenopáusica. El 42,53% de ellas (N= 57) padecía osteoporosis secundaria a diversos trastornos osteopenizantes, mientras que el 57,64% (N= 77) sufría osteoporosis idiopática.

La ingesta media de calcio ($430,41 \pm 227,51$ mg/día) de las pacientes era muy inferior a la recomendada para su grupo de edad, y en 62 de ellas (46,3%) existían antecedentes familiares de osteoporosis. Se detectó la presencia de fracturas en 75 pacientes (55,97%). Entre los datos analíticos destacó una marcada disminución de los niveles séricos de vitamina D ($17,99 \pm 7,94$ ng/ml). El 85,82% de las pacientes presentaba déficit de vitamina D. Asimismo, un elevado porcentaje de pacientes mostró alteración de la microarquitectura ósea. En 113 pacientes (84,32%) los valores de TBS aparecían degradados o parcialmente degradados. Tan sólo 21 pacientes presentaban unos valores de TBS normales.

Las pacientes con osteoporosis idiopática tenían más edad ($41,75 \pm 8,0$ años vs $34,39 \pm 8,7$ años), mayor ingesta diaria de calcio con la dieta ($456,17 \pm 199,10$ mg vs $395,61 \pm 258,82$ mg), un peso corporal más bajo ($49,64 \pm 6,1$ Kg vs $54,46 \pm 12,2$ Kg) y mayor frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis (59,74% frente a 28,07%). En 35 pacientes (45,45%) con osteoporosis idiopática se detectaron fracturas por fragilidad.

CONCLUSIONES

Tanto las pacientes con osteoporosis idiopática como secundaria, mostraron una escasa ingesta de calcio con la dieta y un importante déficit de vitamina D.

Los factores clínicos de riesgo de osteoporosis más relevantes fueron un IMC bajo, la menarquia tardía y los valores disminuidos de vitamina D, DMO y TBS.

Todas las pacientes presentaron un importante deterioro de la microarquitectura ósea, sobre todo el subgrupo de pacientes de osteoporosis idiopática con fracturas, en el que también se puso de manifiesto la existencia de un balance óseo negativo: disminución de los marcadores de formación ósea e incremento del marcador de resorción ósea.

El riesgo de fractura a 10 años, según FRAX[®], fue más elevado en las pacientes con osteoporosis secundaria y en el subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas.

II. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. OSTEOPOROSIS: CONCEPTO

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de disminución de la masa ósea, deterioro estructural del hueso e incremento del riesgo de fractura. Su diagnóstico se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO) (1), siendo la absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) el patrón de referencia y la técnica óptima para llevarla a cabo, por su precisión, baja radiación y la posibilidad que ofrece de valorar la DMO tanto a nivel de esqueleto axial como periférico (2,3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores densitométricos y del T-score, expresado como el número de desviaciones estándares (DE) que la densidad mineral ósea de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo (Tabla 1) (1).

Tabla 1: Categorías diagnósticas densitométricas de la OMS

NORMAL	T > -1 DE
OSTEOPENIA	T < -1 DE y > -2'5 DE
OSTEOPOROSIS	T < -2'5 DE
OSTEOPOROSIS GRAVE	T < -2'5 DE + Fractura

(DE: Desviación estándar)

En la última definición de osteoporosis (4) se ha señalado que la disminución de la resistencia ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura que caracterizan a este proceso dependen de dos elementos: cantidad y calidad óseas. El primero de ellos está representado por la DMO y su gran valor en la práctica clínica radica en que es fácilmente mensurable. Por el contrario, el concepto de calidad ósea es mucho más complejo y difícil de evaluar. En él se incluyen diversos elementos como el remodelado óseo, la macro y microarquitectura del hueso (conectividad trabecular) y las

propiedades materiales del tejido óseo (mineralización, cantidad y calidad de las proteínas colágenas, capacidad reparadora de las microfracturas).

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente y constituye un relevante problema de salud pública debido a su asociación con la fractura, fundamentalmente, pero también con un incremento de la mortalidad en ambos sexos (5).

Definir qué fracturas son osteoporóticas ha planteado serias dificultades, ya que todos los huesos se fracturan si se aplica sobre ellos un traumatismo suficientemente intenso. En general, se consideran como fracturas osteoporóticas las que se producen como consecuencia de traumatismos leves —caída desde la posición de bipedestación—, se asocian a valores disminuidos de DMO y muestran una mayor incidencia después de los 50 años (6).

Aunque la importancia clínica de la osteoporosis esté asociada a sus complicaciones fracturarias, sería un error considerar la existencia de este trastorno basándose sólo en la presencia de fracturas, ya que esta aproximación diagnóstica implica la desventaja de que la detección de la enfermedad se retrasaría notablemente e impediría llevar a cabo una correcta prevención y una estrategia terapéutica encaminadas a evitar, precisamente, el desarrollo de fracturas.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

2.1. Osteoporosis densitométrica

Tanto en el hombre como en la mujer se produce una evolución fisiológica de la DMO a lo largo de la vida. Inicialmente, aumenta de forma progresiva durante la época del desarrollo corporal y llega a un pico máximo que no se modifica sustancialmente durante la tercera y cuarta décadas de la vida, a excepción de una pequeña pérdida

premenopáusica más evidente en la cadera. En conjunto, desde los 20 a los 80 años hay una pérdida ósea en ambos sexos que oscila entre el 12% y el 14% en la columna y entre el 19% y el 30% en cadera y antebrazo (7). En la década de los 50 la pérdida ósea se acelera en la mujer, mientras que en el hombre el descenso es menos pronunciado. A partir de los 65 años la disminución de la DMO se produce con igual rapidez en ambos sexos (8).

Es conocido que el riesgo de fractura aumenta de forma continua y progresiva conforme desciende la DMO. Se considera que dicho riesgo se incrementa de 1'5 a 3 veces por cada desviación estándar que disminuye la DMO (9).

Es difícil reflejar de un modo fiable la cantidad real de personas que padecen osteoporosis al tratarse de una enfermedad asintomática en ausencia de fracturas. Los trabajos que muestran con más exactitud la auténtica dimensión de este proceso son los que recogen estudios epidemiológicos de las fracturas de fémur proximal.

Se cree que en la actualidad existen en el mundo entre 150 y 200 millones de pacientes con osteoporosis y aproximadamente la mitad de los casos —unos 75 millones— se da en los países industrializados (USA, Europa, Japón). En general, se considera que una de cada tres mujeres mayores de 50 años padece esta enfermedad (10).

Son escasos los estudios densitométricos realizados en la población general. En España se llevó a cabo un estudio en personas de ambos sexos del que se expone la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población femenina determinadas por los resultados obtenidos mediante DXA de columna lumbar y fémur proximal (Tabla 2) (11,12).

Tabla 2. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres españolas

EDAD	OSTEOPENIA		OSTEOPOROSIS	
	COLUMNA LUMBAR	CUELLO FÉMUR	COLUMNA LUMBAR	CUELLO FÉMUR
20-44	13'80	12'56	0'34	0'17
45-49	31'90	26'72	4'31	0'00
50-59	41'99	38'96	9'09	1'30
60-69	50'00	51,43	24'29	5'71
70-80	39'39	57'58	40'00	24'24

(Díaz-Curiel et al, 2001¹²)

Tras el análisis de los datos resulta destacable el marcado ascenso de la prevalencia de osteoporosis en ambas localizaciones en relación con la edad. A nivel lumbar, entre los 20 y 44 años sólo el 0'3% presenta valores densitométricos de osteoporosis, elevándose el porcentaje hasta el 40% entre los 70 y 80 años, mientras que en cuello de fémur, en este último segmento de edad la tasa de osteoporosis era del 24'2%. Si nos referimos a los varones, la prevalencia era claramente menor: 11'3% en columna lumbar y 2'6% en fémur proximal en el grupo de 70 a 80 años.

En USA, basándose en las categorías diagnósticas de la OMS, se ha encontrado una prevalencia de osteopenia del 34% al 50%, y de osteoporosis del 17% al 20% en cuatro regiones del fémur proximal en mujeres blancas no hispanas mayores de 50 años. Esta prevalencia es de 1'3 a 2'4 veces mayor que la observada en mujeres de raza negra, y 0'8 a 1'2 veces mayor que la detectada en mujeres mejicanas (13). En varones mayores de 50 años, dependiendo del punto de corte utilizado, las cifras oscilan entre el 28% y el 47% para la osteopenia y entre el 3% y el 6% para la osteoporosis (14).

Los datos publicados sobre población canadiense mayor de 50 años muestran una prevalencia de osteoporosis en mujeres del 12'1% y del 7'9% en columna lumbar y

cuello femoral, respectivamente. En varones los porcentajes son del 2'9% en columna y del 4'8% en cuello de fémur (15).

En el Reino Unido el 23% de las mujeres mayores de 50 años padece la enfermedad (16).

Aunque el porcentaje de hombres que padece osteoporosis es importante, no cabe duda de que esta enfermedad afecta primordialmente a las mujeres y de que su prevalencia crece de manera exponencial a partir de los 50 años. Dado que la población mundial está sufriendo un envejecimiento continuo, se prevé que la osteoporosis y la morbilidad relacionada con esta enfermedad aumenten en los próximos años (Tabla 3) (17), y no sólo en los países desarrollados.

Tabla 3: Prevalencia estimada de OP en USA en la población > 50 años.

	2002	2010	2020
OP mujeres (millones)	7'8	9'1	10'1
OP hombres (millones)	2'3	2'8	3'3
Total	10'1	11'9	13'4

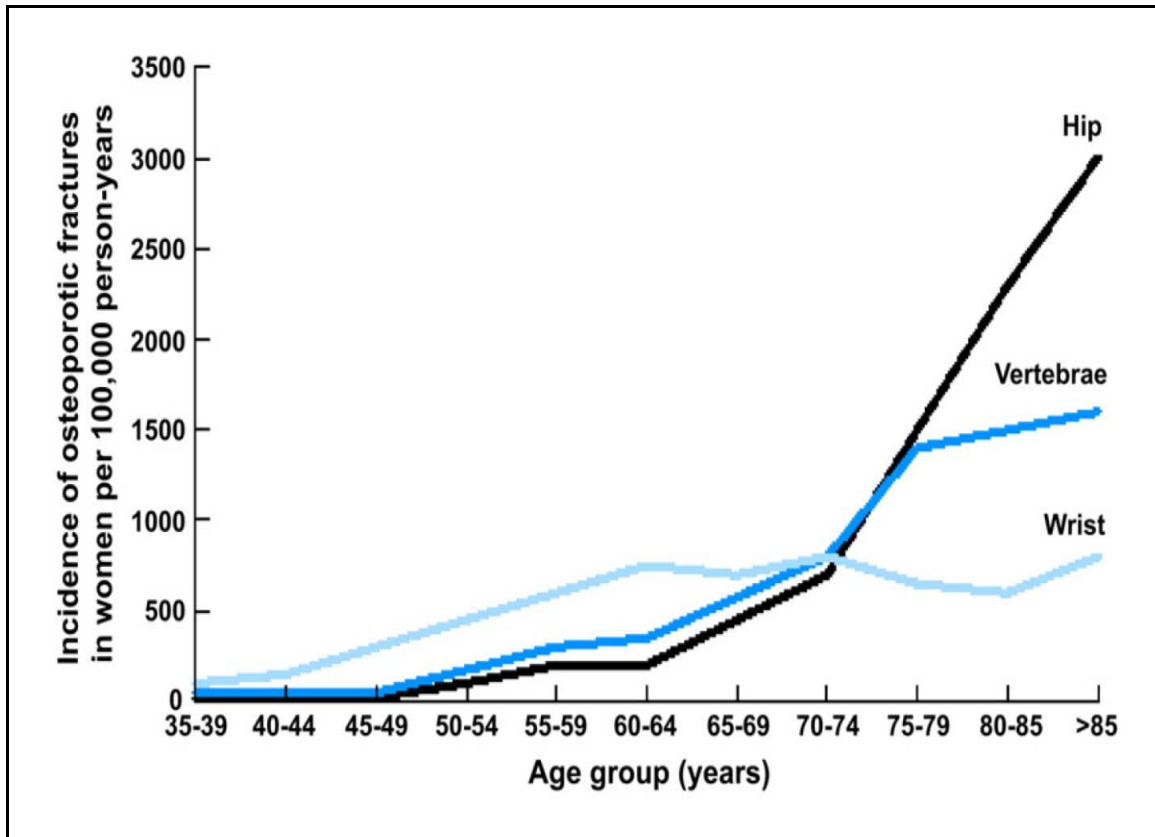
(Obtenida según datos de la NOF¹⁷)

2.2. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas

Los estudios epidemiológicos sobre fracturas osteoporóticas, aunque son abundantes, no logran establecer con exactitud el número de éstas. Los trabajos que más nos acercan a la realidad son los referidos a las fracturas del extremo proximal del fémur, mientras que los datos de fracturas vertebrales, de radio distal y de húmero proximal, son menos fiables.

Estableciendo un orden de frecuencia, las fracturas osteoporóticas se localizan en columna vertebral, fémur proximal, radio distal, húmero proximal y extremo distal del fémur. Otras localizaciones son menos frecuentes, como las fracturas costales, de

clavícula, del extremo distal del húmero, las proximales de tibia y las de pelvis (Figura 1) (18).



(Modificado de Harvey N et al¹⁸)

Figura 1: Incidencia de las principales fracturas osteoporóticas en mujeres.

Es muy relevante el porcentaje de pacientes de ambos sexos que a partir de los 50 años corre el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. En mujeres oscila entre el 40% en USA y el 53'2% en el Reino Unido y en hombres entre el 13% en USA y el 22'4% en Suecia (Tabla 4) (19).

Tabla 4: Riesgo (%) de sufrir cualquier fractura osteoporótica a partir de los 50 años

	MUJERES	HOMBRES
USA	39'7	13'1
SUECIA	46'4	22'4
REINO UNIDO	53'2	20'7

(Modificado de Jhonell O¹⁹)

2.2.1. Fracturas de cadera

Se consideran la complicación más grave de la osteoporosis debido a sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, junto al notable consumo de recursos sanitarios que provocan. Estas fracturas ocasionan problemas que van más allá de la pura lesión ósea, repercutiendo en aspectos relacionados con la rehabilitación, la psiquiatría y la asistencia social. Se ha llegado a establecer una especificidad de un 90% con respecto a la osteoporosis. Es decir, la osteoporosis se asocia con el 90% de las fracturas de fémur proximal en pacientes de más de 45 años (20).

Las fracturas de cadera determinan el ingreso hospitalario de quienes las sufren en la práctica totalidad de los casos, lo que ha facilitado la realización de estudios epidemiológicos. En el año 1990 se estimaba una cifra a nivel mundial cercana a 1.7 millones de fracturas de cadera, de las que 1.2 millones afectaban a mujeres y, dado el incremento constante de estas fracturas, se estableció una proyección para el año 2050 de 6.3 millones (21). En el momento actual, la mitad de estas fracturas ocurre en Europa y Norte América, pero en el año 2050 se prevé que este porcentaje disminuya hasta el 25%, incrementándose de forma notable en otras regiones como Asia y Latinoamérica.

La incidencia de estas fracturas aumenta con la edad y oscila entre 2/100.000 habitantes en personas menores de 35 años y 3.000/100.000 habitantes en mayores de 85 años (21).

La disparidad metodológica de los estudios —definición y tipo de fracturas, recogida de datos, selección y amplitud de la muestra de la población en estudio—, unida a las diferencias geográficas, hacen que exista mucha variedad en los datos publicados. En España, los estudios realizados sobre incidencia de fracturas de cadera en diferentes Comunidades Autónomas han revelado datos bastante dispares, oscilando

entre 127/100.000 y 267/100.000 en personas mayores de 50 años (22). Los resultados del estudio AFOE, realizado en nuestro país sobre una población de algo más de 3 millones de habitantes, han mostrado un número de fracturas de fémur proximal entre 60.000 y 65.000 al año. La edad media de los pacientes fue de 81 años, el 33% de ellos había sufrido fracturas previas, el 73% no había recibido nunca tratamiento para la osteoporosis y el 49% tampoco lo recibió al ser dado de alta (23). En un estudio retrospectivo realizado en la comunidad de Cantabria se ha encontrado un incremento de un 54% en el número absoluto de fracturas de cadera entre los años 1988 y 2002. No obstante, al ajustar los datos por la edad, la incidencia en ambas fechas es similar, lo que indica que el incremento es debido al envejecimiento de la población (24).

Recientemente se ha publicado un estudio sobre la epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. La media de edad de los pacientes fue de $79 \pm 9,7$ años. El número total de fracturas de cadera anuales en este periodo osciló entre 402 en 2007 y 504 en 2010. La incidencia anual global fue de 150 casos/100.000 habitantes de 50 años o más, siendo en las mujeres de 205,4 casos /100.000 y en los hombres de 89,1 casos/100.000. El mayor número de fracturas se produjo durante los meses de invierno (29,7% del total de fracturas), mientras que en el resto de estaciones la distribución de casos fue semejante (25).

Las fracturas de cadera implican una disminución evidente de la capacidad funcional de los pacientes. Tan sólo en el 50% de los casos se recupera la situación previa a la fractura (26). Los datos referidos a nuestro país muestran un grave deterioro de la capacidad funcional en el 45% de los casos, con una importante repercusión familiar en el 43% de ellos. La afectación psicológica (28%) y el ingreso en un centro de enfermos crónicos (17%) son otras consecuencias relevantes (27). Existe un incremento de la mortalidad en estas fracturas de alrededor del 30% en el primer año y

del 38% al cabo de dos años de seguimiento (21). No obstante, parte de este aumento de la mortalidad se cree que es debido a la alta comorbilidad que presentan estos pacientes, de forma que tan sólo el 25% de las muertes ocurridas tras una fractura de cadera sería atribuible al propio evento fracturario (28).

Los gastos ocasionados por estas fracturas superan con creces a los determinados por el resto de fracturas osteoporóticas, debido a la hospitalización e intervención quirúrgica. El coste total de todas las fracturas de cadera en Europa se calcula en 15.000 millones de euros durante el primer año, previendo una cifra de 32.000 millones de euros para el año 2025 (29).

2.2.2. Fracturas vertebrales

Son las fracturas osteoporóticas más frecuentes. No obstante, es difícil de precisar su número por diversas razones: en muchos casos son asintomáticas; con frecuencia ocurre que las pacientes que presentan dolor de espalda no acuden al médico; la exploración radiológica no siempre nos permite establecer con claridad su presencia al no existir una línea de fractura, como ocurre en los huesos largos, que las defina inequívocamente. A estas consideraciones hay que añadir la diferencia de datos disponibles según se consideren para su diagnóstico las manifestaciones clínicas o la presencia de deformidad vertebral.

De los diferentes criterios radiológicos utilizados para la definición de fractura vertebral, las definiciones morfométricas son las más empleadas en los estudios epidemiológicos, ya que permiten la comparación entre poblaciones, aunque son incapaces de discernir entre fractura osteoporótica y deformidades vertebrales secundarias a otros procesos.

Se calcula que, a lo largo de la vida, el 25% de las mujeres y el 5'4% de los hombres mayores de 50 años sufrirán una o más fracturas vertebrales (30).

En un estudio europeo realizado en mujeres y hombres de 50 a 79 años se observaron diferencias geográficas importantes con mayor frecuencia en los países escandinavos y una prevalencia similar en ambos sexos, distinta según el método morfométrico considerado: 20'2% con el criterio de Eastell y 12'0% con el de McCloskey (31).

La incidencia de nuevas fracturas vertebrales ha sido también calculada tomando dos radiografías secuenciales de columna. Los resultados del estudio EPOS (32) muestran que el 1% de las mujeres de 65 años y el 2'9% de entre 75 y 79 años tienen una nueva fractura vertebral cada año. En cuanto a los hombres, el porcentaje es del 0'6% a partir de los 65 años.

La morbilidad y mortalidad de las fracturas vertebrales ha sido clásicamente subestimada. En la actualidad disponemos de datos que indican que la afectación de la calidad de vida que ocurre tras una fractura vertebral clínica, es casi tan grave como la provocada por una fractura de cadera (33). Asimismo, conocemos que estas fracturas determinan un incremento de la mortalidad en ambos sexos (34,35).

La importancia clínica de estas fracturas es aún mayor si se considera el hecho de que la presencia de una fractura vertebral multiplica por cuatro el riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales (36).

2.2.3. Fracturas del extremo distal del radio

Son reconocidas como signo precoz de osteoporosis e inciden, fundamentalmente, en una población más activa, mostrando un incremento lineal entre los 40 y 65 años. La predilección por el sexo femenino es más notable que en el caso de

las fracturas vertebrales y de cadera, llegando a ser de 4 a 1 la relación mujer/varón (37). Datos referidos al Reino Unido establecen una incidencia anual de 37/10.000 y 9/10.000 en mujeres y varones, respectivamente (38). Las fracturas de radio distal aumentan el riesgo de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas, tanto de columna como de cadera, en personas de ambos sexos (36).

De todo lo expuesto se deduce que, dado que la prevalencia e incidencia de la osteoporosis se incrementan con la edad, esta enfermedad tendrá aún mayor repercusión en el futuro a medida que aumenta la esperanza de vida en todo el mundo. La previsión de incremento de fracturas de cadera ya señalada (21), tendrá un importante efecto sobre los recursos sanitarios. Se calcula que el coste mundial de la osteoporosis en el año 2050 será de 131.000 millones de dolares (39). Estos hechos subrayan la necesidad de actuar precozmente teniendo en cuenta el riesgo que presenta la población, a partir de los 50 años, de sufrir las principales fracturas osteopóroticas (Tabla 5) (19).

Tabla 5: Riesgo de las diversas fracturas osteoporóticas (%) a partir de los 50 años

	MUJERES	VARONES
CADERA		
USA	17'5	6
SUECIA	22'9	10'7
REINO UNIDO	11'4	3'1
COLUMNA		
USA	15'6	5
SUECIA	15'1	8'3
REINO UNIDO	3'1	1'2
RADIO DISTAL		
USA	16	2'5
SUECIA	20'8	4'6
REINO UNIDO	16'6	2'9

(Modificado de Jhonell O¹⁹)

3. CLASIFICACIÓN

La osteoporosis se suele clasificar en primaria o idiopática —más frecuente en mujeres postmenopáusicas y en hombres de edad avanzada— y secundaria, asociada a diversos trastornos y a determinados fármacos osteopenizantes: enfermedades endocrinas (diabetes insulino dependiente, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing), insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades hematológicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilartropatías, corticoides, inhibidores de la aromatasa, antiepilépticos, hormona tiroidea..

En la osteoporosis primaria se distinguen varios subgrupos (40).

3.1. Osteoporosis idiopática juvenil

Con este término se designa a la osteoporosis que afecta a niños y adolescentes. Ocurre generalmente entre los 8 y 14 años, y se manifiesta de forma brusca con la aparición de dolor y fracturas recidivantes. Suele ser una enfermedad autolimitada (41).

3.2. Osteoporosis postmenopáusica (Tipo I)

El déficit estrogénico es el factor de riesgo más importante para desarrollar osteoporosis, reconocido desde la época de Albright, quien en 1940 ya hablaba de “osteoporosis-postmenopáusica (42). Este mecanismo ha sido apoyado de forma consistente por estudios posteriores. En la mujer la fase de pérdida ósea acelerada se inicia en la menopausia, se puede prevenir con tratamiento hormonal sustitutivo y se relaciona claramente con el cese de la función ovárica. El cese de la actividad estrogénica ocasiona un desequilibrio del remodelado óseo con predominio neto de la resorción, lo que provoca un balance óseo negativo (43).

3.3. Osteoporosis senil (Tipo II)

Se detecta en mayores de 70 años como consecuencia de un bajo remodelado óseo debido a un déficit en la función de los osteoblastos, además de añadirse otros factores etiopatogénicos, tales como sedentarismo, trastornos nutricionales, etc. Se afecta el hueso cortical y trabecular y se asocia con fracturas vertebrales, de cuello femoral, porción proximal de húmero y pelvis.

En la siguiente tabla se recogen las características de los tipos I y II de Riggs (40).

Tabla 6: Características de la OP tipo I y II de Riggs

	Tipo I	Tipo II
Edad (años)	51-75	Mayor de 70
Relación mujer/varón	6/1	2/1
Pérdida de hueso	Trabecular Acelerada	Trabecular y cortical No acelerada
Tipo de fractura	Vertebral	Vertebral y cadera
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Efecto de los estrógenos	Esquelético principalmente	Extraesquelético principalmente
Causa principal	Menopausia más factores predisponentes individuales	Factores relacionados con la edad, incluyendo efectos tardíos del déficit estrogénico

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

4.1. Remodelado óseo (44-46)

Es el término con el que se designa al fenómeno incesante de renovación a que está sometido el hueso. Se lleva a cabo simultáneamente en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. El conjunto de células (osteoblastos, osteoclastos, osteocitos) que desarrolla este proceso en cada una de las localizaciones constituye las denominadas **unidades de remodelado**.

El remodelado óseo consta de cuatro fases sucesivas: activación, resorción, inversión y formación (Figura 2).

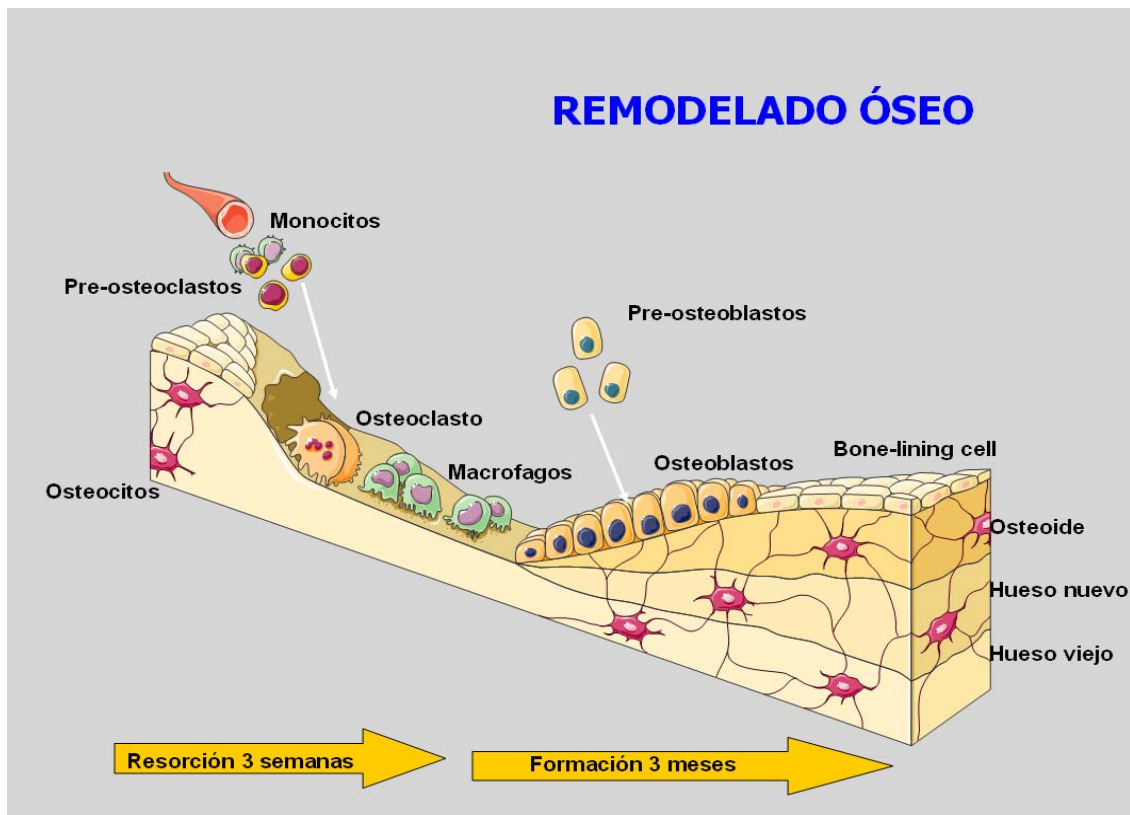


Figura 2: Remodelado óseo

La actuación de las unidades de remodelado se inicia con la **activación** de un grupo de osteoclastos en un lugar determinado del esqueleto, lo que da paso a la **resorción** ósea. A continuación, y en el mismo lugar, se activan los osteoblastos, reponiendo el hueso destruido por los osteoclastos. La resorción se desarrolla durante tres o cuatro semanas y la formación durante tres o cuatro meses. Al cabo de un año, las unidades de remodelado renuevan un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del hueso trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1.5 y 2 millones de unidades, en distintos lugares y en diferentes momentos funcionales. En el hueso cortical, la actuación celular tiene lugar en su propio seno. En el hueso trabecular, el fenómeno ocurre en la superficie en contacto con la médula ósea.

El proceso en las unidades de remodelado comienza con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, que proliferan, se diferencian y se fusionan, formando las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Para que los osteoclastos maduros desarrollen su acción, las células que recubren el hueso (conocidas como *osteoblastos de revestimiento* o de reposo), deben retraerse y dejar huecos entre ellas. Tras establecer contacto con la matriz ósea, los osteoclastos experimentan un proceso de *polarización* en virtud del cual la zona de su membrana por la que se realiza dicho contacto adopta una conformación *rugosa*. Rodeando esta zona rugosa se desarrolla un anillo que sella el espacio situado entre la zona rugosa y la matriz ósea, aislándolo del microambiente óseo. Los osteoclastos segregan al espacio sellado protones y enzimas proteolíticas —fundamentalmente catepsinas, de las que la más representativa es la catepsina K—. La acidificación produce un fenómeno de desmineralización y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas. Es la **fase de resorción**. Esta fase termina con la apoptosis osteoclástica, que es regulada por diversos factores entre los que destaca por su importancia TGF β (Factor de crecimiento transformante β).

Finalizada la resorción, la superficie ósea queda ocupada solamente por unos pocos fagocitos mononucleares que forman la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo. Es la **fase de inversión**, a la que sigue la actuación de los osteoblastos. A esta adecuación temporo-espacial entre la acción de los osteoclastos y la de los osteoblastos se la denomina *acoplamiento*.

En la **fase de formación** los osteoblastos proliferan, se diferencian y, finalmente, depositan hueso nuevo, proceso mediado por IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina-1) y BMP-2 (Proteínas morfogenéticas óseas). Aproximadamente la mitad de estos osteoblastos formadores desaparece por apoptosis y la otra mitad forma

los llamados “osteoblastos de reposo o de revestimiento” o bien quedan incluidos en el hueso recién formado transformándose en osteocitos. Éstos últimos serán los encargados de enviar señales cuando detectan cambios de carácter mecánico para estimular la activación de un nuevo ciclo de renovación.

El hueso recién depositado inicialmente no está mineralizado —hueso osteoide— pero aproximadamente una semana después de la formación de la matriz ósea, precipita en ella hidroxapatita, dando lugar al proceso de **mineralización**. Ésta alcanza el 60% de su máximo a las pocas semanas, y después continúa lentamente durante 2 o 3 años, dando lugar a la denominada mineralización secundaria.

4.2. Regulación del remodelado óseo (44-47)

El remodelado óseo tiene unos objetivos locales (renovación del hueso deteriorado, adaptación a las necesidades mecánicas) y otros generales (metabólicos). Por lo tanto, en su regulación intervienen factores locales y generales. Los locales son de dos tipos: mecánicos y humorales (citocinas y factores de crecimiento). Los generales también son de dos tipos: humorales (hormonas) y neurológicos. Se considera que el efecto de todos ellos concluye en una vía final común (Tabla 7).

Tabla 7: Factores reguladores del remodelado óseo

Factores locales	<ul style="list-style-type: none">• Mecánicos (mecanostato)• Factores humorales locales:• Factores favorecedores de la resorción: IL-1, IL-6, TNFα, M-CSF, PG• Factores favorecedores de la formación: TGFβ, INFγ, FGF, BMP, IGF I
Factores generales	<ul style="list-style-type: none">• Humorales (hormonas)• Hormonas calciotropas: PTH, calcitriol, calcitonina• Hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), GH, hormona tiroidea, corticoides, leptina• Sistema nervioso (central y simpático)
Vía final común	Sistema RANK/RANKL/OPG

Los *factores mecánicos* deben guardar relación con la existencia de un “mecanostato” o sistema capaz de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. No se conoce bien su sustrato morfológico o bioquímico. Se considera que debe estar implicada la denominada “matriz histiocelular”, que es un complejo formado por moléculas de la matriz ósea, la unión de ésta a las células, unidas a su vez entre sí, el citoesqueleto citoplasmático y la matriz nuclear. El osteocito sería el principal sensor de este sistema (48).

El *sistema nervioso central* se considera que ejerce una función inhibitoria del desarrollo de la masa ósea, a través del sistema nervioso simpático. Los factores responsables de este hecho no están bien establecidos. El mejor conocido es la leptina (49), hormona secretada por los adipocitos, que facilita la acción inhibitoria del sistema nervioso central. Paradójicamente, esta hormona tiene un efecto opuesto cuando actúa periféricamente.

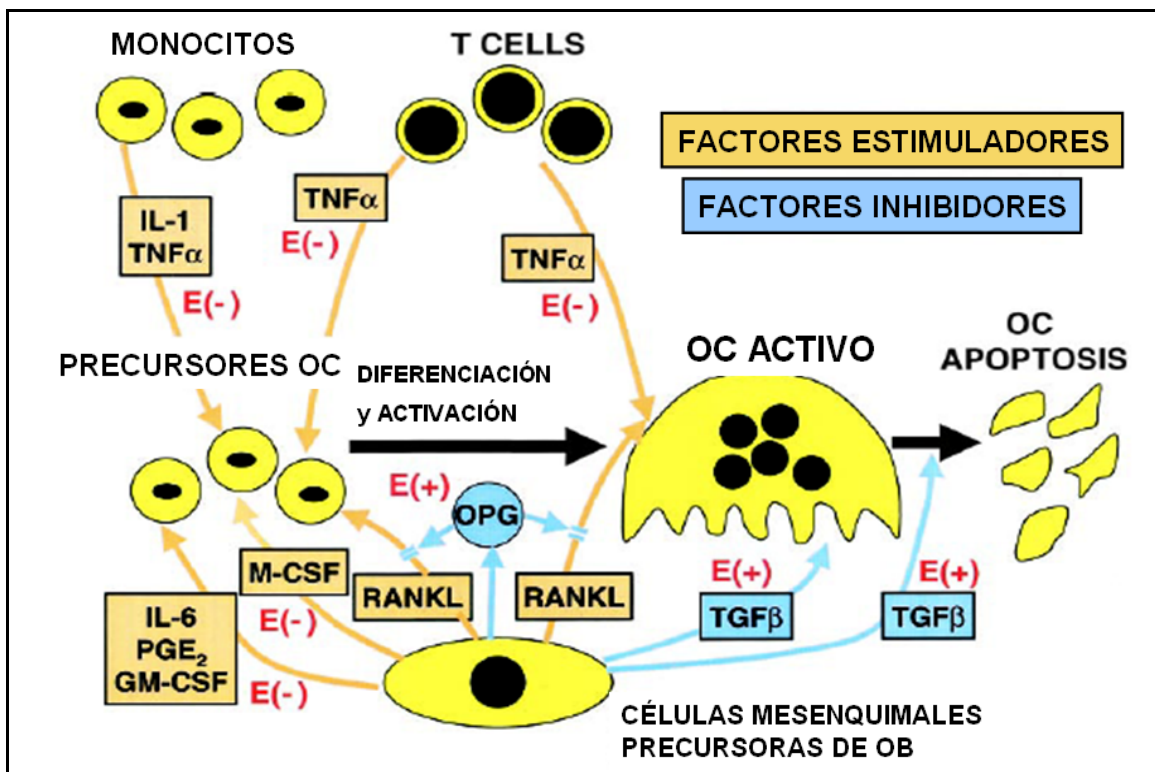
La *Parathormona* activa a los osteoclastos de forma indirecta, a pesar de que estas células poseen receptores para PTH. El estímulo lo realiza a través de los osteoblastos. Su acción se traduce en un aumento del recambio óseo.

El *calcitriol* tiene un comportamiento similar al de la PTH, aunque su efecto sobre el remodelado es difícil de perfilar debido a sus múltiples acciones: estimula la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos; aumenta la absorción intestinal de calcio; inhibe la secreción de PTH por acción sobre las paratiroides; facilita la mineralización ósea.

La *calcitonina* inhibe *in vitro* la acción de los osteoclastos tras inducir una disminución en el número de sus receptores. Se desconoce la trascendencia de esta acción, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El aumento observado de

los niveles de calcitonina durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia, sustenta su papel en el mantenimiento de la masa ósea.

Los **estrógenos** desempeñan un papel fundamental en el metabolismo óseo. Esto queda de manifiesto por la pérdida de masa ósea que ocurre en los primeros años de postmenopausia. Se discute la mayor o menor trascendencia de su actuación directa —a través de los receptores estrogénicos de las células óseas— o indirecta, ya que su presencia inhibe citocinas proresortivas (IL-1, IL-6, TNF α) y favorece la apoptosis de los osteoclastos al estimular la producción de TGF β por los osteoblastos (43,50) (Figura 3).



(Modificado de Riggs BL et al⁴³)

Figura 3: Efectos de los estrógenos sobre el remodelado óseo

Los **factores locales** reguladores del remodelado óseo son muy numerosos y constituyen un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros. En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado citocinas y factores estimuladores de colonias: IL-1, IL-6, TNF α , el factor estimulador de las colonias de

monocitos macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de las colonias de macrófagos (M-CSF). En la misma dirección actúan la PGE_2 y los leucotrienos. Por el contrario, el interferon gamma ($INF\gamma$) inhibe la osteoclastogénesis.

Entre los factores estimuladores de los osteoblastos hay que considerar el $TGF\beta$, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas ((PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I y II). Estos factores pueden inhibir a los osteoclastos. Así $TGF\beta$ inhibe la apoptosis osteoblástica y, por el contrario, induce la apoptosis de los osteoclastos y su desaparición del foco de resorción, para dar paso a la fase de formación.

En la regulación del remodelado óseo tiene una gran importancia el *sistema RANK-RANKL-OPG* (51-53) (Figura 4).

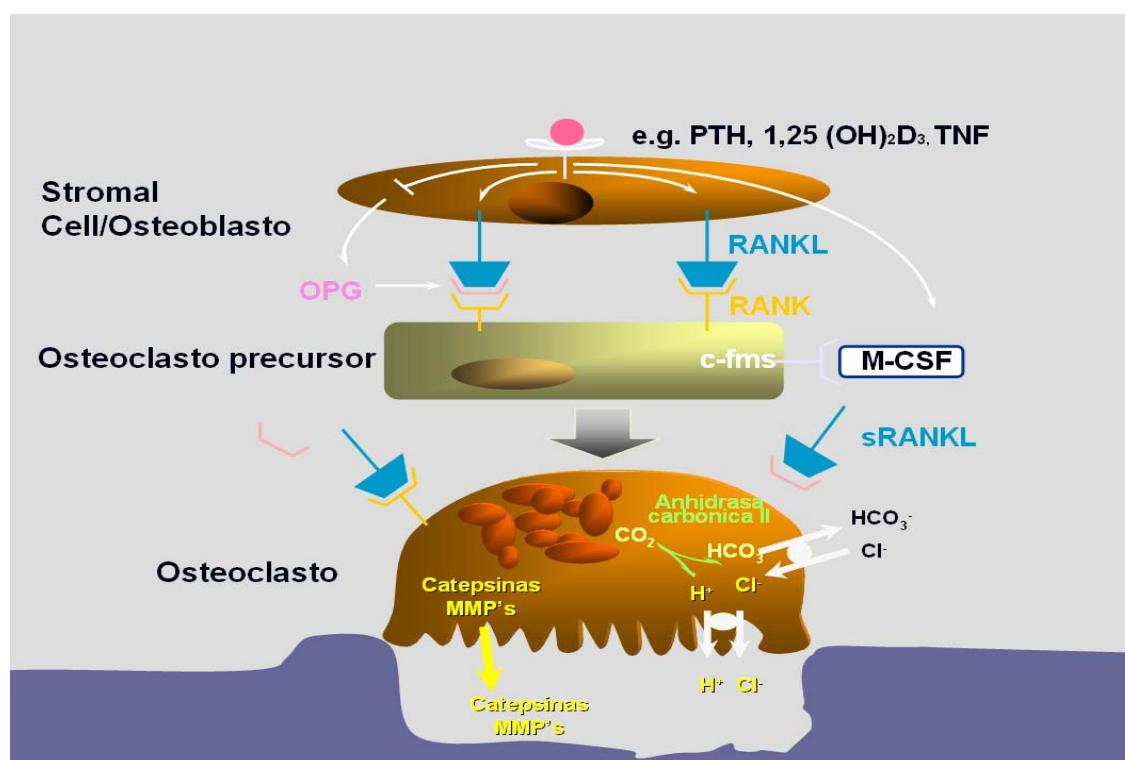


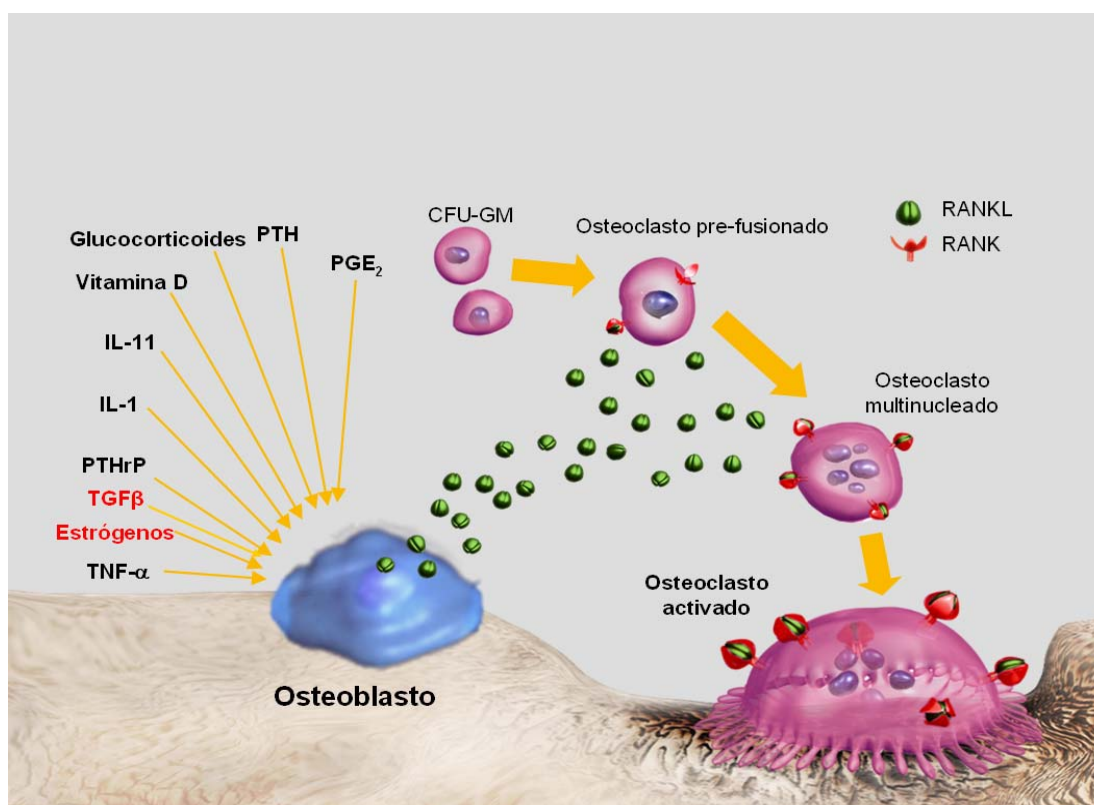
Figura 4: Sistema RANK/RANKL/OPG

El RANK (*Receptor for Activation of Nuclear Factor κ B*) es un receptor de la familia TNFR presente en los osteoclastos, al que se une el RANKL (o ligando del RANK, de la familia del TNF) presente en la membrana de las células de estirpe osteoblasto/estroma medular. Como consecuencia de dicha unión, aumenta la proliferación y actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor osteoblástico, miembro también de la familia TNFR. Su ligando es el propio RANKL, por lo que se interpone entre éste y el RANK, con lo que impide su conexión. Es decir, el osteoblasto produce tanto el activador de los osteoclastos como la sustancia que neutraliza dicho activador. Por consiguiente, la resorción ósea dependerá de la relación RANKL/OPG.

El sistema RANK-RANKL-OPG se considera en gran medida la “vía final común” de numerosos factores tanto favorecedores como inhibidores de la resorción ósea: la PTH, el calcitriol, las hormonas tiroideas, IL-1, IL-6, IL-11, TNF α , PGE $_2$, aumentan la relación RANKL/OPG; los estrógenos y el TGF β desarrollan el efecto contrario (Figura 5) (53).

El descubrimiento del sistema RANK/RANKL/OPG ha supuesto un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares que intervienen en la regulación del remodelado óseo.

Este conocimiento se inició con la identificación de varios miembros de la familia del TNF como la osteoprotegerina, proteína con una potente actividad inhibidora de la osteoclastogénesis como ya se ha señalado, y el RANK (receptor de las células de estirpe hematopoyética precursoras de los osteoclastos, al que se une RANKL) (54).



(Adaptado de Boyle et al⁵³)

Figura 5: Factores que estimulan e inhiben la expresión de RANKL en los osteoblastos

Estudios de estas moléculas en modelos animales han confirmado su papel clave a nivel óseo y sistemas inmunitario y cardiovascular: los ratones *knock-out* para RANKL y los *knock-out* para RANK tienen un fenotipo similar caracterizado por el desarrollo de osteopetrosis, con ausencia de osteoclastos y de ganglios linfáticos, y desarrollo anormal de linfocitos B y T. Por el contrario los ratones *knock-out* para OPG sufren osteoporosis grave por aumento de la osteoclastogénesis y desarrollan calcificaciones en las paredes de la aorta y de las arterias renales.

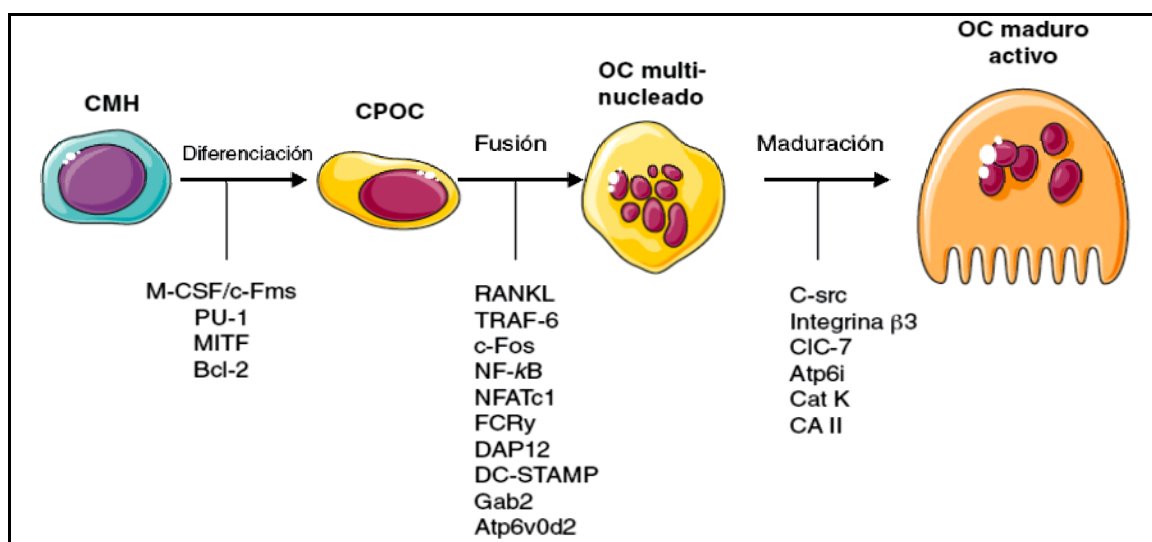
La forma soluble de RANKL puede derivar de un pre-RNA común o de la proteólisis de la forma de membrana llevada a cabo por metaloproteasas, entre ellas la enzima de conversión del TNF α . La forma de membrana posee, al menos en los modelos animales, una mayor actividad biológica que la soluble. Es importante destacar

que este sistema requiere la presencia de M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), producido también en células osteoblásticas (55).

Se sabe que CSF-1 y RANKL se precisan conjuntamente para inducir la expresión de los genes que caracterizan al osteoclasto maduro: fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), catepsina K (CATK), receptor de calcitonina y β 3-integrina. El osteoclasto maduro es activado por mensajes que inducen el inicio del remodelado óseo. El osteoclasto se polariza y, en respuesta a la activación de RANK por su ligando, desarrolla cambios estructurales internos —reagrupación del citoesqueleto de actina y formación de una unión estrecha entre la superficie ósea y la membrana basal, dando lugar a un compartimento sellado— que lo preparan para la resorción ósea. Dicho compartimento sellado es acidificado mediante la secreción de hidrogeniones y posteriormente se liberan enzimas líticas como TRAP y CATK en la laguna de resorción, que completan el proceso.

La supervivencia del osteoclasto maduro y su participación en sucesivas tandas de resorción ósea es regulada por diversas hormonas y citocinas. Se ha sugerido que las diferencias de los niveles circulantes de RANKL en diversas patologías reflejaría simplemente los distintos valores de OPG (56).

La activación de RANK desencadena una señal intracelular a través del factor adaptador TRAF6 (*TNF receptor associated factor 6*), que es una proteína adaptadora que tiene una función crítica en la transducción de la señal intracelular de los miembros de las superfamilias IL-1R/TLR y TNFR. Asimismo, se originan varias cascadas de señal paralelas en las que finalmente se va a provocar activación de NF- κ B, c-Fos (Factor de transcripción implicado en la diferenciación osteoclástica), fosfolipasa C y NFATc1 (*nuclear factor of activated T cells, cytoplasmatic*) (Figura 6) (57,58).



(Modificada de Arron y Choi⁵⁷)

(CMH: célula madre hematopoyética; CPOC: célula precursora de osteoclastos; OC: osteoclasto) Resto de abreviaturas: ver glosario de términos en el anexo 1.

Figura 6: Control molecular de la diferenciación osteoclástica

Aunque el origen clásico de RANKL se sitúa en el osteoblasto, estudios recientes han puesto de manifiesto que es realmente el osteoclasto quien aporta una mayor cantidad de esta citocina, lo que resulta más lógico dado el conocido papel de estas células en la detección de señales tanto mecánicas como hormonales. Esto indica que los osteoclastos podrían ser los verdaderos reguladores del remodelado óseo, al menos en condiciones fisiológicas.

Los linfocitos T y B también producen RANKL, aunque es muy probable que su papel sea relevante únicamente en situaciones patológicas.

En condiciones fisiológicas, el IFN- γ segregado por linfocitos T inactiva TRAF6, lo que constituye un elemento regulador de particular importancia para impedir una sobreactivación osteoclástica provocada por el RANKL linfocitario (57).

Existe además una serie de vías coestimuladoras, como la que utiliza el OSCAR (*osteoclast-associated receptor*) y el TREM2 (*triggering receptor expressed in myeloid cells-2*). Los ligandos de TREM2 probablemente se encuentran en los propios

osteoclastos activados, y los de OSCAR en los osteoblastos, aunque la naturaleza de dichos ligandos, así como su control de activación, se desconocen (59,60).

Durante mucho tiempo, el tejido óseo ha sido considerado como una estructura estática, pero a la luz de los datos que venimos exponiendo, se ha podido constatar que se comporta como un órgano muy activo, que se relaciona durante todo el ciclo vital del individuo con otros órganos y sistemas, manteniendo una actividad celular permanente.

En la última década se han sentado las bases fisiopatológicas que nos han permitido incrementar el conocimiento de los mecanismos que controlan las relaciones entre las células y moléculas protagonistas de la respuesta inmune y las células óseas, y hemos aprendido que estas complejas interacciones son fundamentales para comprender el proceso íntimo que caracteriza a enfermedades tan diferentes en su expresión clínica, como la osteoporosis, la artritis o el cáncer.

El conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG, desde una óptica de práctica clínica, ha permitido que podamos disponer de un nuevo fármaco —Denosumab— para el tratamiento de la osteoporosis y otras patologías como el mieloma múltiple y las metástasis óseas. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano específico contra RANKL que ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de sufrir fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas y en varones con cáncer de próstata sometidos a tratamiento antiandrogénico (61,62).

Desde una perspectiva más global, y con la intención de agrupar todos estos conocimientos, se ha desarrollado una nueva disciplina científica denominada **osteoinmunología**, término acuñado por primera vez por Arron y Choi (57) en el año 2000.

La osteoimmunología se ocupa del estudio de las conexiones entre los sistemas inmune y esquelético (sistema osteoimmune), analizando su interdependencia a nivel anatómico, vascular, celular y molecular, con especial énfasis en el desarrollo del conocimiento de los ligandos, receptores y moléculas de señalización intracelular que gobiernan estos procesos. Su campo de interés clínico es muy amplio y alcanza un protagonismo esencial en procesos como la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis, cáncer y enfermedad periodontal, entre otras (63).

Actualmente conocemos el papel fundamental que desempeña RANKL en enfermedades como la osteoporosis y la artritis reumatoide. Respecto a esta última, la osteoimmunología ha contribuido de manera esencial al conocimiento de la afección del hueso en esta enfermedad. Sabemos que las células efectoras de la erosión ósea, situadas en la zona de contacto entre el pannus sinovial y el hueso marginal, expresan catepsina K, fosfatasa ácida resistente al tartrato, integrina $\beta 3$ y mRNA del receptor de calcitonina, que son marcadores fenotípicos característicos de los osteoclastos maduros. En la sinovial reumatoide se producen múltiples citocinas con actividad osteoclastogénica entre ellas RANKL, M-CSF, IL-1, IL-17 y TNF, aunque los mecanismos que conducen a la erosión todavía son mal conocidos.

Es un hecho demostrado que la infiltración sinovial por células T es una de las principales características de la AR y que estas células activadas expresan RANKL, lo que las convierte en candidatas para la activación osteoclástica. Sin embargo, estas células segregan otras citocinas, algunas como IFN- γ (Th1) e IL-4 (Th2), que ejercen un potente efecto inhibitorio de la diferenciación osteoclástica a partir de sus precursores de la línea monocito-macrofágica (64). Estos datos sugieren que tanto las células Th1 como las Th2 no intervienen directamente en la destrucción ósea local.

Por el contrario, las células Th 17, consideradas el tercer brazo efector de la población de células T CD4 + activadas, tienen capacidad de provocar tanto inflamación como destrucción ósea local.

Las células Th17 maduras producen IL-17, IL-21 e IL-22, citocinas con actividad proinflamatoria y, en el momento actual, pueden considerarse el largamente buscado subtipo Th osteoclastogénico. Para ello, estas células producen IL-17 que induce expresión de RANKL en los fibroblastos sinoviales que, principalmente de forma directa, contacta con el RANK de los precursores provocando la diferenciación de OC que migran hacia la zona marginal donde inician la erosión ósea. Además, la IL-17 incrementa la inflamación local mediante la producción de citocinas inflamatorias, como TNF, IL-1 e IL-6 (65,66).

Debido al poder que muestran las células Th17 de provocar tanto inflamación como destrucción ósea local, constituyen una interesante diana terapéutica, que actualmente avanza en su desarrollo clínico (67).

Asimismo, una de las características propias de la erosión reumatoide es la llamativa ausencia de reparación perilesional, en oposición a lo que se observa en otras enfermedades inflamatorias como la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante (68). Tradicionalmente se ha relacionado con la actividad inflamatoria local que frenaría el trabajo osteoblástico en la proximidad de la erosión (69). Sin embargo, la utilización de potentes fármacos antiinflamatorios, como los inhibidores del TNF o de la IL-6, aunque frene la evolución de la erosión, solamente provoca ligeros signos de reparación en forma de aposición de hueso nuevo, situado en la base de la erosión, adyacente a la médula ósea yuxtaarticular (70, 71).

En modelos murinos se ha observado que la población de precursores osteoblásticos expresando Runx2 es elevada en las zonas inflamadas, pero muy escasa la presencia de OB maduros, con muy baja expresión de fosfatasa alcalina que indicaría mineralización activa (72). Estas células inmaduras podrían producir osteoide pero no mineralizarlo, conservando, a su vez, la expresión normal de RANKL y, por consiguiente, su capacidad de activar osteoclastos.

En su conjunto, los resultados obtenidos sugieren que el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide provoca un desequilibrio entre la resorción y formación óseas, con freno en la formación de osteoblastos maduros, pero no en la llegada de precursores Runx2 positivos. Estas células presentan un fenotipo que recuerda al observado en ratones con señalización deficiente de β -catenina, lo que ha incrementado el interés de la vía Wnt como posible vía disfuncional implicada en la ausencia de reparación de la erosión reumatoide.

Hasta el momento, se conocen varias familias de inhibidores endógenos de la vía Wnt que está fuertemente regulada debido a su papel extraordinariamente relevante en múltiples funciones del desarrollo y de la activación de varios sistemas celulares. Entre ellos, esclerostina, Dkk-1 y sFRP, son los que se conocen mejor (73,74). En la AR se encuentran niveles séricos elevados de estas moléculas y el tratamiento con un anticuerpo monoclonal neutralizante de Dkk-1 mejora la erosión local en el ratón hTNF.Tg RA, invirtiendo el patrón «asténico» de la lesión típica que se convierte en una erosión proliferativa.

Se ha considerado como una hipótesis muy interesante el que estos inhibidores fuesen los responsables de la escasa reparación característica de la erosión reumatoide, pero el papel específico de cada uno, su procedencia y las consecuencias de su

inhibición son aspectos aún mal conocidos que deberán ser analizados en profundidad por su enorme interés patogénico y terapéutico.

Es evidente que la osteoinmunología está permitiendo conocer mejor los efectos mutuos del esqueleto y el sistema inmune, al poner de manifiesto que existe un amplio repertorio de moléculas e interacciones celulares, cuyo conocimiento detallado está proporcionando sólidas bases científicas para un cambio de paradigma en el campo de las enfermedades osteoimunes, lo que permitirá el desarrollo de aproximaciones terapéuticas más eficaces y seguras en los próximos años.

5. ETIOPATOGENIA

La osteoporosis es el resultado de una alteración del remodelado óseo consistente en un desequilibrio entre la formación y la resorción óseas, con predominio de ésta última. La mayoría de los pacientes osteoporóticos no padecen otras enfermedades responsables de su trastorno y su pérdida ósea se asocia a dos factores: la menopausia y el envejecimiento. La deficiencia de estrógenos se considera el mecanismo central de la osteoporosis postmenopáusica. Ya se ha analizado su papel en el mantenimiento de un remodelado óseo normal y cómo su disminución conduce a un desequilibrio a favor de la resorción, especialmente relevante en la pérdida ósea acelerada característica de la postmenopausia reciente. En este periodo, de unos 8-10 años de duración, una mujer puede llegar a perder entre el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de la masa ósea cortical. La pérdida ósea relacionada con el envejecimiento comienza en torno a la cuarta o quinta década de la vida y persiste de forma incesante. En esta fase las pérdidas se estiman en un 20-30% de hueso cortical y trabecular y son de similar magnitud en mujeres y hombres.

6. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURA

Son numerosos los factores de riesgo implicados en la disminución de la DMO, si bien, desde un punto de vista práctico, tienen más interés los factores de riesgo de fractura, ya que pueden ser más útiles para la identificación de pacientes que se beneficien de una intervención terapéutica. Con el objeto de evitar confusiones, deben separarse los factores de riesgo relacionados con la disminución de la DMO —que consideraremos sinónimo de OP— de los factores de riesgo asociados a las fracturas.

6.1. Factores de riesgo de osteoporosis

La principal causa de fragilidad ósea es la disminución de la DMO, que se produce a consecuencia de diversas circunstancias que pueden actuar aisladamente o por concurrencia de varias de ellas. Son numerosos los estudios epidemiológicos que han identificado un conjunto de factores de riesgo de osteoporosis (75-77), susceptibles de ser divididos en modificables y no modificables (Tabla 8), con objeto de centrar nuestra actuación sobre los primeros con medidas preventivas o terapéuticas.

6.1.1. Factores no modificables

6.1.1.1. Edad

Es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis. La densidad mineral ósea disminuye a partir de la tercera y cuarta décadas de la vida. En las mujeres ocurre de forma más pronunciada en los 8-10 años posteriores a la menopausia y la disminución es más marcada en la columna lumbar que en el cuello del fémur (9).

La incidencia de baja masa ósea es mayor en mujeres que en hombres de la misma edad, y consecuentemente, las fracturas son más frecuentes. Sin embargo tiende

a igualarse por encima de los 65 años, donde la disminución de la DMO se produce de forma similar en ambos sexos (78).

Tabla 8. Factores de riesgo de osteoporosis

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
Edad*	Actividad física escasa
Sexo femenino	Tabaco*
Genética	Abuso de alcohol
Raza asiática o caucásica	Escasa ingesta de calcio y vitamina D
Menopausia	Delgadez*
Hipogonadismo	Glucocorticoides*
Hiperparatiroidismo, hipertiroidismo	Fármacos inhibidores de la aromatasa
Artritis Reumatoide	Deprivación androgénica
Hepatopatías graves	Inmunosupresores
Hemopatías	Heparina

* Factores determinantes de riesgo de fractura independientes de DMO.

6.1.1.2. Sexo femenino

La frecuencia de osteoporosis es mayor en el sexo femenino. En ambos sexos, las hormonas sexuales tienen un papel en la reducción de la resorción ósea. Los estrógenos, como ya se ha señalado, inhiben el reclutamiento y la actividad osteoclástica. Su déficit se considera la causa fundamental de la osteoporosis postmenopáusica, ya que se acompaña de aceleración de la pérdida ósea, fundamentalmente de hueso trabecular, al provocar un predominio neto de la resorción. Esto se hace aún más evidente en casos de menopausia precoz —antes de los 45 años—. En condiciones normales, la pérdida se inicia antes de la menopausia y se acelera en los 8-10 años siguientes. Por este motivo, el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia constituye un factor determinante en la disminución de la DMO, incluso más importante que la edad cronológica (79). En el hombre la pérdida de masa ósea se produce más lentamente, siendo el hipogonadismo la causa identificable más frecuente,

sin embargo, el papel de los estrógenos y los andrógenos en la fisiología del esqueleto del varón es incierto (80).

6.1.1.3. Factores genéticos

En el momento actual se admite que la variación en la masa ósea está determinada genéticamente. La identificación del gen o los genes implicados en el padecimiento de osteoporosis se ve dificultada por el carácter multifactorial de la enfermedad, así como por la heterogeneidad de las diferentes poblaciones.

Se han identificado varios polimorfismos que se han asociado con variaciones del remodelado óseo y de la masa ósea:

Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D: Se han relacionado con el pico de masa ósea (mujeres homocigotas para el alelo b) (81) y con la estatura (82). En un metaanálisis (83) se ha encontrado que el genotipo BB se asocia con una menor DMO que los genotipos bb y Bb, mientras que los genotipos BB y Bb comportan un mayor riesgo de pérdida ósea a lo largo del tiempo.

Polimorfismos del gen del receptor de estrógenos: Existen dos tipos de receptores estrogénicos, el alfa o tipo 1 (ESR 1) y el beta o tipo 2 (ESR 2). Su distribución alcanza a la práctica totalidad de los tejidos y ambos coinciden en algunos de ellos. Al parecer, ESR1 es el principal mediador de la acción estrogénica en el hueso, mientras que el papel del ESR2 es menos conocido y está presente sobre todo en hueso trabecular (84).

A partir de datos obtenidos del estudio GENOMOS en el que han participado ocho centros europeos con más de 18.000 muestras de mujeres postmenopáusicas, se ha encontrado que el polimorfismo XabI del ESR1, concretamente el genotipo XX, se asocia con una disminución del 30% del riesgo de fracturas vertebrales (85).

Polimorfismos del gen de la aromatasas: La aromatasas es una enzima de la familia del citocromo P450 encargada de la transformación de los andrógenos en estrógenos. Se expresa en órganos sexuales —ovario, testículo— y también en el tejido adiposo, fuente principal de estrógenos en la postmenopausia. Diversos grupos de nuestro país han publicado estudios que evidencian la relación existente entre los polimorfismos de su gen codificador (CYP19) y la presencia de osteoporosis (86,87).

Polimorfismos del gen del receptor del colágeno tipo I: Los genes COL1A1 y COL1A2 codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ propias del colágeno tipo I, que forma mayoritariamente la matriz orgánica del tejido óseo. El polimorfismo de la región Sp1 del gen COL1A1, se relaciona con disminución de DMO y mayor riesgo de fracturas (genotipos Ss y ss) (88). Asimismo, otros dos polimorfismos de este gen denominados PCOL1 y PCOL2, se relacionan también con los valores de DMO a nivel lumbar, habiéndose observado que la combinación de los tres polimorfismos descritos para el gen COL1A1 muestra una tendencia a presentar mayor masa ósea (89).

Gen relacionado con masa ósea alta: En varias familias que no sufrían ningún tipo de enfermedad ósea, se ha identificado un gen —LRP5— relacionado con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad LDL, que se localiza en el locus 11q12-13 del cromosoma 11 y se asocia a valores elevados de DMO. Se cree que actuaría regulando la formación ósea a través del sistema Wnt y favoreciendo la diferenciación de los osteoblastos (90).

Los avances en el campo de la genética hacen prever que, en un futuro más o menos próximo, quizás se podrá identificar a los individuos con riesgo de sufrir fracturas por fragilidad o a quienes muestran una mala respuesta a los tratamientos, o incluso desarrollar fármacos capaces de modificar la información genéticamente predeterminada, con lo que será posible llevar a cabo medidas preventivas y

terapéuticas más eficaces. No obstante, hemos de admitir que la influencia genética sobre la masa ósea es muy compleja debido al gran número de genes que interviene en este proceso, que sólo explicaría entre el 50-80% de la variación de la densidad mineral ósea (91).

6.1.1.4. Factores étnicos

La osteoporosis es más frecuente en individuos de raza caucásica y asiática (10). La prevalencia de osteoporosis en mujeres blancas es mayor que la observada en mujeres de raza negra, y en mujeres mejicanas (13,14). Asimismo, las mujeres de raza blanca tienen un riesgo de fractura, ajustado por edad, significativamente mayor que las de raza negra (92).

6.1.2. Factores modificables

6.1.2.1. Actividad física

La escasa actividad física condiciona una masa ósea disminuida, como puede observarse en pacientes sometidos a inmovilización prolongada o en quienes han permanecido voluntariamente en cama durante largos periodos de tiempo, e incluso en astronautas libres de la acción de la gravedad (93-95).

6.1.2.2. Tabaco y abuso de alcohol

El tabaco, a través de mecanismos directos —inhibición de la actividad osteoblástica— e indirectos —hábito más delgado en los fumadores— se ha identificado como factor de riesgo para la osteoporosis (96). El alcohol, a dosis elevadas, se asocia a una disminución de la DMO y a un aumento del riesgo de fractura y es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria en el hombre (97).

6.1.2.3. Calcio y vitamina D

El aporte de calcio en la dieta del adulto en general, y de la mujer postmenopáusicas en particular, influye en menor medida en la DMO que en la edad juvenil y durante el embarazo. Aun así, un aporte deficitario de calcio se relaciona con disminución de DMO y riesgo de fracturas. Del mismo modo, niveles insuficientes de vitamina D representan un factor de riesgo de masa ósea baja, fracturas y aumento de caídas (98). Diversos estudios han demostrado el efecto protector de ambos elementos frente a la pérdida ósea en columna lumbar y fémur proximal y el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales (99,100).

6.1.2.4. Delgadez

Se considera uno de los factores más importantes y mejor documentado para el padecimiento de osteoporosis. Se sabe que el tejido adiposo de la mujer postmenopáusicas es una importante fuente de estrógenos, ya que en él se produce la conversión de androstenediona en estrona. Tanto el bajo peso corporal, como la pérdida de peso, se consideran factores de riesgo de fracturas por fragilidad (101).

6.1.2.5. Fármacos

El uso de glucocorticoides sistémicos es la causa más frecuente de osteoporosis relacionada con fármacos. Sus efectos deletéreos sobre el hueso están ampliamente documentados (102).

Las pacientes que han sufrido un cáncer de mama y reciben posteriormente tratamiento con fármacos inhibidores de la aromatasa presentan disminución de la DMO y aumento de la tasa de fracturas (103). Asimismo, en varones diagnosticados de cáncer de próstata que son sometidos a tratamiento de privación androgénica con fármacos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se ha observado un aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas (104).

6.2. Factores de riesgo de fracturas

Las fracturas por fragilidad dependen de la conjunción de diversos factores como la disminución de la DMO, la existencia de fracturas previas, la calidad del hueso y la intensidad del traumatismo.

Como ya hemos señalado, la DMO es el principal predictor de fractura, pero no el único determinante del riesgo de fractura. Independientemente de los valores de masa ósea, el riesgo de fractura es mayor en personas de edad avanzada debido, entre otras razones no plenamente conocidas, a su mayor riesgo de caídas y a una menor capacidad de respuesta para mitigar la fuerza del impacto. Se sabe que para un determinado T-score el riesgo de sufrir una fractura se incrementa notablemente con la edad (105). Este efecto de la edad sobre las fracturas por fragilidad es aun más evidente si se considera el riesgo absoluto de fractura dentro de un determinado periodo de tiempo, tal como lo recomienda la International Osteoporosis Foundation (IOF) (106).

Los factores de riesgo de fractura más relevantes desde un punto de vista clínico han sido establecidos por la National Osteoporosis Foundation (NOF): baja DMO, historia previa de fracturas a partir de los 40 años, historia familiar de fracturas, delgadez y hábito tabáquico activo (107).

El antecedente de fracturas previas es el factor de mayor importancia clínica. Se sabe que, aproximadamente, un 19% de las personas que sufren una fractura vertebral padecerán una nueva fractura en el siguiente año, además de tener un riesgo aumentado de sufrir fractura de cadera (108,109). Una de las consecuencias más importantes tras sufrir una fractura de cadera es el incremento del riesgo de padecer una segunda fractura a lo largo del primer año y sobre todo dentro de los tres primeros meses (110).

Asimismo, las fracturas de radio distal aumentan el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad, tanto de columna como de cadera, en personas de ambos sexos (111).

7. ESCALAS DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS

7.1. Escalas de riesgo de osteoporosis

Partiendo de los factores clínicos de riesgo se han desarrollado diversos instrumentos capaces de predecir el riesgo de osteoporosis sin DMO, con objeto de identificar aquellos pacientes en los que está indicada la realización de una densitometría (Tabla 9):

- **Test SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) (112):** Junto con el test ORAI, es el mejor validado. Comprende seis ítems y tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (valor predictivo positivo del 64%). Su especificidad disminuye cuando se aplica a poblaciones de edad más avanzada. Permite evitar un tercio de las densitometrías.
- **Test ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument) (113):** tiene tres ítems, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45'1% (valor predictivo positivo 32'5%).
- **Escala de la NOF (National Osteoporosis Foundation) (114):** cinco ítems, sensibilidad 92% y especificidad 21%.
- **Escala OST-T (Osteoporosis Self-assessment Tool) (115):** valorada en varones americanos. Sensibilidad del 93% y especificidad del 66% para un punto de corte de 4.
- **OSIRIS:** Clasifica a las pacientes en tres niveles de riesgo: bajo (no precisan otra evaluación), medio (se deben evaluar de forma inmediata) y alto (deberían iniciar tratamiento sin necesidad de otras exploraciones) (116).

- **ORACLE:** Combina los factores de riesgo clínicos con ultrasonografía de falange (117).

Tabla 9. Escalas para la identificación de pacientes con riesgo de osteoporosis

ESCALA	PUNTO DE CORTE	FACTORES DE RIESGO y PUNTUACIÓN
SCORE	≥ 6	+5 si no afroamericanos; +4 si AR; +4 por cada Frx OP(máximo 12puntos); + 1er dígito de la edad x3; +1 si no THS; -peso en libras/10 (redondear a número entero)
ORAI	≥ 9	Edad: ≥ 75 : + 15; 65-75: +9; 55-65: +5; Peso < 60 Kg: +9; No THS: +2
NOF	≥ 1	1 punto por : edad > 65, IMC < 22, historia familiar de Frx, historia personal de Frx, tabaquismo
OST-T	Riesgo medio (>-9); alto (>20)	Edad (años) – peso (Kg)
OSIRIS	≥ 1	Edad: años x -2 (quitar el último dígito); Peso: Kg x +2 (quitar último dígito) THS/ +2; Frx de baja energía/ -2
Díez et al	≥ 2 factores	Edad > 51; Peso < 70 Kg; < 32 años de vida fértil; > de 2 hijos

AR: Artritis Reumatoide; Frx: fractura; OP: osteoporosis;

THS: terapia hormonal sustitutiva; IMC: Índice de masa corporal

En general, estos instrumentos de riesgo clínico han mostrado una cuestionable capacidad de precisión para identificar pacientes candidatos a la realización de una medición de masa ósea, y una baja correlación con la presencia de fracturas, así como la necesidad de su validación en las diferentes poblaciones en las que se apliquen. Esto ha hecho que en nuestro país se haya elaborado también alguna escala (118) que ha mostrado una sensibilidad del 62,7% y una especificidad del 70%.

Es importante considerar que estas escalas no deben usarse como método diagnóstico de osteoporosis y que no está consensuado su uso como instrumento de cribado poblacional.

7.2. Escalas de riesgo de fracturas

A partir de los datos del estudio SOF, se ha diseñado un instrumento de predicción del riesgo de fractura susceptible de ser utilizado tanto si se dispone de la DMO del paciente como si no. El estudio incluyó a una población de mujeres de más de 65 años de edad que fueron seguidas durante cinco años. Se les realizaron estudios densitométricos y registro de fracturas vertebrales y no vertebrales. Posteriormente se identificaron los factores de riesgo más significativos y estos constituyeron el modelo definitivo. Es el denominado **Índice FRACTURE** (119), que se compone de siete variables:

- Edad.
- Presencia de fracturas después de los 50 años.
- Historia materna de fractura de fémur.
- Peso igual o inferior a 57Kg.
- Tabaquismo activo.
- Necesidad de apoyo para levantarse de una silla.
- DMO de cadera total si se dispone de ella.

El punto de corte es ≥ 6 puntos. Si no se conoce la DMO el punto de corte es ≥ 4 puntos. (*Disponible en <http://clinrisk.co.uk/qfracture/>*).

Auspiciado por la OMS se ha dado a conocer un instrumento de cálculo de riesgo de fractura a 10 años, el denominado **Índice FRAX[®]** (120). Este modelo es válido para varones y mujeres e integra factores de riesgo clínicos, identificados en metaanálisis previos, solos o en combinación con la DMO. Consta de doce variables: edad, sexo, peso, altura, historia de fractura previa, antecedentes de fractura de cadera en los padres, tabaquismo activo, uso de glucocorticoides orales, artritis reumatoide,

osteoporosis secundaria, consumo de 3 o más unidades de alcohol al día y valor de la DMO en cuello femoral, si se dispone de este dato (Tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo considerados en la escala FRAX

FACTORES INCLUIDOS EN EL ÍNDICE FRAX
Edad (entre 40 y 90 años)
Sexo
Raza y país de residencia (En el modelo de EEUU sólo acepta raza blanca, hispana, afroamericana y asiática)
Peso (<i>Kg</i>) y Talla (<i>cm</i>)
Antecedentes familiares de fractura de cadera
Fractura previa
Toma de corticoides (5 mg de Prednisona al día durante al menos 3 meses)
Tabaquismo actual y consumo de alcohol (<i>3 medidas al día</i>)
Diagnóstico confirmado de Artritis Reumatoide
DMO: en T-score o en g/cm ² del cuello femoral
Osteoporosis secundaria

Las causas de osteoporosis secundaria estimadas en la herramienta FRAX[®] son:

- Diabetes tipo I (insulino-dependiente).
- Osteogénesis imperfecta del adulto.
- Hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo.
- Hipogonadismo o menopausia prematura (antes de los 45 años).

- Malnutrición o malabsorción crónicas.
- Hepatopatía crónica.

El cálculo final ofrece dos datos: el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de cualquier fractura osteoporótica, incluida la de cadera, expresados en tanto por ciento (Figura 7). Este instrumento supone una ayuda para calcular el riesgo de fractura en un paciente determinado, pero no establece criterios de intervención terapéutica.

Se puede acceder a través de internet (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>) a los modelos habilitados para diferentes países.

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Si

6. Padres con Fractura de Cadera No Si

7. Fumador Activo No Si

8. Glucocorticoides No Si

9. Artritis Reumatoide No Si

10. Osteoporosis secundaria No Si

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Si

12. DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD

IMC: 23.6
The ten year probability of fracture (%)

Sin DMO

Major osteoporotic	8.7
Hip fracture	3.8

Figura 7. Herramienta FRAX de cálculo de riesgo de fractura a 10 años

En las distintas Guías para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se utiliza la herramienta FRAX para señalar a qué grupo de pacientes se debe prescribir tratamiento. Así, en la última actualización de la Guía NOF (107) se indica iniciar tratamiento en mujeres postmenopáusicas y varones a partir de los 50 años de edad, si

presentan una categoría de osteopenia en la DMO y un riesgo de fractura de cadera \geq 3% o de cualquier fractura osteoporótica \geq 20%, calculado con el FRAX.

La aplicabilidad clínica de estas escalas de riesgo de fractura dependerá de los umbrales de intervención terapéutica que se establezcan a partir de análisis de coste-efectividad.

8. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS

8.1. Evaluación clínica

El diagnóstico de osteoporosis debe basarse en la confirmación de una baja DMO y/o la presencia de fracturas por fragilidad. La sospecha clínica inicial vendrá dada por la anamnesis y, en menor medida, por datos de la exploración sugerentes de un riesgo de fractura elevado. Se deberá realizar una historia clínica detallada en la que se recojan edad, sexo, raza, y todos aquellos factores que nos ayuden a descartar causas secundarias de osteoporosis (Tabla 11).

Tabla 11. Historia clínica del paciente con osteoporosis

ANAMNESIS DETALLADA	
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Raza • Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) • Encuesta dietética (Calcio y Vitamina D) • Actividad física • Exposición solar • Caídas previas (fracturas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia gestacional • Historia menstrual • Número de embarazos • Lactancia • Presencia de otras enfermedades • Fármacos • Antecedentes familiares (Enf. metabólica ósea o colagenopatía)

Aunque la osteoporosis suele cursar de forma asintomática, tras la anamnesis detallada es conveniente evaluar las principales manifestaciones clínicas: dolor (e.g.: agudo, ante la presencia de fracturas), deformidad.

La exploración inicial del individuo debe comprender una valoración de la estática global del raquis, con objeto de identificar deformidades como la cifosis marcada secundaria a múltiples fracturas vertebrales, y de las extremidades. Se consignarán peso, talla e IMC. Posteriormente se evalúa la marcha y aquellos datos físicos que sugieran enfermedades en probable relación con patología metabólica ósea (121).

8.2. Determinaciones analíticas

8.2.1. Analítica general

Las pruebas de laboratorio suelen ser completamente normales en la mayoría de los pacientes, pero pueden ayudar a diagnosticar causas secundarias de osteoporosis tales como enfermedad renal o hepática, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o hipercortisolismo subclínico, enfermedad celíaca u otras formas de malabsorción, hipercalciuria idiopática, trastornos del tejido conectivo.

Los estudios de laboratorio deben incluir (Tabla 12) (122):

- Hemograma completo con velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia, ionograma con calcemia y fosforemia, función renal y hepática, perfil lipídico, TSH.
- Pruebas de laboratorio más específicas como niveles de 25-OH-Vitamina D, paratohormona (PTH), proteinograma y electroforesis en orina, testosterona, estradiol, FSH, LH, prolactina, etc, vendrán indicadas por los hallazgos clínicos o de laboratorio previamente reseñados.

- La calciuria en orina de 24 horas, junto con una encuesta dietética completa en la anamnesis, nos ofrecerá datos sobre el balance de calcio.

Tabla 12. Exámenes de laboratorio en osteoporosis

EN SANGRE	EN ORINA	EN CASOS SELECCIONADOS
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y V.S.G. • Glucemia, creatinina • Ionograma, albúmina • Perfil lipídico • Transaminasas, FA. • Calcio y fósforo • TSH • 25-OH-vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> • Calciuria en 24 horas • Ca/creatinina en orina. 	<ul style="list-style-type: none"> • PTH, FSH, LH, Testosterona total y libre • Estradiol • Prolactina

(V.S.G: Velocidad de sedimentación globular; FA: Fosfatasa alcalina; TSH: Tirotropina; PTH: Parathormona; LH: Hormona Luteinizante; FSH: Hormona folículo estimulante)

8.2.2. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Son diversos péptidos y proteínas liberados como consecuencia de la acción acoplada osteoblástica-osteoclástica, es decir del remodelado óseo, que pueden ser detectados en sangre y orina y que nos indican, de manera indirecta, la fisiología (formación/ resorción) ósea.

La matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocógeno, que son los que pasan al torrente sanguíneo (123). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos. Su análisis repetido en intervalos cortos de tiempo permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada.

Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan de formación, y aquellos que derivan del número o actividad de los osteoclastos, son los llamados marcadores de resorción (124). (Tabla 13).

Tabla 13. Marcadores de remodelado óseo

MARCADORES DE FORMACIÓN	MARCADORES DE RESORCIÓN
<p>SUERO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina total (FA) • Fosfatasa alcalina ósea (FAO) • Osteocalcina (OC) • Propéptido C-terminal del protocólágeno tipo I (PICP) • Propéptido N-terminal del protocólágeno tipo I (PINP) 	<p>SUERO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) • Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) • β-CrossLaps (β-CTX) • Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX) • ORINA • Excreción urinaria de calcio • Hidroxiprolina • Piridinolinas (Pir) • Desoxipiridinolinas (Dpir) • Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) • α-CrossLaps (α-CTX) • Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

8.2.2.1. Marcadores de formación

Para la medición de la actividad formadora del hueso existen varios marcadores clínicamente útiles: fosfatasa alcalina, osteocalcina y los péptidos de extensión del protocólágeno I.

La actividad de la **fosfatasa alcalina** procede de diversos tejidos tales como hígado, hueso, placenta, etc. siendo las isoformas ósea y hepática las más frecuentes (90%). Ambas se encuentran en la misma proporción en el individuo sano y se diferencian en el patrón de glucosilación, existiendo una actividad cruzada en un 10-

20% según estudios con anticuerpos monoclonales (125). La isoforma ósea posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influenciada por el ritmo circadiano, de forma que, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, resulta ser un marcadores sencillo en ausencia de gestación y patología hepática (126).

La **osteocalcina** es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Específica del hueso y la dentina, se encuentra elevada en situaciones de recambio óseo acelerado, posee una vida media corta y se elimina por vía urinaria, por lo que sus niveles estarán incrementados en situaciones de insuficiencia renal (127). Su función exacta en el remodelado óseo no está bien establecida. En trabajos recientes se ha analizado el papel que podría desempeñar la osteocalcina infracarboxilada en la predicción de masa ósea y de riesgo de fractura (128).

Al ser el colágeno tipo I el principal producto de síntesis del osteoblasto, los **propéptidos carboxi y aminotermiales** serían, teóricamente, los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también en otros tejidos distintos al hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea (129).

8.2.2.2. Marcadores de resorción

Históricamente, el **calcio urinario** fue la primera prueba utilizada para evaluar la resorción ósea. Sin embargo, el hecho de estar influenciada por diversos factores tales como la ingesta cálcica, la absorción intestinal o el umbral renal de excreción de calcio, la convierte en una determinación con escasa sensibilidad y especificidad, por lo que actualmente está en desuso. Lo mismo ocurre con la **hidroxiprolina** urinaria: su origen tisular diverso y la influencia que sobre ella ejerce el aporte dietético, hacen que sea considerada una prueba de bajo rendimiento (130).

Las moléculas de colágeno en la matriz ósea están enlazadas mediante enlaces covalentes de **piridinolinas** (Pir) y **desoxipiridinolinas** (Dpir) formando fibrillas. Las primeras se encuentran también en el cartílago, sin embargo, las Dpir son más específicas del hueso (131).

No requieren precauciones dietéticas ya que no se absorben por vía intestinal. Expresan bien situaciones de cambio de metabolismo óseo: se elevan en la niñez, menopausia, osteomalacia, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo y descienden bajo el tratamiento con estrógenos y bisfosfonatos (132).

Otros elementos liberados durante el proceso de resorción ósea son los **telopéptidos carboxiterminales** (ICTP, CTX) y **aminoterminales** (NTX) del colágeno. Han demostrado una correlación significativa con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, por lo que, actualmente, CTX y NTX se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica (133,134).

La **fosfatasa ácida tartrato resistente 5b** (FATR 5b) es una enzima lisosómica del osteoclasto involucrada en la degradación del hueso, aunque también está presente en otros tejidos. Su escasa especificidad unida a la dificultad metodológica de determinación, cuestionan su uso en la actualidad (135).

8.2.2.3. Otros marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Últimamente se han desarrollado nuevos marcadores del recambio óseo cuyo valor clínico está aún en estudio. La *cathepsina K* actúa degradando colágeno y su nivel en suero reflejaría el número de osteoclastos, por lo que se ha sugerido como marcador de resorción. Los *fragmentos urinarios de la osteocalcina* también proceden de la resorción de la matriz ósea y parecen ser más específicos. En la valoración de la calidad ósea se vienen considerando especialmente relevantes las modificaciones

postranslacionales de las proteínas de la matriz ósea, como la *osteocalcina infracarboxilada*, las *formas nativas e isomerizada de CTX* y la *pentosidina* (134,136).

8.2.2.4. Utilidad clínica de los marcadores de remodelado óseo en la osteoporosis

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de recambio óseo en la osteoporosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. También se ha estudiado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, así como su correlación con la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, los resultados de los trabajos han sido dispares en función del tipo de estudio, la población y el marcador analizados (137). Respecto a la predicción de masa ósea, a pesar de que los biomarcadores óseos evalúan el equilibrio entre formación y resorción y, generalmente, se relacionan de manera inversa con la DMO, estas correlaciones no son lo bastante sólidas como para poder predecir la masa ósea. Por consiguiente, no deben usarse para el diagnóstico de osteoporosis (138).

- **CONTROL DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA**

Actualmente representa el uso clínico mejor establecido. Diversos estudios han demostrado que tras el inicio de la terapia antirresortiva se produce un descenso significativo tanto en los marcadores de resorción (en un plazo de 4 a 6 semanas) como en los de formación ósea (entre 2 y 3 meses). En la mayoría de los casos existe un valor valle que se alcanza entre 2 y 3 meses después del comienzo del tratamiento y se mantiene constante mientras el paciente continúa con el fármaco. Un cambio significativo sería una reducción entre el 40-70% en los marcadores de resorción (CTX en suero y orina y NTX y Dpir en orina), cuando se usa un antirresortivo potente (bisfosfonatos), y descensos más modestos (30-40%) con anticatabólicos menos

enérgicos (raloxifeno). Por consiguiente, las modificaciones dependerán del agente terapéutico empleado y del marcador analizado.

De esta manera, el hecho de no observar estos niveles de reducción indicaría una mala adherencia al tratamiento por parte del paciente o la administración inadecuada del fármaco (139-141).

El tratamiento osteoformador induce inicialmente un rápido incremento de los marcadores de formación ósea seguido de un posterior aumento de los marcadores de resorción. Diversos trabajos han señalado a los marcadores PICP y, sobre todo, PINP como los que alcanzan una mayor sensibilidad para predecir cambios de DMO en pacientes tratados con Teriparatida. Se ha propuesto un algoritmo de actuación en pacientes tratados con este anabólico en función de la variación detectada en PINP: incrementos superiores a 10 µg en este marcador de formación, tres meses después de iniciado el tratamiento, indicarían una respuesta adecuada al mismo (142,143).

Aunque resulta conveniente poder disponer de varios marcadores de formación y de resorción, de acuerdo con la evidencia disponible los marcadores de remodelado óseo más sensibles y útiles en la clínica serían CTX sérico —cuando usamos un antirresortivo— y PINP— para fármacos anabólicos—. Su determinación, después de 2 o 3 meses de tratamiento, ofrece la ventaja destacable de poder valorar la efectividad de la medicación y tranquilizar a los pacientes sin tener que esperar entre 12 y 24 meses para documentar los cambios en la DMO (144).

- **PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Diversos estudios han demostrado la asociación entre la modificación de los marcadores de recambio óseo después del tratamiento antirresortivo o anabólico y la eficacia antifractura a largo plazo. En un metaanálisis de 18 ensayos clínicos, se observó

que durante la terapia con un fármaco antirresortivo, una disminución del 70% en los marcadores de resorción reducía el riesgo de fractura no vertebral en un 40%, y una disminución del 50% de los marcadores de formación reducía este riesgo en un 44% (145). En este sentido, se ha evidenciado que un aumento en los marcadores de formación como el PIPC y la FAO al mes de iniciarse el tratamiento con Teriparatida, se asocia a una mejoría en la estructura ósea (146).

Sin embargo, el umbral óptimo para cada marcador no está bien establecido y además no existen datos sobre los resultados a largo plazo cuando los biomarcadores se reducen por debajo del intervalo de referencia. Algunos investigadores apoyan la hipótesis de que podría interferir en la reparación ósea fisiológica de “microcracs” y, por lo tanto, conducir a una mayor fragilidad ósea (147).

- **SELECCIÓN DE PACIENTES A QUIEN TRATAR**

Se ha señalado que los pacientes con una mayor elevación de los marcadores de recambio óseo responden mejor a la terapia antirresortiva. En un estudio prospectivo a dos años en mujeres con terapia hormonal sustitutiva se demostró que las pacientes situadas en cuartiles más altos para la excreción urinaria de NTX presentaban mayor ganancia ósea (148).

Teóricamente, los niveles de referencia de los biomarcadores podrían ser utilizados para orientar decisiones de tratamiento de forma más racional. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos han demostrado que la eficacia antifractura es, en gran medida, independiente del nivel de referencia de los marcadores de remodelado óseo. Por lo tanto, actualmente no se admite dicha utilidad en la práctica clínica (149).

- **PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA**

La DMO medida por DXA continúa siendo el mejor predictor de riesgo de fractura. No obstante, la DMO no lo explica todo y se deben tener en cuenta otras variables, entre ellas la tasa de recambio óseo. Los datos de algunos estudios prospectivos en mujeres postmenopáusicas de edad avanzada muestran una asociación, independiente de la DMO, entre los índices de recambio óseo y el riesgo de fracturas osteoporóticas, si bien los resultados son discordantes, sobre todo en lo que se refiere a los marcadores de formación ósea (150). Niveles elevados de marcadores de resorción se han relacionado con un incremento aproximado del doble de riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con mujeres en las que dichos marcadores presentaban niveles normales. En el estudio EPIDOS se obtuvieron resultados concordantes con este hecho: en las mujeres de edad más avanzada, el incremento de marcadores de resorción ósea en orina (CTX) se asociaba, tras un ajuste de la DMO, con un aumento del riesgo de fractura de cadera. Esto sugiere que un enfoque combinado, utilizando la DMO y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, podría mejorar la predicción del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas ya que este riesgo aumenta en quienes presentan DMO baja y/o marcadores de remodelación ósea elevados (151).

- **PREDICCIÓN DE PÉRDIDA ÓSEA**

Otra utilidad destacada de estos biomarcadores consiste en la posibilidad de identificar a las mujeres que van a presentar una alta tasa de pérdida de masa ósea en los años siguientes a la menopausia, con objeto de iniciar una estrategia preventiva de la osteoporosis. Como ya es conocido, la densitometría ósea es un importante predictor del riesgo de fractura, pero una sola medida no permite augurar la tasa de pérdida ósea. Diversos estudios han demostrado que los marcadores de recambio óseo pueden ser

útiles en la determinación de la velocidad de pérdida ósea (130), ofreciendo un mayor poder predictivo los marcadores de resorción que los de formación (125,152).

Recientemente se ha revisado en algunos trabajos la asociación de los biomarcadores con la pérdida de masa ósea en diferentes localizaciones esqueléticas. La relación más consistente ha sido la detectada a nivel de radio distal y calcáneo. En la cadera la relación es más modesta, mientras que en columna lumbar es prácticamente despreciable. Este último dato podría deberse a la elevada prevalencia de artrosis vertebral en pacientes de edad avanzada. En resumen, los marcadores de recambio óseo junto con otras variables demográficas, podrían predecir el 30-40% de la variación en la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas no tratadas. No obstante, aún no se ha establecido el umbral de recambio óseo a partir del cual se debe intervenir para prevenir la pérdida ósea (153).

El uso de los marcadores de remodelado óseo en la práctica clínica se ve limitado por su *variabilidad*. En los últimos años se han desarrollado múltiples técnicas para determinar la concentración de los marcadores específicos del remodelado óseo. Numerosos ensayos han demostrado que las concentraciones de dichos marcadores permiten distinguir a grupos de pacientes en diferentes situaciones de recambio óseo. No obstante, no se puede soslayar el hecho de que los marcadores de remodelado óseo presentan una notable variabilidad tanto analítica como biológica, cuyo conocimiento es imprescindible para la correcta interpretación de los valores obtenidos.

Las causas de variabilidad pueden dividirse en premetrológicas y metrológicas. Entre las primeras destacan: edad, sexo, etnia, reparación de fracturas, función renal y hepática, otras enfermedades asociadas,... Todas ellas no pueden ser controladas y para minimizar su efecto, sería preciso usar valores de referencia adecuados para cada circunstancia, algo muy difícil en la práctica clínica. Otras fuentes de variabilidad

premetrológica que sí podrían ser minimizadas son: dieta, ejercicio físico, ritmos circadianos, cambios estacionales. La variabilidad metrológica dependerá del método de medida empleado en la determinación de dichos marcadores. La automatización de estas técnicas ha permitido mejorar su reproducibilidad (125,154). Por lo tanto, conociendo lo anterior, es importante determinar la hora de recogida de muestras de acuerdo con el ritmo circadiano de cada marcador.

Algunos marcadores en particular están muy influenciados por la ingesta, como es el caso del CTX sérico.

La determinación en orina obligará a ajustar los resultados según la excreción de creatinina.

Es conveniente saber que la mayoría de los marcadores de remodelado óseo se correlacionan positivamente con la edad, por lo que el clínico debe conocer los rangos de referencia en función de ésta.

En términos generales, se estima que la variabilidad de los marcadores medidos en orina es del 20-30% y de los medidos en suero del 10-15% (155).

La disponibilidad de marcadores bioquímicos del remodelado óseo que pueden medirse de forma rápida y con un coste relativamente bajo, ha contribuido a un mejor conocimiento de la fisiología ósea y de la patogenia de las enfermedades metabólicas óseas. Aunque no se consideran apropiados para el diagnóstico de osteoporosis, proporcionan una evaluación dinámica del hueso que puede aportar información adicional y complementaria a la evaluación estática suministrada por la DMO. Su mayor utilidad para el clínico radica en la posibilidad de seleccionar mejor a la población que debe recibir tratamiento y de valorar la eficacia de éste. En la actualidad, los marcadores de formación más sensibles en la osteoporosis postmenopáusica son

FAO, OC y PINP, mientras que entre los marcadores de resorción, destacan las formas telopeptídicas: CTX en suero y NTX en orina (134). No obstante, es preciso comprender sus limitaciones —variabilidad analítica y biológica— y usarlos en el contexto clínico apropiado. En el momento actual y teniendo en cuenta la evidencia de que se dispone, no se recomienda su determinación sistemática en la evaluación de los pacientes con osteoporosis.

8.3. Medición de la masa ósea

8.3.1. Densitometría ósea central.

Como ya se ha señalado, el diagnóstico de osteoporosis se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO) (1), siendo la absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) el patrón de referencia y la técnica óptima para llevarla a cabo, por su precisión, baja radiación y la posibilidad que ofrece de valorar la DMO tanto a nivel de esqueleto axial como periférico (2,3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores densitométricos y del T-score, expresado como el número de desviaciones estándares (DE) que la densidad mineral ósea de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo (Tabla 1) (1).

La DXA consiste en la medición de la atenuación que los tejidos y el hueso ejercen sobre un flujo de fotones producidos por un tubo de rayos X emitidos sucesivamente a dos energías. La medición se realiza en columna lumbar y fémur proximal (cuello femoral y total), con capacidad de predecir el riesgo de fractura en dichas localizaciones, ya que son las de mayor relevancia clínica.

Actualmente se dispone de varias marcas de aparatos que difieren en el proceso físico de obtención de energía. Estas diferencias, junto con la distinta calibración de los

densitómetros, hacen que las medidas obtenidas no sean comparables entre equipos dispares (156).

8.3.1.1. Aplicaciones de la DXA

Las principales utilidades clínicas son (157):

- Diagnóstico de baja masa ósea/osteoporosis.
- Predicción del riesgo de fractura.
- Monitorización seriada de cambios óseos y valoración de eficacia terapéutica.

Los intervalos entre mediciones no deben ser inferiores al año, salvo en aquellas circunstancias asociadas a pérdida acelerada de masa ósea (e.g. corticoterapia), en que podrán acortarse (158). En mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con bisfosfonatos se recomienda la realización de controles densitométricos cada 2-3 años. Se ha demostrado que no resulta rentable repetir la prueba antes de los 2 años, ya que algunas pacientes presentan una pérdida de masa ósea durante el primer año pero pueden ganarla a lo largo del segundo año (159).

Recientemente, el estudio NORA puso de manifiesto que un gran número de fracturas osteoporóticas se producen en mujeres con valores de DMO en rango de osteopenia. Aquellos casos que presentan un T-Score < 1,8 DE, junto con otros factores de riesgo como la escasa movilidad o un déficit en la autopercepción del estado de salud (55% de la población osteopénica), forman un subgrupo de población donde prácticamente se duplica el riesgo de fractura (4,1% vs 2,2%) (160).

8.3.1.2. Indicaciones de la DXA

No es operativo realizar una densitometría ósea a toda la población para detectar a aquellas personas que tienen osteoporosis o un alto riesgo de fractura. Es necesario

limitar su uso de tal forma que sea rentable y eficiente, procurando no realizar determinaciones innecesarias a personas con bajo o inexistente riesgo de padecer este trastorno.

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) sobre las indicaciones de DXA (157) aparecen recogidas a continuación (Tabla 14).

Tabla 14: Indicaciones de DXA según la ISCD

INDICACIONES DE DENSITOMETRÍA ÓSEA
Mujeres \geq 65 años
Mujeres postmenopáusicas < 65 años con factores de riesgo
Varones \geq 70 años
Fracturas por fragilidad
Enfermedades asociadas a baja masa ósea
Fármacos asociados a pérdida ósea
Cualquier persona a la que se le vaya a iniciar tratamiento para la OP
Monitorización de tratamiento

8.3.1.3. Interpretación de la DXA

Es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones para realizar una correcta interpretación de los resultados obtenidos por la densitometría. El empleo de la T-score y los criterios diagnósticos densitométricos de la OMS (1) sólo deben aplicarse a mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años cuyas mediciones hayan sido realizadas con aparatos DXA en columna lumbar y en fémur proximal.

Para las mujeres antes de la menopausia y hombres menores de 50 años, la ISCD recomienda utilizar Z-score (aunque hay que tener en cuenta que en las décadas de los 30 y 40 años los valores de T-score y Z-score prácticamente coinciden). En estos grupos poblacionales se debe definir como “dentro del rango esperado para su edad” los valores

de Z-score superiores a -2 DE, y “por debajo del rango esperado para su edad” cuando Z-score sea igual o inferior a -2 DE. Asimismo, tampoco debe emplearse T-score en niños, ya que aún no han alcanzado su pico de densidad mineral ósea. No existen datos de referencia estandarizados para el cálculo de los valores Z en edad infantil (157,161).

Por último, debemos identificar también aquellas determinaciones que no son válidas por diversos motivos: escoliosis importante, osteofitosis en columna lumbar, fracturas en tres de las cuatro primeras vértebras lumbares, fijaciones metálicas lumbares, enemas de bario, prótesis de cadera.

En resumen, la DMO obtenida mediante DXA es el mejor predictor individual del riesgo de fractura. Es conocido que el riesgo de fractura aumenta de forma continua y progresiva conforme desciende la DMO. Se considera que dicho riesgo se incrementa de 1,5 a 3 veces por cada desviación estándar que disminuye la DMO (9,162). Sin embargo, no debemos olvidar que no es el único factor implicado en la resistencia ósea, por lo que habremos de tener en cuenta también aquellos otros factores de riesgo de fractura en la evaluación clínica de cada paciente.

8.3.2. Densitometría ósea periférica

La DXA periférica permite medir la masa ósea en diversas localizaciones como falanges, metacarpianos, radio distal o calcáneo. Tiene diversas ventajas: menor coste, facilidad de transporte, no necesita personal especializado para su utilización, permite determinar el riesgo de fractura con una dosis de radiación incluso inferior a la DXA central. No obstante, no está validada para seguimiento de pacientes ni para monitorización de tratamientos (163).

8.3.3. Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

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

Aunque es un método cuantitativo, no mide realmente la densidad mineral ósea. Los parámetros de medición (velocidad de transmisión —SOS—; atenuación de la amplitud de onda —BUA—; índice de calidad —QUI o *stiffness*—) reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. A partir de los parámetros QUS se intentó equiparar a la DXA y se la llamó “densidad mineral ósea estimada”. Esto indujo a error, ya que se aplicaron a los ultrasonidos los criterios que habían sido asignados y creados para la DXA. Esto no es posible, a pesar de que existe cierta correlación entre ambas técnicas (164), debido a que son medidas de distintos aspectos del hueso, que se comporta de diferente manera ante medios físicos diferentes —rayos X y ultrasonidos— (165). Se ha sugerido la aplicación de una T-score alterativa que podría estar en -1.8 DE (166).

No obstante, el hecho de que no sea equiparable a la DXA no invalida a la QUS como método de valoración de la osteoporosis. Son numerosos los estudios que han demostrado que esta técnica tiene capacidad para predecir el riesgo de fractura osteoporótica (167-169). También se ha indicado que aporta información sobre la calidad ósea (170).

Debido a que su reproducibilidad no es tan buena como sería deseable, no se puede utilizar para el seguimiento de pacientes ni para la monitorización del tratamiento (171).

Actualmente, la QUS se considera como una técnica apta para establecer el riesgo de fractura cuando no se dispone de DXA y para seleccionar a aquellos pacientes que precisan la realización de una densitometría mediante esta técnica.

8.4. Evaluación radiológica

La radiología convencional es de gran utilidad en el diagnóstico de enfermedades óseas y articulares, pero tiene escasa validez para el diagnóstico de osteoporosis. No obstante, es el método más específico para la detección de las fracturas osteoporóticas.

Los signos radiológicos de densidad ósea disminuida son el aumento de la radiolucencia, la esclerosis de los platillos vertebrales y la pérdida de la estructura trabecular en el cuerpo vertebral. El inconveniente es que aparecen cuando ya existe una gran pérdida — entre el 30 y el 40%— de masa ósea. Además, la interpretación de estos signos es bastante subjetiva, ya que depende del observador y de la calidad de la técnica radiológica (172).

La pérdida de las estructuras trabeculares en la columna vertebral da lugar a hundimientos y deformidades en las vértebras. Sin embargo, la existencia de estas deformidades no permite confirmar el diagnóstico de osteoporosis, ya que pueden aparecer como variantes de la normalidad, además de estar provocadas por otros procesos como neoplasias, metastásis o mieloma múltiple (173).

Disponemos de diversos métodos para la medición morfométrica de estas alteraciones vertebrales detectadas en la radiografía simple lateral de columna lumbar como son el método de Genant, el de Eastell o el de McCloskey-Kanis, que en general, puntúan según el grado de deformidad vertebral (174) (Figura 8).

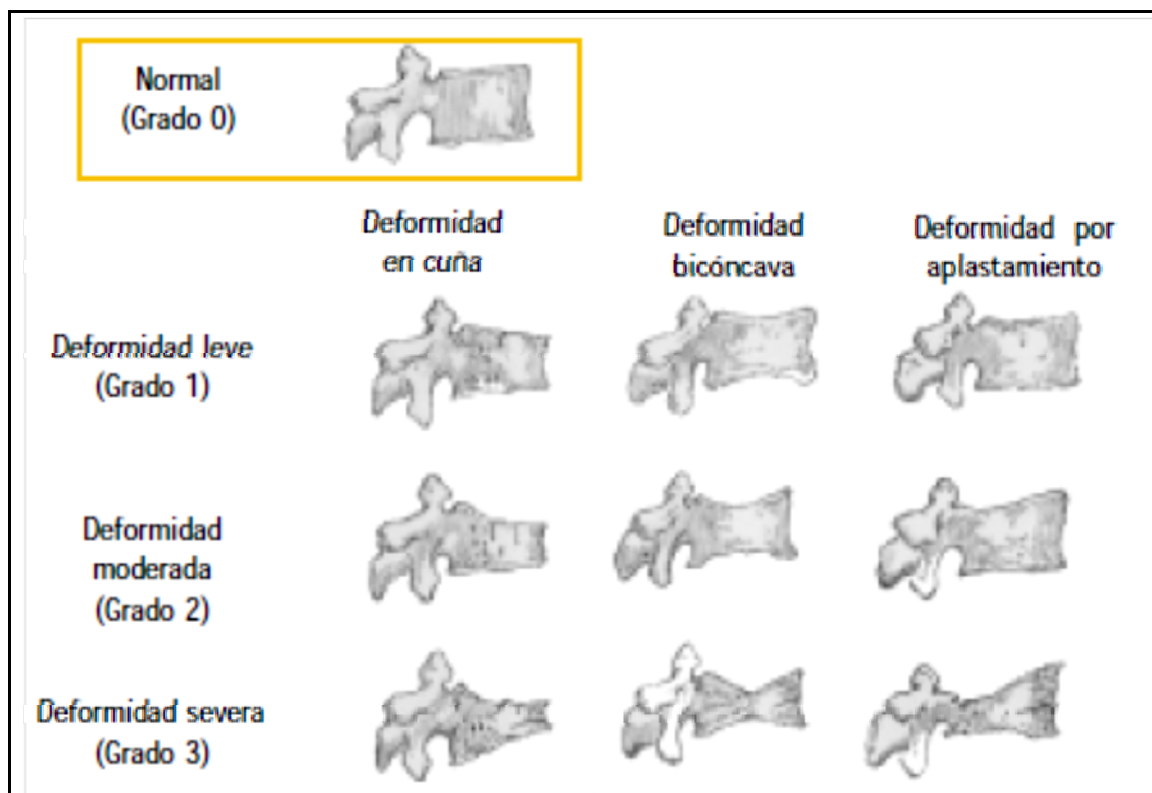


Figura 8: Método semicuantitativo de deformidades vertebrales según Genant¹⁷⁵

En la actualidad, la radiología convencional ha quedado relegada a la identificación de fracturas osteoporóticas y a la valoración de la posible indicación de densitometría ósea en aquellos casos en que los signos de osteopenia radiológica sean muy ostensibles, aunque deberemos interpretarlos siempre con cautela.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y más concretamente la TC cuantitativa vertebral es una modalidad diagnóstica que permite medir la densidad mineral ósea trabecular y cortical de forma independiente. Es muy sensible a los cambios de DMO y se admite su validez tanto a nivel axial como periférico —preferentemente en radio distal— para la detección de osteoporosis y la predicción del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera (176).

Recientemente se han introducido técnicas como la **microrresonancia magnética** y la **micro-TC** que permiten un análisis detallado de la arquitectura ósea y que hacen posible calcular índices trabeculares estructurales que estiman la resistencia

ósea. Sin embargo, a pesar de los avances importantes en estas técnicas, se sigue cuestionando su uso en la práctica clínica habitual por su elevado coste y las dificultades de disponibilidad y accesibilidad que conllevan (177).

8.5. Otras técnicas de imagen

La *gammagrafía ósea* es considerada como un método muy sensible en la detección de patología ósea. Permite la localización de lesiones osteoarticulares de diferente etiología, ya que indica la respuesta dinámica del hueso que reacciona ante cualquier agresión. Inicialmente fue empleada para el estudio de patología metastásica y posteriormente ha sido empleada también para la valoración de trastornos de carácter benigno —Enfermedad de Paget—. Su principal indicación en pacientes con osteoporosis es la detección de fracturas por insuficiencia, difíciles de identificar radiológicamente (178).

8.6. Evaluación de la calidad ósea

8.6.1. Histomorfometría ósea

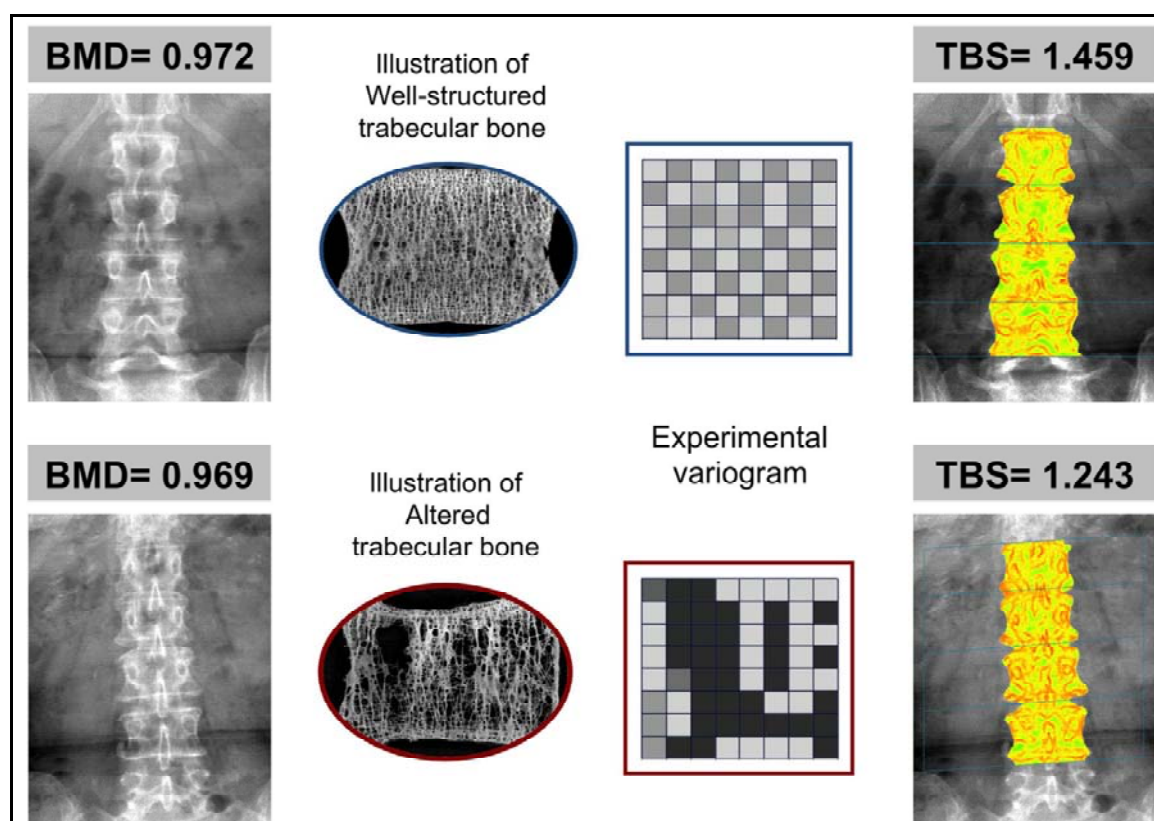
La *histomorfometría ósea* posibilita calcular diversos elementos (estáticos y dinámicos) de la estructura del hueso: volumen trabecular, espesor trabecular, separación trabecular, grado de formación ósea, periodo de resorción y formación. La técnica más recomendable es la biopsia transilíaca, previa sedación del paciente. La muestra debe incluir hueso trabecular y cortical, y ser representativa de todo el esqueleto para poder obtener información cualitativa y cuantitativa de la estructura ósea. Es imprescindible distinguir entre hueso mineralizado y osteoide para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas. Al tratarse de un método invasivo, no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica habitual (179,180).

8.6.2. TBS (Trabecular Bone Score)

8.6.2.1. Concepto

Es una técnica no invasiva incorporada recientemente, que aporta información sobre la microarquitectura ósea a partir de las imágenes adquiridas mediante DXA.

El método se ha desarrollado usando imágenes en 3D de μ CT (micro tomografía computarizada) de especímenes de hueso trabecular (vértebra, cuello femoral y radio) de cadáveres humanos. Mediante la aplicación de un análisis de regresión múltiple y un complejo modelo matemático de relación 3D/2D, analiza variaciones en una escala de grises de imágenes en 2D (181,182) (Figura 9).



(Tomado de Silva BC et al¹⁸²)

Figura 9: Correlación entre los valores de TBS y el grado de deterioro del hueso trabecular. Variograma en escala de grises

Esta técnica es de fácil acceso en condiciones de práctica clínica habitual sin implicar una nueva exploración para el paciente, ya que se realiza simultáneamente a la

densitometría y sólo precisa la instalación de un software (TBS iNsight®) en el densitómetro.

El análisis de las exploraciones DXA para el cálculo de los valores de TBS no necesita un mayor tiempo de exposición a la radiación, por lo que la dosis recibida por el paciente es la misma que la requerida para una exploración de densitometría ósea convencional de columna lumbar, que sabemos es muy baja: 0,0082 mSv, aproximadamente 5 veces menor que la dosis de radiación natural a la que se ve sometida una persona cuando realiza un viaje en avión (0,04 mSv) (183).

Por consiguiente, permite obtener de forma segura y sencilla una información relevante sobre la estructura y resistencia óseas.

El software (TBS iNsight®) ha sido aprobado por la FDA en octubre de 2012. Es compatible y puede ser instalado sólo en determinados modelos de densitómetros DXA: GE Lunar (Prodigy, iDXA) y Hologic (QDR 4500, Discovery, Delphi).

8.6.2.2. Correlación entre TBS y parámetros de microarquitectura ósea

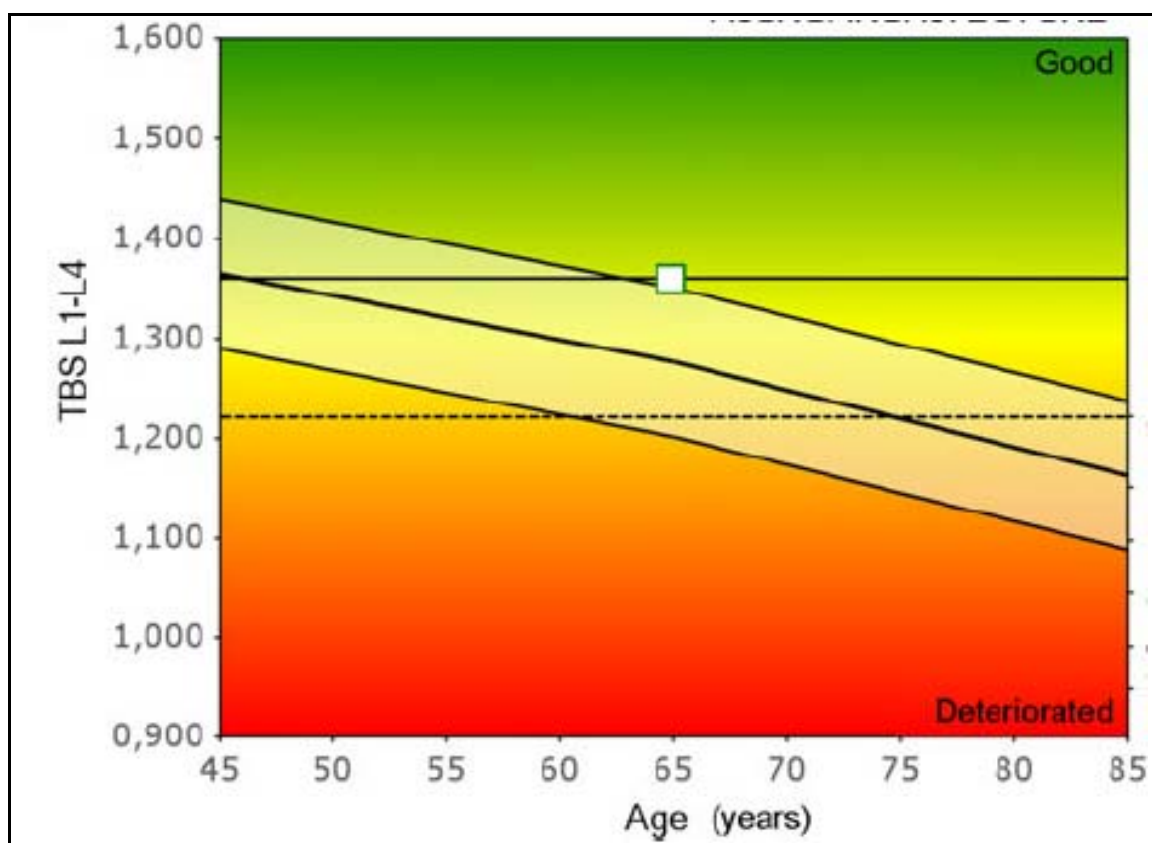
A partir de imágenes en 3D obtenidas mediante μ CT de especímenes humanos de hueso trabecular (13 vértebras lumbares y 7 dorsales, 17 cuellos femorales y 20 radios ultradistales) se estudiaron diversos parámetros de microarquitectura ósea:

- Volumen óseo/volumen total (BT/TV)
- Grosor trabecular (TbTh)
- Espacio intertrabecular (TbSp)
- Número de trabéculas (TbN)
- Conectividad trabecular (Conn)

Los valores de TBS se correlacionaron positivamente con la relación entre volumen óseo y volumen total (BT/TV), con el nº de trabéculas (TbN) y su conectividad

(Conn) y negativamente con el espacio intertrabecular (TbSp) (181,184,185). Esto permitió considerar a esta técnica no invasiva como un fiel reflejo de la microarquitectura ósea y, por consiguiente, útil para su valoración.

El rango de valores de esta técnica oscila entre 0,900 y 1,600 (186) (Figura 10). Los valores más bajos identifican un mayor grado de deterioro de la microarquitectura ósea.



(Adaptado de Bousson V et al¹⁸⁶)

Figura 10: Imagen de TBS obtenida a partir del estudio densitométrico con DXA

Se han establecido tres puntos de corte:

- $TBS \leq 1,200$ Microarquitectura ósea degradada
- $TBS 1,200-1,350$ Parcialmente degradada
- $TBS > 1,350$ Normal

8.6.2.3. Utilidad clínica de TBS

- **IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON FRACTURAS**

Se han publicado varios estudios en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas en los que esta técnica ha demostrado ser capaz de discriminar entre pacientes con fracturas y sujetos controles, con un poder incluso superior a la DXA (187-189).

En un reciente estudio caso-control se compararon los valores de TBS en 83 mujeres postmenopáusicas con fractura sólo de cadera, y los de un grupo control de 108 mujeres sin fractura. Los valores de TBS fueron significativamente más bajos en las pacientes fracturadas (190).

Resultados similares se han encontrado en otro estudio caso-control llevado a cabo en varones con fracturas por fragilidad, al compararlos con aquellos que no habían sufrido fracturas (191).

- **PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA**

A partir de la cohorte de Manitoba se realizó un estudio con TBS en 29.407 mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años. Los valores de TBS fueron significativamente menores en aquellas mujeres que presentaban fracturas vertebrales y de cadera. La capacidad de predicción de TBS fue igual a la mostrada por los valores de DXA, y la combinación de ambos métodos mostró un valor predictivo mayor que la de cada uno de ellos por separado (192).

Análogos resultados ha ofrecido el estudio efectuado en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas pertenecientes a la cohorte OFELY (193).

- **EVALUACIÓN DE RESPUESTA A FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**

Antirresortivos

Diversos estudios llevados a cabo en mujeres postmenopáusicas tratadas con fármacos antirresortivos (bisfosfonatos orales e intravenosos, raloxifeno, calcitonina, denosumab) han puesto de manifiesto un incremento significativo de los valores de TBS en las mujeres que recibían tratamiento activo, respecto a aquellas que sólo eran tratadas con placebo (194-196).

Anabólicos

Se ha comunicado el efecto de teriparatida sobre los valores de DMO y TBS en un estudio abierto multicéntrico de dos años de duración, en el que se incluyó a un grupo de 82 mujeres postmenopáusicas. Ambas determinaciones mostraron incrementos significativos respecto a los valores basales: 7.6% ($p < 0.001$) en DMO de columna lumbar y 4.3% ($p < 0.001$) en TBS (197).

Teriparatida ha mostrado un efecto más positivo sobre la microarquitectura ósea determinada mediante TBS que ibandronato, en un estudio retrospectivo no aleatorizado, tras dos años de tratamiento, en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (198).

Fármacos de acción doble: Ranelato de estroncio

Se comparó el efecto de ranelato de estroncio frente a alendronato semanal en un estudio doble ciego en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Después de 2 años de seguimiento los valores de TBS mostraron un aumento (3.1%) estadísticamente significativo ($p < 0.001$) en el grupo tratado con ranelato de estroncio, mientras que el incremento observado en el grupo que recibió alendronato (1%) no lo fue ($p = 0.03$) (199).

- **EVALUACIÓN DE TRATAMIENTOS Y TRASTORNOS ASOCIADOS A PÉRDIDA ÓSEA**

En un estudio retrospectivo realizado en 136 mujeres caucásicas de 45 a 80 años en tratamiento prolongado con corticoides a las que se comparó con un grupo control del mismo número, no se encontró diferencia significativa en los valores de DMO, mientras que sí se puso de manifiesto el descenso significativo de TBS en el grupo sometido a corticoterapia (200).

Asimismo, los valores de TBS se han hallado significativamente disminuidos en pacientes con artritis reumatoide (201), diabetes (202), hiperparatiroidismo primario (203) e incidentaloma adrenal (204).

9. PLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS

9.1. Objetivos del tratamiento

El objetivo primario del tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar la aparición de las fracturas, que constituyen su principal complicación y problema clínico. La estrategia más adecuada debe comprender la disminución de la carga mecánica y el aumento de la resistencia ósea, mediante medidas farmacológicas y no farmacológicas.

El objetivo secundario estará dirigido a minimizar las consecuencias de las fracturas: dolor, deformidades.

La decisión de instaurar un tratamiento debe basarse en el riesgo de fractura de cada paciente. En general, aquellos con un riesgo más elevado serán los que más se beneficiarán de las medidas terapéuticas adoptadas.

Habremos de distinguir entre los casos en los que se debe iniciar el tratamiento y aquellos otros en los que se podrá considerar éste (Tabla 15) (205).

Tabla 15: Selección de pacientes a quien tratar²⁰⁵

INDICACIÓN DE TRATAMIENTO	VALORAR TRATAMIENTO
Mujeres postmenopáusicas con: <ul style="list-style-type: none"> • Fx por fragilidad, independiente del valor de DMO. • OP (DMO <-2,5 DE en T-score, en CL o F), con o sin Fx, valorando factores de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menopausia precoz (<45 años) según DXA y otros factores de riesgo. • Osteopenia (DMO entre -1 y -2,5 DE en T-score) asociado a factores de riesgo.

(Fx: Fractura; OP: Osteoporosis; DMO: Densidad mineral ósea; DE: Desviación estándar; CL: Columna lumbar; F: Fémur; DXA: Densitometría de rayos X de doble faz)

El paciente ha de recibir información y debe participar en la elección de un determinado fármaco. Dicha selección deberá contemplar varios aspectos:

- Evidencia de la eficacia de ese fármaco en pacientes de sus mismas características.
- Ausencia de contraindicaciones.
- Potencialidad real de cumplimiento.
- Eventos adversos.
- Eficiencia de su prescripción

El tratamiento de la osteoporosis, salvo contraindicación, debe mantenerse durante años. Estos fármacos reducen pero no anulan el riesgo de sufrir fracturas, por lo que el tratamiento puede ser eficaz a pesar de que el paciente presente nuevas fracturas.

Se recomienda evaluar la respuesta terapéutica mediante DXA central cada 2-3 años. Al inicio del tratamiento puede ser conveniente repetir la densitometría al año, y en situaciones de riesgo elevado de fractura —corticoterapia a altas dosis, fracturas vertebrales múltiples, pacientes trasplantados— cada 6 o 12 meses (205).

9.2. Medidas no farmacológicas

Se deben recomendar a toda la población y de forma especial a este grupo de pacientes: ejercicio físico, eliminación de hábitos tóxicos, dieta equilibrada, aporte adecuado de calcio y vitamina D, prevención de caídas.

En general, en pacientes con osteoporosis se recomienda una ingesta diaria de calcio de 1000 mg y el mantenimiento de un nivel sérico de 25-OH-vitamina D \geq 30 ng/ml.

La **ingesta de calcio** en la dieta es necesaria para un metabolismo óseo normal. El calcio, principal mineral del hueso junto con el fósforo, es imprescindible para mantener la integridad mecánica del esqueleto. La ingesta recomendada de este elemento depende de la edad y de las circunstancias individuales. Las necesidades son mayores durante el crecimiento, el embarazo, la lactancia y la menopausia. La cantidad diaria recomendada oscila entre 1000-1300mg (Tabla 16) (206). Si la dieta habitual no aporta estos requerimientos habrá que prescribir suplementos farmacológicos de calcio.

Tabla 16. Cantidades diarias recomendadas de calcio según grupos de edad

GRUPO DE EDAD	CANTIDADES DIARIAS RECOMENDADAS DE CALCIO (mg)
NIÑOS PEQUEÑOS	
0-6 meses	400
6 meses-1 año	600
NIÑOS MAYORES (1-8 años)	500-800
ADOLESCENTES (9-18 años)	1.300
EMBARAZADAS	
LACTANTES	
ADULTOS	
19-50 años	1.000
Mayores de 50 años y/o THS	1.200

El aporte insuficiente de este elemento provoca un aumento de la resorción ósea —mediado principalmente por la parathormona (PTH)— para mantener los niveles séricos de calcio dentro de los límites de la normalidad. Esto induce un aumento de la tasa de remodelado óseo y determina una reducción de la masa ósea y un incremento del riesgo de fractura (207).

La biodisponibilidad del calcio contenido en lácteos y derivados es mayor que en otros alimentos, como vegetales ricos en oxalato o ácido fítico: espinacas, judías, nueces o semillas (206). Asimismo, se han descrito pequeñas diferencias en la absorción fraccional y en el efecto biológico de los suplementos farmacológicos de calcio (carbonato, citrato, lactogluconato, pidolato), cuya relevancia clínica es limitada excepto en el caso de las sales de carbonato cálcico, que muestran una absorción deficiente, salvo que se administren junto con el alimento, en personas con acloridria: ancianos o tratados con inhibidores de la bomba de protones. En todos los casos, la absorción es más completa si no se superan los 500mg de calcio elemento en cada toma (206,208).

Actualmente existe cierta controversia en este tema ya que en algún estudio se ha puesto de manifiesto un aumento del riesgo de fractura de cadera en relación con el aporte de calcio, debido al parecer a la reducción del periostio en esta localización (209). Asimismo, en un ensayo clínico donde se incluyeron 1471 mujeres postmenopáusicas se halló un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en aquellas que recibían suplementos de calcio. Esto último se explicaría por una aceleración en la calcificación vascular debida al aumento de los niveles séricos de calcio (210). Sin embargo no son datos concluyentes, ya que son estudios con un número reducido de participantes que incluían población de edad avanzada, por lo que no son aplicables a otras etnias o grupos de edad.

La **vitamina D** es un esteroide cuyo aporte procede de la síntesis en la piel gracias a la luz solar y/o de la ingesta de alimentos que la contienen. Su papel es fundamental en la mineralización del sistema óseo en todas las edades.

La vitamina D no es sólo un nutriente, sino que se considera como una verdadera hormona con diversas funciones, siendo la principal de ellas el mantenimiento del calcio sérico en un nivel fisiológicamente adecuado para que pueda desempeñar sus funciones metabólicas, la transducción de señales y la actividad neuromuscular (211).

El proceso de síntesis y metabolización de la vitamina D es bien conocido desde los años veinte del siglo pasado. Incluye los siguientes pasos:

- Transformación del 7-dihidrocolesterol en provitamina D y posteriormente en vitamina D, inicialmente inerte.
- Primera hidroxilación. Se realiza en el hígado y determina su transformación en 25-OH vitamina D, principal forma circulante cuyos niveles sanguíneos son los empleados para valorar el estado de esta vitamina en los individuos.
- Segunda hidroxilación. Se produce fundamentalmente en el riñón, aunque también se puede llevar a cabo en otros tejidos (mama, colon, próstata...) y origina su transformación en 1,25(OH)₂ vitamina D o calcitriol que es su forma biológicamente activa.

Las principales funciones del calcitriol son (212):

- Aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo.
- Inhibir la formación de osteoclastos.
- Favorecer la mineralización del nuevo hueso producto del remodelado óseo.
- Reducir la síntesis de parathormona (PTH).

Asimismo, el calcitriol producido localmente en tejidos no relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico, participa en la regulación de numerosas funciones biológicas: crecimiento celular, apoptosis, angiogénesis, sistema inmunológico. Esto ha hecho que el déficit de vitamina D se haya asociado a diversas enfermedades agudas y crónicas: alteraciones en el metabolismo del calcio, algunos tumores, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedades infecciosas (213).

Considerando las cuantiosas e importantes funciones óseas y extraóseas de la vitamina D, parece lógico pensar que sus niveles deben ser óptimos para que se puedan realizar dichas funciones. Sin embargo, aún hoy existe mucha controversia sobre esto. En general, el consenso de los expertos y de la mayoría de las sociedades científicas relacionadas con el tema es considerar tres niveles séricos de 25-OH vitamina D, con el consiguiente significado clínico (214,215):

- **Deficiencia** de vitamina D: valores inferiores a 20 ng/ml.
- **Insuficiencia** de vitamina D: entre 20 y 30 ng/ml.
- **Suficiencia** de vitamina D: valores superiores a 30 ng/ml.

Existe un acuerdo general en que valores inferiores a 20 ng/ml son claramente inadecuados y deficientes. La polémica se centra en si es necesario alcanzar los 30 ng/ml para conseguir los efectos óseos y extraóseos de la vitamina D. Conocemos datos histomorfométricos que indican que niveles inferiores a 30 ng/ml originan un aumento del volumen de osteoide, es decir de nuevo hueso sin mineralizar, habiéndose detectado un 25% de casos de osteomalacia en estos individuos (216).

A nivel óseo valores de vitamina D entre 24 y 32 ng/ml parecen ser adecuados para reducir el riesgo de fracturas e incluso de caídas (217).

La principal fuente de vitamina D es la exposición a la luz solar y su mecanismo de obtención es aparentemente sencillo, sin embargo, se ha demostrado que a nivel mundial existe una elevada frecuencia de valores deficitarios de vitamina D, incluso en aquellos países cuyas condiciones climáticas son favorables. Este hecho motivó que se considerase a la hipovitaminosis D como un problema de salud mundial (218). En nuestro país, a pesar de poseer un clima propicio para la correcta síntesis de vitamina D, también se describen niveles inferiores a los deseados si se comparan a los de otros países de Europa (219,220). Este hecho se justifica por el pobre aporte dietético de vitamina D y por la escasa síntesis en los meses de invierno y primavera. Sin embargo, deben influir otros factores diferentes a los climáticos, ya que los niveles no se normalizan en los meses de mayor incidencia solar (221).

El aporte dietético debe contribuir a la consecución de unos niveles óptimos de vitamina D, a pesar de que son pocos los alimentos que contienen, de forma natural, una cantidad importante de esta vitamina. Por este motivo en algunos de ellos (leche, margarina, zumos) se lleva a cabo su enriquecimiento con vitamina D.

Actualmente es objeto de polémica el aporte diario recomendado de vitamina D. El Instituto de Medicina de los EE.UU. (IOM) recomienda 600 UI/día para la población de entre 1 y 70 años, y 800 UI/día a partir de 71 años, con objeto de mantener un nivel sérico de 25-OH vitamina D superior a 20 ng/ml, que sería lo necesario para la salud en general de la población (222). Por su parte, la Sociedad de Endocrinología de ese mismo país considera necesarios niveles superiores a 30ng/ml y, para conseguirlo, recomienda un aporte de 1.500 a 2.000 UI/día (223).

La IOF (*International Osteoporosis Foundation*) también estima conveniente un nivel de vitamina D superior a 30 ng/ml y recomienda entre 800 y 1.000 UI/día. En

determinados casos (obesos, osteoporóticos, personas institucionalizadas con escasa exposición solar) se podrían alcanzar las 2.000 UI/día (224).

A nivel óseo se debe considerar que las dosis superiores a 800 UI/día son adecuadas para disminuir el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes mayores de 65 años (225).

En nuestro país, con la participación de doce sociedades científicas implicadas en este tema y lideradas por la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral), se ha elaborado un documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. En este documento se establece, como concentraciones óptimas de 25-OH vitamina D, entre 30 y 75 ng/ml, y se recomienda un aporte de 800 a 1.000 UI/día para ancianos y personas con osteoporosis (600-800 UI/día para mujeres postmenopáusicas) (226).

La mayoría de recomendaciones de aporte de vitamina D se refieren al uso de dosis diarias, semanales o mensuales, ya que evidencias recientes han demostrado que la administración de grandes dosis anuales de esta vitamina (500.000 UI /anuales de colecalciferol) se asoció a un aumento de caídas del 15% y de fracturas del 26% en mujeres mayores de 70 años (227).

Las recomendaciones de las sociedades científicas, debido al mayor número de datos disponibles, se basan en la administración de suplementos orales de vitamina D3 (colecalciferol) o D2 (ergocalciferol). En un estudio realizado para evaluar la eficacia y seguridad de la administración de 50.000UI/mensuales de vitamina D3, se observó que la inmensa mayoría de los pacientes alcanzó concentraciones séricas superiores a 20 ng/ml, sin que se detectaran efectos adversos significativos (228).

En otro estudio realizado en personas sanas se ha comprobado que calcifediol es entre 4 y 5 veces más efectivo que la vitamina D3 para aumentar los niveles sanguíneos de 25-OH vitamina D (229), por lo que si se utiliza calcifediol se deberá administrar una dosis 4 o 5 veces más baja.

La terapia con suplementos de vitamina D habrá de mantenerse mientras persistan los factores que predisponen al déficit de esta vitamina, lo que en la mayoría de los casos supondrá un tratamiento indefinido.

9.3. Tratamiento farmacológico

Se realiza con agentes terapéuticos que actúan en las dos fases del remodelado óseo. En el momento actual existen tres categorías de fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis (230,231):

- **Antirresortivos o anticatabólicos:** Inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso.

Estos fármacos —estrógenos, calcitonina, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, bisfosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), denosumab— han demostrado su capacidad para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y algunos (estrógenos, alendronato, risedronato, zoledronato y denosumab) también las no vertebrales. Asimismo, determinan un incremento variable de la DMO tanto en columna lumbar como en cuello femoral. Sin embargo, se ha observado una falta de correlación entre el modesto aumento de DMO que son capaces de provocar y la importante reducción del riesgo de fractura que se consigue con todos

ellos. Esto ha llevado a la hipótesis de que los fármacos antirresortivos deben actuar, fundamentalmente, sobre los elementos que integran el concepto de calidad ósea, aunque este hecho resulta difícil de precisar y medir *in vivo*. Sabemos que estos agentes actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, dando lugar a una disminución del recambio óseo y reduciendo la profundidad de las cavidades de resorción. De esta forma consiguen mejorar la competencia mecánica del hueso y aumentar su mineralización. Por lo tanto, al menos parcialmente, la disminución del riesgo de fractura que estos fármacos son capaces de inducir se relaciona con una reducción del espacio de remodelado (232).

Sabemos que el remodelado óseo es el proceso fisiológico por el que se repara el daño microscópico del hueso sustituyendo el hueso “viejo” por hueso “nuevo”. En él existe un acoplamiento entre resorción y formación, por lo que la inhibición osteoclástica inducida por los antirresortivos se acompaña, ineludiblemente, de la inhibición de los osteoblastos y por consiguiente, de la formación ósea.

Se ha señalado el posible efecto nocivo que pudiera tener sobre el hueso una supresión excesiva y prolongada en el tiempo del remodelado óseo, lo que podría provocar una disminución en la frecuencia de activación de nuevas unidades de remodelado y el aumento de la vida media de las unidades de remodelado ya activas, lo que conllevaría una mayor duración de la mineralización secundaria de la matriz ósea (233,234). Este aumento de la mineralización disminuiría la elasticidad y capacidad plástica del hueso, transformándolo en una estructura más rígida y quebradiza (235).

Existe controversia también sobre la posibilidad de que un remodelado óseo suprimido en exceso se asocie a la acumulación de microfracturas como se ha observado en animales de experimentación (147,236).

- **Osteoformadores o anabólicos:** Actúan sobre los osteoblastos o sus precursores y producen un aumento del remodelado óseo, con incremento de la formación por encima de la resorción, lo que aumenta la masa ósea y la resistencia del hueso.

Estos agentes terapéuticos consiguen restaurar la microarquitectura ósea y la competencia biomecánica del hueso. El primer agente anabólico descrito fue el fluoruro sódico que determinaba un marcado aumento de la masa ósea, pero que incrementaba el riesgo de fracturas no vertebrales cuando la dosis diaria era alta (237), destacando su estrecha ventana terapéutica (238).

Actualmente el grupo de fármacos osteoformadores incluye, además del fluoruro sódico, a las estatinas, la hormona de crecimiento (GH), el factor de crecimiento-I similar a la insulina (IGF-I), el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) y la hormona paratiroidea (PTH). Esta última se ha constituido en el principal agente anabólico para el tratamiento de la OP, ya que posee prácticamente todas las características que ha de cumplir un fármaco osteoformador (239):

1. Incrementar la aposición de hueso perióstico.
2. Aumentar la aposición de hueso endocortical y el engrosamiento de la cortical.
3. Reducir la porosidad cortical.
4. Incrementar el número, grosor y conectividad trabecular.

5. Mantenimiento de los cambios producidos al interrumpir el tratamiento con el fármaco.

- **Fármacos de acción doble:** Actúan por una combinación de ambos mecanismos: estimulan la formación ósea e inhiben la resorción. Producen un notable incremento de la DMO en columna lumbar y cadera, así como una reducción temprana y sostenida del riesgo de fracturas vertebrales (240).

Existe un cuarto grupo de fármacos en fase de desarrollo aún no disponibles para su uso clínico.

9.3.1. Antirresortivos

9.3.1.1. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

Actualmente el THS no se debe recomendar para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica excepto en mujeres con menopausia precoz, con intensa sintomatología climatérica, o en aquellos casos en que no sea posible la administración de otro tratamiento antiosteoporótico por efectos adversos o ineficacia. A pesar de que existe evidencia de que puede reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, su uso queda restringido ya que aumenta el riesgo de cáncer de mama, de cardiopatía isquémica, de accidente cerebro-vascular y de tromboembolismo venoso. Además, hay que tener en cuenta que tras la retirada de este tratamiento, la masa ósea comienza a disminuir drásticamente (241).

9.3.1.2. Calcitonina

Previene la pérdida de densidad mineral ósea en columna lumbar y reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas que ya habían

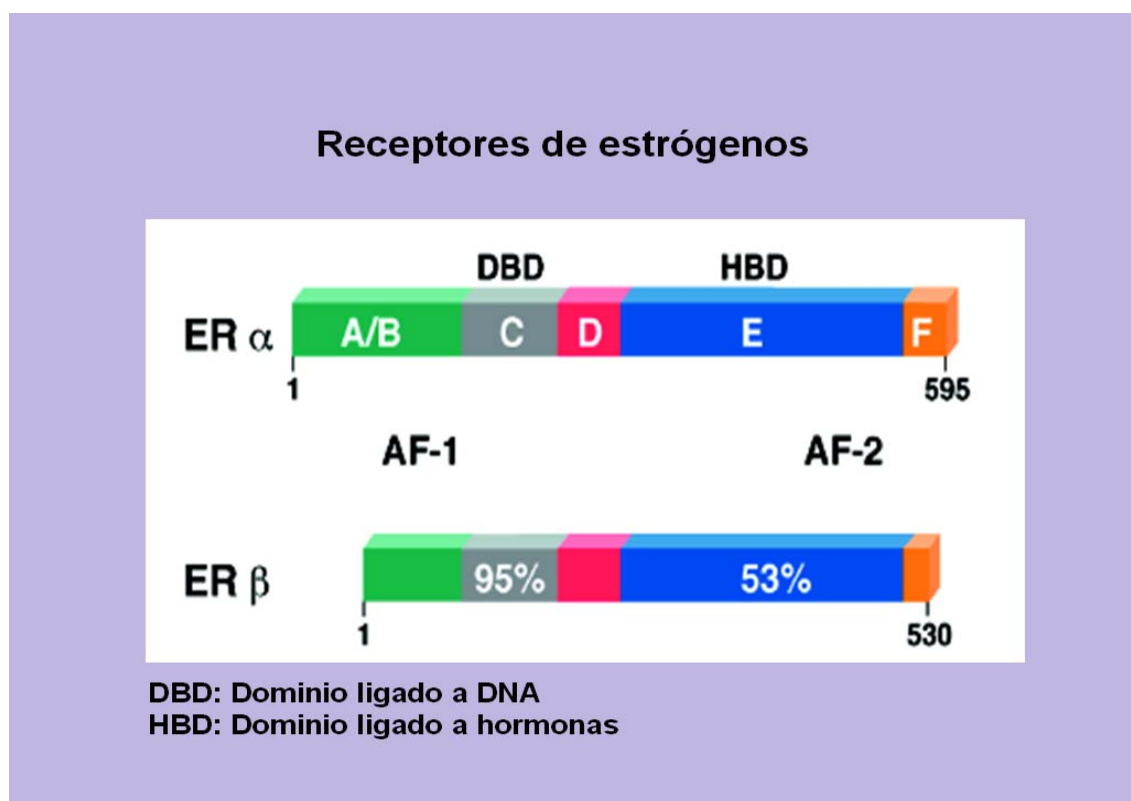
sufrido fracturas en raquis. No reduce el riesgo de fracturas no vertebrales (242). Se ha descrito su efecto analgésico en pacientes con fracturas vertebrales (243).

Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre datos que asociaban el uso prolongado de este fármaco con un ligero aumento del riesgo de tumores. Por este motivo se ha suspendido la comercialización de los preparados intranasales y se ha restringido el uso de las formulaciones inyectables a tratamientos de corta duración.

9.3.1.3. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

Los SERM son un grupo de fármacos que inhiben competitivamente la unión de los estrógenos a sus receptores y que actúan como agonistas o antagonistas estrogénicos según el tipo de receptor hormonal presente en cada tejido (244,245). Este perfil farmacológico permite conseguir los efectos beneficiosos de los estrógenos, limitando sus efectos negativos sobre la mama y el endometrio.

Los receptores estrogénicos son miembros de una familia de receptores hormonales nucleares que funcionan como factores de transcripción nuclear dependientes de ligandos. Se han identificado dos tipos de receptores estrogénicos: alfa y beta (Figura 11). Los modelos murinos indican que ambos subtipos tienen acciones diferentes y que el efecto del estrógeno depende del equilibrio de las señales de ambos receptores. El receptor alfa casi siempre es activador y responsable de la mayoría de las acciones de los estrógenos. El receptor beta puede inhibir la acción del receptor alfa formando un heterodímero con él. Ambos se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo: sistema nervioso central, pulmón riñón, mama, órganos reproductores, colon, sistema inmune (244).

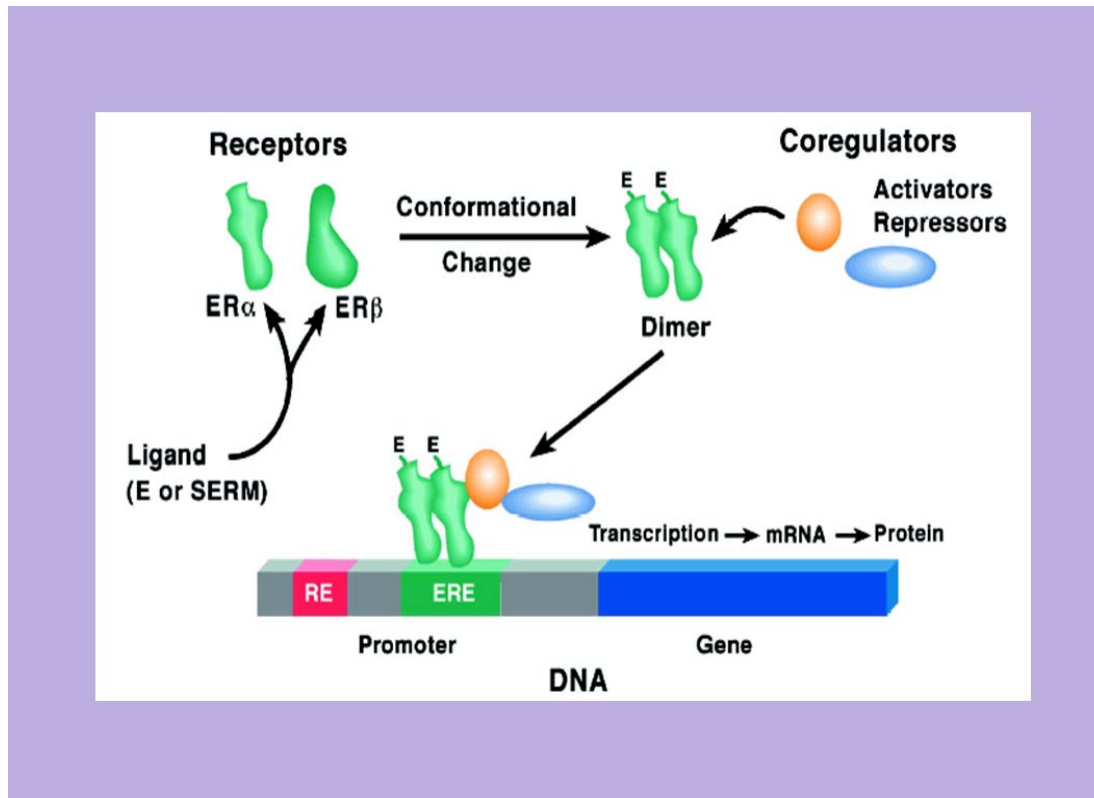


(Modificado de Osborne CK, et al²⁴⁴)

Figura 11. Receptores estrogénicos

El efecto agonista o antagonista de los SERM se puede explicar por dos mecanismos: por el grado de expresión de cada tipo de receptor y por los cambios de la conformación del dominio de unión al ligando que se producen cuando se unen al receptor estrogénico y que se creen específicos para cada tipo de ligando. Estos cambios permiten la unión de factores correguladores (activadores o represores) (Figura 12) (244).

Además de esta vía clásica, los receptores estrogénicos pueden funcionar también en ausencia de estrógenos como respuesta al efecto de factores de crecimiento sobre sus receptores extracelulares de membrana. Este mecanismo tiene una especial relevancia en la resistencia adquirida al tratamiento con tamoxifeno en el cáncer de mama.



(Osborne CK, et al²⁴⁴)

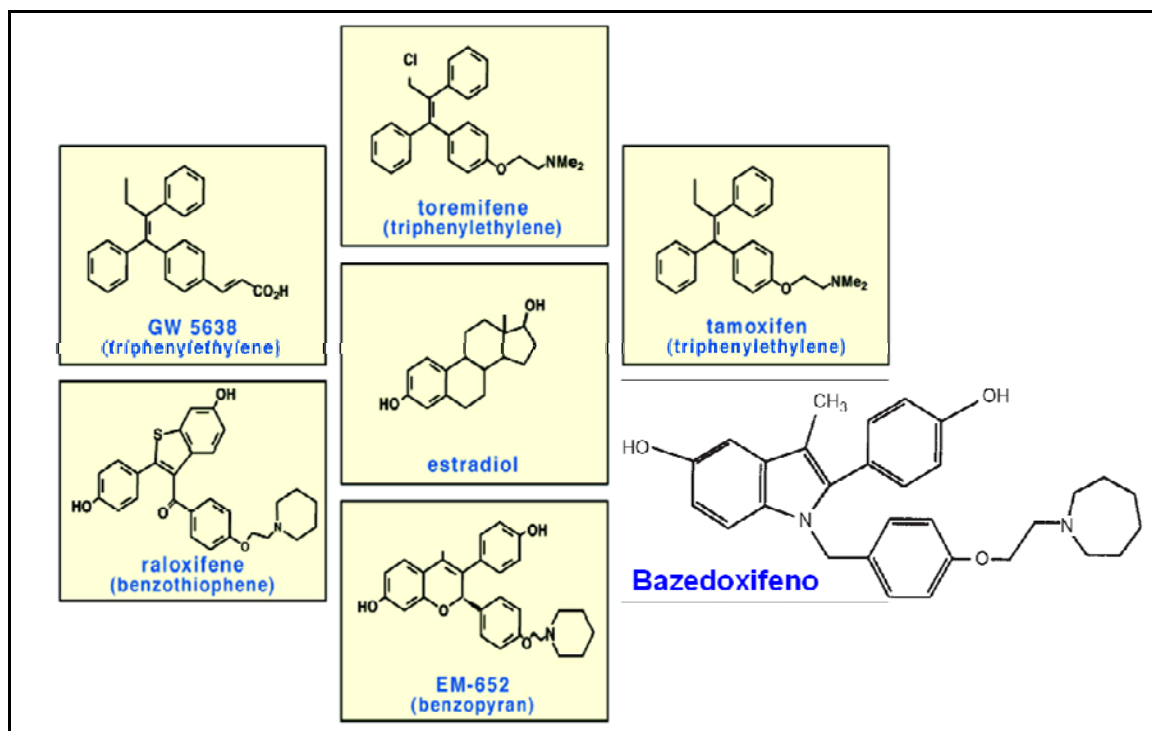
Figura 12. Mecanismo de acción de los SERM

Se desconocen los mecanismos por los que los SERM ejercen su efecto antirresortivo sobre el hueso. Tanto osteoblastos como osteoclastos tienen receptores α y β , pero se cree que la acción sobre los osteoclastos es predominantemente indirecta, a través del sistema RANK/RANKL/OPG (245).

El concepto de SERM y su mecanismo de acción se basan en la noción de farmacóforo. En el siglo XIX, los químicos orgánicos que trabajaban en el campo de los colorantes introdujeron el término cromóforo para designar la parte de la molécula responsable de su color. Siguiendo este razonamiento, Paul Ehrlich, en 1909, estableció el concepto de farmacóforo: existencia de un elemento central molecular que transporta (*phoros*) los rasgos esenciales responsables de la actividad biológica de una droga (*pharmacon*). Es decir, un conjunto de rasgos estructurales en una molécula por el que

es reconocida por un receptor, y que además es el responsable de la actividad biológica de esa molécula.

En la Figura 13 se muestra la estructura química de diversos SERM comparada con la del estradiol.



(Modificada de Osborne CK et al ²⁴⁴)

Figura 13. Estructura química del 17β estradiol y de varios SERM

El inicio de la investigación de este grupo de fármacos estuvo marcado por la búsqueda de una sustancia con acción antiestrogénica para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama.

El *Tamoxifeno* fue el primero de ellos que demostró un efecto agonista en el tejido óseo, pero, a pesar de aumentar la densidad mineral ósea, no se observó que redujera el riesgo de fracturas (246,247). Además, su acción estimulante del endometrio limitaba su uso clínico en la osteoporosis.

Avances posteriores en biología molecular y en farmacología permitieron sintetizar un nuevo compuesto de este grupo: raloxifeno, considerado como un SERM de segunda generación.

El *Raloxifeno* fue el primer SERM en tener indicación para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Disminuye la pérdida de DMO y reduce el riesgo de fractura vertebral en mujeres con y sin fracturas previas, pero no ha demostrado este efecto sobre las no vertebrales (248).

Reduce la incidencia de cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, pero se relaciona con un aumento de los eventos tromboembólicos y no parece reducir el riesgo de enfermedad coronaria a pesar de disminuir los niveles séricos de colesterol total y de la fracción unida a lipoproteínas de baja densidad. Además, al igual que la terapia hormonal, sus efectos sobre la masa ósea desaparecen al suspender el fármaco (249-251).

El *Bazedoxifeno* es un nuevo de SERM de tercera generación con similares efectos que raloxifeno sobre el hueso y con similar perfil de efectos adversos.

En el estudio de referencia a tres años (252), el número de nuevas fracturas vertebrales detectadas fue inferior en los pacientes que recibieron bazedoxifeno 20 mg (NNT, 56; IC 95%, 34-146 pacientes) o 40 mg (NNT, 63; IC 95%, 37-231 pacientes) que en los pacientes que recibieron placebo. No hubo diferencias con el grupo que recibió raloxifeno 60 mg (NNT, 56 pacientes con relación a placebo; IC 95%, 35-158 pacientes). Tampoco hubo diferencias entre los cuatro grupos en el número de fracturas vertebrales sintomáticas.

Los resultados fueron similares en la prolongación a 5 años del estudio original (253, 254).

Se realizaron análisis *post hoc* del estudio de referencia a tres años para tratar de definir subgrupos en los que el tratamiento con bazedoxifeno fuera más eficiente para la prevención de nuevas fracturas. En el propio artículo original (252) se llevó a cabo un subestudio (24% de las pacientes aleatorizadas inicialmente) seleccionando de forma no aleatorizada a las pacientes definidas como de alto riesgo (*T-score* femoral ≤ -3 o la presencia de al menos una fractura vertebral moderada o grave o múltiples de menor gravedad al inicio del estudio). En este subgrupo se evidenció una reducción de las fracturas no vertebrales con bazedoxifeno respecto a raloxifeno (NNT, 37; IC 95%, >16 pacientes) y placebo (NNT, 29; IC 95%, >15 pacientes). Los mismos autores, en la prolongación a 5 años del estudio original realizada en un subgrupo de 4.216 pacientes y eliminando la rama tratada con raloxifeno, no obtuvieron reducción significativa en la aparición de nuevas fracturas no vertebrales en las pacientes de alto riesgo tratadas con bazedoxifeno 20 mg (37%; $p=0,06$). Al combinar los datos de ambas dosis, 20 y 40 mg, observaron una reducción del 34% ($p<0,05$).

En otro estudio *post hoc*, realizado por Kanis *et al.* (255) con la totalidad de la muestra aplicando la herramienta para la evaluación del riesgo de fractura FRAX, y excluyendo la rama de pacientes que tomó raloxifeno, se comprobó que la reducción de riesgo de fractura con bazedoxifeno frente a placebo alcanzó significación estadística para las nuevas fracturas vertebrales diagnosticadas en el seguimiento radiológico por encima del percentil 25 de probabilidad de fractura osteoporótica a los 10 años, según la escala FRAX. Para las fracturas vertebrales sintomáticas sólo alcanzó significación estadísticas por encima del percentil 75.

Los efectos adversos más significativos y frecuentes en las pacientes tratadas con bazedoxifeno fueron los episodios de trombosis venosa profunda, la presencia de

vasodilatación/ rubor y los calambres en piernas. La comparación de los tres efectos adversos con el grupo de raloxifeno no tuvo diferencias significativas (252).

El empleo de una combinación de bazedoxifeno y estrógenos reduce el número de episodios de vasodilatación/rubor sin una mayor frecuencia de trombosis venosa profunda (256).

En resumen, bazedoxifeno es un fármaco eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales radiológicas en mujeres osteoporóticas, pero no ha demostrado esa capacidad frente a las fracturas vertebrales sintomáticas o las no vertebrales. Su posición, dentro de los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, es similar a la de raloxifeno: es un fármaco de primera elección en pacientes postmenopáusicas de menos de 65 años y riesgo menor de fractura de cadera (osteoporosis densitométrica sólo en columna sin fracturas previas).

9.3.1.4. Bisfosfonatos

Son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico que se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso, son captados por los osteoclastos y ejercen su acción inhibiendo la vía del mevalonato, lo que provoca una inhibición de la función osteoclástica y un aumento de la tasa de apoptosis de estas células (257).

El pirofosfato inorgánico es la sal del ácido pirofosfórico y el más simple de los polifosfatos, que son sustancias que se caracterizan por la existencia de una o varias uniones fósforo-oxígeno-fósforo (P-O-P).

Los bisfosfonatos se vienen utilizando en la clínica desde hace algo más de 40 años. Sin embargo se sintetizaron hace más de un siglo gracias a los trabajos de Adolf von Baeyer. Su primer uso fue industrial al observarse que los detergentes que contenían bisfosfonatos podían formar complejos con calcio y magnesio e impedir los

depósitos calcáreos en los tubos de las lavadoras. También se observó que estos preparados eran eficaces para extraer cálculos dentales y prevenir la enfermedad periodontal, aunque originaban deterioro del esmalte (258).

Fleisch y Russell, al comienzo de los años 60 del pasado siglo comprobaron en modelos murinos, que el etidronato inhibía la resorción ósea a dosis bajas y la mineralización del osteoide a dosis altas (259,260). De esta manera, este compuesto se convirtió en el primer bisfosfonato investigado con fines clínicos.

La estructura química de los bisfosfonatos se caracteriza por la sustitución del oxígeno de la unión P-O-P de los polifosfatos, por un átomo de carbono. Esta unión P-C-P les hace resistentes a la hidrolasa enzimática y les permite unirse a iones metálicos divalentes como el calcio y adherirse a las zonas de remodelado óseo activo, especialmente a las sometidas a resorción osteoclástica (260). Mediante sustituciones de los hidrógenos del átomo de carbono se han ido sintetizando diversos bisfosfonatos (Figura 14).

La cadena R1, generalmente es un grupo hidroxilo que se conserva en la mayoría de los compuestos y les confiere su capacidad para unirse a los cristales de hidroxiapatita. La cadena R2 es la responsable de la inhibición de la enzima diana, la farnesil pirofosfato sintetasa, y por lo tanto de su acción antirresortiva.

En función de su estructura, los bisfosfonatos se pueden clasificar en bisfosfonatos no nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato) y aminobisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato), que contienen un grupo amino (Figura 15). Estos últimos son los más utilizados en la clínica, ya que poseen una mayor potencia antirresortiva.

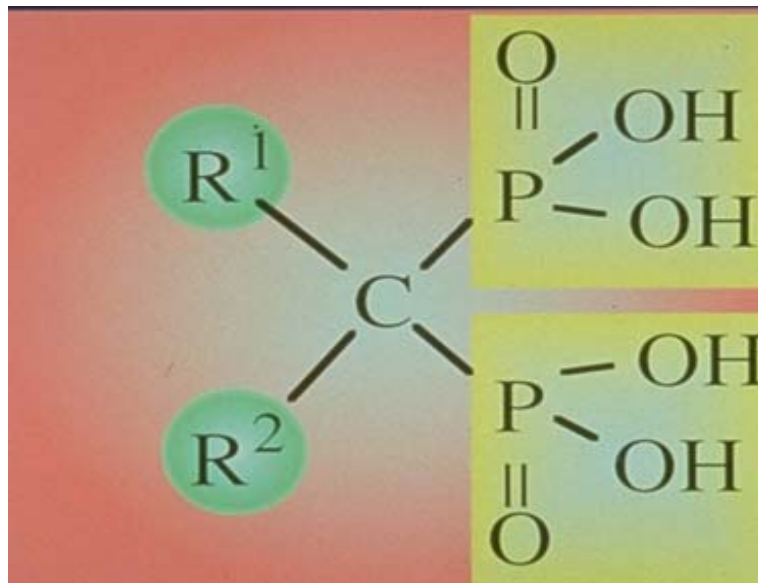


Figura 14. Estructura básica de los bisfosfonatos

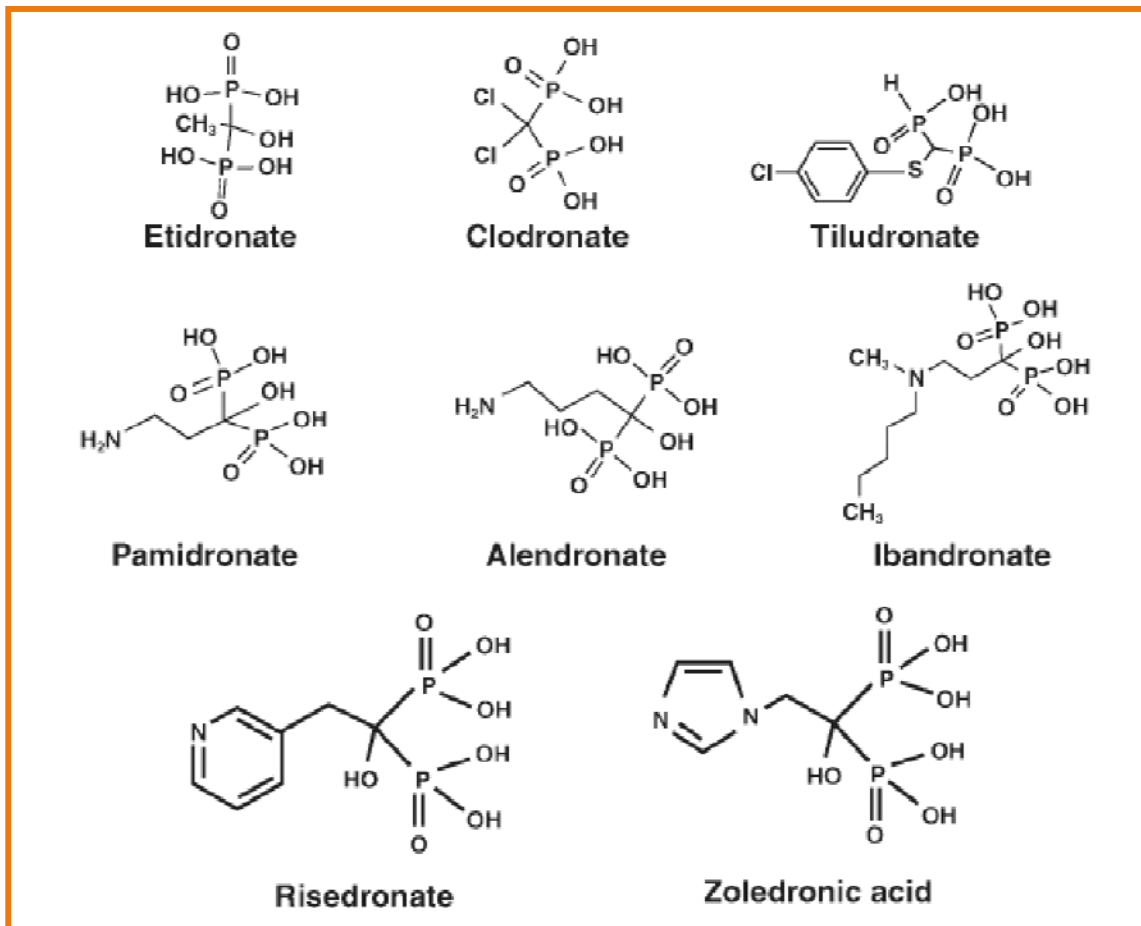


Figura 15. Estructura química de los principales bisfosfonatos

La acción fundamental de los bisfosfonatos se produce sobre los osteoclastos. Una vez captados por estas células mediante endocitosis existen dos mecanismos diferentes según el tipo de bisfosfonato:

- Bisfosfonatos no nitrogenados:

Su estructura es más parecida al pirofosfato. Tras ser internalizados por los osteoclastos, son metabolizados y convertidos en análogos metilénicos del ATP por las aminoacyl t-RNA sintetetas citosólicas. Su grupo no hidrolizable P-C-P se incorpora a esta molécula y provoca su acumulación y la inhibición de enzimas dependientes de ATP. La consecuencia de todo esto es la apoptosis de los osteoclastos (261).

- Aminobisfosfonatos:

Estos compuestos no son metabolizados y actúan por inhibición enzimática reduciendo la formación de isoprenoides.

Los isoprenoides son los compuestos más abundantes que existen en la naturaleza. Muchos de ellos (esteroides, colesterol, retinoides, ubiquinonas, grupos prenilo unidos a proteínas) son esenciales para el correcto funcionamiento celular y participan en numerosos procesos biológicos. Todos ellos derivan de un precursor común, el isopentenyl pirofosfato (IPP) y su isómero, dimetilalyl pirofosfato (DMAPP) (262). El enzima farnesyl-pirofosfato sintetasa (FPPS) cataliza al isómero DMAPP y forma dos compuestos: en primer lugar uno de 10 carbonos, el geranyl pirofosfato y, a continuación, un compuesto de 15 carbonos, el farnesyl pirofosfato (FPP). Este último es fundamental para la biosíntesis de esteroides, ubiquinonas y grupos prenilo.

La inhibición de la FPPS provoca la depleción de estos isoprenoides y ocasiona un grave trastorno en la síntesis del citoesqueleto y en la formación del ribete en cepillo,

con lo que el osteoclasto no puede llevar a cabo su acción antirresortiva (Figura 16) (263-265).

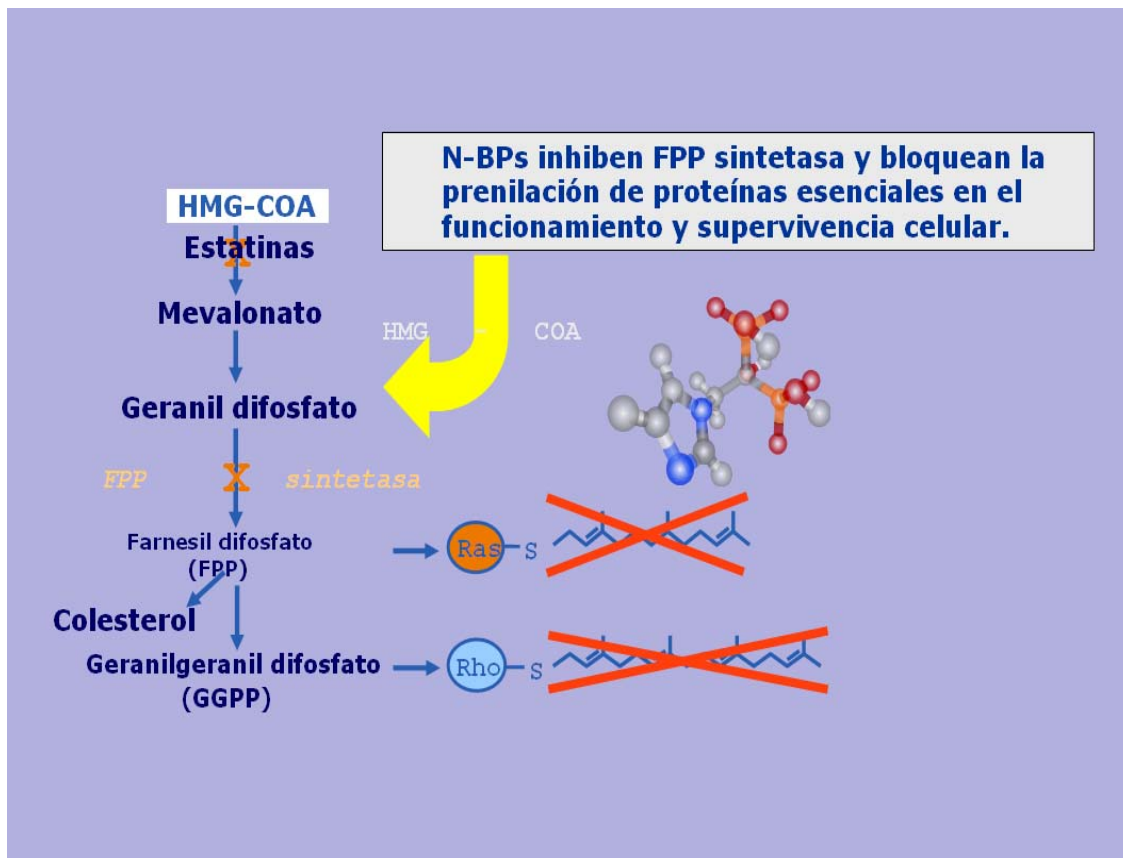


Figura 16. Mecanismo de acción de los aminobisfosfonatos

Se ha observado que tras la acción de los bisfosfonatos aminados aumenta el número de osteoclastos a expensas de una población de células gigantes con más de ocho núcleos, que han perdido su anclaje en la superficie ósea, si bien podrían seguir manteniendo su capacidad de comunicación intercelular, sobre todo con los osteoblastos, y cuya implicación en el mecanismo de acción de estos fármacos no está bien definida (266).

La biodisponibilidad oral de los bisfosfonatos, debido a su avidez por los residuos cargados positivamente, es muy baja (menos del 1%), por lo que deben ingerirse siempre en ayunas, pues, de lo contrario, prácticamente se anula su absorción. Cuando atraviesan esófago y estómago pueden causar irritación local, sobre todo en

pacientes con reflujo gastroesofágico. Por este motivo es imprescindible seguir de manera estricta las indicaciones contenidas en la ficha técnica y advertir al paciente de que no debe acostarse después de su administración. En aquellos casos en que exista dificultad para cumplir estas indicaciones o concurren trastornos que contraindiquen la administración oral (hernia de hiato, esofagitis, acalasia, etc.) los bisfosfonatos intravenosos son una buena alternativa.

Actualmente son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, ya que su eficacia antifractura ha quedado demostrada en numerosos estudios (267-270) y en general son bien tolerados. Esto justifica que estén considerados como la primera opción terapéutica en osteoporosis postmenopáusia. El principal inconveniente que plantea su uso clínico es la falta de adherencia por parte del paciente, que se sitúa en el 47% para los preparados mensuales y en el 30% para los semanales tras el primer año de tratamiento (271).

La dificultad —inclusión de un elevadísimo número de pacientes— inherente a la realización de ensayos clínicos que permitan la comparación directa entre las diferentes moléculas y poner de manifiesto las diferencias existentes en las principales medidas de desenlace —fracturas de cadera— no ha permitido disponer de suficiente evidencia para recomendar un bisfosfonato en lugar de otro, por lo que la elección deberá basarse en otros factores: posología, preferencias del paciente, experiencia del médico en el uso de estos fármacos. Aún así, sabemos que los bisfosfonatos aminados, mediante un mecanismo de acción diferente ya comentado, consiguen un nivel de potencia antirresortiva muy superior a los no aminados (Figura 17).

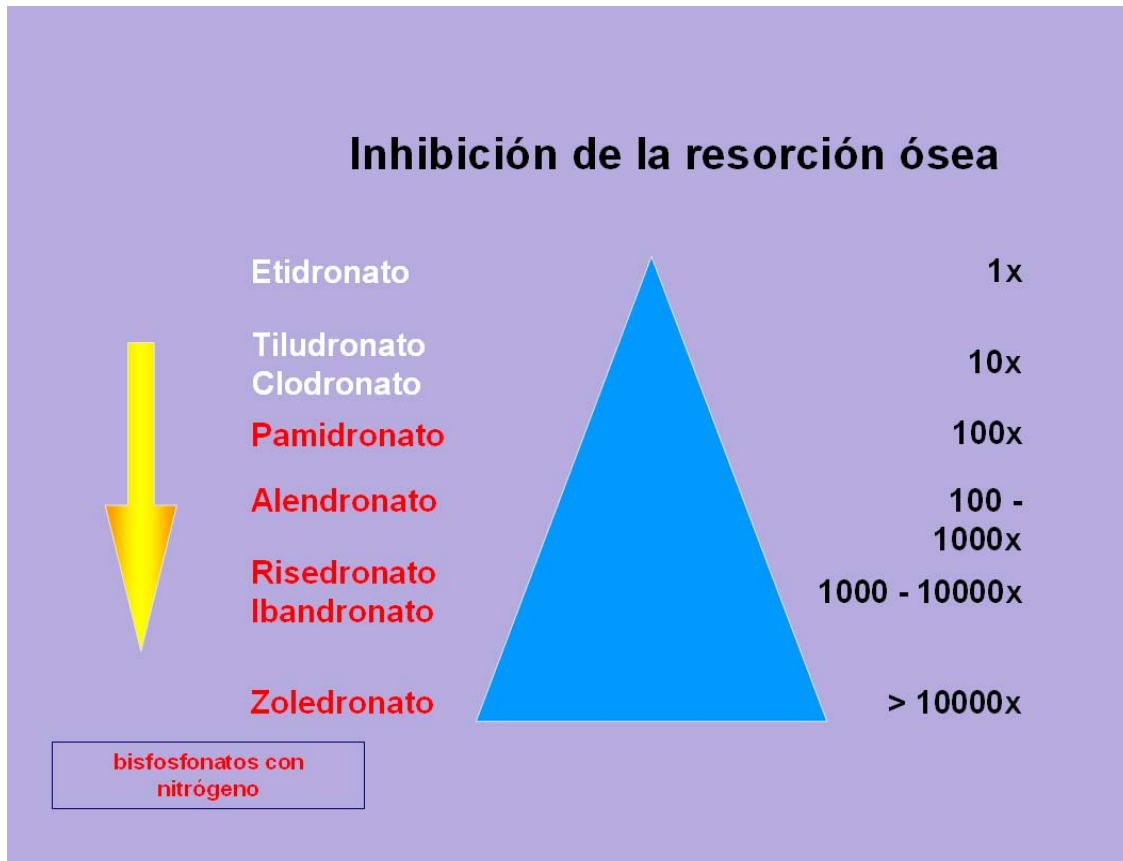


Figura 17. Potencia antirresortiva de los bisfosfonatos

Además, existen otras diferencias cuya repercusión clínica podría tener interés. Así, el risedronato es unas cinco veces más potente inhibidor de la FPPS que el alendronato, aunque en clínica se usa a la mitad de dosis. Determina menores incrementos de DMO y una menor supresión del remodelado óseo. Este hecho, comprobado en modelos animales, podría suponer una ventaja de risedronato sobre alendronato respecto a la reversibilidad de su acción sobre el hueso (273). Asimismo, las dosis intravenosas de ibandronato pierden su efecto antes de los tres meses, mientras que una dosis única de zoledronato perdura un año. Estos contrastes podrían tener dos explicaciones (274):

- Alendronato y zoledronato se unen con mayor afinidad a la hidroxapatita, lo que provocaría una mayor captación del fármaco y una mayor persistencia de éste en el hueso.

- Risedronato tiene una mayor potencia inhibidora enzimática por las características estructurales de la molécula.

No existe un acuerdo general sobre la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos, aunque se recomienda un periodo medio de cinco años, a partir del cual, teniendo en cuenta el riesgo de fractura estimado en ese momento, se deberá evaluar la continuación, la suspensión temporal o definitiva o la sustitución por otro fármaco (257). Debemos recordar que se han descrito casos de osteonecrosis de los maxilares (275) y de fracturas atípicas de fémur en relación con el uso prolongado de estos fármacos (276).

En la siguiente tabla se recogen los diversos bisfosfonatos disponibles, las indicaciones aprobadas y la eficacia anti fractura de cada uno de ellos (Tabla 17).

Tabla 17. Bisfosfonatos: Indicaciones y posología

FÁRMACO	INDICACIONES	POSOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
ALENDRONATO	<ul style="list-style-type: none"> • OP Postmenopáusica 	70 mg/semanal (oral)	Reduce FX vertebrales, no vertebrales y de cadera
RISEDRONATO	<ul style="list-style-type: none"> • OP postmenopáusica • OP del varón • OP por glucocorticoides 	5 mg/diario o 35 mg/semanal o 150 mg/mensual (oral)	Reduce FX vertebrales, no vertebrales y de cadera
IBANDRONATO	<ul style="list-style-type: none"> • OP postmenopáusica 	150 mg/mensual (oral)	Reduce FX vertebral <i>NO reduce FX cadera</i>
ETIDRONATO	<ul style="list-style-type: none"> • OP postmenopáusica vertebral 	400 mg 2 semanas/3 meses (oral)	Reduce FX vertebral <i>NO reduce FX cadera</i>
ZOLEDRONATO	<ul style="list-style-type: none"> • OP postmenopáusica • OP del varón • OP por glucocorticoides 	5 mg/anual (intravenoso)	Reduce FX vertebrales, no vertebrales y de cadera

9.3.1.5. Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG₂) que presenta una alta afinidad por RANKL. Mimetiza la acción de la osteoprotegerina, inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos (Figura 18). Es, por lo tanto, un fármaco antirresortivo.

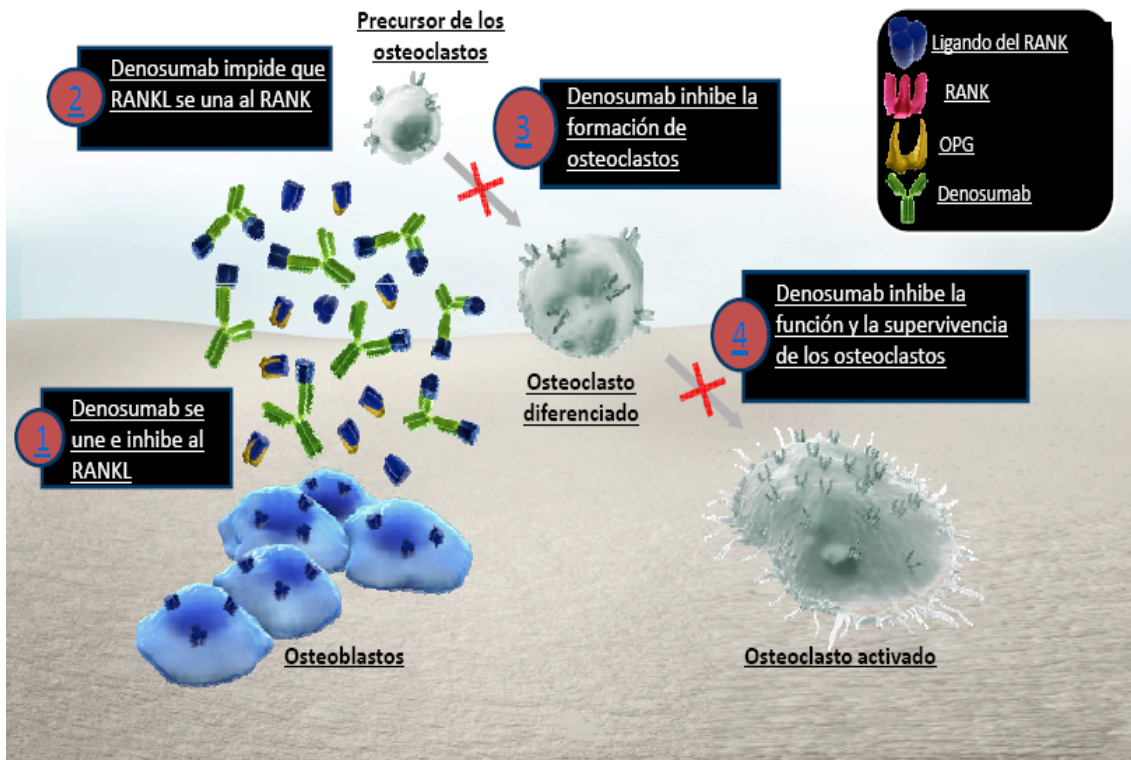
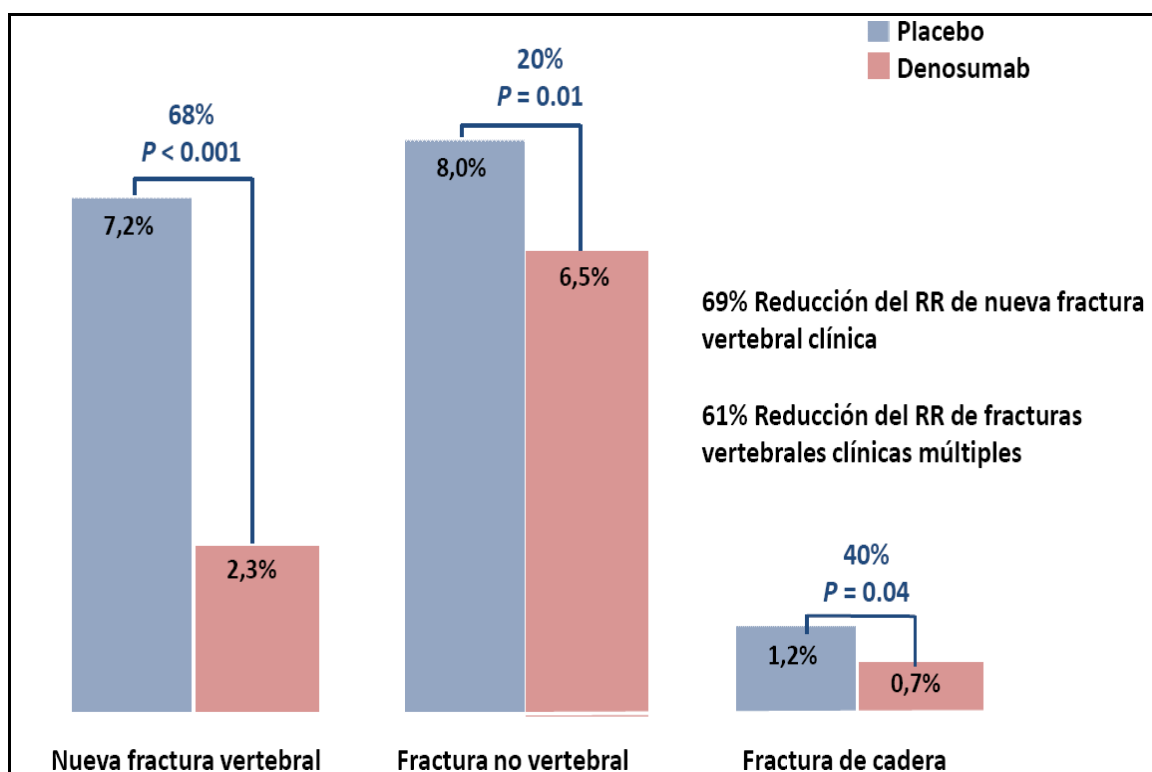


Figura 18: Mecanismo de acción de denosumab

El estudio fundamental acerca del valor del fármaco para el tratamiento de la osteoporosis se llevó a cabo en 7.868 mujeres con osteoporosis postmenopáusica que recibieron 60 mg de denosumab por vía subcutánea cada seis meses o placebo, durante tres años. Todas las pacientes recibieron adicionalmente 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. Denosumab redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 68%, de cadera en un 40%, y de fracturas no vertebrales en un 20%, logrando incrementos de DMO del 8,8% en columna lumbar y del 6,4% en cadera total (Figura 19) (61).



(Modificado de Cumings et al 61)

Figura 19. Resultados del estudio FREEDOM

Denosumab está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con riesgo alto de fractura a la dosis de 60 mg en administración subcutánea cada 6 meses. Sus ventajas radican en la forma de administración, que debe conllevar un mejor cumplimiento terapéutico, y en el hecho de que no se deposita en el hueso. La acción antirresortiva es rápida y potente, pero reversible.

Se han comunicado casos de osteonecrosis de maxilares y fracturas atípicas de fémur con este fármaco en pacientes incluidas en el estudio FREEDOM (61). Respecto a las fracturas de fémur, la exposición al fármaco antes de la aparición del evento fracturario fue relativamente corta (2 años y medio).

Estos efectos adversos han sido descritos también con bisfosfonatos como ya se ha comentado. Por este motivo se han establecido las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Durante el tratamiento con denosumab se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.
- A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.
- Mientras son evaluados, debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes en los que se sospecha que puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.

No obstante, la principal inquietud con este fármaco reside en su potencial capacidad de aumentar el riesgo de neoplasias y de infecciones como consecuencia de la modulación del sistema inmune (277-279). Un posible mecanismo para el desarrollo de neoplasia es la inducción de la alteración de TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*), que es un potente inhibidor de diversas células tumorales. La osteoprotegerina (OPG) puede bloquear a TRAIL. Denosumab, al bloquear RANKL, de forma indirecta podría aumentar la capacidad de OPG de bloquear TRAIL y esto podría conllevar un aumento de la incidencia de tumores.

El incremento del riesgo de infecciones se debería a la inhibición de los linfocitos T y B en situación de déficit de RANKL. Se ha descrito una mayor frecuencia de infecciones respiratorias y urinarias, así como casos de erisipela y celulitis grave en pacientes tratados con denosumab (61).

En otro orden de cosas, se debe destacar que denosumab puede resultar un fármaco útil en la estrategia terapéutica encaminada a prevenir el daño estructural en la

artritis reumatoide, dado el importante papel que parecen desempeñar los osteoclastos en la génesis de las erosiones óseas (280).

Cohen et al (281), realizaron un ensayo clínico para evaluar el efecto de denosumab en la prevención del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato. Se establecieron tres grupos de enfermos a los que se les administró, cada seis meses y por vía subcutánea, 60 mg de denosumab (n = 71), 180 mg de denosumab (n = 72) o placebo (n = 75). La variable primaria de eficacia fue el cambio que se produjo en las erosiones a los seis meses, respecto a la situación basal, evaluado mediante resonancia magnética. El aumento del daño estructural fue significativamente menor en los pacientes tratados con 180 mg de denosumab que en los que recibieron placebo (p = 0.007), sin diferencia en cuanto a efectos adversos entre los pacientes tratados con denosumab y aquellos que no recibieron el fármaco. Sin embargo, denosumab no demostró efecto alguno sobre los parámetros de actividad de la enfermedad derivados del proceso inflamatorio.

9.3.2. Anabólicos

La molécula intacta de hormona paratiroidea (PTH) posee 84 aminoácidos, es secretada por las glándulas paratiroides y constituye el principal regulador de la homeostasis del calcio, de forma que un déficit relativo de este elemento aumenta la secreción de PTH y desencadena la resorción ósea, mientras que la elevación del calcio sérico inhibe su liberación. Esta hormona actúa en el riñón aumentando la reabsorción de calcio en el túbulo distal y estimulando la actividad 1α -hidroxilasa, con lo que se incrementan en suero los niveles de 1,25 dihidroxi vitamina D. Se metaboliza en el hígado en fragmentos amino y carboxiterminales. La vida media de los fragmentos aminoterminales es corta y sólo los primeros 38 aminoácidos son realmente reconocidos por el receptor tipo I de la PTH. Por el contrario, la porción carboxiterminal del péptido

posee una vida media circulante más prolongada y su actividad biológica no ha sido aún establecida (282).

Durante mucho tiempo, debido fundamentalmente a la relevancia clínica del hiperparatiroidismo primario y secundario, se pensó que la PTH tenía exclusivamente un efecto catabólico sobre el hueso. Estudios de densidad ósea en estos pacientes así parecían corroborarlo (283). Sin embargo, los efectos de esta hormona son mucho más complejos. Sorprendentemente, la acción anabólica de la PTH sobre el hueso fue comunicada por primera vez al comienzo de los años treinta del siglo pasado, cuando se observó que la inyección intermitente de dosis bajas de un extracto de glándula paratiroides bovina incrementaba el número de osteoblastos y la formación de hueso trabecular en fémures de ratas (284). Esta acción paradójica dosis dependiente no ha sido aceptada por la comunidad médica hasta que los estudios en animales y humanos han suministrado datos de evidencia abrumadora, lo que ha provocado un retraso en el desarrollo de la PTH como agente terapéutico para la osteoporosis.

El objetivo principal de PTH y PTHrP (péptido relacionado con PTH) es el osteoblasto inmaduro. En esta célula el receptor tipo I de PTH/PTHrP se encuentra acoplado a la proteína Gs activadora de adenil-ciclase y a la proteína Gq activadora de fosfolipasa C. La PTH requiere de los dos primeros aminoácidos y de alguna parte de la región entre los aminoácidos 25 y 34 para activar Gs, y de la región de los aminoácidos 28 al 32 para activar Gq. La activación de la adenil-ciclase es esencial para la función de los osteoblastos, aunque la mayor parte de la acción de la PTH sobre el esqueleto parece relacionarse con el adenosin-monofosfato cíclico y la activación de proteín-quinasa, que es una función de los aminoácidos 1 a 7 (282,285).

Además, la PTH provoca la inducción de diversos genes de factores de crecimiento tales como IGF-I, IGF-II y factor de crecimiento tumoral- β (TGF- β), que

actúan estimulando la diferenciación de nuevos osteoblastos y la actividad de los osteoblastos maduros (282).

No obstante, aún no se conoce con certeza la forma en que se lleva a cabo la acción osteoformadora de esta hormona, que aparece claramente asociada al modo de administración — dosis bajas de forma intermitente — , lo que sugiere la existencia de mecanismos reguladores que sólo serían operativos en esas condiciones y no cuando la PTH está presente de forma continua y a altas dosis. La infusión continua produce un estímulo de la resorción que se acompaña de pérdida ósea, como en el caso del hiperparatiroidismo, mientras que la administración intermitente no modifica la resorción. En ambas situaciones se induce un efecto anabólico con incremento de la formación ósea, pero, en el caso de la administración intermitente, no va precedida de la resorción que caracteriza la secuencia del remodelado óseo acoplado.

Algunas posibles explicaciones de este comportamiento óseo de la PTH son (286):

1. Existencia de receptores diferentes para la acción anabólica y catabólica.
2. Presencia de receptores tipo I para PTH/PTHrP en los osteocitos.
3. Reducción de la apoptosis de los osteoblastos.
4. Actuación a través del sistema RANK/RANKL/OPG, de manera que la administración continua de PTH originaría un aumento del RANKL, la disminución de la osteoprotegerina y la estimulación de los osteoclastos, y por el contrario, cuando la PTH se administra intermitentemente la alteración del RANKL y de la osteoprotegerina sería sólo transitoria o no ocurriría en absoluto (Figura 20).

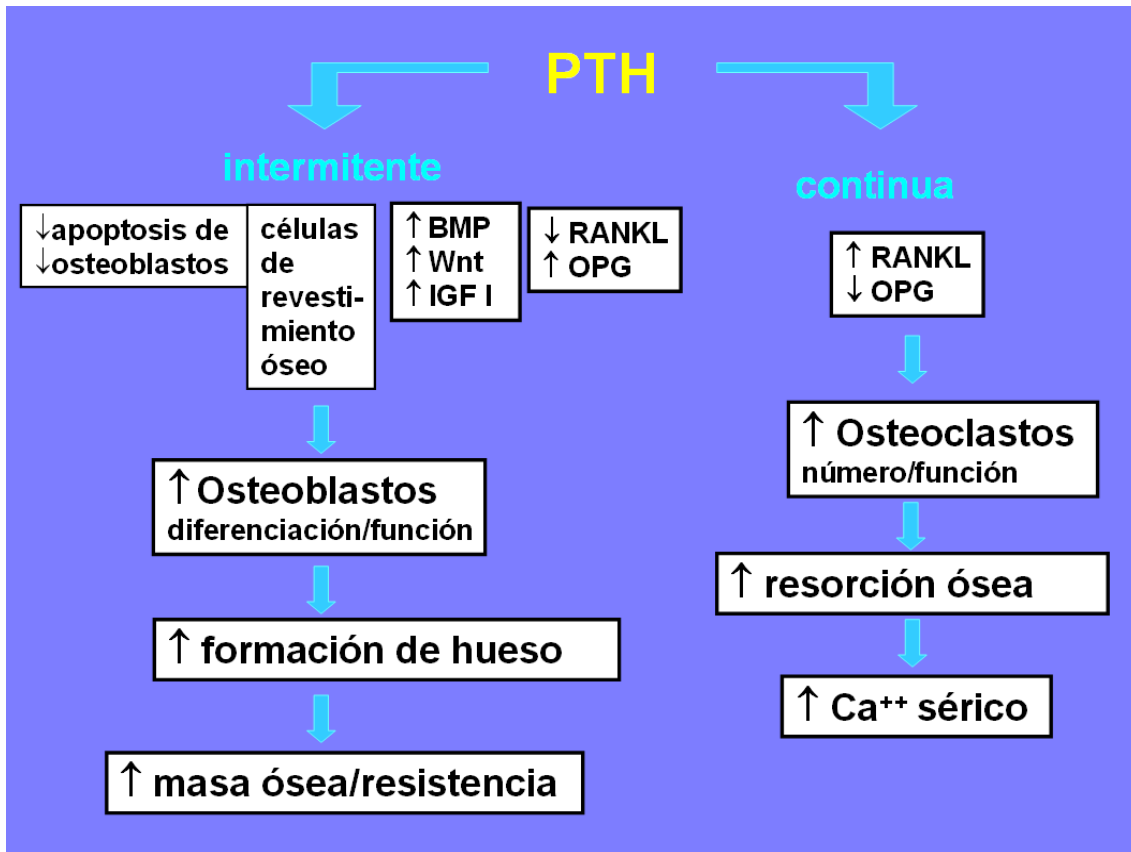


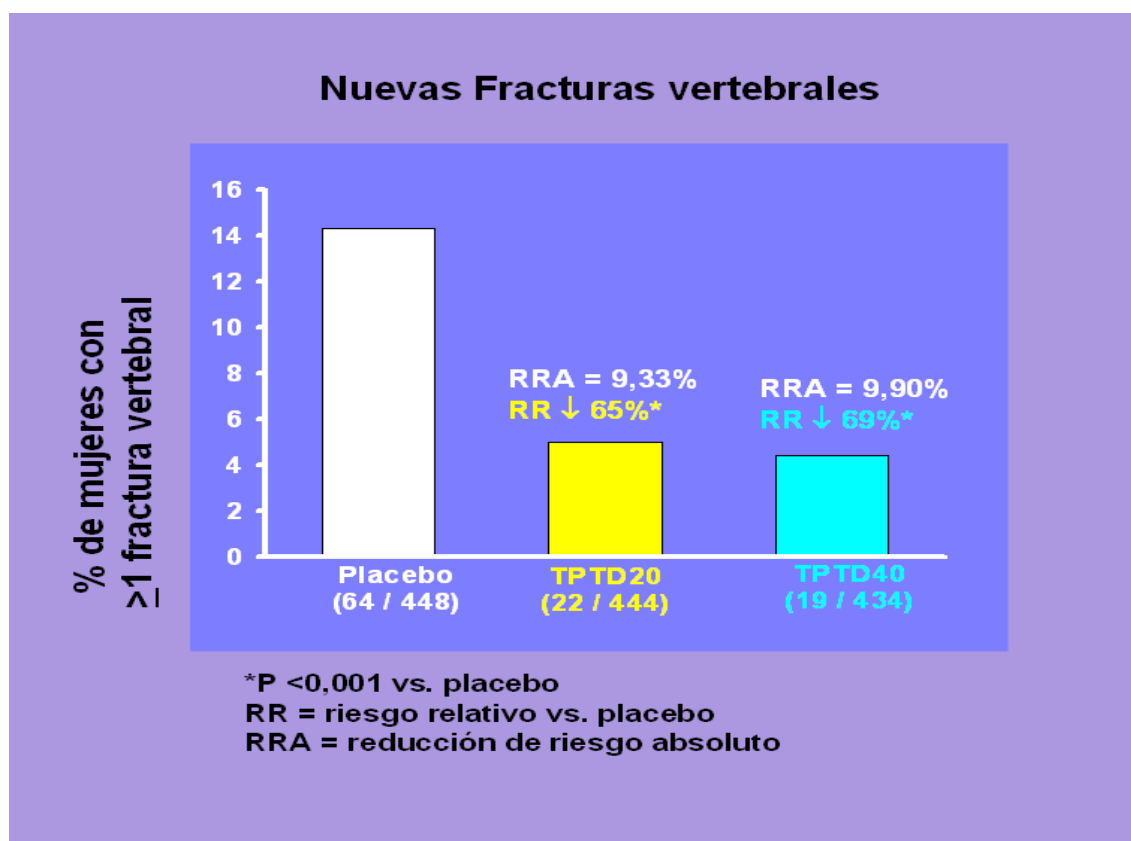
Figura 20. Mecanismo de acción de PTH

La parathormona (PTH) tiene efectos osteoformadores ya que prolonga la vida de los osteoblastos, tanto si se administra completa como si se usa sólo la fracción amino-terminal (287).

Existen comercializadas dos moléculas: Teriparatida o PTH 1-34 y PTH 1-84. La principal diferencia farmacocinética es que Teriparatida se mantiene elevada menos de tres horas después de la administración, y PTH 1-84 se prolonga hasta nueve horas (288,289).

La eficacia de **teriparatida** en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales ha sido demostrada en un ensayo clínico doble ciego, controlado y aleatorizado (290) en el que se incluyeron 1637 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con fracturas vertebrales previas, que fueron divididas en tres grupos y tratadas con placebo, 20 o 40 µg diarios de Teriparatida en inyección subcutánea. El

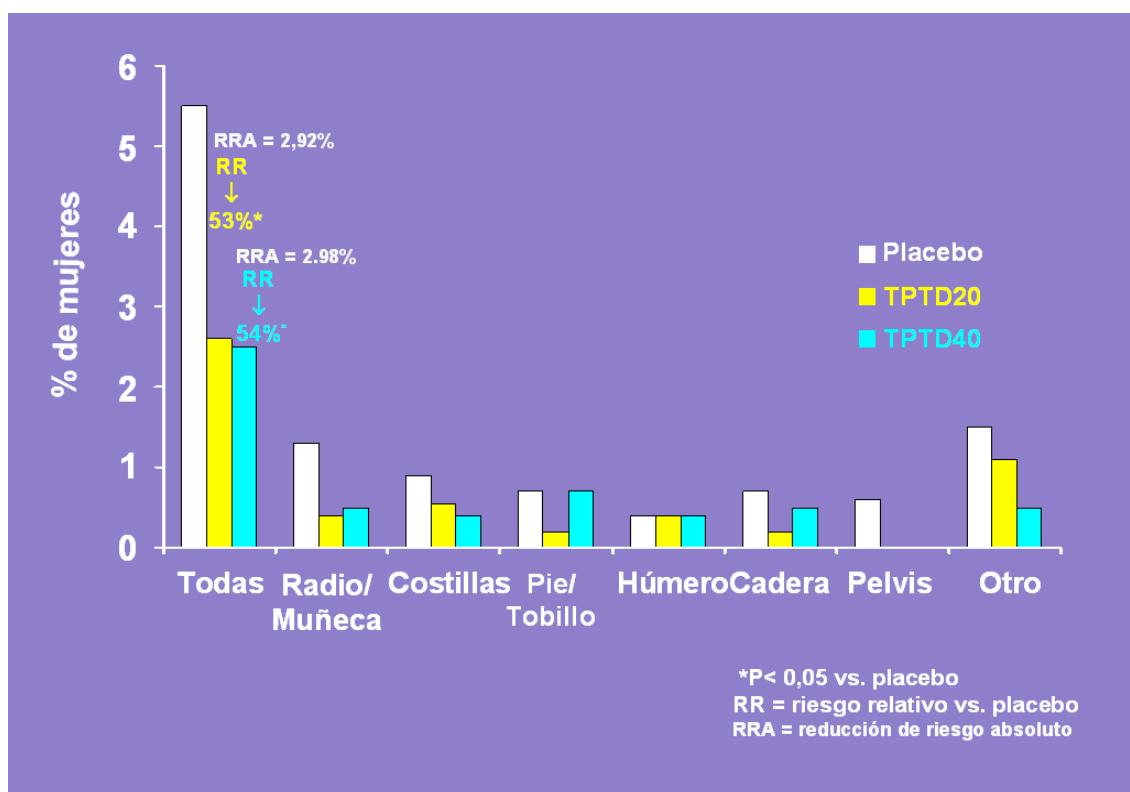
seguimiento medio fue de 19 meses (máximo 24 meses) al cabo del cual se había producido un 14% de nuevas fracturas vertebrales en el grupo placebo, y un 5% y 4% en los grupos tratados con 20 y 40µg de fármaco activo, respectivamente. La reducción del riesgo de padecer una nueva fractura vertebral fue del 65% y del 69%, respectivamente, para las citadas dosis de PTH (1-34) (Figura 21).



(Modificado de Neer RM et al²⁹⁰)

Figura 21. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales con Teriparatida

En cuanto a las fracturas no vertebrales se produjeron en el 6% de las pacientes del grupo placebo y en el 3% de las tratadas con Teriparatida. Esto supuso una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 53% (Figura 22).



(Modificado de Neer RM et al²⁹⁰)

Figura 22. Reducción del riesgo de fracturas no vertebrales con Teriparatida

Datos ofrecidos por otros estudios avalan el efecto del fármaco sobre la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en osteoporosis postmenopáusica (291). Asimismo, en varones con osteoporosis se ha comunicado una reducción del 50% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (292, 293).

En el estudio ya comentado de Neer et al (290) se observó un incremento notable en los valores de DMO en las pacientes que recibieron tratamiento activo respecto a las del grupo placebo, tanto en columna lumbar (9% con 20 µg y 13% con 40 µg) como en cuello femoral (3% y 6% para las dos dosis de teriparatida).

En hombres se ha constatado también un aumento de DMO en raquis lumbar del 5,9% y del 9%, y en cuello femoral del 1,5% y del 2,9% en relación con las dosis de 20 y 40 µg de teriparatida, respectivamente (294).

Una característica interesante del tratamiento intermitente con PTH (1-34) es que inicialmente produce de forma precoz, en algunos casos ya al final de la primera semana, un manifiesto aumento de los marcadores de formación ósea, y varios meses después este hecho se acompaña del incremento de los marcadores de resorción. El tiempo transcurrido entre la mayor elevación de los marcadores de formación y el subsiguiente aumento de los de resorción se ha denominado *ventana anabólica* (286,290,294) y viene a reflejar con bastante fidelidad la acción osteoformadora de este fármaco (Figura 23).

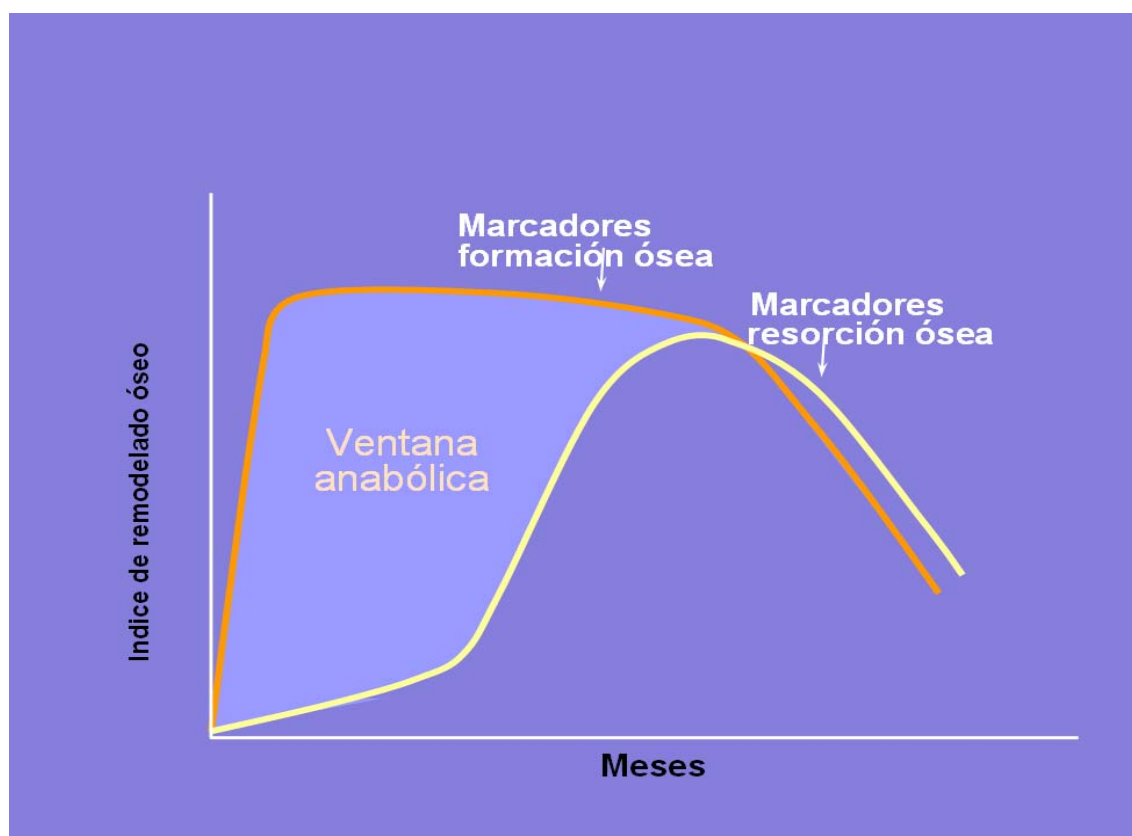


Figura 23. Acción anabólica de PTH 1-34 sobre el hueso

El efecto de teriparatida sobre hueso trabecular y cortical se traduce en un aumento de la competencia biomecánica del esqueleto, lo que explica la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en los pacientes tratados con este fármaco. Se ha podido constatar en diversos estudios que, tanto en animales de experimentación como en humanos, la administración intermitente de teriparatida

produce un aumento del volumen y conectividad del hueso trabecular, mejora la morfología de las trabéculas que pasan a tener una estructura en placa e incrementa el grosor y el área del hueso cortical dando lugar a un mayor momento de inercia polar y axial, lo que se traduce en un aumento de la resistencia del hueso a la torsión (295-298).

La teriparatida se emplea a dosis de 20 µg/día por vía subcutánea. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque no las de cadera.

La **PTH 1-84** reduce también el riesgo de fracturas vertebrales en un 58% en mujeres con y sin fracturas previas. No ha mostrado reducción de fracturas no vertebrales (299). Se emplea a dosis de 100 µg/día por vía subcutánea.

Con ambos fármacos la duración del tratamiento está limitada a dos años. Las reacciones adversas, en general, no son graves. Destacan la hipercalcemia e hipercalciuria, por lo que se aconseja estudiar los niveles de calcio en sangre y orina en el inicio del tratamiento. La monitorización de calcemia y calciuria durante el tratamiento sólo es necesaria con PTH 1-84.

Cuando se interrumpe el tratamiento osteoformador, tiene lugar una pérdida de DMO después del primer año, por lo que es aconsejable continuar, tras los 24 meses de tratamiento anabólico, con un tratamiento antirresortivo o con un fármaco de acción doble, con objeto de preservar la ganancia obtenida de masa ósea (300,301).

9.3.3. Fármacos de acción doble

El *Ranelato de estroncio* produce un aumento de la formación y una disminución de la resorción óseas. Esto se traduce en un incremento real de la masa ósea y de la resistencia del hueso (302,303).

Se puede recomendar como tratamiento de primera línea en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica, ya que reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (304-306).

Estos efectos beneficiosos se mantienen a los 8 y 10 años (307,308).

En general, las reacciones adversas del fármaco son transitorias y moderadas. Se ha señalado la posibilidad de que pueda aumentar la tendencia a la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, pero no está claramente demostrado (309). Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado no utilizar este fármaco en pacientes con hipertensión arterial mal controlada y/o con antecedentes de eventos cerebro y cardiovasculares.

9.4. Fármacos en desarrollo

Actualmente, hay fármacos antirresortivos y anabólicos en fase de desarrollo que en un futuro próximo pueden aumentar las opciones terapéuticas disponibles para la osteoporosis (Tabla 18).

Algunos —*odanacatib*— parecen inhibir de forma selectiva y reversible a la catepsina K, cuya función principal es degradar la matriz ósea (310).

Tabla 18. Fármacos en desarrollo

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS	FÁRMACOS ANABÓLICOS
1. Inhibidores de la Catepsina K: <ul style="list-style-type: none"> • Odanacatib • Relacatib • MK-0674 2. Inhibidores de las integrinas 3. Inhibidores de la Src-Quinasa 4. Inhibidores de los mecanismos de acidificación	1. Moduladores de la vía de señalización Wnt: <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anti-esclerostina • Inhibidor de la sFRP 2. Inhibidores de las activinas

(Modificado de Pérez Edo Ll et al²⁰⁵)

De los futuros fármacos anabólicos destacan los resultados publicados recientemente con un fármaco, *romozosumab*, anticuerpo monoclonal humanizado anti-sclerostina. El estudio se realizó en mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea. Se compararon dos dosis del fármaco (140 mg y 210 mg) administradas por vía subcutánea mensual o trimestralmente, con teriparatida y alendronato semanal a las dosis habituales. Romozosumab produjo un aumento significativo de DMO, tras 12 meses de tratamiento, en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, aunque sólo la dosis de 210 mg mensuales logró incrementos mayores que teriparatida (311).

El tratamiento farmacológico se debe considerar como algo evolutivo y dinámico a lo largo de la vida de la paciente con osteoporosis postmenopáusica, incorporando los diferentes medicamentos con un criterio fisiopatológico para responder así a las necesidades clínicas y metabólicas de cada momento. Algunos autores han sugerido un interesante esquema general de enfoque terapéutico denominado *terapia secuencial* (312,313) (Figura 24), de forma que inicialmente, en los primeros años de menopausia, los fármacos deben ir dirigidos a paliar la pérdida de masa ósea producida por el incremento de la resorción secundaria a la disminución estrogénica, siendo más apropiada la THS en mujeres muy sintomáticas, los SERM en mujeres asintomáticas o incluso una combinación de ambos (TSEC).

Posteriormente existe un período donde hay un aumento de la resorción y disminución de la formación, en el que fármacos como bisfosfonatos, ranelato de estroncio y denosumab han demostrado efectividad en reducir el riesgo de fractura.

Finalmente en mujeres de más de 70 años, donde fundamentalmente se reduce la formación, y sobre todo en aquellas pacientes con elevado riesgo de fractura, la PTH tendría su principal indicación.

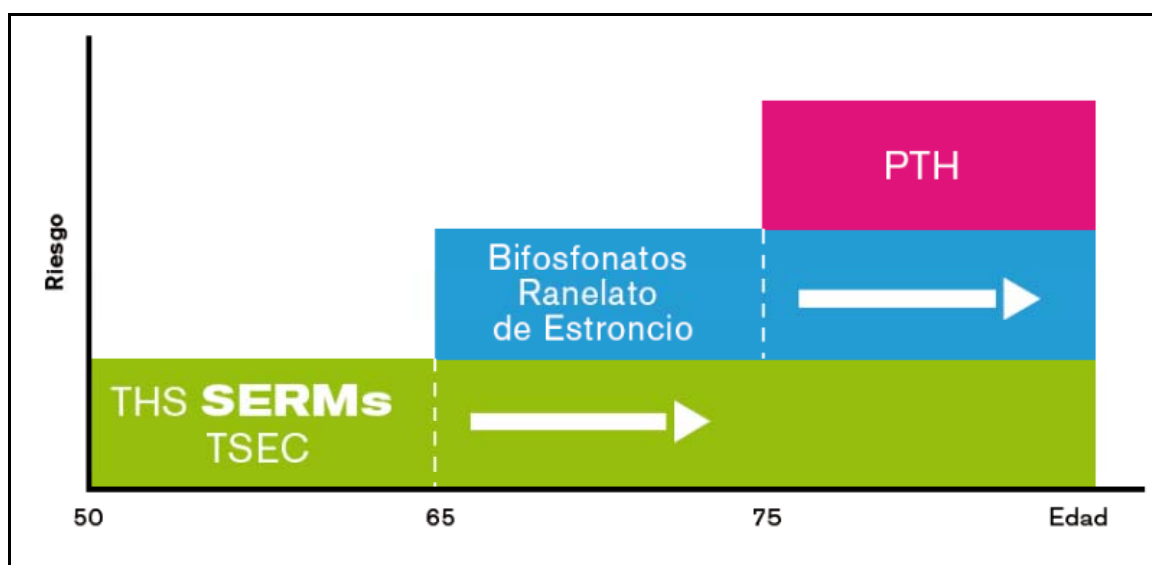


Figura 24. Terapia secuencial

10. OSTEOPOROSIS PREMENOPÁUSICA

10.1. Concepto y epidemiología

Aunque la osteoporosis puede afectar a individuos de cualquier edad, los cambios hormonales asociados a la menopausia constituyen uno de los factores de riesgo más relevantes. Esto hace que la mayoría de estudios, criterios de clasificación y recomendaciones terapéuticas, estén realizados en mujeres postmenopáusicas, ya que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son más frecuentes en ellas: un 40% de las mujeres a partir de los 50 años va a sufrir algún tipo de fractura a lo largo de su vida. Este porcentaje aumenta hasta el 52% y el 60%, respectivamente, en mujeres de 70 y 80 años, con la consiguiente disminución en su calidad de vida y el aumento del riesgo de sufrir nuevas fracturas (19).

Este trastorno también puede presentarse en mujeres premenopáusicas en las que la edad, la presencia de enfermedades y tratamientos concomitantes y la posibilidad de futuros embarazos, conforman un perfil diferente que exige un abordaje distinto al de la osteoporosis postmenopáusica. Estas pacientes sufren con mayor frecuencia una

osteoporosis secundaria o asociada a otros procesos: osteoporosis del embarazo, trastornos del comportamiento alimentario, osteogénesis imperfecta, uso de fármacos osteopenizantes (glucocorticoides, inhibidores de la aromatasas). No obstante, alrededor de la mitad de los casos presenta una osteoporosis idiopática.

Disponemos de pocos estudios acerca de la incidencia de osteoporosis en mujeres premenopáusicas. Si se asume una distribución gaussiana de la densidad mineral ósea (DMO) en la población general, alrededor de un 0.5 % de los adultos jóvenes puede presentar unos valores disminuidos de DMO según los criterios de la OMS (1). En población española se ha señalado una prevalencia de OP densitométrica del 0.34% en columna lumbar y del 0.17% en cuello femoral en mujeres jóvenes, de entre 20 y 44 años. La prevalencia aumenta al 4.3% si se incluyen mujeres con más de 45 años (12). En mujeres norteamericanas se ha encontrado una prevalencia algo más baja y se ha estimado una incidencia del 4.1 por 100.000 personas/año (314).

Son escasos los trabajos que analizan la incidencia de fracturas en mujeres premenopáusicas. Se ha estimado una incidencia de fracturas vertebrales en menores de 35 años de 3 por 100.000 personas/año, que asciende a 21 por 100.000 personas/año entre los 35 y 44 años (315). Hay que destacar que la presencia de fracturas en mujeres de estas edades, especialmente las de radio distal, se asocia a disminución de la masa ósea (316,317) y constituye un importante factor de riesgo para sufrir futuras fracturas en la postmenopausia (318,319).

10.2. Etiopatogenia

Existen pocos estudios que analicen la osteoporosis idiopática en mujeres premenopáusicas, a pesar de que la pérdida ósea en mujeres jóvenes puede influir de forma relevante en la masa ósea en la edad adulta.

Se desconoce la causa de esta enfermedad y se considera un trastorno heterogéneo en lo que se refiere a los posibles mecanismos patogénicos. Algunas pacientes presentan antecedentes familiares de osteoporosis, lo que confirmaría la relevancia de los factores genéticos. En un estudio se puso en evidencia que prácticamente la mitad de las hijas de mujeres con osteoporosis postmenopáusica tenía unos valores disminuidos de DMO (320), hallazgos que coinciden con los descritos en varones con osteoporosis idiopática.

Recientemente se ha comunicado un caso de osteoporosis del embarazo asociada a una mutación del gen LRP5 (321).

Varios factores se han relacionado con una disminución de la masa ósea en la mujer premenopáusica adulta. Así, un índice de masa corporal bajo en la menarquia se ha asociado a disminución de la masa ósea en mujeres de 40-45 años (322), mientras que el bajo peso, la menarquia por encima de los 15 años y la inactividad física en la adolescencia se han asociado a DMO disminuida en mujeres menores de 35 años (323).

Se ha descrito también en estas pacientes la existencia de hipercalciuria asociada con frecuencia a litiasis renal (324). Tanto la litiasis renal recidivante como la hipercalciuria idiopática, se han asociado a disminución de masa ósea. Se desconoce el mecanismo íntimo de esta pérdida ósea, aunque se cree que la existencia de un balance negativo de calcio y el aumento de los valores de 1-25-dihidroxitamina D detectado en algunas pacientes, serían los responsables de un incremento de la resorción ósea (325).

Asimismo, se ha señalado en mujeres jóvenes con osteoporosis idiopática un déficit de formación ósea mediante estudios histomorfométricos coincidentes con bajos niveles séricos de IGF-1 (326,327). Este hecho sigue siendo controvertido, ya que en otro estudio posterior no se han podido constatar estas alteraciones en mujeres

premenopáusicas, aunque sí en varones jóvenes, lo que sugeriría diferentes mecanismos patogénicos de la enfermedad en ambos sexos (328). Sin embargo, nuevos datos publicados avalan la alteración de la microarquitectura en estas pacientes, junto a una evidente disfunción osteoblástica: el subgrupo de mujeres con osteoporosis premenopáusica que presentaba un bajo remodelado óseo tenía niveles más altos de IGF-1, de donde se infiere la posibilidad de que sus osteoblastos fuesen resistentes a la acción de este factor de crecimiento (329).

Más recientemente se ha comunicado en un grupo de 64 mujeres premenopáusicas con osteoporosis, la elevación de niveles séricos de PTH y de TRAP5b (fosfatasa ácida resistente a tartrato), un marcador de resorción ósea. Esto podría indicar la existencia de un incremento del remodelado óseo posiblemente relacionado con un hiperparatiroidismo secundario subclínico que participaría en la patogenia de este proceso (330).

La osteoporosis premenopáusica, en alrededor del 50% de los casos, es un trastorno secundario a enfermedades y/o fármacos responsables de la pérdida ósea. Son numerosos los procesos que se han implicado en el desarrollo de esta enfermedad (Tabla 19): osteogénesis imperfecta, cuadros de malabsorción intestinal, endocrinopatías, conectivopatías, artritis reumatoide, anorexia nerviosa, trasplante de órganos, inhibidores de la aromatasas, anovulatorios (acetato de medroxiprogesterona), glucocorticoides (331). Estos últimos constituyen una de las causas más frecuentes de osteoporosis en mujeres jóvenes: entre el 18 y el 22% de las tratadas de forma prolongada con corticoides desarrolla este trastorno (332). En el momento actual, tanto las mujeres jóvenes en tratamiento para el cáncer de mama como las sometidas a un trasplante de órgano, constituyen dos grupos relevantes de osteoporosis premenopáusica.

Tabla 19. Causas de osteoporosis en mujeres jóvenes

ENFERMEDADES	FÁRMACOS
<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis idiopática • Hipogonadismo • Hiperparatiroidismo 1º/Tirotoxicosis • Hiper cortisolismo • Déficit de hormona del crecimiento • Anorexia nerviosa • Osteoporosis del embarazo • Osteomalacia • Enfermedades mieloproliferativas • Artritis reumatoide • Conectivopatías • Malabsorción (enfermedad celíaca, enf. inflamatoria intestinal) • Disfunción hepática (cirrosis biliar primaria) o renal • Trasplante de órgano • Hemocromatosis • Mastocitosis sistémica • Hipercalciuria • Osteogenesis imperfecta • Síndrome de Marfan • Alcoholismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides • Inhibidores de la aromataasa • Tiroxina • Anticonvulsivantes • (fenitoina, fenobarbital) • Heparina a largo plazo • Litio • Citotóxicos quimioterápicos • Agonistas H.gonadotropinas • Acetato de medroxiprogesterona

10.3. Diagnóstico

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de disminución de la masa ósea, deterioro estructural del hueso e incremento del riesgo de fractura. Su diagnóstico se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO) mediante DXA (absorciometría radiográfica de doble energía). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores densitométricos y del T-score, expresado como el número de desviaciones

estándares (DE) en que la DMO de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo (Tabla 1) (1).

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) ha indicado que estos criterios no deben aplicarse a mujeres jóvenes premenopáusicas, sino que se ha de utilizar la escala Z de los estudios densitométricos, que es la que compara la DMO de un individuo con la de personas normales de su mismo grupo de edad. Según esto un Z score ≤ -2 DE en columna lumbar y/o fémur proximal (cuello femoral o cadera total) indica que existe una DMO disminuida. La presencia de otros factores de riesgo clínicos como fracturas por fragilidad, tabaquismo, consumo de alcohol, fármacos osteopenizantes o trastornos relacionados con pérdida ósea, ayudarían a establecer el diagnóstico (106).

La determinación de DMO en individuos jóvenes sólo debe indicarse ante la existencia de situaciones de riesgo como fracturas por fragilidad, corticoterapia, déficit gonadal o presencia de enfermedades con efecto deletéreo sobre el hueso (106,331).

En estas pacientes se debe realizar un minucioso estudio para descartar causas de osteoporosis secundaria (Tabla 20). Sólo se podrá establecer el diagnóstico de osteoporosis idiopática tras excluir estos trastornos.

La determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MRO) no es imprescindible, pero puede aportar información acerca de la situación del recambio óseo y, en determinados casos, sobre la respuesta terapéutica.

La realización de biopsia ósea estaría indicada ante la sospecha de osteomalacia.

Tabla 20. Exámenes de laboratorio en osteoporosis premenopáusia

Estudio general	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo con VSG • Función hepática y renal • Iones • Calcemia y fosfatemia • Fosfatasa alcalina total • Proteínas totales y proteinograma • Colesterol y triglicéridos • Elemental de orina • Calcio en orina de 24 horas
Estudio hormonal	<ul style="list-style-type: none"> • 25-hidroxivitamina D • Estradiol y gonadotrofinas • Hormonas tiroideas • PTH (si hay sospecha clínica) • Cortisol (si hay sospecha clínica) • Prolactina (si hay sospecha clínica) • Hormona del crecimiento (si hay sospecha clínica)
Estudios adicionales	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de celiaquía (si hay sospecha clínica): Ac. antitransglutaminasa, antiendomiso, antigliadina • Estudio de mastocitosis (si hay sospecha clínica): triptasa sérica • Estudio de hipofosfatasa (si hay sospecha clínica): piridoxal 5 fosfato, fosfatoetanolamina en orina de 24 horas

10.4. Tratamiento

Se deben promover modificaciones en el estilo de vida: dejar el tabaco, reducir el consumo de alcohol, limitar la cafeína, asegurar una adecuada ingesta de calcio y un buen aporte de vitamina D, mantener un IMC de 20-25 y realizar diariamente un programa de ejercicios, han demostrado un efecto positivo en la DMO (333,334).

En un estudio en el que se compararon 938 atletas noruegas con 900 mujeres no atletas como grupo control, se pudo comprobar que las atletas de élite y aquellas que practicaban deportes de alta intensidad tenían de un 3 a un 20% más de DMO que las mujeres no atletas o que practicaban deportes de baja intensidad (335).

Datos de una amplia cohorte de jóvenes tailandeses (32. 339 mujeres y 25. 865 varones) de entre 19 y 49 años de edad, seguidos durante un periodo de 4 años, que presentaban fracturas por fragilidad, han puesto de manifiesto la gran importancia que tiene la recomendación de una adecuada actividad física en estos casos (336).

Las pacientes con osteoporosis idiopática e hipercalciuria no han de reducir la ingesta de calcio con objeto de evitar un balance negativo de este elemento. Por el contrario, sí se debe recomendar una dieta hiposódica y la restricción de proteínas de origen animal para disminuir la calciuria y evitar episodios de litiasis (337). El empleo de tiazidas en individuos jóvenes ha determinado disminución de la calciuria y aumento de la DMO (338).

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento farmacológico en estas pacientes. En casos de osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos, el tratamiento de la enfermedad causal suele determinar una mejora evidente de los valores de DMO.

En casos de osteoporosis del embarazo se suele producir un aumento espontáneo y progresivo de los valores densitométricos después de la gestación (339). No obstante, se desaconseja la lactancia debido a la pérdida ósea que esta conlleva.

En pacientes con anorexia nerviosa en las que son frecuentes los trastornos menstruales, el tratamiento lógico es la hormonoterapia sustitutiva con estrógenos y progestágenos, aunque muchas pacientes rehúsan su administración. También se ha empleado la dihidroepiandrosterona con efectos positivos sobre la DMO (340). Sin embargo, en estas pacientes el mayor beneficio óseo procede de la recuperación del peso corporal y de la función gonadal (341).

En pacientes sometidas a tratamiento prolongado con corticoides, los bisfosfonatos se han mostrado efectivos en la prevención de la pérdida ósea y en el desarrollo de fracturas vertebrales. Las últimas recomendaciones ACR en mujeres premenopáusicas que reciben corticoterapia sólo contemplan el tratamiento con bisfosfonatos orales (alendronato y risedronato) o endovenosos (zoledronato) o teriparatida, en casos de historia previa de fracturas por fragilidad (342).

En casos de osteogénesis imperfecta los bisfosfonatos (pamidronato y neridronato e.v.) han determinado aumento de DMO y reducción de fracturas (343,344). Se han descrito casos de retardo en la consolidación de osteotomías en estos pacientes después de haber sido tratados con bisfosfonatos (345).

El uso de fármacos en el tratamiento de la osteoporosis premenopáusica debe ser considerado con prudencia. No está indicada la utilización de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos en estas pacientes.

Respecto a los bisfosfonatos, se debe tener en cuenta que estos se incorporan al hueso y permanecen en él durante años, liberándose de forma progresiva por el proceso de resorción ósea. En niños tratados previamente con pamidronato endovenoso se ha detectado el fármaco en orina hasta 8 años después del tratamiento (346). Asimismo, estudios de experimentación animal han demostrado su carácter teratógeno (347), por lo que su depósito en el tejido óseo de mujeres jóvenes ha de considerarse en relación con futuros embarazos. Hasta el momento sólo se han descrito casos leves de hipocalcemia en el recién nacido. Aunque los estudios son escasos, no parece que pasen a la leche materna. La FDA los clasifica dentro del grupo C de riesgo (no se dispone de datos en humanos y en estudios realizados en animales se ha observado riesgo o no se han realizado). La EULAR recomienda su retirada seis meses antes de la gestación, por lo que se han de establecer protocolos de uso en mujeres premenopáusicas (257). Por

consiguiente, el tratamiento con bisfosfonatos en la osteoporosis premenopáusica idiopática debe reservarse para aquellos casos que presenten fracturas por fragilidad además de valores disminuidos de DMO (348).

El empleo de teriparatida en estas pacientes es una opción terapéutica prometedora. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en 21 mujeres con osteoporosis premenopáusica idiopática tratadas con 20 microgramos diarios de PTH 1-34, habiéndose observado aumento de DMO y mejora de la microarquitectura trabecular (349).

III. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Se caracteriza por la disminución de la masa ósea, el deterioro estructural del hueso y el consiguiente incremento del riesgo de fractura. Constituye un relevante problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a la asociación, no solo con la fractura, sino también con un incremento de la mortalidad en ambos sexos (5).

Aunque la osteoporosis puede afectar a individuos de cualquier edad, los cambios hormonales asociados a la menopausia constituyen uno de los factores de riesgo más relevantes. Esto hace que la mayoría de estudios, criterios de clasificación y recomendaciones terapéuticas, estén realizados en mujeres postmenopáusicas, ya que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son más frecuentes en ellas: un 40% de las mujeres a partir de los 50 años va a sufrir algún tipo de fractura a lo largo de su vida. Este porcentaje aumenta hasta el 52% y el 60%, respectivamente, en mujeres de 70 y 80 años, con la consiguiente disminución en su calidad de vida y el aumento del riesgo de sufrir nuevas fracturas (19).

Este cuadro clínico también puede aparecer en mujeres premenopáusicas en las que la edad, la presencia de enfermedades y tratamientos concomitantes y la posibilidad de futuros embarazos, conforman un perfil diferente que exige un abordaje distinto al de la osteoporosis postmenopáusica.

En el momento actual carecemos de investigaciones adecuadas que muestren la incidencia y prevalencia de la osteoporosis premenopáusica así como la relevancia clínica de los factores de riesgo de osteoporosis en mujeres jóvenes, y que nos digan cuál es el riesgo real de fractura en esta población. Datos publicados sobre grandes series de mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años han revelado que el

antecedente de fracturas en la premenopausia es un factor de riesgo, independiente de otros factores incluida la densidad mineral ósea, para tener posteriores fracturas y por lo tanto, una variable a considerar a la hora de adoptar medidas preventivas, ya que el riesgo de fractura en estas mujeres es mayor que el de las mujeres de su misma edad que no han sufrido fracturas en la premenopausia (318,319).

Asimismo, dado que la mujer premenopáusica tiene una mayor expectativa de vida, lógicamente el número de años del que dispone para poder tener una fractura es mayor, por lo que el riesgo de una mujer premenopáusica con una baja densidad mineral ósea puede terminar igualándose al de una mujer posmenopáusica con el mismo valor en su determinación densitométrica.

Por otro lado, los estudios sobre calidad ósea en la osteoporosis postmenopáusica y premenopáusica han estado limitados hasta ahora por el hecho de encontrarse subordinados al empleo de una técnica invasiva como la biopsia ósea que, aunque nos ofrece información sobre diversos parámetros estáticos y dinámicos de la estructura ósea —volumen trabecular, espesor trabecular, separación trabecular, grado de formación ósea, periodo de resorción y formación—, no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica habitual.

La reciente incorporación de un método no invasivo —TBS (*Trabecular bone score*)— que, a partir de los datos obtenidos durante la realización de la densitometría ósea mediante DXA, nos ofrece información sobre la microarquitectura del hueso (181,184,185), ha permitido el acceso de forma incruenta y segura al estado de la calidad ósea en pacientes con osteoporosis.

Se desconoce también la etiopatogenia de la osteoporosis premenopáusica idiopática. Se han comunicado datos contradictorios acerca de los posibles mecanismos

implicados en este proceso. En algunos trabajos se ha señalado la existencia de un déficit en la formación ósea (327,329), mientras que en otros estudios se ha sugerido que esta anomalía estaría presente en la osteoporosis del varón, pero no en mujeres premenopáusicas (328), y en otros se ha aludido a la participación de un posible hiperparatiroidismo secundario subclínico (330).

Por todo ello nos hemos propuesto estudiar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de osteoporosis y de fracturas por fragilidad en mujeres premenopáusicas, así como la evaluación de la microarquitectura ósea en este grupo de pacientes, junto a los posibles mecanismos patogénicos implicados en la pérdida ósea en mujeres jóvenes, con objeto de contribuir a un mejor conocimiento de este proceso y proporcionar datos que favorezcan un correcto enfoque clínico y el establecimiento de las estrategias terapéuticas más adecuadas en estos casos.

IV. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

En el presente estudio nos planteamos dos hipótesis de trabajo:

- H1:** Las mujeres premenopáusicas con osteoporosis, tanto idiopática como secundaria a diversos trastornos osteopenizantes, presentan un notable riesgo de sufrir fracturas por fragilidad, y este riesgo se acompaña de un importante deterioro de la microarquitectura ósea.
- H2:** En la osteoporosis premenopáusica idiopática existe un balance óseo negativo por un desequilibrio del remodelado óseo debido a la combinación de un doble mecanismo: incremento de la resorción ósea y déficit de formación ósea.

V. OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS GENERALES

1.1. Identificar factores de riesgo clínicos implicados en el desarrollo de osteoporosis y de fracturas de naturaleza osteoporótica en mujeres premenopáusicas.

1.2. Estudiar la microarquitectura ósea en mujeres con osteoporosis premenopáusica.

2. OBJETIVOS OPERATIVOS

- Describir las características clínicas y analíticas de las pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática y secundaria.
- Describir las características clínicas y analíticas de los distintos grupos de pacientes con osteoporosis premenopáusica secundaria.
- Medir la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal mediante DXA en mujeres con osteoporosis premenopáusica idiopática y secundaria.
- Evaluar el estado de la microarquitectura ósea mediante TBS (*Trabecular bone score*) en osteoporosis premenopáusica idiopática y secundaria.
- Medir los niveles séricos de vitamina D en mujeres premenopáusicas con osteoporosis idiopática y secundaria.
- Determinar los niveles séricos de los marcadores de remodelado óseo de formación (P1NP) y resorción (CTX) en mujeres con osteoporosis premenopáusica idiopática.

- Medir los niveles séricos de IGF-1 (*Factor de crecimiento similar a la insulina*) como indicador de formación ósea en mujeres con osteoporosis premenopáusica idiopática.
- Determinar las posibles diferencias existentes entre las pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática y secundaria.
- Establecer las posibles diferencias existentes entre las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas y aquellas con osteoporosis idiopática que no hayan sufrido ningún evento fracturario.
- Comparar los niveles séricos de los marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en mujeres con osteoporosis idiopática con los de un grupo control de mujeres sanas.
- Examinar las posibles diferencias existentes entre el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con hipercalciuria y aquellas con osteoporosis idiopática que no hayan presentado esta alteración.
- Evaluar el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX[®] en pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática y secundaria.

VI. PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES

1.1. Población estudiada

Pacientes premenopáusicas remitidas desde Atención Primaria y Especializada (Traumatología, Reumatología, Ginecología, Endocrinología, Aparato Digestivo...) para estudio del metabolismo óseo o realización de densitometría ósea a la Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas del Hospital Regional Universitario de Málaga.

El estudio se realizó entre enero de 2012 y octubre de 2014. Se incluyeron 134 pacientes que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

1.2. Criterios de inclusión

- Mujeres de raza caucásica.
- Edad comprendida entre 18 y 50 años (ambas inclusive).
- Estatus premenopáusico definido por la presencia de menstruación regular (salvo en pacientes diagnosticadas de anorexia nerviosa), y constatado por la determinación de estradiol y niveles séricos de FSH (*folículo estimulante hormona*) < 20 mUI/ml.
- Presencia de criterios densitométricos de osteoporosis en mujeres premenopáusicas: Z score ≤ -2 DE en columna lumbar o fémur proximal (cuello o cadera total).
- Ser capaz y estar dispuesta a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

1.3. Criterios de exclusión

- Enfermedad terminal.
- Artroplastia bilateral de cadera.
- Tratamiento previo con cualquier fármaco específico para la osteoporosis durante 12 meses o más: Calcitonina, THS (salvo en pacientes diagnosticadas de anorexia nerviosa), Bisfosfonatos, Denosumab, Ranelato de estroncio, Parathormona.
- Se permitió el uso de contraceptivos orales y suplementos farmacológicos de calcio y vitamina D

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio de utilidad diagnóstica basado en un corte transversal de una muestra de mujeres premenopáusicas procedentes de Atención Primaria y Especializada (hospitalaria y extrahospitalaria).

3. MEDICIONES Y VARIABLES

3.1. Protocolo de estudio

A todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les propuso participar en el estudio. Todas ellas firmaron el consentimiento informado y se les realizó:

- Historia clínica y exploración física, incluyendo peso y talla para posterior cálculo del IMC (índice de masa corporal).
- Antecedentes personales y familiares de fracturas por fragilidad.
- Edad de la menarquia, número de hijos y periodos de lactancia.

- Uso de contraceptivos orales.
- Encuesta nutricional centrada en la ingesta de calcio.
- Determinación de otros factores de riesgo: tabaco y alcohol.
- Se extrajeron muestras de sangre para las siguientes determinaciones:
 - Hemograma
 - Velocidad de sedimentación globular (V.S.G).
 - Niveles de glucosa (mg/dl)
 - Cifras de creatinina (mg/dl)
 - Uricemia (mg/dl)
 - Proteína C reactiva (PCR) (mg/L)
 - Fosfatasa alcalina (FA) (UI/L)
 - Transaminasas (GOT, GPT, GGT) (UI/L)
 - Lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L)
 - Creatinquinasa (CK)(UI/L)
 - Niveles de calcio (mg/dl)
 - Niveles de fósforo (mg/dl)
 - Niveles de colesterol (mg/dl)
 - Niveles de HDL (mg/dl)
 - Niveles de LDL (mg/dl)
 - Niveles de Triglicéridos (mg/dl)
 - 25-OH vitamina D (ng/ml)
 - TSH (μ UI/ml)
 - PTH (pg/ml)
 - FSH (mUI/ml) y Estradiol (pg/ml)
 - Marcadores de remodelado óseo: P1NP y CTX (ng/ml)
 - IGF-1(ng/ml)

- Se tomaron muestras de orina para la realización de análisis básico (densidad, PH, glucosa, proteínas, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos, leucocitos, hematíes y sedimento) y de orina de 24 horas para la determinación de calciuria.
- Se les realizó una densitometría ósea mediante DXA central a todas las pacientes, en columna lumbar (L1-L4) y cadera (cuello de fémur y cadera total) utilizando un densitómetro GE Lunar Prodigy Advance de General Electric (Software ENCORE 2006, PA 300274, General Electric Corp). Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm^2 y los parámetros T-score y Z-score utilizando la base de datos del densitómetro para población española. El densitómetro se calibra diariamente con su correspondiente fantoma normalizado.
- Se efectuaron radiografías laterales de columna dorsal y lumbar para evaluar la presencia de fracturas vertebrales desde T4 a L5.

3.2. Determinación de marcadores de remodelado óseo

Sólo se han determinado en las pacientes con osteoporosis idiopática debido a que la heterogeneidad de los cuadros integrantes del grupo de osteoporosis secundaria cuestiona, obviamente, su relevancia e interés para nuestro estudio.

Hemos determinado los niveles séricos de los marcadores de formación (PINP) y resorción (CTX) que en la actualidad se consideran más sensibles para la evaluación de pacientes con osteoporosis.

3.2.1. Formación ósea

- *Propéptido aminoterminal del protocólágeno tipo I (PINP)*

Este marcador se determinó en suero mediante una técnica de electroquimioluminiscencia por el método automático Elecsys (Roche). La sensibilidad del método es de 0,01 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interanálisis son < 1,8% y < 4,3% respectivamente.

Los valores normales para mujeres pre y postmenopáusicas, ofrecidos por el proveedor de esta técnica, son aquellos \leq a 55 ng/ml.

3.2.2. Resorción ósea

- *Isómero β del Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β CTX)*

Se determinó en suero mediante una técnica de electroquimioluminiscencia por el mismo método automático Elecsys (Roche). La sensibilidad del método es de 5 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interanálisis son < 2,1% y < 2,4%, respectivamente.

Los valores normales para mujeres premenopáusicas, ofrecidos por el proveedor de esta técnica, son aquellos inferiores a 0,540 ng/ml.

Aunque la variabilidad metrológica de los marcadores de remodelado óseo se ha mitigado notablemente con la automatización de las técnicas empleadas en su determinación, sabemos que se observan pequeñas diferencias entre mujeres de diferentes zonas geográficas. Por este motivo hemos considerado relevante para nuestro estudio poder disponer de los intervalos de normalidad de estos marcadores en una población propia de mujeres premenopáusicas sanas, independientemente de los rangos

de normalidad ofrecidos por el proveedor de estas técnicas. Para ello constituimos un grupo control tal como describimos a continuación.

3.2.3. Grupo control

Este grupo ha estado integrado por 100 mujeres sanas premenopáusicas de edades comprendidas entre los 20 y los 50 años.

Las mujeres incluidas en este grupo control fueron trabajadoras del propio hospital y alumnas de prácticas clínicas a las que se propuso participar voluntariamente en el estudio y que firmaron el correspondiente consentimiento informado. A todas ellas se les realizó un cuestionario y una analítica general básica que incluyó hormonas tiroideas, con objeto de descartar la existencia de enfermedades metabólicas óseas, diabetes, hipo e hipertiroidismo. Asimismo, se recogieron datos sobre características antropométricas (IMC), hábitos tóxicos, uso de anticonceptivos orales, edad de la menarquía, número de hijos y lactancia. Estos datos, así como los valores correspondientes a las variables estudiadas en este grupo, aparecen expuestos más adelante en el capítulo de Resultados.

3.3. Determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I)

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, de insulin-like growth factors) son unos péptidos estructuralmente relacionados con la insulina, que tienen acción estimuladora del crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. Aunque la expresión de IGF es ubicua, la mayor parte del IGF circulante es de origen hepático.

Actualmente se considera que las acciones de IGF-I en el hueso constituyen el mayor determinante de la formación ósea: estimula la acción de los osteoblastos, inhibe

su apoptosis, estabiliza el sistema β -catenina y provoca un balance positivo del remodelado óseo.

Este factor de crecimiento se determinó en suero mediante el kit IDS-iSYS IGF-I suministrado por Immunodiagnostic Systems Inc (IDS Inc) (Scottsdale, Arizona, USA). Sus rangos de referencia, separados por edad y sexo, se han obtenido a partir de 9.000 muestras de sujetos sanos de Europa y Norteamérica, de ambos sexos y de todas las edades, incluyendo más de 2.500 niños. Esta técnica se encuentra calibrada por la World Health Organization International Reference Preparation Standard (WHO IRP) 02/254.

Los valores de normalidad de IGF-I varían con la edad: en el recién nacido y en los primeros años de vida las concentraciones son muy bajas y aumentan progresivamente durante la infancia, aunque el rango de normalidad es relativamente amplio. El aumento más importante se produce durante la pubertad, y se alcanzan concentraciones máximas al final del crecimiento (352,353).

Los valores normales en mujeres, ofrecidos por el proveedor de esta técnica, oscilan entre 97-441 ng/ml a los 20 años y 71-189 ng/ml a los 50 años.

Tal como hemos expuesto en el apartado anterior dedicado a los marcadores de remodelado óseo, consideramos relevante para nuestro estudio poder disponer de los intervalos de normalidad de IGF-I en una población propia de mujeres premenopáusicas sanas, independientemente de los rangos de normalidad ofrecidos por el proveedor de este método. Para ello constituimos el grupo control ya comentado anteriormente.

Los valores de IGF-1 en este grupo control aparecen expuestos en el capítulo de Resultados.

3.4. Estudio radiológico

Las radiografías laterales de columna dorsal y lumbar se evaluaron según los criterios de Genant: con una regla transparente se miden las alturas anterior y posterior de las vértebras T4 a T12, y las alturas anterior, media y posterior de L1 a L5.

En condiciones normales, en columna torácica, la altura anterior del cuerpo vertebral debe ser, al menos, un 85% de la altura posterior. Se considera fractura de grado 1 o deformidad leve cuando existe una reducción de la altura anterior, media o posterior de la vértebra entre un 20 y un 25%; fractura de grado 2 o deformidad moderada cuando la reducción es entre el 25 y el 40%, y fractura de grado 3 o deformidad severa cuando la reducción es igual o superior al 40% en cualquier altura del cuerpo vertebral.

3.5. Medición de la masa ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se evaluó mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), empleando para ello el equipo GE Lunar Prodigy Advance de General Electric (Software ENCORE 2006, PA 300274, General Electric Corp), ya reseñado.

Se efectuaron mediciones en columna lumbar y fémur proximal (cuello femoral y cadera total).

Se consideró como osteoporosis y criterio de inclusión en el estudio la presencia de un valor de Z score ≤ -2 DE en cualquiera de las localizaciones estudiadas.

3.6. Evaluación de la microarquitectura ósea

Se empleó el método no invasivo TBS (*Trabecular bone score*) para obtener la valoración de la microarquitectura ósea a partir de los datos captados por el estudio densitométrico de columna lumbar.

Los valores de TBS se correlacionan positivamente con la relación entre volumen óseo y volumen total (BT/TV), con el nº de trabéculas (TbN) y su conectividad (Conn) y negativamente con el espacio intertrabecular (TbSp) (181, 184, 185).

Estos datos permiten considerar a esta técnica no invasiva como un fiel reflejo de la microarquitectura ósea y, por consiguiente, adecuada para su evaluación.

El rango de valores de esta técnica oscila entre 0,900 y 1,600. Los valores más bajos identifican un mayor grado de deterioro de la microarquitectura ósea.

Se han establecido tres puntos de corte:

- $TBS \leq 1,200$ Microarquitectura ósea degradada
- $TBS 1,200-1,350$ Parcialmente degradada
- $TBS > 1,350$ Normal

3.7. Cálculo del riesgo de fractura

Se calculó el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX[®]. Este método auspiciado por la OMS es válido para mujeres y hombres con edades comprendidas entre 40 y 90 años. El cálculo del riesgo de fractura puede hacerse tanto si disponemos de la densitometría ósea del paciente como si no disponemos de ella.

El resultado final ofrece dos datos: el riesgo de fractura de cadera y el riesgo de cualquier fractura osteoporótica (fractura vertebral, fractura de húmero proximal, fractura de antebrazo distal), incluida la de cadera, expresados en tanto por ciento.

El modelo FRAX[®] es un algoritmo informático creado para la predicción del riesgo absoluto de fracturas osteoporóticas a 10 años. Se basa en una fórmula aritmética (no disponible públicamente) que combina el peso de diferentes factores de riesgo clínicos con o sin los valores de la densitometría ósea. Todo ello está ajustado de forma automática a las tasas de fracturas y de muerte previstas para cada país, según los resultados obtenidos de las cohortes originales (120).

Debido al rango de edad admitido por este modelo, sólo lo aplicamos en aquellas pacientes del grupo estudiado que tenían 40 o más años.

La herramienta FRAX[®] dispone de escalas para diferentes países. En nuestras pacientes hemos calculado el riesgo de fractura con la escala española y también con las escalas correspondientes a Francia y al Reino Unido, ya que, según los artículos publicados al respecto (354-357), este modelo infraestima el auténtico riesgo de fractura de la población española, que en realidad se acercaría más al riesgo detectado en otros países con una incidencia de fracturas más alta.

3.8. Definición operativa de las variables clínicas

Incluidas en el modelo FRAX[®]:

- Edad: El modelo acepta edades comprendidas entre 40-90 años; si se introducen edades inferiores o superiores, el programa calculará las probabilidades a 40 ó 90 años respectivamente.
- Sexo: Hombre o mujer.
- Raza y país de procedencia: En el modelo de EEUU sólo se acepta raza blanca, hispana, afroamericana y asiática.
- Peso: Expresado en kilogramos.
- Talla: Expresada en cm.

- Fracturas previas: Hace referencia a una fractura espontánea o causada por un traumatismo de baja energía ocurrida en la vida adulta. Se introduce SI/NO.
- Antecedentes familiares: Historia de fractura de cadera en la madre o padre del paciente. Se introduce SI/NO.
- Toma de corticoides: Toma de 5 miligramos al día de Prednisona o equivalente durante 3 meses o más.
- Tabaquismo: Si el paciente fuma en la actualidad. Se introduce SI/NO.
- Toma de alcohol: Se introduce SI en caso de que el paciente beba 3 ó más dosis al día. Una dosis de alcohol varía ligeramente entre los diferentes países de 8-10 g de alcohol. Esto equivale a una caña de cerveza (285 ml), una copa de licor (30 ml), una copa de vino de tamaño medio (120 ml), o 1 copa de aperitivo (60 ml).
- Artritis reumatoide: Diagnóstico confirmado previamente. Se introduce SI/NO.
- Osteoporosis secundaria: Trastornos asociados a osteoporosis, que incluyen: Diabetes tipo I Insulinodependiente, Osteogénesis imperfecta del adulto, Hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción o hepatopatía crónica. Se introduce SI/NO.
- Densidad mineral: Se selecciona la marca del densitómetro DXA y luego se introduce la DMO de cuello de fémur medida (en gr/cm^2) o bien se opta por introducir el valor de T score correspondiente a la medición del cuello de fémur.

3.9. Definición operativa de otras variables

- **Encuesta nutricional de aporte dietético de calcio:** Utilizamos el modelo de encuesta alimentaria denominado *encuesta de tendencia de consumo cuantificada*. Esta encuesta se basa en el interrogatorio sobre la frecuencia y cantidad consumida de una lista de alimentos durante un tiempo determinado (último mes, año,...).

Las principales ventajas de este tipo de encuestas son:

- Proporcionan información sobre la alimentación habitual.
- Permiten estudiar la relación existente entre dieta y enfermedad.
- Se aconsejan en estudios de poblaciones de riesgo.

Para llevarla a cabo elaboramos un modelo de encuesta en el que se recoge la frecuencia de consumo y el número de raciones de alimentos lácteos y no lácteos (Anexo 2).

El contenido de calcio de los diversos alimentos (Anexo 3) se obtuvo a partir de los datos publicados por el estudio INDICAD (358).

- **Hiper calciuria:** Determinamos la excreción de calcio en orina de 24 horas. La presencia de hiper calciuria se definió como una excreción de calcio $>$ a 4mg/Kg/día.

- **Niveles de 25-OH vitamina D:** En nuestro laboratorio se consideran tres rangos de valores para este parámetro:

- 30 ng/ml: Suficiencia de vitamina D
- 15-30 ng/ml: Insuficiencia moderada de vitamina D
- $<$ 15 ng/ml: Insuficiencia importante de vitamina D

Para la evaluación del estatus de la vitamina D en nuestras pacientes hemos considerado los niveles séricos, y su consiguiente significado clínico, definidos por el

consenso de los expertos y de la mayoría de las sociedades científicas relacionadas con el tema (214,215):

- **Deficiencia** de vitamina D: valores inferiores a 20 ng/ml.
- **Insuficiencia** de vitamina D: entre 20 y 30 ng/ml.
- **Suficiencia** de vitamina D: valores superiores a 30 ng/ml.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de la distribución de las variables fue evaluada usando el test de Kolmogórov-Smirnov. Para el análisis descriptivo de los resultados, las variables cuantitativas fueron presentadas como media \pm desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal, añadiendo además la mediana y el rango en caso contrario.

Las variables cualitativas se han resumido mediante el porcentaje de distribución de cada una de las categorías.

El estudio de asociación de las variables cualitativas se ha realizado mediante las pruebas de la X^2 y el test exacto de Fisher.

Para la comparación de medias se han utilizado las pruebas de la T de Student o el test U de Mann-Whitney, dependiendo de si las variables se ajustaban a una distribución normal o no.

El análisis de correlación de Pearson se empleó para investigar las asociaciones potenciales entre variables independientes.

El nivel de significación estadística considerado ha sido $p < 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante el software IBM SPSS 22.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Todas las pacientes participantes fueron informadas de los objetivos y detalles del estudio y firmaron su consentimiento para poder ser incluidas en él.

Los datos fueron tratados en todo momento de forma confidencial por parte del personal sanitario dentro del entorno hospitalario. Las pacientes se mantuvieron de forma anónima, disociándose los datos clínicos de los identificativos.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo, se siguieron las normas nacionales para la realización de estudios de investigación.

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital.

VII. RESULTADOS

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE ESTUDIO

Durante el periodo de realización del estudio se reclutó una muestra de 134 mujeres caucásicas con osteoporosis premenopáusica. El 42,53% de ellas (N= 57) padecía osteoporosis secundaria a diversos trastornos osteopenizantes, mientras que el 57,64% (N= 77) sufría osteoporosis idiopática (primaria) (Figura 25).

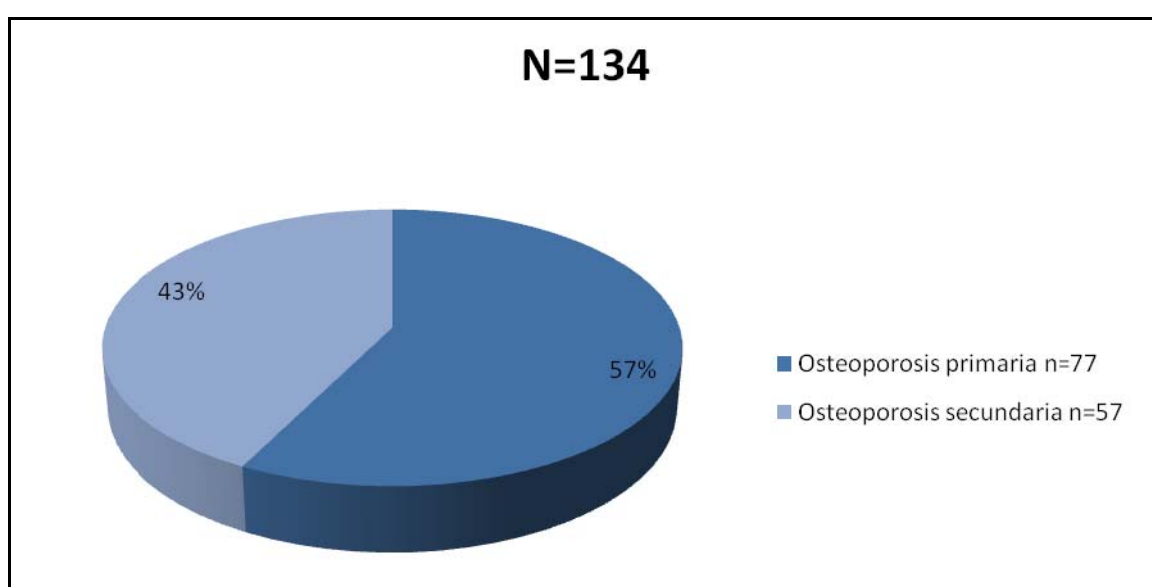


Figura 25. Grupo total de pacientes con osteoporosis premenopáusica

Las características basales de las 134 pacientes que fueron incluidas en el estudio aparecen recogidas en las tablas 21 a 21.9, y en las figuras 26 y 27.

De los datos correspondientes al grupo total de pacientes cabe destacar los siguientes resultados:

- Edad media $38,62 \pm 9,1$ años.
- Bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) en 45 pacientes (35,58%).
- Ingesta media de calcio (430,41 mg/día) muy inferior a la recomendada para su grupo de edad.

- Hábitos tóxicos, tabaco y alcohol, en 56 (41,8%) y 29 (21,6%) pacientes respectivamente.
- En 62 pacientes (46,3%) existían antecedentes familiares de osteoporosis.
- Presencia de fracturas en 75 pacientes (55,97%). Las más frecuentes fueron las vertebrales: 73 pacientes (54,47%).
- Disminución marcada de los niveles séricos de vitamina D ($17,99 \pm 7,94$). El 85,82% de las pacientes presentaba unos niveles deficitarios de vitamina D.
- Elevado porcentaje de pacientes con alteración de la microarquitectura ósea. En 113 pacientes (84,32%) los valores de TBS aparecían como degradados o parcialmente degradados. Tan sólo 21 pacientes presentaban unos valores de TBS normales.

Tabla 21. Variables antropométricas y clínicas básicas de la población estudiada

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	134	20	50	38,62	9,1
Peso (Kg)	134	39	89	51,69	9,5
Talla (cm)	134	145	173	160,34	5,8
IMC (Kg/cm ²)	134	14	35	20,01	3,2
Edad menarquia (años)	134	10	18	13,22	1,9
Hijos	134	0	4	1,45	1,008
Lactancia (meses)	134	0	18	3,74	4,3
Ingesta de calcio (mg/día)	134	125	1.100	430,41	227,51

Tabla 21.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas

		N	%
Hábito tabáquico	SI fumadora	56	41,8
	NO fumadora	78	58,2
Hábito alcohólico	SI consumo	29	21,6
	NO consumo	105	78,4
Contraceptivos	SI	38	28,4
	NO	96	71,6
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	30	22,38
	NO	104	77,61
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	62	46,3
	NO	72	53,7

Tabla 21.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas (N= 134)

	Número de pacientes	%
Fractura vertebral	73	54,47
Fractura vertebral múltiple	51	38,05
Fractura periférica	35	26,11
Más de 1 fractura periférica	16	11,94
Fractura vertebral y periférica	34	25,37
Cualquier fractura	75	55,97

Tabla 21.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas

Fracturas periféricas	Número total (N= 54)	%
Húmero	6	11,11
Codo	1	1,85
Fractura de Colles	15	27,77
Metacarpianos	3	5,55
Clavícula	2	3,70
Costal	6	11,11
Cadera	1	1,85
Pelvis	1	1,85
Sacro	1	1,85
Fémur distal	3	5,55
Tibia	3	5,55
Peroné	5	9,25
Calcáneo	1	1,85
Metatarsianos	6	11,11

Tabla 21.4. Clasificación de las pacientes en función del IMC

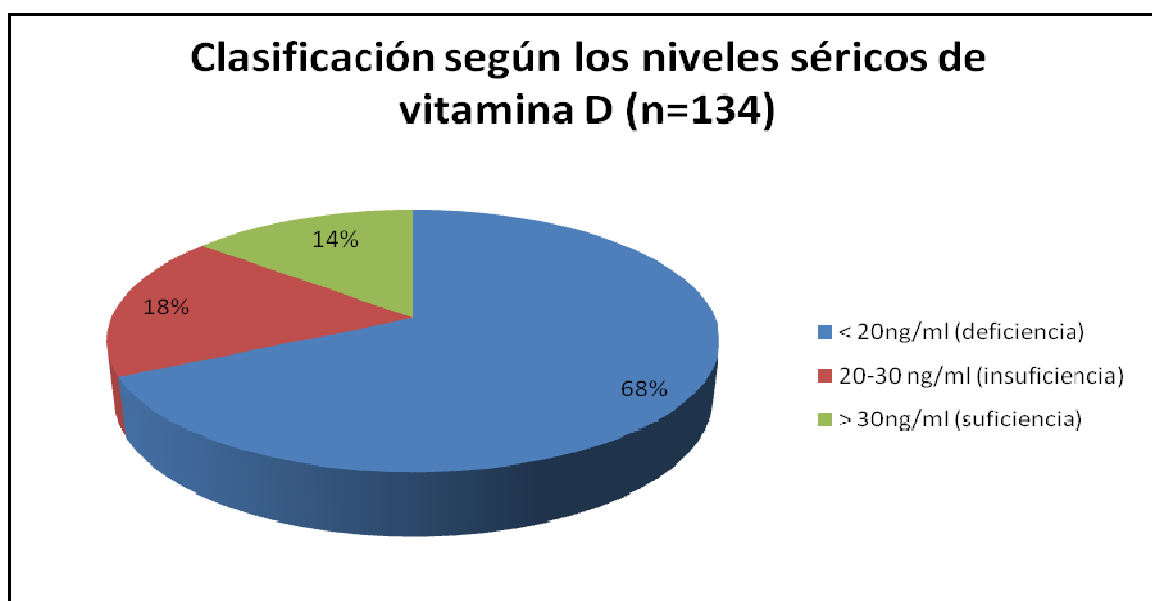
	N	%
< 18,5 Kg/m ² (Bajo peso)	45	33,58
18,5-24,9 Kg/m ² (Peso normal)	74	55,22
25-29,9 Kg/m ² (Sobrepeso)	11	8,21
> 30 Kg/m ² (Obesidad)	4	2,98

Tabla 21.5. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Vitamina D	134	4,18	40,06	17,99	7,94

Tabla 21.6. Clasificación de las pacientes en función de los niveles séricos de vitamina D

	N	%
< 20 ng/ml (Deficiencia)	91	67,91
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	24	17,91
> 30 ng/ml (Suficiencia)	19	14,18

**Figura 26.** Distribución de las pacientes según niveles séricos de vitamina D**Tabla 21.7.** Variables densitométricas en el grupo total de pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
DMO C. Lumbar (g/cm²)	134	0,495	1,080	0,846	0,1
T score	134	-5,9	3,2	-2,8	1,1
Z score	134	-5,8	-0,6	-2,5	0,8
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	134	0,533	0,998	0,730	0,9
T score	134	-3,7	1,0	-2,1	0,8
Z score	134	-3,7	1,0	-1,8	0,7
DMO Cadera total (g/cm²)	134	0,471	1,068	0,725	0,9
T score	134	-4,4	0,6	-2,3	0,8
Z score	134	-4,4	-0,1	-2,2	0,8

Tabla 21.8. Valores de TBS en el grupo total de pacientes del estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
TBS	134	0,901	1,426	1,135	0,159

Tabla 21.9. Clasificación de las pacientes en función de los valores de TBS

	N	%
Degradado $\leq 1,200$	88	65,67
Parcialmente degradado $> 1,200 < 1,350$	25	18,65
Normal $\geq 1,350$	21	15,67

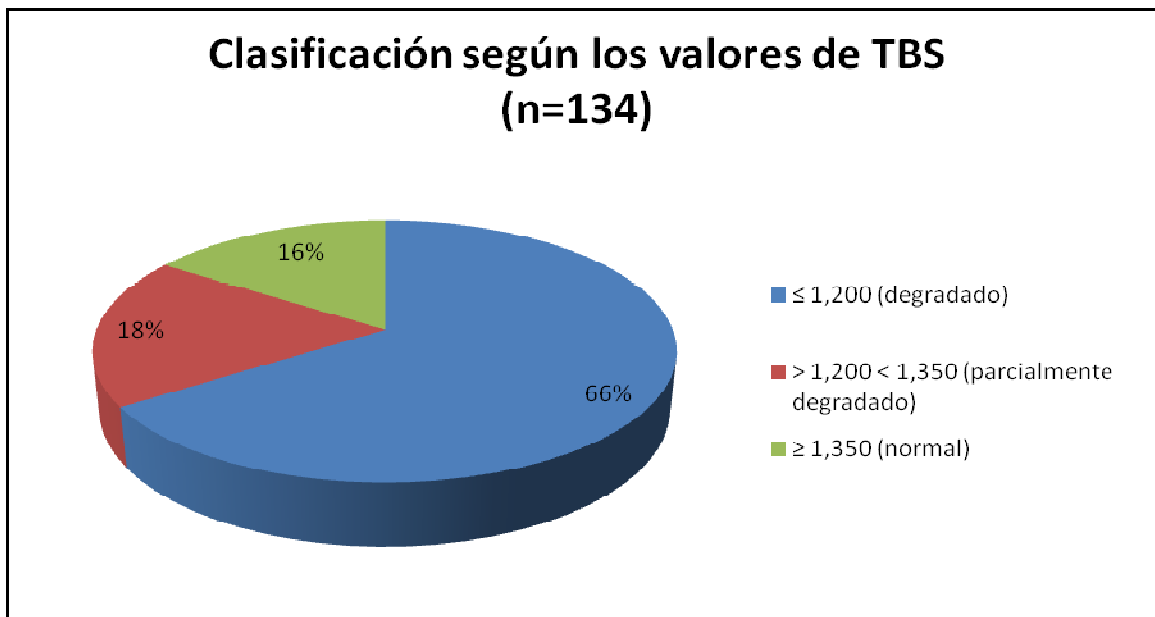


Figura 27. Grado de afectación de la microarquitectura ósea según TBS en el grupo total de pacientes estudiadas

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA (N= 57).

Como ya se ha señalado, 57 pacientes (42,53%) presentaban osteoporosis secundaria a diversos trastornos. Las causas más frecuentes de osteoporosis fueron artritis reumatoide, anorexia nerviosa y osteogénesis imperfecta (Figura 28).

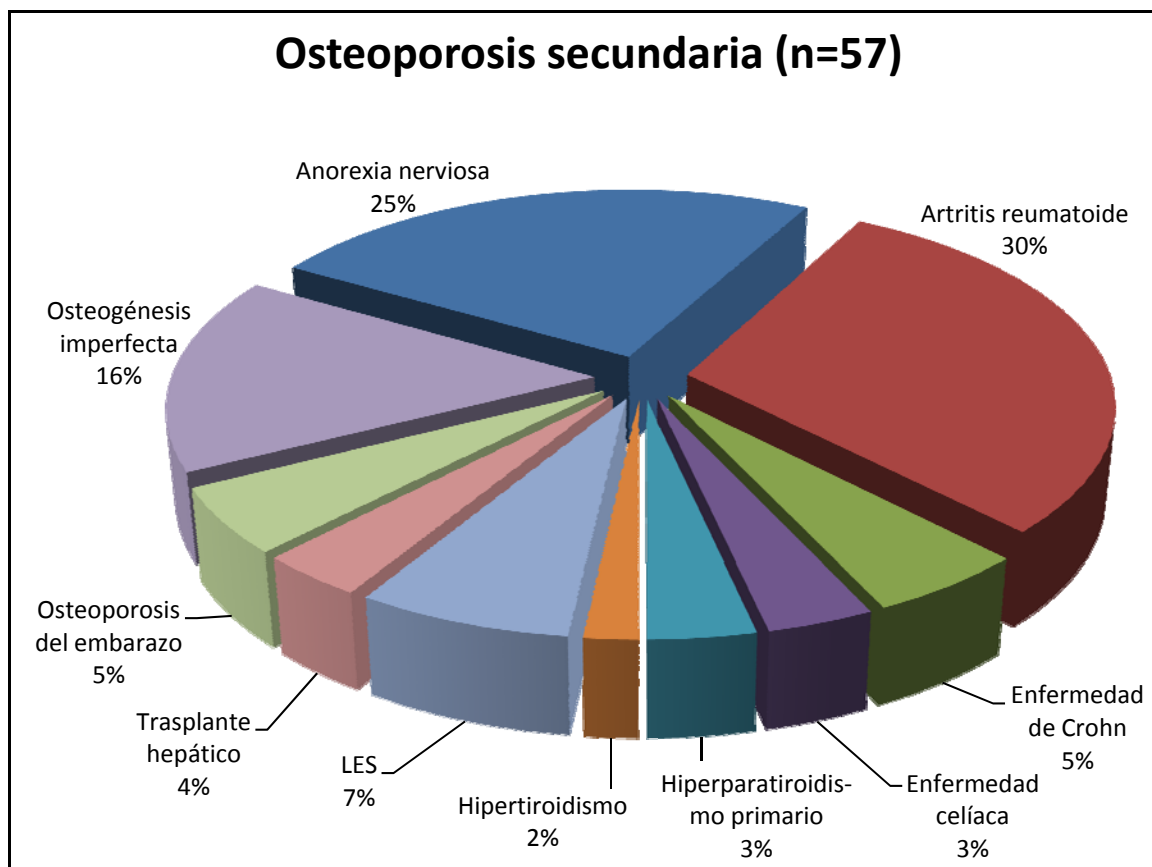


Figura 28. Grupos de pacientes con osteoporosis secundaria

Las características basales de este grupo aparecen recogidas en las tablas 22 a 22.10 y en las figuras 29 a 32.

De los datos correspondientes al grupo de pacientes con osteoporosis secundaria cabe destacar los siguientes resultados:

- Edad media de $34,39 \pm 8,7$ años.
- Bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) en 21 pacientes (36,84%).

- Ingesta media de calcio (395,61 mg/día) muy inferior a la recomendada para su grupo de edad.
- Hábitos tóxicos, tabaco y alcohol, en 29 (50,88%) y 15 (26,32%) pacientes respectivamente.
- En 16 pacientes (28,07%) existían antecedentes familiares de osteoporosis.
- Presencia de fracturas en 40 pacientes (70,17%). Las más frecuentes fueron las vertebrales: 38 pacientes (68,42%).
- Disminución marcada de los niveles séricos de vitamina D ($16,04 \pm 7,30$). El 89,47% (51 pacientes) presentaba niveles deficitarios de vitamina D.
- La totalidad de pacientes de este grupo presentó alteración de la microarquitectura ósea. En 46 pacientes (80,70%) los valores de TBS se correspondieron con una microarquitectura degradada, mientras que los 11 pacientes restantes presentaron una microarquitectura parcialmente degradada.

Tabla 22. Variables antropométricas y clínicas básicas del grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	57	20	50	34,39	8,7
Peso (Kg)	57	39	89	54,46	12,2
Talla (cm)	57	145	173	161,00	6,6
IMC (Kg/cm ²)	57	14	35	20,82	4,3
Edad menarquia (años)	57	10	18	13,04	2,05
Hijos	57	0	3	1,14	0,9
Lactancia (meses)	57	0	18	2,81	4,3
Ingesta de calcio (mg/día)	57	125	1.100	395,61	258,82

Tabla 22.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

		N	%
Hábito tabáquico	SI fumadora	29	50,88
	NO fumadora	28	49,12
Hábito alcohólico	SI consumo	15	26,32
	NO consumo	42	73,68
Contraceptivos	SI	27	47,37
	NO	30	52,63
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	25	43,86
	NO	32	56,14
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	16	28,07
	NO	41	71,93

Tabla 22.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria (N= 57)

	Número de pacientes	%
Fractura vertebral	39	68,42
Fractura vertebral múltiple	28	49,12
Fractura periférica	12	21,05
Más de 1 fractura periférica	9	15,79
Fractura vertebral y periférica	11	19,30
Cualquier fractura	40	70,17

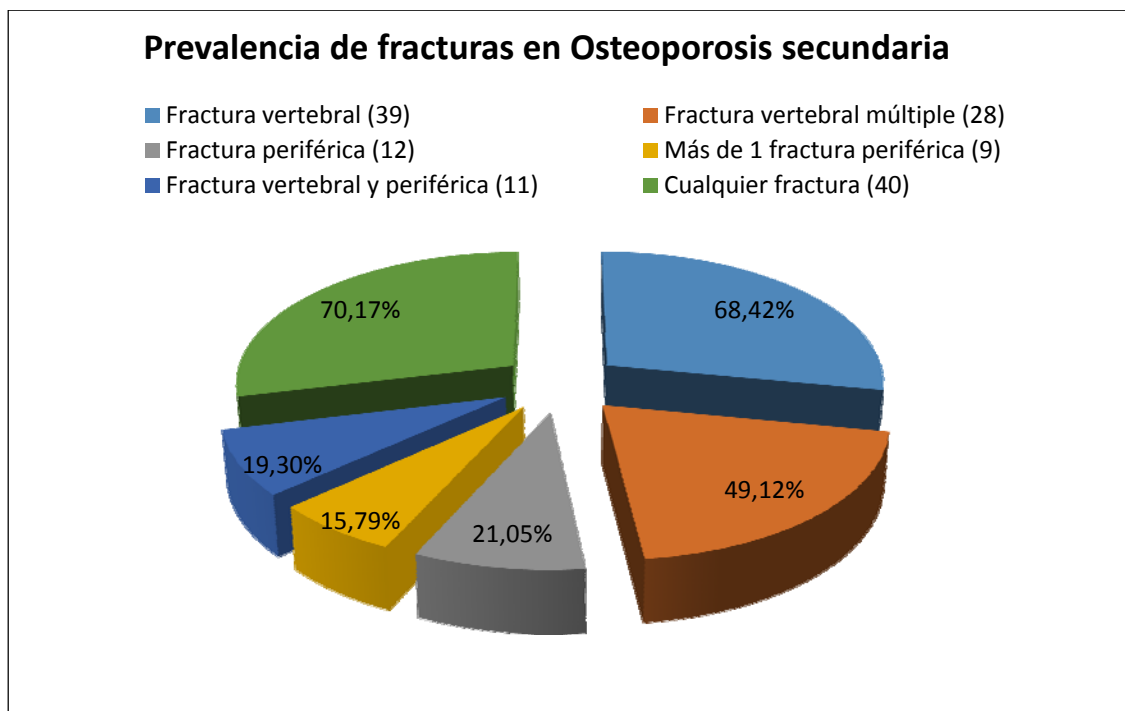


Figura 29. Prevalencia de fracturas en el grupo de osteoporosis secundaria (N=57)

Tabla 22.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

Fracturas periféricas	Número total (N= 24)	%
Húmero	3	12,5
Fractura de Colles	6	25
Metacarpianos	1	4,16
Clavícula	1	4,16
Costal	3	12,5
Cadera	1	4,16
Fémur distal	2	8,33
Tibia	1	4,16
Peroné	2	8,33
Calcáneo	1	4,16
Metatarsianos	3	12,5

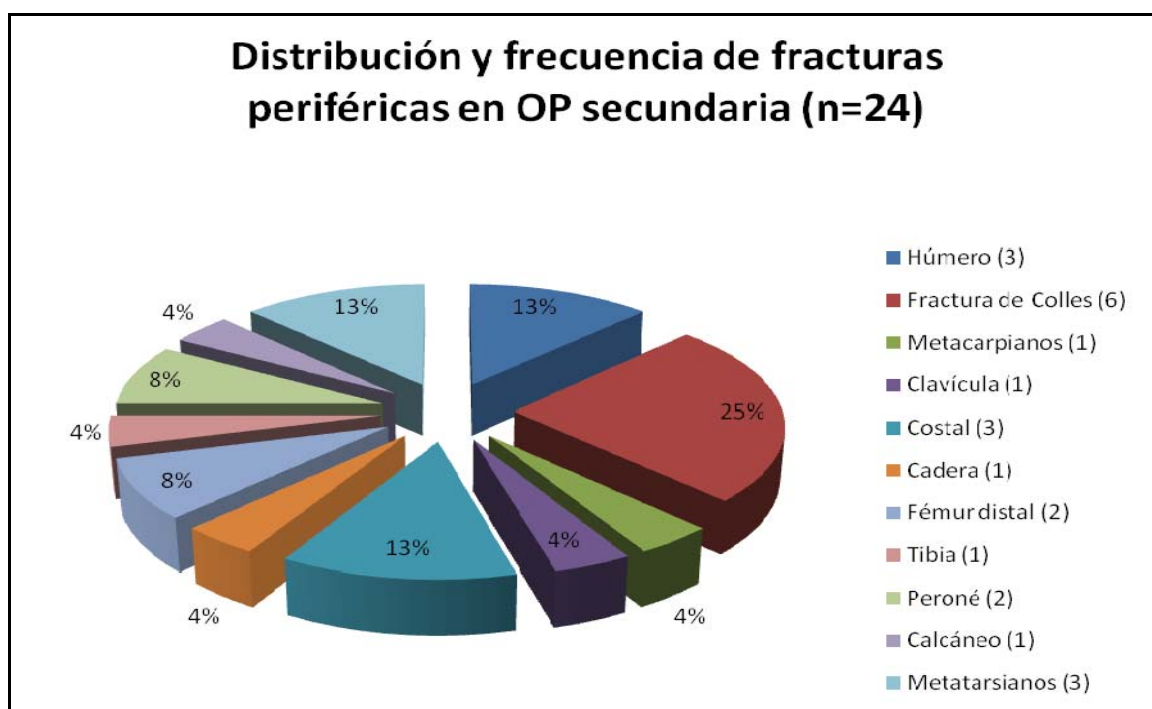


Figura 30. Fracturas periféricas en el grupo de osteoporosis secundaria

Tabla 22.4. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en los diferentes subgrupos de osteoporosis secundaria

Enfermedad (Número de pacientes)	Fractura vertebral	Fractura vertebral múltiple	Fractura periférica	Más de 1 fractura periférica	Fractura vertebral y periférica
	Número (%)	Número (%)	Número (%)	Número (%)	Número (%)
Anorexia nerviosa (14)	12 (85,71)	9 (64,28)	4 (28,57)	4 (28,57)	4 (28,57)
Artritis reumatoide (17)	9 (52,94)	7 (41,18)	3 (17,65)	1 (5,88)	3 (17,65)
Enf. Inflamatoria intestinal (3)	1 (3,33)	0	0	0	0
Enf. Celíaca (2)	1 (50)	0	1 (50)	0	0
LES (4)	3 (75)	1 (25)	0	0	0
Trasplante hepático (2)	1 (50)	1 (50)	0	0	0
Osteoporosis del embarazo (3)	3 (100)	3 (100)	1 (33,33)	1 (33,33)	1 (33,33)
Osteogénesis imperfecta (9)	9 (100)	7 (77,77)	3 (33,33)	3 (33,33)	3 (33,33)

Tabla 22.5. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función del IMC

	N	%
< 18,5 Kg/m ² (Bajo peso)	21	36,84
18,5-24,9 Kg/m ² (Peso normal)	27	47,36
25-29,9 Kg/m ² (Sobrepeso)	5	8,77
> 30 Kg/m ² (Obesidad)	4	7,02

Tabla 22.6. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Vitamina D	57	4,18	36,2	16,04	7,30

Tabla 22.7. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función de los niveles séricos de vitamina D

	N	%
< 20 ng/ml (Deficiencia)	48	84,21
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	3	5,26
> 30 ng/ml (Suficiencia)	6	10,53

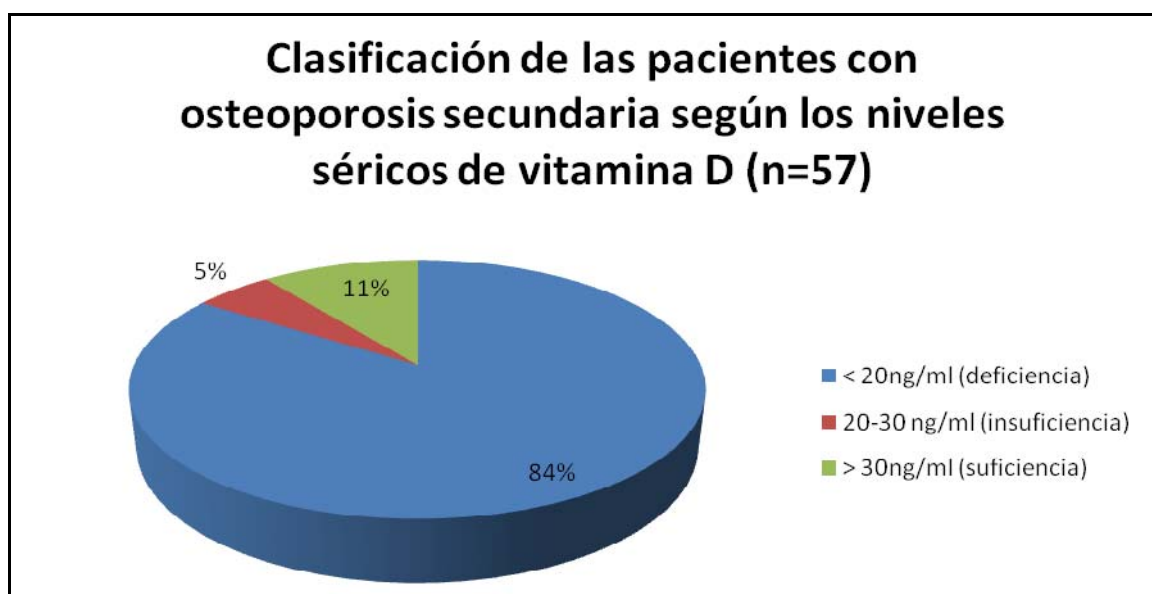


Figura 31. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria según los niveles séricos de vitamina D

Tabla 22.8. Variables densitométricas en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
DMO C. Lumbar (g/cm²)	57	0,495	1,059	0,830	0,120
T score	57	-5,9	-1,2	-3,1	0,9
Z score	57	-5,8	-1,4	-2,9	0,9
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	57	0,533	0,998	0,726	0,104
T score	57	-3,7	1,0	-2,1	0,9
Z score	57	-3,7	1,0	-1,9	0,8
DMO Cadera total (g/cm²)	57	0,471	1,068	0,723	0,114
T score	57	-4,4	0,6	-2,3	0,9
Z score	57	-4,4	-0,1	-2,2	0,8

Tabla 22.9. Valores de TBS en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
TBS	57	0,901	1,296	1,099	0,100

Tabla 22.10. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria en función de los valores de TBS

	N	%
Degradado $\leq 1,200$	46	80,70
Parcialmente degradado $> 1,200 < 1,350$	11	19,29
Normal $\geq 1,350$	0	

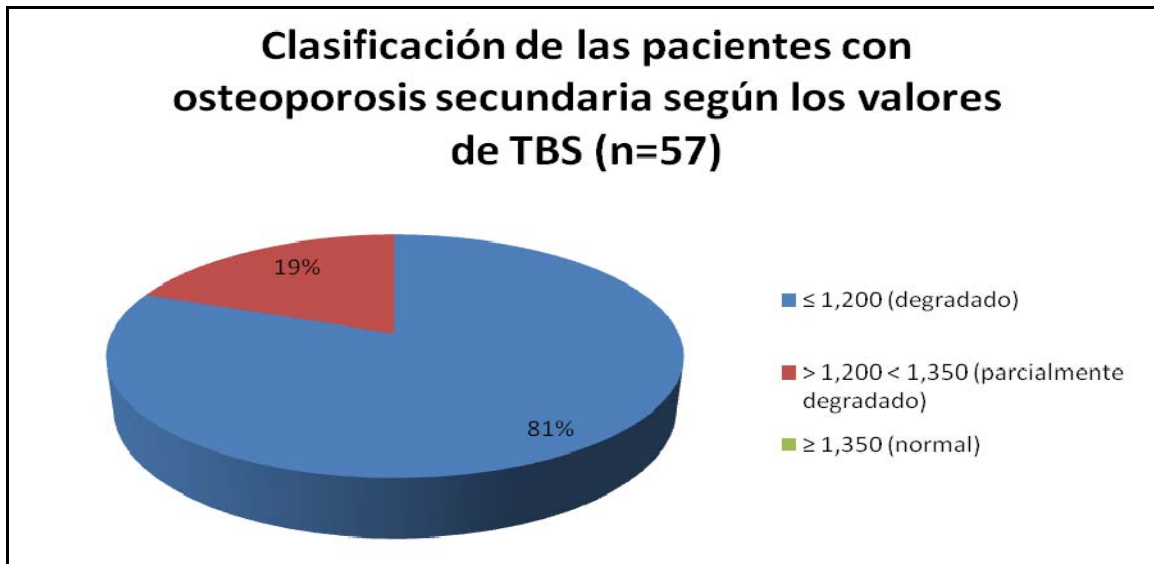


Figura 32. Clasificación de las pacientes con osteoporosis secundaria según los valores de TBS

3. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77).

En 77 pacientes (57,46%) la osteoporosis no se asoció a ningún otro trastorno. En este grupo con osteoporosis idiopática, 35 pacientes (45,45%) presentaban fracturas por fragilidad, mientras que las 42 pacientes restantes (54,54%) no habían sufrido ningún evento fracturario.

En las tablas 23 a 23.9, y en las figuras 33 a 36, se han recogido los datos de este grupo de los que destacamos los siguientes resultados:

- Edad media de $41,75 \pm 8,0$ años.
- Bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) en 24 pacientes (31,17%).
- Ingesta media de calcio (456,17 mg/día) muy inferior a la recomendada para su grupo de edad.
- Hábitos tóxicos, tabaco y alcohol, en 27 (35,08%) y 14 (18,18%) pacientes respectivamente.
- En 46 pacientes (59,74%) existían antecedentes familiares de osteoporosis.
- Presencia de fracturas en 35 pacientes (45,45%). Las más frecuentes fueron las vertebrales: 34 pacientes (44,15%).
- Disminución marcada de los niveles séricos de vitamina D ($19,04 \pm 8,13$). El 83,11% (64 pacientes) presentaba niveles deficitarios de vitamina D.
- Elevado porcentaje de pacientes con alteración de la microarquitectura ósea. En 56 pacientes (72,72%) los valores de TBS aparecían como degradados o parcialmente degradados. Tan sólo 21 pacientes presentaban unos valores de TBS normales.

Tabla 23. Variables antropométricas y clínicas básicas del grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	77	20	50	41,75	8,0
Peso (Kg)	77	39	68	49,64	6,1
Talla (cm)	77	150	172	159,86	5,1
IMC (Kg/cm ²)	77	16	25	19,42	1,8
Edad menarquia (años)	77	10	17	13,35	1,8
Hijos	77	0	4	1,68	0,9
Lactancia (meses)	77	0	14	4,43	4,2
Ingesta de calcio (mg/día)	77	125	950	456,17	199,10

Tabla 23.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

		N	%
Hábito tabáquico	SI fumadora	27	35,06
	NO fumadora	50	64,93
Hábito alcohólico	SI consumo	14	18,18
	NO consumo	63	81,81
Contraceptivos	SI	11	14,28
	NO	66	85,71
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	5	6,5
	NO	72	93,5
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	46	59,74
	NO	31	40,26

Tabla 23.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)

	Número de pacientes	%
Fractura vertebral	34	44,15
Fractura vertebral múltiple	23	29,87
Fractura periférica	23	29,87
Más de 1 fractura periférica	7	9,1
Fractura vertebral y periférica	22	28,57
Cualquier fractura	35	45,45

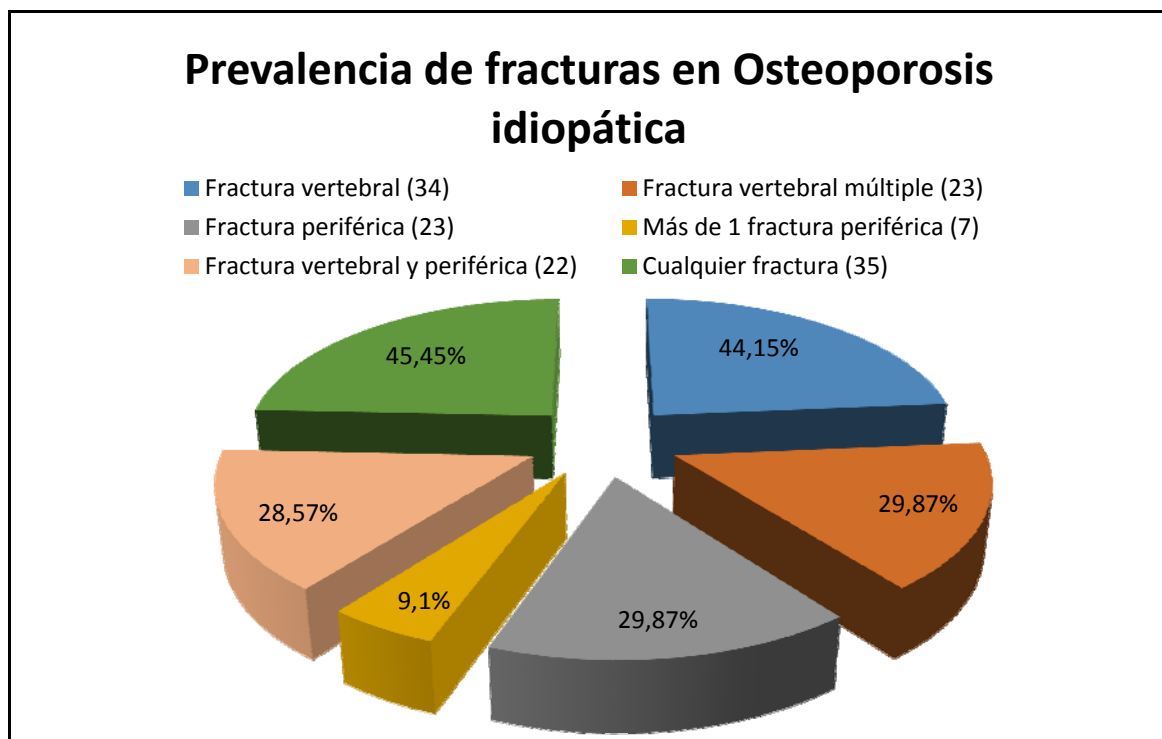


Figura 33. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en las pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)

Tabla 23.3. Distribución y frecuencia de las diferentes fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

Fracturas periféricas	Número total (N= 30)	%
Húmero	3	10,00
Fractura de Colles	9	30,00
Metacarpianos	2	6,66
Clavícula	1	3,33
Codo	1	3,33
Costal	3	10,00
Sacro	1	3,33
Pelvis	1	3,33
Fémur distal	1	3,33
Tibia	2	6,66
Peroné	3	10,00
Metatarsianos	3	10,00

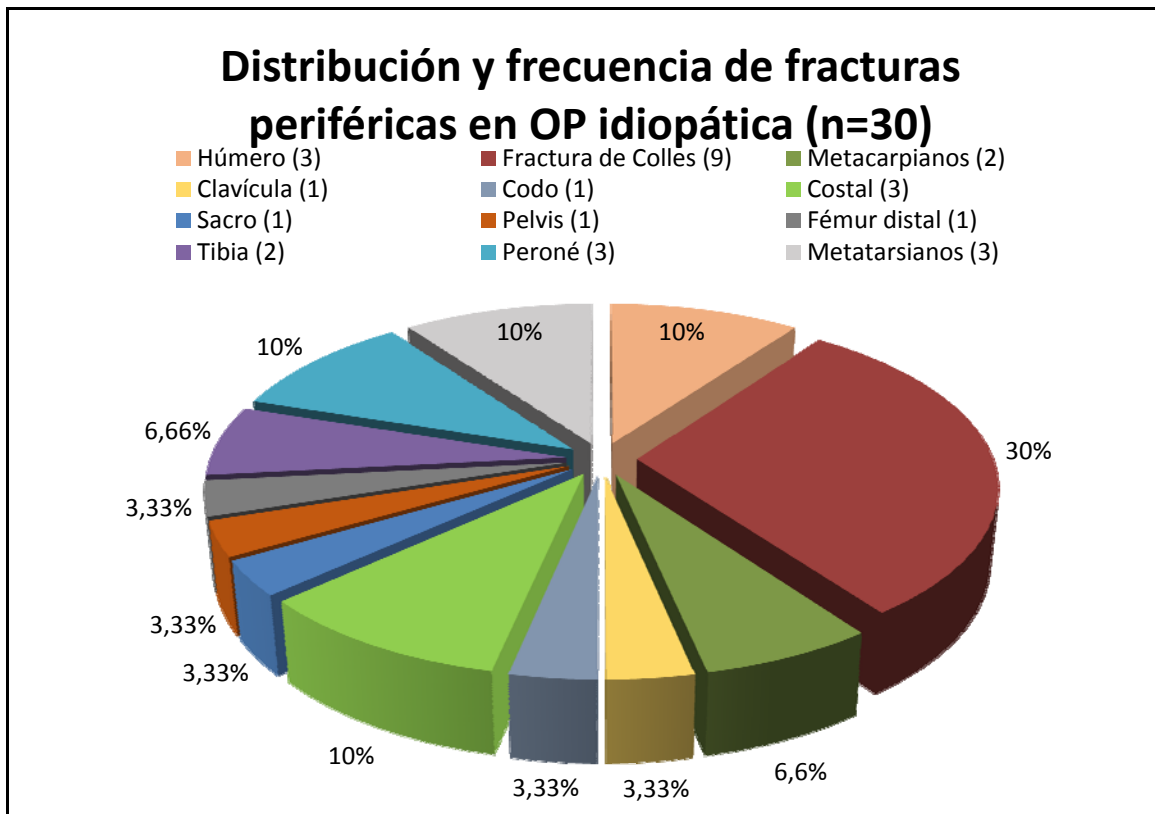


Figura 34. Fracturas periféricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

Tabla 23.4. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función del IMC

	N	%
< 18,5 Kg/m ² (Bajo peso)	24	31,17
18,5-24,9 Kg/m ² (Peso normal)	52	67,53
25-29,9 Kg/m ² (Sobrepeso)	1	1,3
> 30 Kg/m ² (Obesidad)	0	

Tabla 23.5. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Vitamina D (ng/ml)	77	8,45	40,1	19,44	8,13

Tabla 23.6. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función de los niveles séricos de vitamina D

	N	%
< 20 ng/ml (Deficiencia)	43	55,84
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	21	27,27
> 30 ng/ml (Suficiencia)	13	16,88

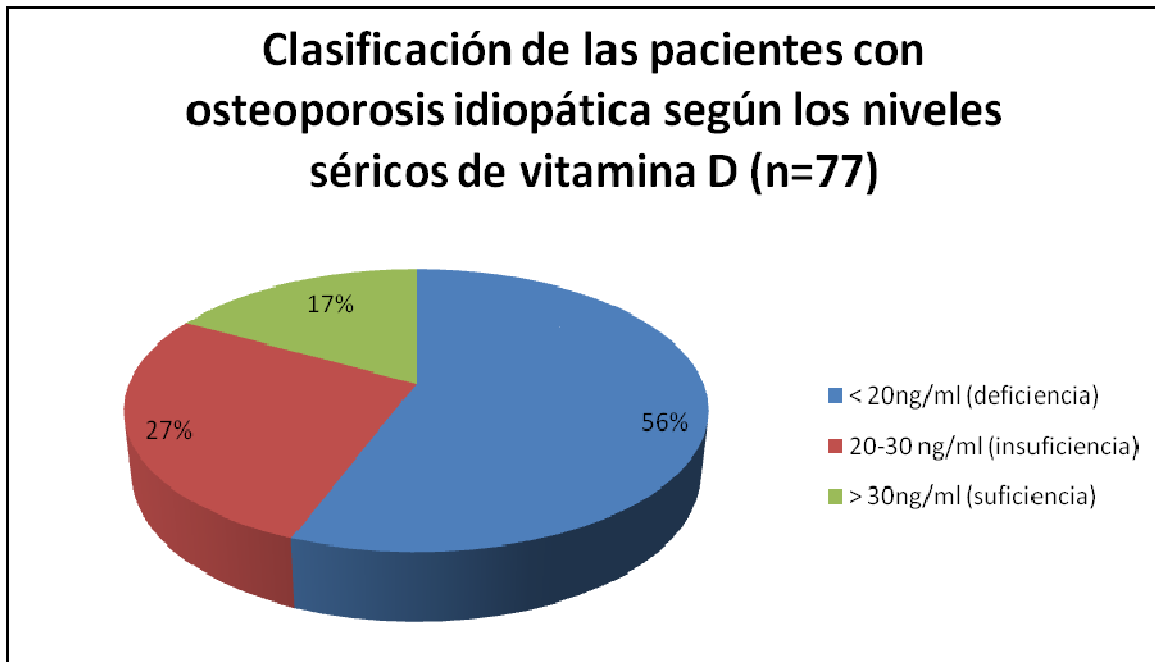


Figura 35. Grupo de osteoporosis idiopática según niveles de vitamina D

Tabla 23.7. Variables densitométricas en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

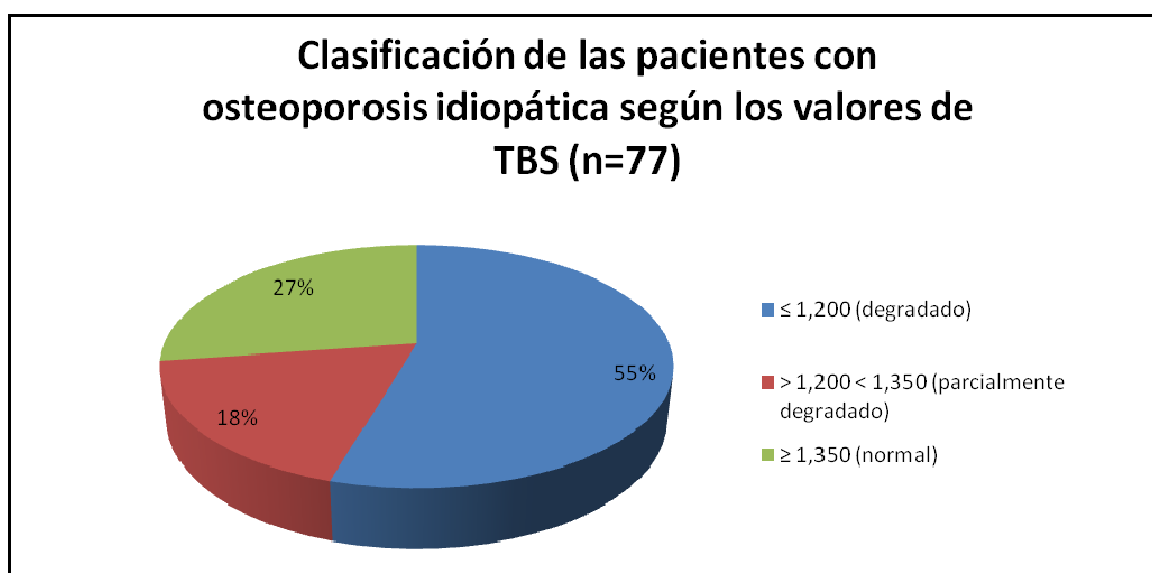
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
DMO C. Lumbar (g/cm²)	77	0,661	1,080	0,857	0,079
T score	77	-4,2	3,2	-2,6	1,1
Z score	77	-4,1	-0,6	-2,3	0,6
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	77	0,604	0,964	0,733	0,079
T score	77	-3,1	-0,1	-2,1	0,7
Z score	77	-3,0	-0,1	-1,7	0,6
DMO Cadera total (g/cm²)	77	0,571	0,913	0,726	0,083
T score	77	-3,6	-0,7	-2,3	0,7
Z score	77	-3,4	-0,5	-2,1	0,6

Tabla 23.8. Valores de TBS en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
TBS	77	0,905	1,426	1,162	0,188

Tabla 23.9. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática en función de los valores de TBS

	N	%
Degradado $\leq 1,200$	42	54,54
Parcialmente degradado $> 1,200 < 1,350$	14	18,18
Normal $\geq 1,350$	21	27,27

**Figura 36.** Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática según valores de TBS

4. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA SIN FRACTURAS (N=42)

De los datos de este subgrupo de osteoporosis idiopática contenidos en las tablas 24 a 24.7 y en la figura 37, destacamos los siguientes resultados:

- Edad media de $41,19 \pm 8,2$ años.
- Bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) en 12 pacientes (28,57%).
- Ingesta media de calcio (432,74 mg/día) muy inferior a la recomendada para su grupo de edad.
- Hábitos tóxicos, tabaco y alcohol, en 11 (26,19%) y 5 (11,90%) pacientes respectivamente.
- En 22 pacientes (52,38%) existían antecedentes familiares de osteoporosis.
- Tan sólo 3 pacientes (7,14%) de este grupo recibían tratamiento con suplementos farmacológicos de calcio y vitamina D.
- El valor medio de los niveles séricos de vitamina D ($21,71 \pm 8,25$) se encontraba dentro del rango de *insuficiencia*, si bien, el 78,57% (33 pacientes) presentaba niveles deficitarios de vitamina D.
- En 21 pacientes (50%) los valores de TBS aparecían como degradados o parcialmente degradados. Los 21 pacientes restantes de este subgrupo presentaban unos valores de TBS normales.

Tabla 24. Variables antropométricas y clínicas básicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	42	20	50	41,19	8,2
Peso (Kg)	42	41	68	50,57	6,8
Talla (cm)	42	151	172	160,02	4,9
IMC (Kg/cm ²)	42	17	25	19,86	2,05
Edad menarquia (años)	42	10	14	12,02	0,9
Hijos	42	0	4	1,79	1,02
Lactancia (meses)	42	0	14	4,79	4,1
Ingesta de calcio (mg/día)	42	125	800	432,74	187,77

Tabla 24.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas

		N	%
Hábito tabáquico	SI fumadora	11	26,19
	NO fumadora	31	73,81
Hábito alcohólico	SI consumo	5	11,90
	NO consumo	37	88,10
Contraceptivos	SI	6	14,28
	NO	36	85,72
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	3	7,14
	NO	39	92,85
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	22	52,38
	NO	20	47,62

Tabla 24.2. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función del IMC

	N	%
< 18,5 Kg/m ² (Bajo peso)	12	28,57
18,5-24,9 Kg/m ² (Peso normal)	29	69,05
25-29,9 Kg/m ² (Sobrepeso)	1	2,38
> 30 Kg/m ² (Obesidad)	0	

Tabla 24.3. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Vitamina D (ng/ml)	42	9,09	40,06	21,71	8,25

Tabla 24.4. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función de los niveles séricos de vitamina D

	N	%
< 20 ng/ml (Deficiencia)	16	38,1
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	17	40,47
> 30 ng/ml (Suficiencia)	9	21,42

Tabla 24.5. Variables densitométricas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
DMO C. Lumbar (g/cm²)	42	0,670	1,080	0,859	0,078
T score	42	-4,2	-1,0	-2,5	1,4
Z score	42	-3,4	-0,6	-2,2	0,6
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	42	0,619	0,964	0,760	0,085
T score	42	-3,1	-0,1	-1,8	0,7
Z score	42	-2,9	-0,1	-1,5	0,6
DMO Cadera total (g/cm²)	42	0,627	0,913	0,758	0,086
T score	42	-3,1	-0,7	-2,0	0,7
Z score	42	-2,9	-0,5	-1,8	0,6

Tabla 24.6. Valores de TBS en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
TBS	42	0,996	1,426	1,316	0,090

Tabla 24.7. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas en función de los valores de TBS

	N	%
Degradado $\leq 1,200$	7	16,66
Parcialmente degradado $> 1,200 < 1,350$	14	33,33
Normal $\geq 1,350$	21	50

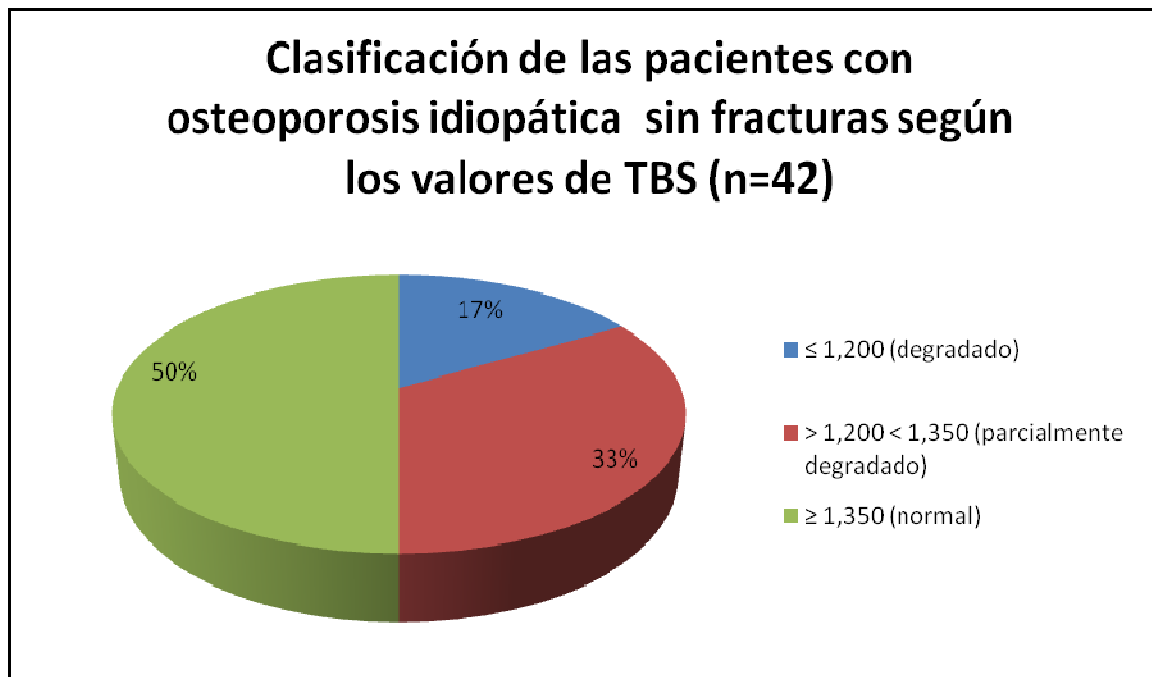


Figura 37. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas según los valores de TBS

5. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON FRACTURAS (N= 35)

De los datos de este subgrupo de osteoporosis idiopática contenidos en las tablas 25 a 25. 8, y en la figura 38, destacamos los siguientes resultados:

- Edad media de $42,43 \pm 7,8$ años.
- Edad de la menarquia $14,94 \pm 1,08$
- Bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) en 23 pacientes (65,71%).
- Ingesta media de calcio (484,28 mg/día) muy inferior a la recomendada para su grupo de edad.
- Hábitos tóxicos, tabaco y alcohol, en 16 (45,71%) y 9 (25,71%) pacientes respectivamente.
- En 24 pacientes (68,57%) existían antecedentes familiares de osteoporosis.

- Tan sólo 2 pacientes (5,71%) de este grupo recibían tratamiento con suplementos farmacológicos de calcio y vitamina D.
- Las 35 pacientes integrantes de este subgrupo de osteoporosis idiopática presentaban fracturas. Las más frecuentes eran las vertebrales: 34 pacientes (97,14%). Las fracturas periféricas estaban presentes en 23 pacientes (65,71%), siendo la más frecuente la fractura de Colles: 9 pacientes (25,71%). De las 34 pacientes con fractura vertebral, 23 sufrían fracturas vertebrales múltiples. El 62,85% (22 pacientes) de las mujeres integrantes de este subgrupo presentaba fracturas vertebrales y periféricas.
- Disminución marcada de los niveles séricos de vitamina D ($16,72 \pm 7,18$). El 88,57% (31 pacientes) presentaba niveles deficitarios de vitamina D. Tan sólo 4 pacientes tenían niveles suficientes de este elemento.
- La totalidad de pacientes de este grupo presentó alteración grave de la microarquitectura ósea. En las 35 pacientes los valores de TBS se correspondieron con una microarquitectura ósea degradada.

Tabla 25. Variables antropométricas y clínicas básicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	35	23	50	42,43	7,8
Peso (Kg)	35	39	63	48,51	5,2
Talla (cm)	35	150	172	159,66	5,3
IMC (Kg/cm ²)	35	16	23	18,89	1,5
Edad menarquia (años)	35	13	17	14,94	1,08
Hijos	35	0	3	1,54	0,9
Lactancia (meses)	35	0	12	4,00	4,3
Ingesta de calcio (mg/día)	35	125	950	484,28	211,18

Tabla 25.1. Epidemiología descriptiva de las variables cualitativas clínicas del subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas

		N	%
Hábito tabáquico	SI fumadora	16	45,71
	NO fumadora	19	54,28
Hábito alcohólico	SI consumo	9	25,71
	NO consumo	26	74,28
Contraceptivos	SI	5	14,28
	NO	30	85,71
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	2	5,71
	NO	33	94,28
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	24	68,57
	NO	11	31,43

Tabla 25.2. Prevalencia de fracturas osteoporóticas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)

	Número de pacientes	%
Fractura vertebral	34	97,14
Fractura vertebral múltiple	23	65,71
Fractura periférica	23	65,71
Más de 1 fractura periférica	7	20,00
Fractura vertebral y periférica	22	62,85
Cualquier fractura	35	100

Tabla 25.3. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función del IMC

	N	%
< 18,5 Kg/m ² (Bajo peso)	23	65,71
18,5-24,9 Kg/m ² (Peso normal)	8	22,85
25-29,9 Kg/m ² (Sobrepeso)	0	
> 30 Kg/m ² (Obesidad)	4	11,43

Tabla 25.4. Niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) en pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Vitamina D (ng/ml)	35	8,45	36,88	16,72	7,18

Tabla 25.5. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los niveles séricos de vitamina D

	N	Media
< 20 ng/ml (Deficiencia)	27	77,14
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	4	11,43
> 30 ng/ml (Suficiencia)	4	11,43

Tabla 25.6. Variables densitométricas en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
DMO C. Lumbar (g/cm ²)	35	0,661	1,002	0,855	0,081
T score	35	-4,2	-1,7	-2,8	0,6
Z score	35	-4,1	-1,3	-2,3	0,6
DMO Cuello de fémur (g/cm ²)	35	0,604	0,798	0,700	0,058
T score	35	-3,1	-1,5	-2,4	0,4
Z score	35	-3,0	-1,2	-2,0	0,5
DMO Cadera total (g/cm ²)	35	0,571	0,800	0,687	0,059
T score	35	-3,6	-1,7	-2,6	0,4
Z score	35	-3,4	-1,5	-2,4	0,5

Tabla 25.7. Valores de TBS en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
TBS	35	0,905	1,093	0,976	0,066

Tabla 25.8. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los valores de TBS

	N	%
Degradado $\leq 1,200$	35	100
Parcialmente degradado $> 1,200 < 1,350$	0	
Normal $\geq 1,350$	0	

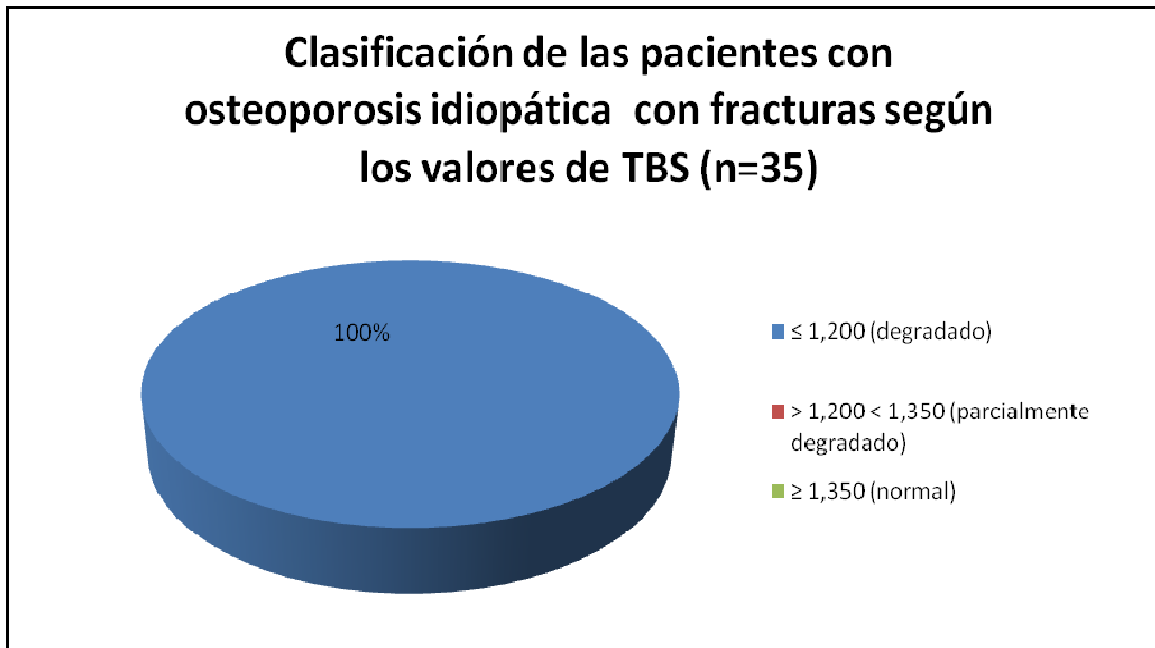


Figura 38. Clasificación de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas en función de los valores de TBS

6. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA (N= 57) Y OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77)

Los datos obtenidos al llevar a cabo la comparación entre estos dos grupos de pacientes aparecen recogidos en las tablas 26 a 26.7 y en las figuras 39 y 40.

De ellos destacamos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Las pacientes con osteoporosis idiopática tenían más edad (41,75 frente a 34,39 años), más hijos (1,68 frente a 1,14), mayor tiempo de lactancia (4,43 frente a 2,81 meses), mayor ingesta de calcio en la dieta (456,17 frente a 395,61) y un peso corporal más bajo (49,64Kg frente a 54,46Kg).
- El uso de contraceptivos (14,28% frente a 47,37%) y la toma de suplementos farmacológicos de calcio y vitamina D (6,49% frente a 43,86%) fue menor en las pacientes con osteoporosis idiopática.
- Las pacientes con osteoporosis idiopática presentaron una mayor frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis (59,74% frente a 28,07%).
- La prevalencia de fracturas vertebrales (68,42% frente a 44,15 %) y de cualquier fractura (70,17% frente a 45,45%), así como la presencia de más de 1 fractura periférica (15,79% frente a 9,1%), fue mayor en el grupo de osteoporosis secundaria.
- Los niveles séricos de vitamina D estaban más disminuidos en las pacientes con osteoporosis secundaria ($16,04 \pm 7,30$ ng/ml frente a $19,44 \pm 8,13$ ng/ml). Esta diferencia se acentúa al comparar el porcentaje de pacientes situadas en el rango de deficiencia (< 20 ng/ml): 84,21% en osteoporosis secundaria frente a 55,84% en osteoporosis idiopática.

- Disminución muy significativa de Z score de columna lumbar en el grupo de osteoporosis secundaria ($-2,9 \pm 0,9$ frente a $-2,3 \pm 0,6$).
- En 46 pacientes (83,15%) del grupo de osteoporosis secundaria se detectó una microarquitectura ósea degradada, mientras que en el grupo de osteoporosis idiopática presentaron esta alteración 42 pacientes (54,54%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- La totalidad de las pacientes del grupo de osteoporosis secundaria presentaba alteración de la microarquitectura ósea, mientras que en el grupo de osteoporosis idiopática 21 pacientes (27,27%) tenían valores normales de TBS.

Tabla 26. Estudio comparativo de las variables antropométricas y clínicas básicas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

	Osteoporosis secundaria (N= 57) Media (DE)	Osteoporosis idiopática (N=77) Media (DE)	p
Edad (años)	34,39 (8,76)	41,75 (8,03)	< 0,001
Peso (Kg)	54,46 (12,21)	49,64 (6,16)	< 0,01
Talla (cm)	161,00 (6,60)	159,86 (5,09)	0,260
IMC (Kg/cm ²)	20,82 (4,29)	19,42 (1,88)	0,098
Edad menarquia (años)	13,04 (2,05)	13,35 (1,77)	0,183
Hijos	1,14 (0,972)	1,68 (0,979)	< 0,01
Lactancia (meses)	2,81 (4,29)	4,43 (4,20)	< 0,01
Ingesta de calcio (mg/día)	395,61 (258,82)	456,17 (199,10)	0,026

Tabla 26.1. Estudio comparativo de las variables cualitativas clínicas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

		Osteoporosis secundaria (N= 57)	Osteoporosis idiopática (N=77)	p
Hábito tabáquico	SI fumadora	29	27	0,078
	NO fumadora	28	50	
Hábito alcohólico	SI consumo	15	14	0,293
	NO consumo	42	63	
Contraceptivos	SI	27	11	<0,001
	NO	30	66	
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	25	5	<0,001
	NO	32	72	
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	16	46	<0,001
	NO	41	31	

Tabla 26.2. Estudio comparativo de la prevalencia de fracturas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

	Osteoporosis secundaria (N= 57) Nº pacientes (%)	Osteoporosis idiopática (N=77) Nº pacientes (%)	p
Fractura vertebral	39 (68,42)	34 (44,15)	0,004
Fractura vertebral múltiple	28 (49,12)	23 (29,87)	NS
Fractura periférica	12 (21,05)	23 (29,87)	NS
Más de 1 fractura periférica	9 (15,79)	7 (9,1)	0,028
Fractura vertebral y periférica	11 (19,30)	22 (28,57)	NS
Cualquier fractura	40 (70,17)	35 (45,45)	0,005

Tabla 26.3. Estudio comparativo de los niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

	Osteoporosis secundaria (N=57)	Osteoporosis idiopática (N=77)	p
	Media (DE)	Media (DE)	
Vitamina D (ng/ml)	16,04 (7,30)	19,44 (8,13)	0,016

Tabla 26.4. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática en función de su estratificación según niveles de vitamina D

	Osteoporosis secundaria (N=57) Nº pacientes (%)	Osteoporosis idiopática (N=77) Nº pacientes (%)	p
< 20 ng/ml (Deficiencia)	48 (84,21)	43 (55,84)	0,001
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	3 (5,26)	21 (27,27)	0,001
> 30 ng/ml (Suficiencia)	6 (10,53)	13 (16,88)	0,007

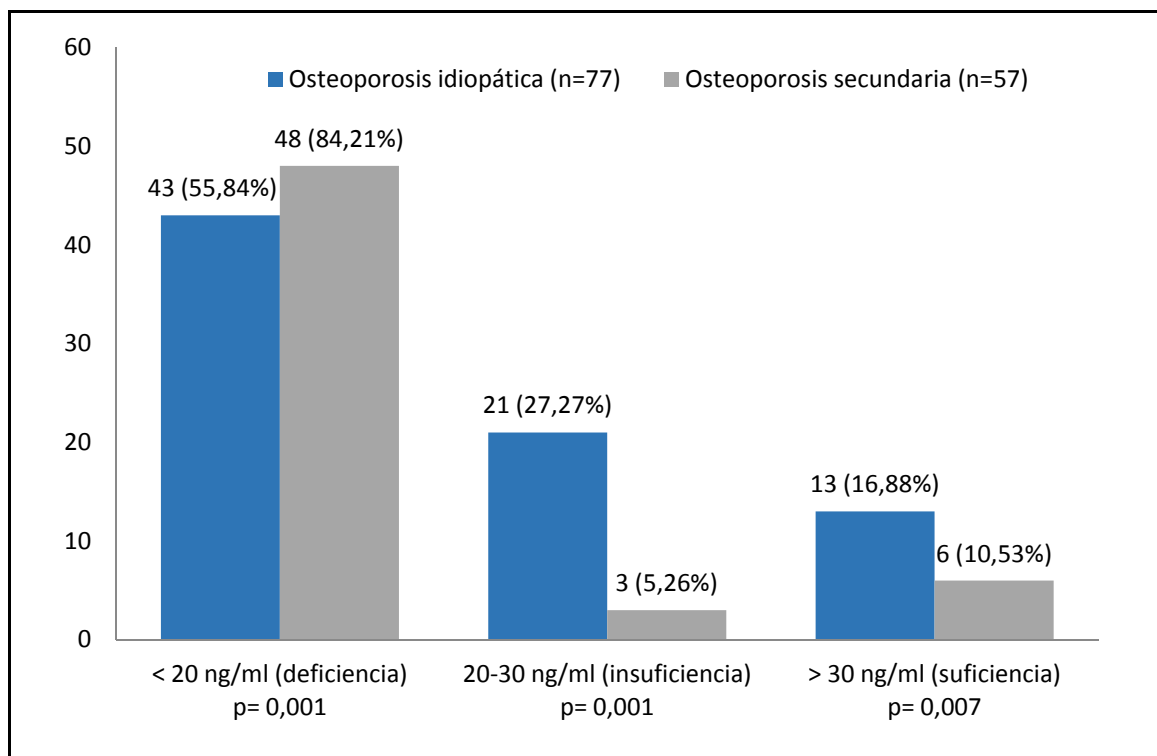


Figura 39. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática según niveles de vitamina D

Tabla 26.5. Estudio comparativo de las variables densitométricas entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

	Osteoporosis secundaria (N= 57)	Osteoporosis idiopática (N=77)	p
	Media (DE)	Media (DE)	
DMO C. Lumbar (g/cm²)	0,830 (0,1)	0,857 (0,8)	0,260
T score	-3,1 (0,973)	-2,6 (1,1)	0,116
Z score	-2,9 (0,966)	-2,3 (0,6)	<0,001
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	0,726 (0,104)	0,733 (0,079)	0,560
T score	-2,1 (0,9)	-2,1 (0,7)	0,727
Z score	-1,9 (0,8)	-1,7 (0,6)	0,126
DMO Cadera total (g/cm²)	0,723 (0,114)	0,726 (0,1)	0,836
T score	-2,3 (0,9)	-2,3 (0,7)	0,712
Z score	-2,2 (0,8)	-2,1 (0,6)	0,320

Tabla 26.6. Estudio comparativo de los valores de TBS entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática

	Osteoporosis secundaria (N= 57)	Osteoporosis idiopática (N=77)	p
	Media (DE)	Media (DE)	
TBS	1,099 (0,100)	1,162 (0,188)	0,104

Tabla 26.7. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática en función de su estratificación según los valores de TBS

	Osteoporosis secundaria (N=57)	Osteoporosis idiopática (N=77)	p
	Nº pacientes (%)	Nº pacientes (%)	
Degradado ≤ 1,200	46 (83,15)	42 (54,54)	0,001
Parcialmente degradado > 1,200 < 1,350	11 (19,29)	14 (18,36)	NS
Normal ≥ 1,350	0	21 (27,27)	0,001

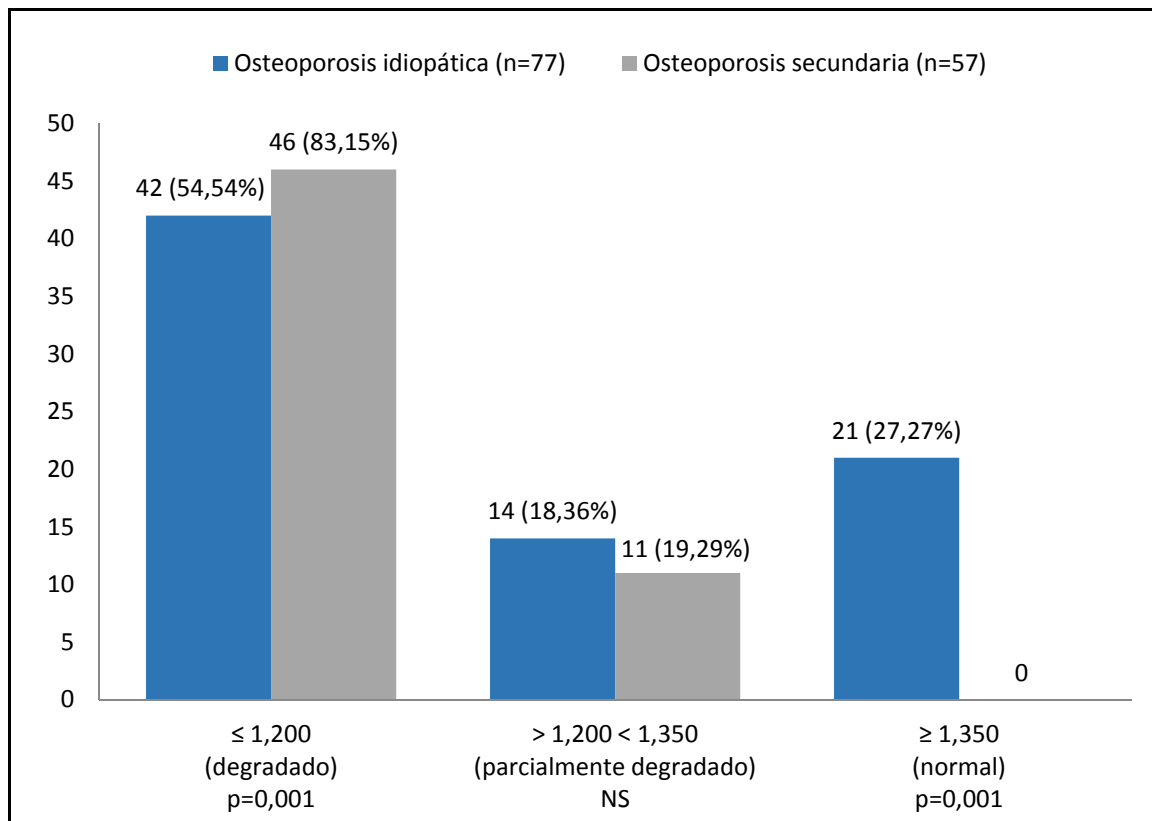


Figura 40. Estudio comparativo entre los grupos de pacientes con osteoporosis secundaria y osteoporosis idiopática según los valores de TBS

7. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA SIN FRACTURAS (N= 42) Y CON FRACTURAS (N= 35)

Los datos obtenidos al llevar a cabo la comparación entre estos dos subgrupos de pacientes aparecen recogidos en las tablas 27 a 27.5 y en las figuras 41 y 42.

De ellos destacamos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Las pacientes con fracturas tenían un IMC más bajo ($18,89 \pm 1,5$ frente a $19,86 \pm 2,05$) y una mayor edad de la menarquia ($14,94 \pm 1,08$ frente a $12,02 \pm 0,9$).
- Los niveles séricos de vitamina D estaban más disminuidos en las pacientes con fracturas ($16,72 \pm 7,18$ ng/ml frente a $21,71 \pm 8,25$ ng/ml). Esta

diferencia se acentúa al comparar el porcentaje de pacientes situadas en el rango de deficiencia (< 20 ng/ml): 77,14% en osteoporosis con fracturas frente a 38,1% en osteoporosis sin fracturas.

- El estudio comparativo de las variables densitométricas puso de manifiesto las siguientes diferencias estadísticamente significativas:
 - Disminución muy significativa de la DMO (g/cm^2) en cuello de fémur en pacientes con fracturas: $0,700 \pm 0,058$ frente a $0,760 \pm 0,085$.
 - Disminución muy significativa de la DMO (g/cm^2) en cadera total en pacientes con fracturas: $0,686 \pm 0,058$ frente a $0,758 \pm 0,086$.
 - Disminución muy significativa de T score ($-2,4 \pm 0,4$ frente a $-1,8 \pm 0,7$) y Z score ($-2,0 \pm 0,5$ frente a $-1,5 \pm 0,6$) en cuello de fémur en las pacientes con fracturas.
 - Disminución muy significativa de T score ($-2,6 \pm 0,4$ frente a $-2,0 \pm 0,7$) y Z score ($-2,4 \pm 0,5$ frente a $-1,8 \pm 0,6$) en cadera total en las pacientes con fracturas.
- Disminución muy significativa de los valores de TBS ($0,976 \pm 0,066$ frente a $1,316 \pm 0,090$) en el grupo de pacientes con fracturas. La totalidad de las pacientes del subgrupo con fracturas presentaba una microarquitectura ósea degradada, mientras que este hecho sólo estaba presente en 7 pacientes (16,66%) del subgrupo que no había sufrido fracturas.

Cabe destacar también que el antecedente familiar de osteoporosis estaba presente en 24 de las pacientes con fracturas (68,57%), mientras que en el grupo sin fracturas sólo se daba este hecho en 22 pacientes (52,38%), diferencia que no alcanzó significación estadística ($p= 0,169$).

Tabla 27. Estudio comparativo de las variables antropométricas y clínicas básicas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)	p
Edad (años)	41,19 (8,2)	42,43 (7,8)	0,266
Peso (Kg)	50,57 (6,7)	48,51 (5,2)	0,146
Talla (cm)	160,02 (4,9)	159,66 (5,3)	0,755
IMC (Kg/cm ²)	19,86 (2,05)	18,89 (1,5)	<0,05
Edad menarquia (años)	12,02 (0,9)	14,94 (1,08)	<0,001
Hijos	1,79 (1,02)	1,54 (0,9)	0,294
Lactancia (meses)	4,79 (4,14)	4,00 (4,29)	0,334
Ingesta de calcio (mg/día)	432,74 (187,77)	484,29 (211,18)	0,339

Tabla 27.1. Estudio comparativo de las variables cualitativas clínicas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas

		Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35)	p
Hábito tabáquico	SI fumadora	11	16	0,095
	NO fumadora	31	19	
Hábito alcohólico	SI consumo	5	9	0,145
	NO consumo	37	26	
Contraceptivos	SI	6	5	1
	NO	36	30	
Suplementos de Ca y vitamina D	SI	3	2	1
	NO	39	33	
Antecedentes familiares de osteoporosis	SI	22	24	0,169
	NO	20	11	

Tabla 27.2. Estudio comparativo de los niveles séricos de 25-OH vitamina D (ng/ml) entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)	P
Vitamina D (ng/ml)	21,71 (8,25)	16,72 (7,18)	0,006

Tabla 27.3. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas en función de su estratificación según niveles de vitamina D

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Nº pacientes (%)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Nº pacientes (%)	P
< 20 ng/ml (Deficiencia)	16 (38,1)	27 (77,14)	0,002
20-30 ng/ml (Insuficiencia)	17 (40,47)	4 (11,43)	0,002
> 30 ng/ml (Suficiencia)	9 (21,42)	4 (11,43)	0,005

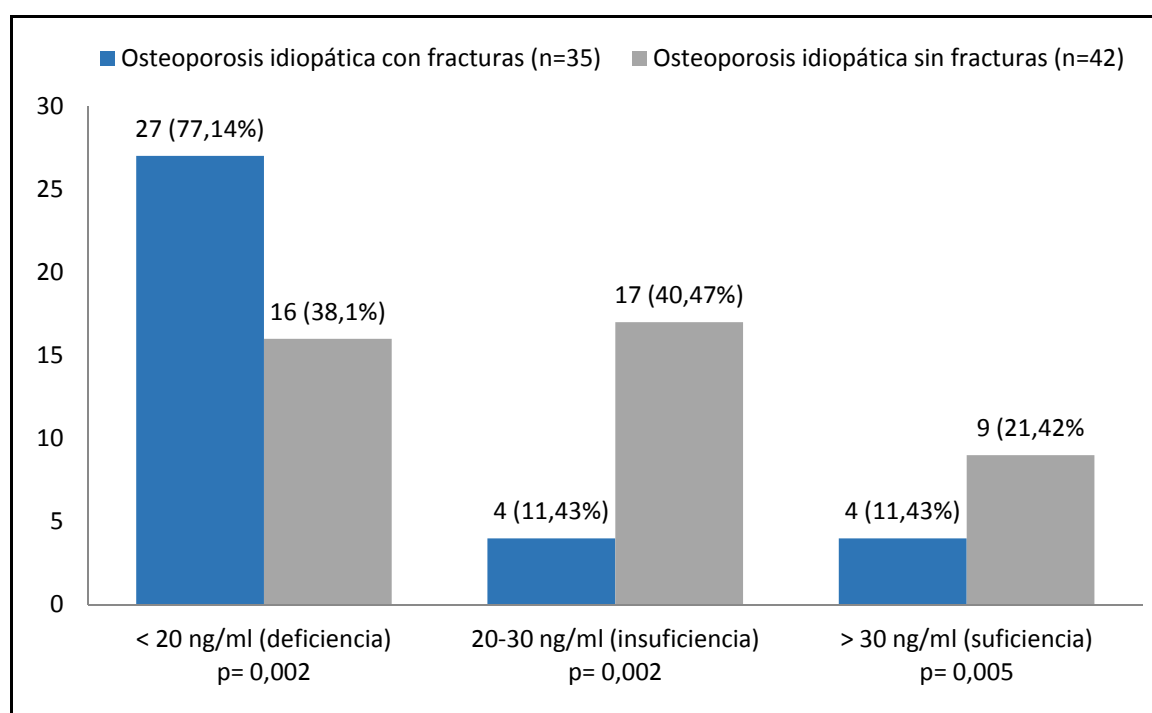


Figura 41. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con y sin fracturas según los valores de vitamina D

Tabla 27.4. Estudio comparativo de las variables densitométricas entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)	P
DMO C. Lumbar (g/cm²)	0,860 (0,077)	0,855 (0,816)	0,801
T score	-2,5 (1,4)	-2,8 (0,7)	0,731
Z score	-2,2 (0,6)	-2,3 (0,6)	0,799
DMO Cuello de fémur (g/cm²)	0,760 (0,085)	0,700 (0,058)	0,006
T score	-1,8 (0,7)	-2,4 (0,4)	0,011
Z score	-1,5 (0,6)	-2,0 (0,5)	0,001
DMO Cadera total (g/cm²)	0,758 (0,086)	0,686 (0,058)	0,001
T score	-2,0 (0,7)	-2,6 (0,4)	0,001
Z score	-1,8 (0,6)	-2,4 (0,5)	<0,001

Tabla 27.5. Estudio comparativo de los valores de TBS entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)	p
TBS	1,316 (0,090)	0,976 (0,066)	<0,001

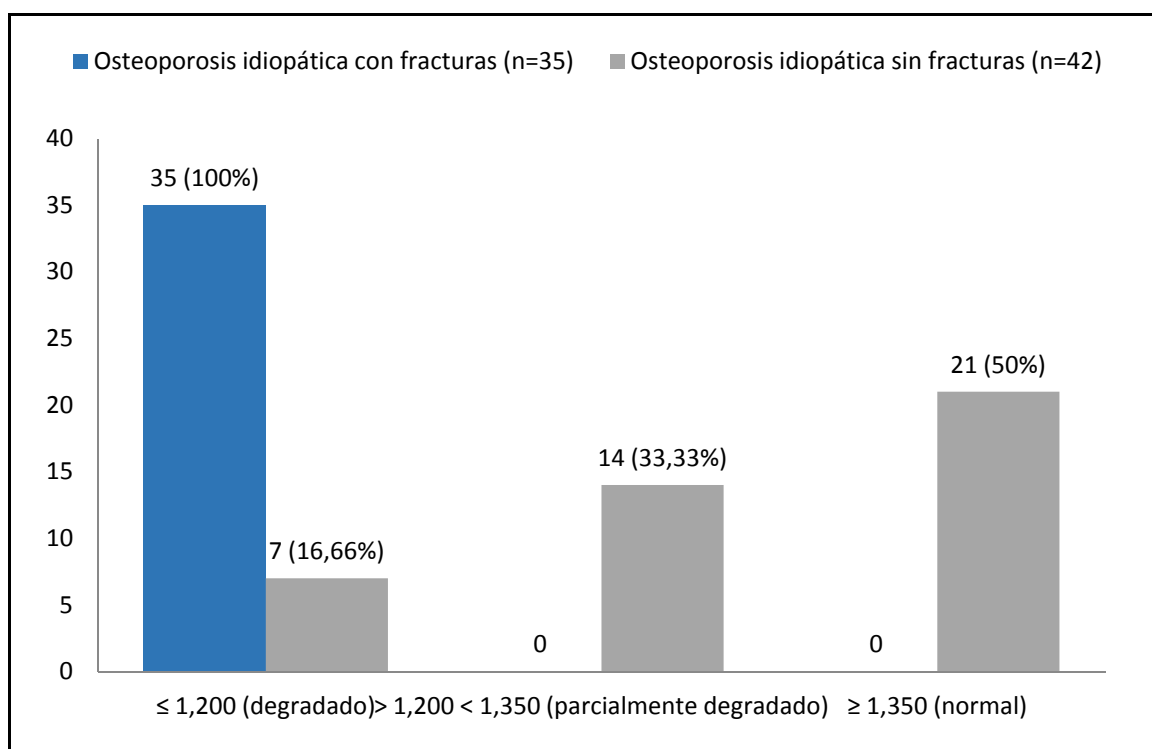


Figura 42. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con y sin fracturas según los valores de TBS

8. ESTUDIO DE LOS MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y DE IGF-1 EN EL GRUPO DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA (N= 77)

Se analizaron los marcadores de remodelado óseo P1NP (formación) y CTX (resorción), así como IGF-1 como principal agente determinante de la formación ósea, en las pacientes con osteoporosis idiopática.

Utilizamos como comparador un grupo control constituido por 100 mujeres premenopáusicas sanas de raza caucásica, ya descrito en el capítulo Pacientes y Métodos.

Las características básicas de este grupo control y el resultado de las citadas variables en estas mujeres sanas aparecen recogidos en las tablas 28 a 28.2.

Tabla 28. Características generales del grupo control

	N	MEDIA	DE
EDAD	100	40,53	9,1
IMC	100	24,8	4,7
MENARQUIA (años)	100	11,6	1,2
HIJOS	100	1,9	1,5
LACTANCIA	100	5,19	3,14

Tabla 28.1. Hábitos tóxicos y uso de contraceptivos en el grupo control

	N	FRECUENCIA	%
CONTRACEPTIVOS	100	30	30
TABACO	100	33	33
ALCOHOL	100	14	14

Tabla 28.2. Resultados de la determinación de marcadores de remodelado óseo y IGF-1 en el grupo control

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
P1NP ng/ml	100	36,28	54,16	45,06	4,29
CTX ng/ml	100	0,157	0,375	0,279	0,056
IGF-1 ng/ml	100	118	384	186,54	60,88

En las tablas 28.3 a 28.5 se pueden ver los resultados obtenidos al determinar estas variables en el grupo total de pacientes con osteoporosis idiopática y en los subgrupos con y sin fracturas.

Tabla 28.3. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
PINP ng/ml	77	27,66	47,09	38,34	5,41
CTX ng/ml	77	0,410	0,766	0,554	0,091
IGF-1 ng/ml	77	106	221	152,35	24,17

Tabla 28.4. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas. (N= 42)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
PINP ng/ml	42	31,26	47,09	40,22	3,68
CTX ng/ml	42	0,410	0,679	0,513	0,077
IGF-1 ng/ml	42	130	221	160,83	21,73

Tabla 28.5. Niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
PINP ng/ml	35	27,66	45,74	36,08	6,29
CTX ng/ml	35	0,420	0,766	0,604	0,082
IGF-1 ng/ml	35	106	204	142,17	23,26

Al comparar entre si los dos subgrupos (con y sin fracturas) de pacientes con osteoporosis idiopática (Tabla 28.6), obtuvimos diferencias significativas en las tres variables. El subgrupo de pacientes con fracturas mostró una disminución significativa de los valores de PINP y de IGF-1 y un aumento significativo de los valores de CTX respecto al subgrupo sin fracturas.

Tabla 28.6. Estudio comparativo de los niveles séricos de marcadores de remodelado óseo (PINP, CTX) y de IGF-1 entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas y con fracturas.

	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N= 42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)	p
PINP	40,22 (3,68)	36,08 (6,29)	0,007
CTX	0,513 (0,077)	0,604 (0,082)	<0,001
IGF-1	160,83 (21,73)	142,17 (23,26)	<0,001

En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos al comparar los valores de estas tres variables entre el grupo de mujeres sanas y el grupo total de mujeres con osteoporosis idiopática, así como con los subgrupos con fractura y sin fractura.

Tabla 28.7. Estudio comparativo de los marcadores de remodelado óseo y IGF-1 entre el grupo control, el grupo de osteoporosis idiopática y los subgrupos de osteoporosis idiopática con y sin fracturas.

	Grupo control (N=100) Media (DE)	Osteoporosis idiopática (N=77) Media (DE)	Osteoporosis idiopática SIN fracturas (N=42) Media (DE)	Osteoporosis idiopática CON fracturas (N=35) Media (DE)
PINP	45,06 (4,29)	38,34 (5,41)**	40,21 (3,68)**	36,08 (6,29)**†
CTX	0,279 (0,056)	0,554 (0,091)**	0,513 (0,077)**	0,604 (0,82)**†
IGF-1	186,54 (60,88)	152,35 (24,17)**	160,83 (21,73)**	142,17 (23,26)**†

(**) $p < 0,001$ frente a grupo control

(†) $p < 0,001$ frente al grupo de osteoporosis sin fractura

Tanto PINP como IGF-1 mostraron valores estadísticamente disminuidos en las pacientes respecto al grupo control, como signo de una formación ósea mermada. Por el contrario, los valores de CTX estaban incrementados significativamente como expresión de un aumento de la resorción ósea en las pacientes.

9. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON HIPERCALCIURIA (N= 25) Y SIN HIPERCALCIURIA (N= 52)

En 25 pacientes (32,46%) de las 77 que integraron el grupo de osteoporosis idiopática, se detectó la presencia de hipercalciuria. Comparamos este subgrupo con el resto de pacientes diagnosticadas de osteoporosis idiopática, encontrando las siguientes diferencias estadísticamente significativas (Tabla 29):

- Disminución de los niveles séricos de vitamina D en las pacientes con hipercalciuria ($15,63 \pm 8,06$ frente a $21,27 \pm 7,57$; $p < 0,001$).
- Valores densitométricos disminuidos en las pacientes con hipercalciuria en todas las determinaciones de columna lumbar, tanto en la medida global ($0,804 \pm 0,078$ vs $0,883 \pm 0,066$; $p < 0,001$), como en los valores de T-score ($-3,02 \pm 1,4$ vs $-2,49 \pm 0,9$; $p < 0,001$) y Z-score ($-2,66 \pm 0,6$ vs $-2,09 \pm 0,5$; $p < 0,001$).
- Valores densitométricos disminuidos en las pacientes con hipercalciuria en las determinaciones de Z-score de cuello femoral ($-1,9 \pm 0,7$ vs $-1,68 \pm 0,5$; $p < 0,05$) y de cadera total ($-2,31 \pm 0,6$ vs $-2,01 \pm 0,6$; $p < 0,05$).

Las pacientes con hipercalciuria presentaron una mayor prevalencia de fracturas periféricas (40% vs 25%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Estudiamos el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX en las pacientes de edad igual o superior a los 40 años en ambos subgrupos de pacientes (19 con hipercalciuria frente a 41 sin hipercalciuria). Se evidenció un mayor riesgo de fractura de cadera en las pacientes con hipercalciuria, en las tres escalas estudiadas, si bien esta diferencia no mostró significación estadística.

Tabla 29. Estudio comparativo entre los subgrupos de pacientes con osteoporosis idiopática con hipercalciuria y sin hipercalciuria

	HIPERCALCIURIA (N=25)	NO HIPERCALCIURIA (N= 52)	p			
EDAD	41,16 ± 7,8	42,04 ± 8,2	NS			
PESO	49,20 ± 4,9	49,85 ± 6,7	NS			
TALLA	159,84 ± 4,758	159,87 ± 5,288	NS			
IMC	19,24 ± 1,42	19,50 ± 2,07	NS			
MENARQUIA	13,48 ± 1,93	13,29 ± 1,71	NS			
Hª FAMILIAR OP	14 (56%)	32 (61,5%)	NS			
TABACO	7 (28%)	20 (38,5%)	NS			
ALCOHOL	4 (16%)	10 (19,2%)	NS			
INGESTA de Calcio	430 ± 186,52	468,75 ± 205,43	NS			
VITAMINA D ng/ml	15,63 ± 8,06	21,27 ± 7,57	0,001			
PINP	36,74 ± 5,55	39,11 ± 5,23	NS			
CTX	0,576 ± 0,105	0,544 ± 0,082	NS			
IGF-1	149,04 ± 23,38	153,94 ± 24,67	NS			
DMO LUMBAR	0,804 ± 0,078	0,883 ± 0,066	<0,001			
T-SCORE	-3,02 ± 1,4	-2,49 ± 0,9	<0,001			
Z-SCORE	-2,66 ± 0,6	-2,09 ± 0,5	<0,001			
DMO CUELLO	0,721 ± 0,095	0,738 ± 0,070	NS			
T-SCORE	-2,2 ± 0,8	-2,03 ± 0,6	NS			
Z-SCORE	-1,9 ± 0,7	-1,68 ± 0,5	<0,05			
DMO C. TOTAL	0,710 ± 0,081	0,733 ± 0,083	NS			
T-SCORE	-2,46 ± 0,6	-2,20 ± 0,7	NS			
Z-SCORE	-2,31 ± 0,6	-2,01 ± 0,6	<0,05			
FX VERTEBRAL	11 (44%)	23 (44,23%)	NS			
FX PERIFÉRICA	10 (40%)	13 (25%)	NS			
TBS	1,156 ± 0,202	1,164 ± 0,182	NS			
SUPLEMENTOS Ca+vitamina D	2 (8%)	3 (5,76%)	NS			
	N = 19		N = 41			
FRAX	España	Frac. M. OP	4,8±3,5	Frac. M. OP	4,9± 2,8	NS
		Cadera	1,9±2,1	Cadera	1,5 ± 1,4	NS
	Reino Unido	Frac. M. OP	9,7±6,8	Frac. M. OP	10,5 ± 5,6	NS
		Cadera	3,9±4,4	Cadera	3,0 ± 2,8	NS
	Francia	Frac. M. OP	9,2±6,7	Frac. M. OP	9,3 ± 5,3	NS
		Cadera	3,9±4,5	Cadera	2,9 ± 2,7	NS

10. ESTUDIO DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE FRAX EN EL GRUPO TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS Y EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA Y SECUNDARIA

Calculamos el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX en todas aquellas pacientes con edad igual o superior a 40 años, tanto en el grupo total estudiado como en los grupos de osteoporosis idiopática y secundaria. Utilizamos las escalas para población española, francesa y del Reino Unido, por las razones ya expuestas en el capítulo Pacientes y Métodos.

Igualmente, comparamos el riesgo de fractura entre las pacientes con osteoporosis idiopática y secundaria, así como entre los subgrupos de osteoporosis idiopática con y sin fracturas.

Los datos aparecen recogidos en las tablas 30 a 30.6. De ellos cabe destacar lo siguiente:

- El riesgo de fractura, tanto de cadera como de fractura mayor osteoporótica, se duplica en las escalas francesa e inglesa respecto a la española en todos los grupos estudiados.
- Las pacientes con osteoporosis secundaria presentaron un riesgo de fractura más elevado que las pacientes con osteoporosis idiopática, con diferencias estadísticamente significativas en las tres escalas.
- El subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas evidenció, lógicamente, un mayor riesgo de fractura respecto al subgrupo que no había sufrido eventos fracturarios, con una alta significación estadística.

Estudiamos el riesgo de fractura mediante FRAX en el subgrupo de pacientes de osteoporosis idiopática con fracturas, pero sin introducir en el cálculo el antecedente de

fractura (Tabla 30.7). Una vez realizado este análisis comparamos estos datos con los correspondientes al subgrupo de osteoporosis idiopática sin fracturas (Tabla 30.8). El riesgo de fractura siguió siendo mayor en el grupo con fracturas y la diferencia fue estadísticamente significativa.

Tabla 30. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo total de pacientes (N= 134)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	78				
Fractura Mayor OP	78	1,0	48	6,5	6,3
Cadera	78	0,1	40	2,6	5,03
Reino Unido	78				
Fractura Mayor OP	78	2,5	72	12,9	10,6
Cadera	78	0,1	66	4,9	8,5
Francia	78				
Fractura Mayor OP	78	1,8	74	11,8	10,3
Cadera	78	0,1	67	4,8	8,6

Tabla 30.1. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo de pacientes con osteoporosis secundaria (N= 57)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	18				
Fractura Mayor OP	18	1,5	48	11,06	10,9
Cadera	18	0,1	40	5,6	9,5
Reino Unido	18				
Fractura Mayor OP	18	2,6	72	21,02	17,2
Cadera	18	0,2	66	10,3	15,9
Francia	18				
Fractura Mayor OP	18	3,2	74	19,17	17,1
Cadera	18	0,2	67	10,14	16,02

Tabla 30.2. Riesgo de fractura mediante FRAX en el grupo de pacientes con osteoporosis idiopática (N= 77)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	60				
Fractura Mayor OP	60	0,9	13	4,9	3,03
Cadera	60	0,1	7,5	1,6	1,7
Reino Unido	60				
Fractura Mayor OP	60	1,9	25	10,26	6,01
Cadera	60	0,1	15	3,3	3,4
Francia	60				
Fractura Mayor OP	60	1,8	25	9,3	5,7
Cadera	60	0,1	16	3,2	3,4

Tabla 30.3. Cálculo del riesgo de fractura mediante FRAX en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática sin fracturas (N= 42)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	32				
Fractura Mayor OP	32	1,0	6	3,03	1,23
Cadera	32	0,10	3,00	0,68	0,74
Reino Unido	32				
Fractura Mayor OP	32	2,50	10	6,08	1,9
Cadera	32	0,10	6,20	1,37	1,47
Francia	32				
Fractura Mayor OP	32	1,80	12	5,85	2,4
Cadera	32	0,10	6,30	1,31	1,4

Tabla 30.4. Cálculo del riesgo de fractura mediante FRAX en el subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	28				
Fractura Mayor OP		3,3	13	7,41	2,79
Cadera	28	0,50	7,5	2,73	1,78
Reino Unido	28				
Fractura Mayor OP	28	7,9	25	15,71	4,95
Cadera	28	1,0	15	5,52	3,61
Francia	28				
Fractura Mayor OP	28	5,6	25	13,87	5,48
Cadera	28	0,90	16	5,43	2,72

Tabla 30.5. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los grupos de osteoporosis secundaria (N= 57) e idiopática (N= 77)

	Osteoporosis Secundaria (N= 18) Media (DE)	Osteoporosis Idiopática (N= 60) Media (DE)	p
España			
Fractura mayor OP	11,06 ± 10,9	4,9 ± 3,03	0,010
Cadera	5,6 ± 9,5	1,6 ± 1,7	0,017
Reino Unido			
Fractura mayor OP	21,02 ± 17,2	10,26 ± 6,01	0,008
Cadera	10,3 ± 15,9	3,3 ± 3,4	0,016
Francia			
Fractura mayor OP	19,17 ± 17,1	9,3 ± 5,7	0,011
Cadera	10,1 ± 16,1	3,2 ± 3,4	0,019

Tabla 30.6. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los subgrupos de osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35) y sin fracturas (N= 42)

	Osteoporosis Idiopática CON fracturas (N= 28) Media (DE)	Osteoporosis Idiopática SIN fracturas(N= 32) Media (DE)	P
España			
Fractura mayor OP	7,41 ± 2,79	3,03 ± 1,23	0,001
Cadera	2,73 ± 1,78	0,68 ± 0,74	0,001
Reino Unido			
Fractura mayor OP	15,71 ± 4,95	6,08 ± 1,9	0,001
Cadera	5,52 ± 3,61	1,37 ± 1,47	0,001
Francia			
Fractura mayor OP	13,87 ± 5,48	5,85 ± 2,4	0,001
Cadera	5,43 ± 2,72	1,31 ± 1,4	0,001

Tabla 30.7. FRAX sin el antecedente de fractura en el subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas (N= 35)

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
España	28				
Fractura Mayor OP		1,7	9,8	4,12	2,09
Cadera	28	0,30	3,2	1,20	0,77
Reino Unido	28				
Fractura Mayor OP	28	4,1	14	8,48	2,91
Cadera	28	0,5	6,7	2,47	1,6
Francia	28				
Fractura Mayor OP	28	2,9	18	7,58	3,65
Cadera	28	0,4	6,8	2,41	1,62

Tabla 30.8. Estudio comparativo del riesgo de fractura mediante FRAX entre los subgrupos de OP idiopática con fracturas (sin el antecedente de fractura) (N= 35) y sin fracturas (N= 42)

	Osteoporosis Idiopática CON fracturas (N= 28)	Osteoporosis Idiopática SIN fracturas(N= 32)	p
España			
Fractura mayor OP	4,12 ± 2,09	3,03 ± 1,23	0,016
Cadera	1,20 ± 0,77	0,68 ± 0,74	0,010
Reino Unido			
Fractura mayor OP	8,48 ± 2,91	6,08 ± 1,9	0,001
Cadera	2,47 ± 1,6	1,37 ± 1,47	0,008
Francia			
Fractura mayor OP	7,58 ± 3,65	5,85 ± 2,4	0,033
Cadera	2,41 ± 1,62	1,31 ± 1,4	0,007

11. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES

En nuestro grupo de pacientes con osteoporosis idiopática estudiamos la correlación existente entre la variable TBS, indicadora del estado de la microarquitectura ósea, y el resto de variables antropométricas, clínicas, analíticas y densitométricas, así como con el riesgo de fractura según FRAX en las tres escalas analizadas. De los datos expuestos en las tablas 31 a 31.3, destacamos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- TBS mostró una correlación negativa con la edad de la menarquia, los valores séricos de CTX, la presencia de fracturas vertebrales y periféricas y el riesgo de fractura, tanto de fractura mayor osteoporótica como de cadera, según FRAX, en las tres escalas estudiadas.
- TBS evidenció una correlación positiva con los valores séricos de vitamina D, PINP y IGF-1, así como con los valores densitométricos de columna lumbar (T-score), cuello de fémur (T-score y Z-score) y cadera total (T-score y Z-score).

Tabla 31. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y variables antropométricas y clínicas

		Edad	Peso	cms	IMC	Menar- quia	TBS
Edad	Correlación de Pearson	1	,399 ^(*)	,174	,381 ^(*)	,189	-,167
	Sig. (bilateral)		,000	,131	,001	,100	,145
	N	77	77	77	77	77	77
Peso	Correlación de Pearson	,399 ^(*)	1	,651 ^(*)	,844 ^(*)	-,138	,134
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,230	,246
	N	77	77	77	77	77	77
cms	Correlación de Pearson	,174	,651 ^(*)	1	,186	-,152	,057
	Sig. (bilateral)	,131	,000		,105	,188	,622
	N	77	77	77	77	77	77
IMC	Correlación de Pearson	,381 ^(*)	,844 ^(*)	,186	1	-,135	,201
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,105		,242	,080
	N	77	77	77	77	77	77
Menarquia	Correlación de Pearson	,189	-,138	-,152	-,135	1	-,825 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,100	,230	,188	,242		,000
	N	77	77	77	77	77	77
TBS	Correlación de Pearson	-,167	,134	,057	,201	-,825 ^(**)	1
	Sig. (bilateral)	,145	,246	,622	,080	,000	
	N	77	77	77	77	77	77

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 31.1. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y variables clínicas y analíticas

		TBS	Vit. D	PINP	CTX	IGF-1	Frac. vert	Frac. Perif
TBS	Correlación de Pearson	1	,507 ^(**)	,407 ^(**)	-,447 ^(**)	,327 ^(**)	-,411 ^(**)	-,426 ^(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,001	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77
Vit D	Correlación de Pearson	,507 ^(**)	1	,277 ^(*)	-,308 ^(**)	,339 ^(**)	-,348 ^(**)	-,377 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000		,015	,006	,003	,002	,001
	N	77	77	77	77	77	77	77
PINP	Correlación de Pearson	,407 ^(**)	,277 ^(*)	1	-,106	,241 ^(*)	-,323 ^(**)	-,201
	Sig. (bilateral)	,000	,015		,361	,035	,003	,080
	N	77	77	77	77	77	77	77
CTX	Correlación de Pearson	-,447 ^(**)	-,308 ^(**)	-,106	1	-,160	,436 ^(**)	,396 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,006	,361		,164	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77
IGF-1	Correlación de Pearson	,327 ^(**)	,339 ^(**)	,241 ^(*)	-,160	1	-,221	-,209
	Sig. (bilateral)	,001	,003	,035	,164		,054	,068
	N	77	77	77	77	77	77	77
Frac. Vertebral	Correlación de Pearson	-,411 ^(**)	-,348 ^(**)	-,323 ^(**)	,436 ^(**)	-,221	1	,625 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,002	,003	,000	,054		,000
	N	77	77	77	77	77	77	77
Frac. Periférica	Correlación de Pearson	-,426 ^(**)	-,377 ^(**)	-,201	,396 ^(**)	-,209	,625 ^(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,001	,080	,000	,068	,000	
	N	77	77	77	77	77	77	77

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 31.2. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y valores densitométricos

		TBS	TSCORE LUMBAR	DMO CUELLO	TSCORE CUELLO	ZSCORE CUELLO	DMO C. TOTAL	TSCORE C. TOTAL	ZSCORE C. TOTAL
TBS	Correlación de Pearson	1	,251 ^(*)	,429 ^(**)	,423 ^(**)	,460 ^(**)	,476 ^(**)	,488 ^(**)	,480 ^(**)
	Sig. (bilateral)		,028	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
TSCORE LUMBAR	Correlación de Pearson	,251 ^(*)	1	,318 ^(**)	,330 ^(**)	,317 ^(**)	,307 ^(**)	,317 ^(**)	,282 ^(*)
	Sig. (bilateral)	,028		,005	,003	,005	,007	,005	,013
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
DMO CUELLO	Correlación de Pearson	,429 ^(**)	,318 ^(**)	1	,986 ^(**)	,868 ^(**)	,806 ^(**)	,783 ^(**)	,717 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,005		,000	,000	,000	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
TSCORE CUELLO	Correlación de Pearson	,423 ^(**)	,330 ^(**)	,986 ^(**)	1	,879 ^(**)	,772 ^(**)	,764 ^(**)	,688 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,003	,000		,000	,000	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
ZSCORE CUELLO	Correlación de Pearson	,460 ^(**)	,317 ^(**)	,868 ^(**)	,879 ^(**)	1	,625 ^(**)	,633 ^(**)	,643 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,005	,000	,000		,000	,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
DMO C. TOTAL	Correlación de Pearson	,476 ^(**)	,307 ^(**)	,806 ^(**)	,772 ^(**)	,625 ^(**)	1	,977 ^(**)	,939 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,007	,000	,000	,000		,000	,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
TSCORE C. TOTAL	Correlación de Pearson	,488 ^(**)	,317 ^(**)	,783 ^(**)	,764 ^(**)	,633 ^(**)	,977 ^(**)	1	,953 ^(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,005	,000	,000	,000	,000		,000
	N	77	77	77	77	77	77	77	77
ZSCORE C. TOTAL	Correlación de Pearson	,480 ^(**)	,282 ^(*)	,717 ^(**)	,688 ^(**)	,643 ^(**)	,939 ^(**)	,953 ^(**)	1
	Sig. (bilateral)	,000	,013	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	77	77	77	77	77	77	77	77

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 31.3. Correlación lineal simple (Pearson) entre TBS y riesgo de fractura según FRAX

		TBS	FRAX FR. Mayor OP			FRAX CADERA			
			España	Reino Unido	Francia	España	Reino Unido	Francia	
TBS	Correlación de Pearson	1	-,661 ^(**)	-,741 ^(**)	-,628 ^(**)	-,645 ^(**)	-,641 ^{0(**)}	-,623 ^(**)	
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	77	60	60	60	60	60	60	
FRAX FRAC. MAYOR OP	España	Correlación de Pearson	-,661 ^(**)	1	,951 ^(*)	,985 ^(*)	,785 ^(*)	,782 ^(*)	,774 ^(*)
		Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60
	Reino Unido	Correlación de Pearson	-,741 ^(**)	,951 ^(*)	1	,924 ^(*)	,755 ^(*)	,750 ^(*)	,731 ^(*)
		Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60
	Francia	Correlación de Pearson	-,628 ^(**)	,985 ^(*)	,924 ^(*)	1	,797 ^(*)	,800 ^(*)	,799 ^(*)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60
FRAX CADERA	España	Correlación de Pearson	-,645 ^(**)	,785 ^(*)	,755 ^(*)	,797 ^(*)	1	,999 ^(*)	,995 ^(*)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60
	Reino Unido	Correlación de Pearson	-,641 ^(**)	,782 ^(*)	,750 ^(*)	,800 ^(*)	,999 ^(*)	1	,998 ^(*)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000
		N	60	60	60	60	60	60	60
	Francia	Correlación de Pearson	-,623 ^(**)	,774 ^(*)	,731 ^(*)	,799 ^(*)	,995 ^(*)	,998 ^(*)	1
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
		N	60	60	60	60	60	60	60

(**) La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)

VIII. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Se caracteriza por la disminución de la masa ósea, el deterioro estructural del hueso y el consiguiente incremento del riesgo de fractura. Es una patología de gran impacto en la salud pública, tanto por su alta prevalencia como por sus consecuencias sobre la discapacidad, la invalidez laboral, la mortalidad y el coste económico. Sin embargo, es una enfermedad que, en ausencia de fracturas por fragilidad, permanece asintomática durante muchos años.

Aunque la osteoporosis puede afectar a individuos de cualquier edad, los cambios hormonales asociados a la menopausia constituyen uno de los factores de riesgo más relevantes. Esto hace que la mayoría de estudios, criterios de clasificación y recomendaciones terapéuticas, estén realizados en mujeres postmenopáusicas, ya que la osteoporosis y las fracturas por fragilidad son más frecuentes en ellas.

No obstante, este cuadro clínico también puede aparecer en mujeres premenopáusicas en las que la edad, la presencia de enfermedades y tratamientos concomitantes y la posibilidad de futuros embarazos, conforman un perfil diferente que exige un abordaje distinto al de la osteoporosis postmenopáusica.

En el momento actual carecemos de investigaciones adecuadas que muestren la incidencia y prevalencia de la osteoporosis premenopáusica así como la relevancia clínica de los factores de riesgo de osteoporosis en mujeres jóvenes, y que nos digan cuál es el riesgo real de fractura en esta población.

Se sabe que en un importante porcentaje de casos, la presencia de osteoporosis en mujeres premenopáusicas se asocia a diversas enfermedades que producen un efecto

deletéreo sobre el hueso. Sin embargo, se desconoce la patogenia de la osteoporosis premenopáusica idiopática.

Nos planteamos el presente estudio bajo la doble premisa de identificar factores clínicos de riesgo implicados en el desarrollo de osteoporosis y de fracturas por fragilidad, así como en el deterioro de la microarquitectura ósea en osteoporosis premenopáusica, y de contribuir a un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos que participan en la pérdida ósea acaecida en mujeres jóvenes.

1. ESTUDIO DE LA MUESTRA GENERAL DE PACIENTES

1.1. Tamaño muestral y características de la muestra

En nuestro estudio analizamos a una cohorte de 134 mujeres caucásicas premenopáusicas, de edades comprendidas entre los 20 y los 50 años. Al tratarse de un estudio observacional, no se realizó un cálculo del tamaño muestral requerido, ya que se trataba de conseguir el mayor número posible de pacientes que reuniesen los criterios de inclusión establecidos.

Nuestra cohorte de pacientes constituye el grupo de mayor tamaño descrito hasta ahora en mujeres caucásicas en este campo concreto de investigación.

En nuestro país tan sólo se ha publicado una serie (Peris P, et al 2002) (324) que incluyó a 52 mujeres. Más recientemente pudimos conocer los datos de otro estudio retrospectivo (Cohen et al, 2009) (325) en el que se incluyeron 61 mujeres premenopáusicas, 57 de las cuales eran caucásicas.

En los pocos estudios publicados entre ambas fechas y con anterioridad a ellos, el número de pacientes incluido ha sido aún menor, así el de Khosla et al (1994) (327)

con 30 pacientes, Reed et al (1995) (328) con 12 pacientes, Rubin et al (2005) (330) con 13 pacientes y el de Liu et al (2008) (329) con 30 pacientes.

La edad de nuestras pacientes fue de $38,62 \pm 9,1$ años. El 42,53% de ellas (N= 57) padecía osteoporosis secundaria a diversos trastornos osteopenizantes, mientras que el 57,64% (N= 77) sufría osteoporosis idiopática.

En los trabajos reseñados de Peris et al (324) y Cohen et al (325), la edad media de las pacientes fue ligeramente menor: $36,2 \pm 7$ años y 37 ± 8 años, respectivamente.

En el resto de estudios mencionados la edad de las mujeres incluidas fue similar y algo menor a la de nuestras pacientes en los trabajos de Khosla (327) (34 años), Reed (328) (35 años) y Rubin (330) ($34,2 \pm 2,3$ años), mientras que en el de Liu (329) ($38,2 \pm 1,7$ años) la media de edad fue prácticamente superponible a la de nuestra serie.

En el estudio de Cohen (325), tan sólo 24 pacientes (39%) fueron diagnosticadas de osteoporosis idiopática. Nuestros datos concuerdan más con los mostrados por el trabajo de Peris (324), en el que 29 pacientes (56%) presentaron osteoporosis idiopática.

En este sentido cabe destacar que el resto de series publicadas sólo se refieren a mujeres con osteoporosis idiopática, salvo el trabajo de Khosla (327), en el que extrañamente encuentra una mayoría abrumadora (91% de los casos) de osteoporosis secundaria, sobre todo a corticoterapia, siendo muy poco frecuentes otros trastornos (enfermedad gastrointestinal, alcoholismo y tratamiento anticonvulsivante con 2 casos, anorexia nerviosa 1 caso), y tan sólo un 9% de casos de osteoporosis idiopática.

Las causas de osteoporosis secundaria en nuestro estudio fueron, por orden de frecuencia, artritis reumatoide 17 casos (29,82%), anorexia nerviosa 14 casos (24,56%), osteogénesis imperfecta 9 casos (15,79%), lupus eritematoso sistémico 4 pacientes (7,01%), osteoporosis del embarazo 3 casos (5,26%), enfermedad inflamatoria intestinal

3 casos (5,26%), enfermedad celíaca 2 casos (3,50%), trasplante hepático 2 casos (3,50%), hiperparatiroidismo primario 2 casos (3,50%) e hipertiroidismo 1 caso (1,75%).

En el trabajo de Peris (324), 23 pacientes (44%) fueron diagnosticadas de osteoporosis secundaria. Los trastornos más frecuentes fueron: síndrome de Cushing (5 casos), osteoporosis del embarazo (5 casos), osteogénesis imperfecta (3 casos). Resulta llamativo el hecho de que en esta serie tan sólo haya un caso de anorexia nerviosa y ningún caso de artritis reumatoide o de otras enfermedades inflamatorias autoinmunes sistémicas en las que es usual la corticoterapia prolongada.

En el estudio de Cohen (325) se evidenciaron causas de osteoporosis secundaria en 37 mujeres (61%). Las más frecuentes fueron: historia de amenorrea de más de 6 meses (21 casos), anorexia nerviosa (10 casos), corticoterapia (8 casos, de ellos 3 por enfermedad reumática y 3 por trasplante de órganos), enfermedad celíaca (6 casos). En esta serie retrospectiva llama la atención la inexistencia de casos de osteogénesis imperfecta o de osteoporosis del embarazo, así como el hecho de que el mayor número de pacientes incluidas presentara un diagnóstico tan inespecífico como amenorrea de más de 6 meses.

Un número relevante de nuestras pacientes —45 (35,58%)— presentaba bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$). Este dato contrasta con los aportados por Peris et al (324) y Cohen et al (325), que sólo encuentran 4 pacientes (7,69%) y 12 pacientes (19,67%), respectivamente, con bajo peso corporal ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$). En el resto de estudios publicados a los que hemos hecho referencia con anterioridad, no se menciona el número ni el porcentaje de pacientes que pudieran tener un bajo peso corporal.

El consumo de tabaco y alcohol estuvo presente en 56 (41,8%) y 29 (21,6%), respectivamente, de nuestras pacientes. No podemos comparar nuestros datos con las dos series más numerosas publicadas (Peris y Cohen), ya que éstas no mencionan este aspecto. Del resto de estudios, únicamente el de Khosla et al (327) recoge un porcentaje de mujeres fumadoras del 53%, claramente superior al de nuestra serie, sin hacer mención al consumo de alcohol. Curiosamente, en el apartado Material y Métodos del trabajo de Liu et al (329) se describe, entre los datos recogidos, el consumo de tabaco, sin embargo no se aporta información al respecto en el apartado de Resultados.

Nuestras pacientes evidenciaron una baja ingesta de calcio con la dieta ($430,41 \pm 227,51$ mg/día), ligeramente inferior a la comunicada por Peris (324) que recoge $652,5 \pm 263$ mg/día en las pacientes con osteoporosis idiopática y 567 ± 289 mg/día en el grupo de osteoporosis secundaria, sin ofrecer datos sobre el grupo total en su conjunto. El resto de series publicadas no mencionan esta circunstancia.

Treinta de las mujeres integrantes de nuestro grupo (22,38%) recibían tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, número muy inferior al comunicado por Cohen (325): 50 pacientes (82%) tomaban suplementos de calcio y 43 pacientes (70%) suplementos de vitamina D. Por lo que se refiere al resto de estudios publicados, no aportan datos sobre esto.

Otro aspecto llamativo de nuestras pacientes fue el escaso número, sólo 38 (28,4%), que tomaba contraceptivos orales si lo comparamos con el único trabajo (Rubin, 2005) (330) que recoge esta información y que establece un porcentaje del 62%. Hay que considerar que esa serie es muy pequeña —13 pacientes— y el número de mujeres que usaba estos fármacos muy bajo, 8 solamente, por lo que es muy poco representativo.

La existencia de antecedentes familiares de osteoporosis en 62 pacientes (46,3%), fue otras de las características relevantes de nuestra cohorte de mujeres premenopáusicas.

En la serie de Peris et al. (324), este antecedente estuvo presente en el 48% de las pacientes con osteoporosis idiopática, sin que se mencione este hecho en el grupo de osteoporosis secundaria.

En el grupo estudiado por Cohen et al. (325) se halló una mayor frecuencia de historia familiar de osteoporosis en las pacientes con fracturas respecto a las que no habían sufrido éstas, tanto si tenían osteoporosis idiopática (64% en las fracturadas frente al 60% en las no fracturadas) como secundaria (60% en las fracturadas frente al 48% en las no fracturadas), sin que estas diferencias alcanzasen significación estadística.

En el pequeño estudio de Rubin et al. (330) 9 pacientes (62%) presentaron historia familiar de osteoporosis, frente a 4 pacientes (31%) en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

De los datos analíticos de nuestras pacientes cabe destacar el déficit de vitamina D. El valor medio ($17,99 \pm 7,94$ ng/ml) se encontraba en el rango de deficiencia. Cuando dividimos a las pacientes en función de sus niveles de vitamina D, 115 de ellas (85,82%) presentaban déficit de vitamina D (deficiencia o insuficiencia). Este porcentaje duplica al que aparece en el estudio de Cohen et al. (325) en el que 26 pacientes (42,62%) presentaban insuficiencia de vitamina D. Debemos señalar que estos datos no son comparables con los nuestros dado el alto porcentaje de pacientes incluidas en este estudio que recibían suplementos de vitamina D (70%), lo que, obviamente,

modifica los niveles séricos de esta hormona. En los demás trabajos ya reseñados no se encuentran datos sobre este parámetro.

En la actualidad, la insuficiencia e incluso la deficiencia de vitamina D constituye una pandemia que afecta a todas las edades, alcanzando una prevalencia del 100% en ancianos con fracturas osteoporóticas (218). Los datos de nuestras pacientes concuerdan con lo detectado en nuestro país, en el que los niveles bajos de vitamina D se encuentran tanto en mujeres postmenopáusicas (219) como en personas jóvenes sanas (220), a pesar de disponer de una climatología adecuada para la síntesis de vitamina D. Esta aparente paradoja se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D en nuestra población, que no se puede compensar con la síntesis cutánea, ya que ésta es muy escasa durante los meses de invierno y primavera debido a que la mayor parte de España se halla situada por encima del paralelo 35° N.

En nuestro estudio se detectó la presencia de fracturas en 75 pacientes lo que supone un porcentaje del 55,97%. Las fracturas vertebrales fueron las más frecuentes: 73 pacientes (54,47%). Treinta y cinco pacientes (26,11%) presentaban fracturas periféricas, siendo la más frecuente la de Colles con 15 casos. Por su importancia clínica destacamos la existencia de un caso de fractura de cadera y otro de fractura de pelvis. Asimismo, otros datos relevantes en nuestro grupo de pacientes que indican una elevada fragilidad ósea son: 51 mujeres (38,05%) presentaban fracturas vertebrales múltiples y 16 (11,94%) más de una fractura periférica; en 34 casos (25,34%) concurrían fracturas vertebrales y periféricas.

Peris et al (324) observaron fracturas en 23 pacientes (44%). Como en nuestro caso, las fracturas vertebrales fueron las más frecuentes. En su trabajo, 15 pacientes (29%) las presentaban. En 12 pacientes existía historia de fracturas periféricas. Al igual que en nuestro estudio, las más frecuentes fueron las de muñeca (5 casos en su serie).

Asimismo, detectan un caso de fractura de pelvis, pero ninguno de cadera. Cuatro de sus pacientes (7,69%) sufrieron fracturas vertebrales y periféricas, porcentaje muy alejado al hallado por nosotros.

Por lo que se refiere al trabajo de Cohen (325), 29 pacientes (48%) presentaron fracturas. A diferencia de los hallazgos de nuestro trabajo y el de Peris (324), en esta serie la fractura más frecuente fue la de tercio distal de antebrazo (28 casos), seguida de la fractura vertebral (17 casos). Asimismo, llama poderosamente la atención la elevada tasa de mujeres que sufrieron fracturas múltiples 52% (15 de 29), aunque no se especifica el tipo de fracturas que presentaban.

En el trabajo de Khosla et al. (327) el porcentaje de pacientes con fracturas por fragilidad fue del 34%, mientras que las 12 pacientes incluidas en el estudio de Reed et al. (328) tenían fracturas osteoporóticas. Este hecho estuvo presente en 9 de las 13 pacientes constituyentes del estudio de Rubin et al. (329), lo que supone un porcentaje del 69%.

1.2. Variables densitométricas

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una densitometría ósea mediante DXA central, en columna lumbar (L1-L4) y cadera (cuello de fémur y cadera total) utilizando un densitómetro GE Lunar Prodigy Advance de General Electric (Software ENCORE 2006, PA 300274, General Electric Corp). Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en g/cm^2 y los parámetros T-score y Z-score utilizando la base de datos del densitómetro para población española.

Las 134 mujeres constituyentes de nuestro trabajo cumplían el diagnóstico densitométrico considerado como osteoporosis y criterio de inclusión en el estudio: la presencia de un valor de Z score ≤ -2 DE en cualquiera de las localizaciones estudiadas.

La media de los valores densitométricos obtenidos en las diferentes localizaciones fue la siguiente:

- DMO lumbar: $0,846 \pm 0,1 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-2,8 \pm 1,1$
Z-score: $-2,5 \pm 0,8$
- DMO cuello femoral: $0,730 \pm 0,9 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-2,1 \pm 0,8$
Z-score: $-1,8 \pm 0,7$
- DMO cadera total: $0,725 \pm 0,9 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-2,3 \pm 0,8$
Z-score: $-2,2 \pm 0,8$

Nuestros datos son consistentes y prácticamente superponibles a los publicados en el estudio de Peris et al. (324) referidos a columna lumbar y cuello femoral, ya que no constan datos de la densitometría de cadera total. Los valores densitométricos en dicha serie son los siguientes:

- DMO lumbar: $0,852 \pm 0,07 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-2,8 \pm 0,6$
Z-score: $-2,4 \pm 0,5$
- DMO cuello femoral: $0,731 \pm 0,08 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-1,9 \pm 0,7$
Z-score: $-1,5 \pm 0,9$

En el trabajo de Cohen et al (325) no se comunican los datos correspondientes a la medida total de columna lumbar, cuello de fémur y cadera, constando en la

publicación sólo los valores de T-score y Z-score en las tres localizaciones. Estos valores son los siguientes:

- Lumbar: T-score: $-2,61 \pm 0,69$; Z-score: $-2,61 \pm 0,65$
- Cuello femoral : T-score : $-2,06 \pm 0,53$; Z-score : $-1,94 \pm 0,67$
- Cadera total: T-score: $-2,11 \pm 0,54$; Z-score: $-2,00 \pm 0,61$

Al igual que con el trabajo anterior, estos datos son coincidentes con los de nuestro estudio.

En la pequeña serie (13 pacientes) comunicada por Rubin et al. (330) sólo se realizó densitometría en columna lumbar y cuello de fémur. Los valores obtenidos son algo diferentes a los de nuestro estudio y a los de las dos series ya comentadas, sobre todo a nivel de cuello femoral:

- Columna lumbar: $0,832 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$
T-score: $-2,26 \pm 0,20$
Z-score : $-2,03 \pm 0,22$
- Cuello femoral : $0,612 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$
T-score : $-2,28 \pm 0,16$
Z-score: $-2,06 \pm 0,14$

La DMO es el principal predictor de fractura. Sabemos que el riesgo de fractura aumenta de forma continua y progresiva conforme descienden los valores densitométricos. Se estima que dicho riesgo se incrementa de 1'5 a 3 veces por cada desviación estándar que disminuye la DMO (9).

Considerando este hecho y basándonos sólo en los valores densitométricos de nuestras pacientes, podemos establecer que éstas presentan un riesgo de fractura similar al de las mujeres incluidas en los demás estudios anteriormente comentados.

1.3. Estudio de la microarquitectura ósea

Uno de los objetivos fundamentales de nuestro trabajo fue analizar el estado de la microarquitectura ósea en las pacientes integrantes del estudio.

Para ello nos basamos en un nuevo método no invasivo de reciente incorporación denominado TBS (*Trabecular Bone Score*). Tal como hemos descrito en el capítulo Pacientes y Métodos, esta técnica se basa en los datos captados por el estudio densitométrico de columna lumbar.

Los valores de TBS se correlacionan positivamente con la relación entre volumen óseo y volumen total (BV/TV), con el nº de trabéculas (TbN) y su conectividad (Conn) y negativamente con el espacio intertrabecular (TbSp) (181,184,185). Estos datos permiten considerar a esta técnica no invasiva como un fiel reflejo de la microarquitectura ósea y, por consiguiente, adecuada para su evaluación.

El rango de valores de esta técnica oscila entre 0,900 y 1,600. Los valores más bajos identifican un mayor grado de deterioro de la microarquitectura ósea, habiéndose establecido tres puntos de corte:

- $TBS \leq 1,200$ Microarquitectura ósea degradada
- $TBS > 1,200 - 1,350$ Parcialmente degradada
- $TBS > 1,350$ Normal

El valor medio de TBS en nuestras pacientes fue $1,135 \pm 0,159$, lo que indicaba una microarquitectura ósea claramente degradada. Especialmente relevante resulta el hecho de que en 113 pacientes (84,32%) los valores de TBS aparecían como degradados o parcialmente degradados, mientras que únicamente 21 pacientes presentaron unos valores de TBS normales.

No podemos contrastar nuestros resultados con los de ningún otro autor ya que no existen estudios publicados sobre TBS en osteoporosis premenopáusicas.

Hasta ahora, todos los datos disponibles acerca de este método se han obtenido en mujeres postmenopáusicas y en varones de edad avanzada.

Sólo hemos encontrado una comunicación en forma de póster al congreso anual de la ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) en 2009, sobre un grupo de mujeres con anorexia nerviosa (359). En este trabajo se incluyeron 82 mujeres con una media de edad de 21,3 años (12 a 41 años). Los autores encontraron que los valores de TBS fueron significativamente más bajos en las pacientes que presentaron osteoporosis densitométrica ($Z\text{-score} \leq -2 \text{ DE}$).

2. ESTUDIO DEL GRUPO CON OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

En 57 pacientes (42,53%), la osteoporosis fue secundaria a diversas enfermedades. La totalidad de procesos causantes de este trastorno aparecen recogidos en la Figura 28. Las causas más frecuentes de osteoporosis fueron artritis reumatoide, anorexia nerviosa y osteogénesis imperfecta.

La edad media de este grupo ($34,39 \pm 8,7$ años) fue algo inferior a la del grupo total de pacientes ($38,62 \pm 9,1$ años). En estas mujeres, a semejanza de lo señalado en el grupo total integrante del estudio, destaca una baja ingesta de calcio con la dieta ($395,61 \pm 258,82$ mg/día), así como una marcada disminución de los niveles séricos de vitamina D ($16,04 \pm 7,30$ ng/ml). El 89,47% (51 pacientes) presentaba niveles deficitarios de vitamina D.

La media de los valores de TBS ($1,099 \pm 0,1$) fue inferior a la del grupo total ($1,135 \pm 0,159$), destacando el hecho de que la totalidad de las pacientes con osteoporosis secundaria presentó una microarquitectura ósea alterada: En 46 pacientes

(80,70%) los valores de TBS se correspondieron con una microarquitectura degradada, mientras que las 11 pacientes restantes presentaron una microarquitectura parcialmente degradada. Como ya hemos señalado anteriormente, salvo una comunicación sobre TBS en mujeres con anorexia nerviosa, no disponemos de estudios con esta técnica en mujeres premenopáusicas. Sí existen publicaciones sobre TBS en mujeres sometidas a corticoterapia (200), así como en pacientes con artritis reumatoide (201), mostrando en ambos casos una evidente alteración de la microarquitectura ósea. Aunque no son datos comparables con nuestra población de mujeres jóvenes premenopáusicas, creemos que puede ser interesante comentar los valores de TBS en nuestras 17 pacientes que padecían artritis reumatoide, de las que 11 (64,70%) recibían tratamiento con corticoides. El valor medio de TBS para este subgrupo de pacientes ($1,095 \pm 0,09$) evidenció la existencia de una microarquitectura ósea degradada. Este valor fue aun más bajo ($1,041 \pm 0,06$) en las pacientes sometidas a corticoterapia.

En todos los subgrupos de osteoporosis secundaria se detectó la presencia de fracturas por fragilidad salvo en las pacientes que padecían hiperparatiroidismo e hipertiroidismo (Tabla 22.4). Un número de 40 pacientes (70,17%) sufrió fracturas. Las más frecuentes, al igual que en el grupo total, fueron las vertebrales, presentes en 39 pacientes (68,42%), destacando el hecho, por su especial gravedad, de que 28 mujeres (49,12%) mostraban fracturas vertebrales múltiples (Tabla 22.2 y Figura 29). Por lo que se refiere a las fracturas periféricas, las de Colles fueron las más frecuentes (Tabla 22.3 y Figura 30).

Al analizar la prevalencia de fracturas en los diversos subgrupos de osteoporosis secundaria nos llamó poderosamente la atención el que en dos de ellos —osteogénesis imperfecta y osteoporosis del embarazo— presentasen fracturas la totalidad de sus integrantes. Las 9 pacientes con osteogénesis imperfecta tenían fracturas vertebrales. En

7 de ellas (77,77%) había más de una fractura vertebral, y en 3 casos (33,33%) concurrían fracturas vertebrales y periféricas. La única fractura de cadera recogida en nuestro trabajo la había padecido una paciente de este grupo entre cuyos datos cabe destacar: nivel sérico de vitamina D muy bajo (4,82 ng/ml); valores de Z-score muy disminuidos en todas las localizaciones (-3.0 en columna lumbar; -2,6 en cuello femoral; -3,2 en cadera total) y microarquitectura ósea degradada (TBS: 0,990). Estos datos coinciden parcialmente con los publicados por Peris et al. (324) sobre las tres pacientes de su serie que padecían osteogénesis imperfecta. Dos de ellas no habían sufrido fracturas, mientras que la tercera presentó dos fracturas vertebrales y una periférica, sin especificar su localización. En esta paciente también se detectaron valores de Z-score muy disminuidos (-3,5 en columna lumbar; -2,5 en cuello femoral).

Las tres pacientes de nuestra serie con osteoporosis del embarazo presentaron fracturas vertebrales múltiples. En dos casos había dos fracturas vertebrales y en el tercero tres fracturas vertebrales y dos periféricas (Colles y metatarsiano). Esta paciente tenía unos valores de Z-score muy disminuidos en las tres localizaciones (-4,2 en columna lumbar; -3,6 en cuello femoral; -4,0 en cadera total), junto a una microarquitectura ósea degradada (TBS: 0,901). Nuestros datos son consistentes con los mostrados por Peris et al. (324) en cuya serie se recogen cinco casos de osteoporosis del embarazo. Todas las pacientes presentaron fracturas vertebrales múltiples, y una de ellas fracturas vertebrales y periféricas. Esta última, junto con otra que tenía 9 fracturas vertebrales, mostraron los valores más bajos de Z-score en todas las localizaciones estudiadas en ese trabajo (-2,8 y -3,9 en columna lumbar; -2,4 y -3,3 en cuello femoral).

Las restantes series publicadas a las que venimos haciendo referencia no aportan datos concretos sobre ningún grupo de pacientes con osteoporosis secundaria, por lo que no podemos comparar nuestros hallazgos con ninguna de ellas.

3. ESTUDIO DEL GRUPO CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA

3.1. Características generales de las pacientes con osteoporosis idiopática

El diagnóstico de osteoporosis idiopática se hizo en 77 pacientes (57,46%) en las que no se identificó ninguna enfermedad osteopenizante asociada. De ellas, 35 (45,45%) presentaban fracturas por fragilidad, mientras que las 42 restantes (54,54%) no habían sufrido ningún evento fracturario.

La edad media de este grupo ($41,75 \pm 8,0$ años) fue algo superior a la del grupo total de pacientes ($38,62 \pm 9,1$ años). La ingesta media de calcio ($456,17 \pm 199,10$ mg/día), aun siendo muy inferior a la recomendada, se situó ligeramente por encima de la observada en el grupo total de pacientes ($430,41 \pm 227,51$ mg/día).

Respecto a la vitamina D, este grupo presentó un nivel medio de deficiencia ($19,44 \pm 8,13$ ng/ml), aunque ligeramente superior a la media del grupo total ($17,99 \pm 7,94$). El déficit de vitamina D, igual que sucedía con el grupo total de pacientes, alcanzó tasas muy elevadas: 83,11%. En 43 mujeres (55,84%) los niveles fueron de *deficiencia*, mientras que en 21 casos (27,27%) estos fueron compatibles con *insuficiencia*. Sólo en 13 pacientes (16,88%) la medida de vitamina D superó los 30ng/ml.

Como antes señalamos, en 35 pacientes se detectó la presencia de fracturas por fragilidad. Las más frecuentes fueron las vertebrales (34 pacientes), y entre las periféricas, igual que sucedía con el grupo total, las de Colles (9 casos). Las fracturas vertebrales múltiples (23 casos) y la coincidencia de fracturas vertebrales y periféricas (22 casos), son otros datos relevantes de este grupo de pacientes (Tablas 23.2 y 23.3 y Figuras 33 y 34).

En 46 de nuestras pacientes (59,74%) existían antecedentes familiares de osteoporosis. Este hecho ocurre en el 48% y en el 69%, respectivamente, de las pacientes con osteoporosis idiopática en los trabajos de Peris et al. (324) y Rubin et al. (330).

La microarquitectura ósea estaba degradada en un elevado porcentaje de casos. En 56 pacientes (72,72%) los valores de TBS aparecían como degradados o parcialmente degradados. Tan sólo 21 pacientes presentaban unos valores de TBS normales (Tabla 23.9 y Figura 36). La totalidad de mujeres con osteoporosis idiopática que presentaban fracturas tenía una microarquitectura ósea degradada (Figura 38).

Los valores de TBS, tal como hemos comentado anteriormente, se correlacionan con los parámetros ofrecidos por la biopsia ósea. Nuestros datos son coincidentes con los publicados en las series ya mencionadas de Khosla (327) y Reed (328). En estos trabajos se realizó biopsia ósea a 18 y 12 pacientes, respectivamente, con osteoporosis idiopática. Los datos obtenidos se compararon con biopsias realizadas en mujeres normales. En el primero de ellos encuentra en las pacientes una disminución, estadísticamente significativa, de los siguientes parámetros:

- Volumen óseo trabecular (%): $16.0 \pm 1,1$ vs $24,0 \pm 1,8$ ($p < 0,001$).
- Anchura cortical (μm): 792 ± 46 vs 1.030 ± 64 ($p < 0,01$)
- Espesor de la pared ósea (μm): $40,9 \pm 2,1$ vs $46,5 \pm 1,6$ ($p < 0,05$)

Otros datos relevantes de este trabajo que no alcanzaron significación estadística, pero que expresan claramente el deterioro de la microarquitectura ósea y la alteración del remodelado óseo con predominio osteoclástico y disminución de la mineralización, fueron los siguientes:

- Número de osteoclastos (/100 mm): $10,6 \pm 2,8$ vs $6,0 \pm 1,5$ (NS)
- Tiempo de mineralización (días): $16,8 \pm 1,7$ vs $20,8 \pm 1,9$ (NS)

En el trabajo de Reed (328) también hallan datos relevantes sobre la alteración de la microarquitectura del hueso y el déficit de formación ósea en las pacientes con osteoporosis idiopática, que mostraron una disminución estadísticamente significativa de los siguientes parámetros:

- Volumen óseo (BV/TV) (%): $13,0 \pm 4,4$ vs $23,2 \pm 4,4$ ($p < 0,0001$)
- Volumen de osteoide (%): $0,13 \pm 0,13$ vs $0,32 \pm 0,19$ ($p = 0,001$)
- Superficie de osteoide (%): $5,9 \pm 4,3$ vs $12,1 \pm 4,6$ ($p = 0,0004$)
- Superficie de osteoblastos (%): $2,7 \pm 1,9$ vs $3,9 \pm 1,9$ ($p = 0,05$)
- Superficie de mineralización (%): $2,0 \pm 2,1$ vs $5,1 \pm 2,7$ ($p = 0,0007$)

En otro estudio más reciente del grupo de Cohen (331) publicado en 2011, realizan biopsia ósea a 64 pacientes con osteoporosis idiopática de las que 45 (70,3%) presentaban fracturas por fragilidad, y lo comparan con las biopsias realizadas a un grupo control constituido por 40 mujeres premenopáusicas sanas. Además de los parámetros histomorfométricos estudian la microarquitectura ósea mediante microtomografía computerizada (micro-TC), encontrando en las pacientes, respecto al grupo control, una disminución, estadísticamente significativa, de los siguientes datos:

- Volumen óseo (BV/TV) (%): $18,3 \pm 4,7$ vs $21,6 \pm 5,4$ ($p < 0,01$)
- Grosor trabecular (μm): 115 ± 26 vs 133 ± 24 ($p < 0,01$)
- Grosor cortical (μm): 662 ± 235 vs 866 ± 212 ($p < 0,001$)

Otros resultados relevantes de este trabajo que, sin alcanzar significación estadística, mostraron afectación de la microarquitectura ósea y compromiso de la formación en las pacientes fueron:

- Aumento de la separación trabecular en las pacientes Tb.Sp (μm): 680 ± 114 vs 621 ± 110
- Disminución del grosor de osteoide en el grupo de pacientes (μm): $3,6 \pm 1,0$ vs $4,1 \pm 1,0$

3.2. Subgrupo de pacientes con hipercalciuria

Tanto la litiasis renal recidivante como la hipercalciuria idiopática, se han asociado a disminución de masa ósea. Se desconoce el mecanismo íntimo de esta pérdida ósea, aunque se cree que la existencia de un balance negativo de calcio y el aumento de los valores de 1-25-dihidroxitamina D detectado en algunas pacientes, serían los responsables de un incremento de la resorción ósea (326).

En nuestro grupo de osteoporosis idiopática se observó la presencia de hipercalciuria en 25 pacientes (32,46%). Debido a la posible implicación patogénica de este hecho en el desarrollo de osteoporosis en mujeres premenopáusicas, estudiamos las diferencias existentes entre este subgrupo y el resto de pacientes diagnosticadas de osteoporosis idiopática que no presentaban hipercalciuria (Tabla 29), encontrando las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- Disminución de los niveles séricos de vitamina D en las pacientes con hipercalciuria ($15,63 \pm 8,06$ ng/ml frente a $21,27 \pm 7,57$ ng/ml; $p < 0,001$).
- Valores densitométricos más bajos en las pacientes con hipercalciuria en todas las determinaciones de columna lumbar, tanto en la medida global ($0,804 \pm 0,078$ g/cm² vs $0,883 \pm 0,066$ g/cm²; $p < 0,001$), como en los valores de T-score ($-3,02 \pm 1,4$ vs $-2,49 \pm 0,9$; $p < 0,001$) y Z-score ($-2,66 \pm 0,6$ vs $-2,09 \pm 0,5$; $p < 0,001$).

- Valores densitométricos más bajos en las pacientes con hipercalcemia en las determinaciones de Z-score de cuello femoral ($-1,9 \pm 0,7$ vs $-1,68 \pm 0,5$; $p < 0,05$) y de cadera total ($-2,31 \pm 0,6$ vs $-2,01 \pm 0,6$; $p < 0,05$).

Otros hechos destacables al comparar estos dos subgrupos fueron los siguientes:

- Las pacientes con hipercalcemia presentaron una mayor frecuencia de fracturas periféricas (40% vs 25%), aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística.
- Estudiamos el riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX en las pacientes de edad igual o superior a los 40 años en ambos subgrupos de pacientes (19 con hipercalcemia frente a 41 sin hipercalcemia). Se evidenció un mayor riesgo de fractura de cadera en las pacientes con hipercalcemia, en las tres escalas estudiadas, si bien esta diferencia no mostró significación estadística.

En el estudio de Peris et al. (324) se describe la existencia de hipercalcemia en 11 pacientes (38%) mientras que en las demás series publicadas a las que venimos refiriéndonos no se menciona este hecho. Nuestros datos no coinciden con los que aparecen en el trabajo de Peris et al. En ese estudio comparan las 11 pacientes con hipercalcemia con las 18 que no sufrían esta manifestación sin encontrar diferencias entre ambos grupos para las variables estudiadas (ingesta de calcio, DMO total lumbar y femoral, niveles séricos de vitamina D, calciuria), salvo, obviamente, por la presencia de hipercalcemia. Desconocemos otras variables como edad, IMC, antecedentes familiares de osteoporosis, presencia de fracturas, uso de suplementos de calcio y vitamina D, marcadores de remodelado óseo, valores de T-score y Z-score en columna lumbar, cuello de fémur y cadera total, que nosotros sí hemos estudiado. A estas diferencias metodológicas hay que añadir también el pequeño número de casos que

integran dicho estudio, por lo que no podemos llevar a cabo una adecuada comparación entre nuestros hallazgos y los expuestos por los citados autores.

4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA Y SECUNDARIA

Nos planteamos analizar las posibles diferencias existentes entre las pacientes con osteoporosis idiopática y secundaria. Para ello comparamos entre ambos grupos las variables estudiadas, encontrando los siguientes datos estadísticamente significativos:

- Las pacientes con osteoporosis idiopática tenían más edad ($41,75 \pm 8,0$ frente a $34,39 \pm 8,7$ años; $p < 0,001$), más hijos ($1,68 \pm 0,979$ frente a $1,14 \pm 0,972$; $p < 0,01$), mayor tiempo de lactancia ($4,43 \pm 4,20$ meses frente a $2,81 \pm 4,29$ meses; $p < 0,01$), mayor ingesta diaria de calcio en la dieta ($456,17 \pm 199,10$ mg frente a $395,61 \pm 258,82$ mg; $p = 0,026$) y un peso corporal más bajo ($49,64 \pm 6,1$ Kg frente a $54,46 \pm 12,21$ Kg; $p < 0,01$).
- El uso de contraceptivos ($14,28\%$ frente a $47,37\%$; $p < 0,001$) y la toma de suplementos farmacológicos de calcio y vitamina D ($6,49\%$ frente a $43,86\%$; $p < 0,001$) fue menor en las pacientes con osteoporosis idiopática.
- Las pacientes con osteoporosis idiopática presentaron una mayor frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis ($59,74\%$ frente a $28,07\%$; $p < 0,001$).
- La prevalencia de fracturas vertebrales ($68,42\%$ frente a $44,15\%$; $p = 0,004$) y de cualquier fractura ($70,17\%$ frente a $45,45\%$; $p = 0,005$), así como la presencia de más de 1 fractura periférica ($15,79\%$ frente a $9,1\%$; $p = 0,028$), fue mayor en el grupo de osteoporosis secundaria.

- Los niveles séricos de vitamina D estaban más disminuidos en las pacientes con osteoporosis secundaria ($16,04 \pm 7,30$ ng/ml frente a $19,44 \pm 8,13$ ng/ml; $p= 0,016$). Esta diferencia se acentuaba al comparar el porcentaje de pacientes situadas en el rango de deficiencia (< 20 ng/ml): 84,21% en osteoporosis secundaria frente a 55,84% en osteoporosis idiopática ($p = 0,001$).
- Disminución muy significativa de Z score de columna lumbar en el grupo de osteoporosis secundaria ($-2,9 \pm 0,9$ frente a $-2,3 \pm 0,6$; $p < 0,001$).
- En 46 pacientes (83,15%) del grupo de osteoporosis secundaria se detectó una microarquitectura ósea degradada, mientras que en el grupo de osteoporosis idiopática presentaron esta alteración 42 pacientes (54,54%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).
- La totalidad de las pacientes del grupo de osteoporosis secundaria presentaba alteración de la microarquitectura ósea, mientras que en el grupo de osteoporosis idiopática 21 pacientes (27,27%) tenían valores normales de TBS (Figura 40).

En las series de Peris et al. (324) y Cohen et al (325) encuentran que, al igual que en nuestro estudio, las pacientes con osteoporosis secundaria presentaban unos valores de Z-score más bajos en columna lumbar ($p = 0,006$) y cadera ($p = 0,005$) en el trabajo de Cohen, y sólo en cadera ($p = 0,02$) en el de Peris. En este último, también encuentran un IMC más alto (23 ± 3 vs $21,2 \pm 2,6$; $p= 0,02$) en el grupo de osteoporosis secundaria, que atribuyen a las pacientes que padecían síndrome de Cushing. En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en esta variable, aunque el IMC era mayor en el grupo con osteoporosis secundaria ($20,82 \pm 4,29$ vs $19,42 \pm 1,88$; $p=0,098$). No obstante, las pacientes con osteoporosis secundaria tenían

un peso medio superior a las del grupo de osteoporosis idiopática ($54,46 \pm 12,21\text{Kg}$ vs $49,64 \pm 6,16\text{Kg}$; $p < 0,01$). En nuestro caso creemos que este hecho guarda relación con el número notable de pacientes en tratamiento con corticoides: todas las diagnosticadas de LES y once del grupo de artritis reumatoide. Además, dos pacientes del grupo de osteogénesis imperfecta tenían un $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (sobrepeso) y otras dos un $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (obesidad).

Uno de los hallazgos más interesantes al comparar estos dos grupos de pacientes —idiopática y secundaria— fue la mayor frecuencia de fracturas en el grupo de osteoporosis secundaria, con diferencias muy significativas, tanto de cualquier fractura ($70,17\%$ vs $45,45\%$; $p = 0,005$) como de fracturas vertebrales ($68,42\%$ vs $44,15\%$; $p = 0,004$), destacando también el hecho de una mayor tasa de mujeres con osteoporosis secundaria con más de 1 fractura periférica ($15,79\%$ vs $9,1\%$; $p = 0,028$). Todos estos datos señalan al grupo de osteoporosis secundaria como de mayor riesgo de fracturas por fragilidad que el de osteoporosis idiopática. Creemos que los elementos más determinantes de este mayor riesgo son el tratamiento con corticoides y enfermedades integrantes de este grupo (anorexia nerviosa, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoide, osteoporosis del embarazo), que provocan un grave efecto deletéreo sobre el hueso.

En el trabajo de Peris et al. (324) no encuentran diferencias en la incidencia de fracturas entre osteoporosis idiopática y secundaria, mientras que en el de Cohen et al. (325) hallan una mayor frecuencia de fracturas en el grupo de osteoporosis idiopática (58% vs 41%), sin que la diferencia alcance significación estadística. Desde un punto de vista metodológico, este trabajo retrospectivo en el que las causas de osteoporosis secundaria más frecuentes fueron, amenorrea de más de 6 meses (21 pacientes), anorexia nerviosa (10 pacientes), corticoterapia (8 pacientes), enfermedad celíaca (6

pacientes), enfermedad reumática (3 pacientes), presenta diversas limitaciones que dificultan su comparación con nuestros datos y que llaman poderosamente la atención, como es el hecho de que el mayor número de pacientes incluidas presentara un diagnóstico tan inespecífico como amenorrea de más de 6 meses o que no se identifique qué enfermedad reumática padecían las tres pacientes incluidas bajo ese concepto.

5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS SUBGRUPOS DE OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA CON Y SIN FRACTURAS.

A continuación nos planteamos analizar las posibles diferencias existentes entre las mujeres con osteoporosis idiopática que habían sufrido fracturas y las que no habían presentado ningún evento fracturario, con objeto de identificar los posibles factores asociados al desarrollo de fracturas por fragilidad en estas pacientes. Para ello comparamos entre ambos subgrupos las variables estudiadas, encontrando los siguientes datos estadísticamente significativos:

- Las pacientes con fracturas tenían un IMC más bajo ($18,89 \pm 1,5$ frente a $19,86 \pm 2,05$; $p < 0,05$) y una mayor edad de la menarquia ($14,94 \pm 1,08$ frente a $12,02 \pm 0,9$; $p < 0,001$)).
- Los niveles séricos de vitamina D estaban más disminuidos en las pacientes con fracturas ($16,72 \pm 7,18$ ng/ml frente a $21,71 \pm 8,25$ ng/ml; $p = 0,006$). Esta diferencia se acentuaba al comparar el porcentaje de pacientes situadas en el rango de deficiencia (< 20 ng/ml): 77,14% en osteoporosis con fracturas frente a 38,1% en osteoporosis sin fracturas ($p = 0,002$).
- Disminución muy significativa de la DMO (g/cm^2) en cuello de fémur en pacientes con fracturas: $0,700 \pm 0,058$ frente a $0,760 \pm 0,085$ ($p = 0,006$).

- Disminución muy significativa de la DMO (g/cm^2) en cadera total en pacientes con fracturas: $0,686 \pm 0,058$ frente a $0,758 \pm 0,086$ ($p=0,001$).
- Disminución muy significativa de T score ($-2,4 \pm 0,4$ frente a $-1,8 \pm 0,7$; $p=0,011$) y Z score ($-2,0 \pm 0,5$ frente a $-1,5 \pm 0,6$; $p=0,001$) en cuello de fémur en las pacientes con fracturas.
- Disminución muy significativa de T score ($-2,6 \pm 0,4$ frente a $-2,0 \pm 0,7$; $p=0,001$) y Z score ($-2,4 \pm 0,5$ frente a $-1,8 \pm 0,6$; $p<0,001$) en cadera total en las pacientes con fracturas.
- Disminución muy significativa de los valores de TBS ($0,976 \pm 0,066$ frente a $1,316 \pm 0,090$; $p<0,001$) en el grupo de pacientes con fracturas. La totalidad de las pacientes del subgrupo con fracturas presentaba una microarquitectura ósea degradada, mientras que este hecho sólo estaba presente en 7 pacientes (16,66%) del subgrupo que no había sufrido fracturas (Figura 42).

Cabe destacar también que el antecedente familiar de osteoporosis estaba presente en 24 de las pacientes con fracturas (68,57%), mientras que en el grupo sin fracturas sólo se daba este hecho en 22 pacientes (52,38%), diferencia que no alcanzó significación estadística ($p=0,169$).

Según estos datos, los factores asociados a la presencia de fracturas fueron un IMC más bajo y una menarquia tardía, junto a la disminución de los niveles de vitamina D, de los valores densitométricos en cuello de fémur y cadera total y de los valores de TBS.

En la serie de Cohen et al (325) encuentran, al igual que en nuestro trabajo, una edad mayor de la menarquia en el grupo de pacientes con fracturas, no hallando otras diferencias significativas. En su estudio más reciente sobre 64 mujeres con osteoporosis

idiopática (331), detectan una mayor alteración de la microarquitectura ósea en las que habían presentado fracturas, hecho coincidente con nuestros resultados.

En el trabajo de Peris et al (324) no ofrecen datos comparativos entre pacientes con y sin fracturas.

6. ESTUDIO DE MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y DE IGF-1 EN LAS PACIENTES CON OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA

Con objeto de profundizar en los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de osteoporosis en mujeres premenopáusicas, estudiamos los marcadores de remodelado óseo P1NP (formación) y CTX (resorción), así como IGF-1 como principal agente determinante de la formación ósea, en las pacientes con osteoporosis idiopática.

A pesar de que la variabilidad metrológica de los marcadores de remodelado óseo se ha mitigado notablemente con la automatización de las técnicas empleadas en su determinación, sabemos que se observan pequeñas diferencias entre mujeres de diferentes zonas geográficas. Asimismo, es conocido el hecho de que los valores de normalidad de IGF-I varían con la edad: en el recién nacido y en los primeros años de vida las concentraciones son muy bajas y aumentan progresivamente durante la infancia, aunque el rango de normalidad es relativamente amplio. El aumento más importante se produce durante la pubertad, y se alcanzan concentraciones máximas al final del crecimiento (352,353). Por todo ello hemos considerado relevante para nuestro estudio poder disponer de los intervalos de normalidad de los marcadores de remodelado óseo y de IGF-1 en una población propia de mujeres premenopáusicas sanas, independientemente de los rangos de normalidad ofrecidos por el proveedor de estas técnicas. Para ello constituimos un grupo control integrado por 100 mujeres

premenopáusicas sanas de raza caucásica ya descrito en el capítulo Pacientes y Métodos.

Determinamos estas tres variables —PINP, CTX, IGF-1— en el grupo control, en el grupo total de osteoporosis idiopática y en los subgrupos de osteoporosis idiopática con y sin fracturas. Al comparar entre si los datos obtenidos encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- Disminución de PINP (ng/ml) en las pacientes respecto al grupo control: $38,34 \pm 5,41$ vs $45,06 \pm 4,29$; $p < 0,001$
- Incremento de CTX (ng/ml) en las pacientes respecto al grupo de mujeres sanas: $0,554 \pm 0,091$ vs $0,279 \pm 0,056$; $p < 0,001$
- Valores más bajos de IGF-1 (ng/ml) en las pacientes respecto al grupo control: $152,35 \pm 24,17$ vs $186,54 \pm 60,88$; $p < 0,001$

Nos interesaba también ver si existían diferencias entre los subgrupos con y sin fracturas. Al compararlos entre si encontramos que el subgrupo de pacientes con fracturas mostró una disminución significativa de los valores de PINP y de IGF-1 y un aumento significativo de los valores de CTX respecto al subgrupo sin fracturas.

La disminución de PINP y de IGF-1 nos indica la existencia de una formación ósea mermada en las pacientes con osteoporosis idiopática. Asimismo, el incremento de los valores de CTX en las pacientes es signo de un aumento de la resorción ósea. Por lo tanto, a la luz de estos resultados, podemos establecer que en nuestras pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática existe un doble mecanismo patogénico: incremento de la resorción ósea y disminución de la formación.

Nuestros datos son consistentes con los publicados por Reed et al (328) y Liu et al (329). En ambos estudios encuentran una disminución estadísticamente significativa

de los valores de IGF-1 en el grupo de pacientes respecto al grupo control de mujeres premenopáusicas sanas: 193 ± 59 ng/ml vs 232 ± 79 ng/ml ($p < 0,05$) en el de Reed y $215,1 \pm 22,4$ ng/ml vs $278,8 \pm 9,4$ ng/ml ($p = 0,02$) en el de Liu. En el trabajo de Reed (328) también encuentran una correlación positiva entre los valores disminuidos de IGF-1 en las pacientes y el déficit de función osteoblástica que mostraron sus estudios histomorfométricos, a los cuales ya hemos hecho referencia. En ninguno de estos dos trabajos determinaron los marcadores de remodelado óseo.

En el estudio de Rubin et al. (330) en el que incluyeron 13 pacientes, encontraron un aumento del marcador de resorción estudiado, NTX en orina (nmol/l): $41,6 \pm 5,9$ vs $28,3 \pm 2,4$; $p < 0,05$. Sin embargo, no hallaron diferencias en los marcadores de formación analizados —fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina— ni en los valores de IGF-1.

En los últimos datos publicados por Cohen et al. (332) acerca de su grupo de 64 mujeres premenopáusicas con osteoporosis idiopática, encuentran también un aumento significativo en las pacientes respecto al grupo control de uno de los marcadores de resorción analizados, TRAP 5b (U/L): $2,24 \pm 1,22$ vs $1,57 \pm 0,95$ ($p < 0,01$), junto a incrementos evidentes, aunque sin alcanzar significación estadística, de otros dos marcadores de resorción ósea, CTX sérico ($0,354 \pm 0,194$ ng/ml vs $0,287 \pm 0,186$ ng/ml) y NTX en orina ($43,7 \pm 22,5$ nmol/l vs $35,6 \pm 15,5$ nmol/l). Asimismo, los valores de IGF-1 (ng/ml) estaban disminuidos en el grupo de pacientes ($171,9 \pm 56,4$ vs $184,2 \pm 54,7$), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, no encontraron diferencias en los marcadores de formación estudiados (PINP, fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina). Las discrepancias existentes entre este trabajo y nuestro estudio quizás se puedan deber a la diferencia de edad tanto en el grupo control ($37,3 \pm 8,2$ en el grupo de Cohen y $40,53 \pm 9,1$ en el nuestro), como en el grupo de

pacientes ($37,0 \pm 7,7$ en el grupo de Cohen y $41,75 \pm 8,0$ en el nuestro), habida cuenta de que estos parámetros se hallan influidos por esta variable.

7. ESTUDIO DEL RIESGO DE FRACTURA MEDIANTE LA HERRAMIENTA FRAX[®]

Calculamos el riesgo de fractura a diez años mediante la herramienta FRAX[®] en todas aquellas pacientes con edad igual o superior a 40 años, tanto en el grupo total estudiado como en los grupos de osteoporosis idiopática y secundaria. Igualmente, comparamos el riesgo de fractura entre las pacientes con osteoporosis idiopática y secundaria, así como entre los subgrupos de osteoporosis idiopática con y sin fracturas.

Como ya hemos señalado en el capítulo Pacientes y Métodos, la herramienta FRAX[®] dispone de escalas para diferentes países. En nuestras pacientes hemos calculado el riesgo de fractura con la escala española y también con las escalas correspondientes a Francia y al Reino Unido, ya que, según los datos aportados por diversos artículos publicados al respecto (354-357), este modelo infraestima el auténtico riesgo de fractura de la población española, que en realidad se acercaría más al riesgo detectado en otros países con una incidencia de fracturas más alta.

En el grupo total de mujeres estudiadas encontramos a 78 que tenían una edad igual o superior a 40 años. Esta condición sólo la cumplían 18 pacientes de las 57 diagnosticadas de osteoporosis secundaria. Las 60 restantes pertenecían al grupo de osteoporosis idiopática. De ellas, 28 presentaban fracturas y las 32 restantes no habían sufrido ningún evento fracturario.

Los datos más relevantes obtenidos tras el estudio fueron los siguientes:

- El riesgo de fractura, tanto de cadera como de fractura mayor osteoporótica, se duplica en las escalas francesa e inglesa respecto a la española en todos los grupos estudiados.
- Las pacientes con osteoporosis secundaria presentaron un riesgo de fractura más elevado que las pacientes con osteoporosis idiopática, con diferencias estadísticamente significativas en las tres escalas (Tabla 30.5): España (Fractura mayor osteoporótica: $11,06 \pm 10,9\%$ vs $4,9 \pm 3,03\%$, $p=0,010$; Cadera: $5,6 \pm 9,5\%$ vs $1,6 \pm 1,7\%$, $p= 0,017$); Reino Unido (Fractura mayor osteoporótica: $21,02 \pm 17,2\%$ vs $10,26 \pm 6,01\%$, $p= 0,008$; Cadera: $10,3 \pm 15,9\%$ vs $3,3 \pm 3,4\%$, $p= 0,016$); Francia (Fractura mayor osteoporótica: $19,17 \pm 17,1\%$ vs $9,3 \pm 5,7\%$, $p= 0,011$; Cadera: $10,1 \pm 16,1\%$ vs $3,2 \pm 3,4\%$, $p= 0,019$).
- El subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas evidenció, lógicamente, un mayor riesgo de fractura respecto al subgrupo que no había sufrido eventos fracturarios, con una alta significación estadística en las tres escalas estudiadas (Tabla 30.6):
España (Fractura mayor osteoporótica: $7,41 \pm 2,79\%$ vs $3,03 \pm 1,23\%$, $p= 0,001$; Cadera: $2,73 \pm 1,78\%$ vs $0,68 \pm 0,74\%$, $p= 0,001$); Reino Unido (Fractura mayor osteoporótica: $15,71 \pm 4,95\%$ vs $6,08 \pm 1,9\%$, $p= 0,001$; Cadera: $5,52 \pm 3,61\%$ vs $1,37 \pm 1,47\%$, $p= 0,001$); Francia (Fractura mayor osteoporótica: $13,87 \pm 5,48\%$ vs $5,85 \pm 2,4\%$, $p= 0,001$; Cadera: $5,43 \pm 2,72\%$ vs $1,31 \pm 1,4\%$, $p= 0,001$).

Con objeto de soslayar el incremento del riesgo de fractura atribuible a la presencia de fracturas previas en el subgrupo que presentaba este rasgo clínico, aplicamos la herramienta FRAX[®] en las 28 pacientes con osteoporosis idiopática con

fracturas, pero sin introducir la variable “fracturas previas” en el cálculo. Los resultados así obtenidos (Tabla 30.7), aunque más bajos, seguían mostrando un riesgo elevado de fractura. Estos datos los volvimos a comparar con el subgrupo de osteoporosis idiopática que no había sufrido fracturas (Tabla 30.8), pudiendo constatar que el riesgo de fractura siguió siendo mayor en el grupo con fracturas y la diferencia estadísticamente significativa en las tres escalas estudiadas: España (Fractura mayor osteoporótica: $4,12 \pm 2,09\%$ vs $3,03 \pm 1,23\%$, $p= 0,016$; Cadera: $1,20 \pm 0,77\%$ vs $0,68 \pm 0,74\%$, $p=0,010$); Reino Unido (Fractura mayor osteoporótica: $8,48 \pm 2,91\%$ vs $6,08 \pm 1,9\%$, $p= 0,001$; Cadera: $2,47 \pm 1,6\%$ vs $1,37 \pm 1,47\%$, $p= 0,008$); Francia (Fractura mayor osteoporótica: $7,58 \pm 3,65\%$ vs $5,85 \pm 2,4\%$, $p= 0,033$; Cadera: $2,41 \pm 1,62\%$ vs $1,31 \pm 1,4\%$, $p= 0,007$). Este hecho nos indica que las pacientes con osteoporosis idiopática que habían sufrido fracturas presentaban otros factores de clínicos de riesgo recogidos en la herramienta FRAX[®], responsables de su mayor riesgo de fractura.

A partir de estos resultados nos parece relevante destacar que el riesgo de fractura de las pacientes incluidas en el estudio, a pesar de su edad, es elevado en todos los casos y en todas las escalas. Baste tener en cuenta para ello que las guías y documentos de consenso sobre osteoporosis recomiendan la realización de un estudio densitométrico en mujeres menores de 65 años ante la existencia de un valor de FRAX[®] para fractura mayor osteoporótica del 3,6%, como factor relevante de riesgo de fractura (205, 360, 361).

En nuestro grupo total de pacientes y en los subgrupos de osteoporosis secundaria e idiopática el riesgo de fractura obtenido mediante la herramienta FRAX[®] fue siempre superior al citado porcentaje del 3,6%, salvo en el subgrupo de osteoporosis idiopática sin fracturas en el que el riesgo en la escala española fue de $3,03 \pm 1,23\%$. No obstante, es preciso destacar que la escala española subestima el riesgo de fractura real,

y que este mismo subgrupo de pacientes presentó un mayor riesgo de fractura en las otras dos escalas estudiadas: Reino Unido ($6,08 \pm 1,9\%$); Francia ($5,85 \pm 2,4\%$).

No podemos comparar nuestros resultados con los de otros autores, ya que no hemos encontrado datos publicados previamente sobre estimación de riesgo de fractura, según FRAX, en mujeres con osteoporosis premenopáusia.

8. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES

Un elemento importante en el estudio de nuestras pacientes fue la determinación del estado de la microarquitectura ósea mediante TBS, técnica ya descrita en el capítulo Pacientes y Métodos. Nos pareció de gran relevancia e interés analizar las posibles correlaciones de los valores de TBS con las variables antropométricas, clínicas, analíticas y densitométricas, así como con el riesgo de fractura según FRAX en las tres escalas analizadas.

Los datos obtenidos aparecen recogidos en las tablas 31 a 31.3. De ellos creemos interesante destacar los siguientes resultados estadísticamente significativos:

- TBS mostró una correlación negativa con la edad de la menarquia, los valores séricos de CTX, la presencia de fracturas vertebrales y periféricas y el riesgo de fractura, tanto de fractura mayor osteoporótica como de cadera, según FRAX, en las tres escalas estudiadas.
- TBS evidenció una correlación positiva con los valores séricos de vitamina D, PINP y IGF-1, así como con los valores densitométricos de columna lumbar (T-score), cuello de fémur (T-score y Z-score) y cadera total (T-score y Z-score).

Según estos datos, el deterioro de la microarquitectura ósea en nuestras pacientes, es decir valores de TBS disminuidos, fue mayor en aquellas que presentaron una menarquia tardía, unos niveles más bajos de vitamina D, de PINP, de IGF-1, y de DMO en todas las localizaciones. Asimismo, la degradación de la microarquitectura ósea se asoció a unos valores elevados del marcador de resorción CTX, a la presencia de fracturas vertebrales y periféricas y a un mayor riesgo de fractura a diez años, según FRAX[®], en las tres escalas estudiadas.

IX. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Más de la mitad de nuestras pacientes (57,64%) padecía osteoporosis idiopática. El resto sufría osteoporosis secundaria a diversos trastornos osteopenizantes.
2. Tanto las pacientes con osteoporosis idiopática como secundaria, mostraron una escasa ingesta de calcio con la dieta y un importante déficit de vitamina D.
3. Las pacientes con osteoporosis idiopática tenían más edad, más hijos, mayor tiempo de lactancia, mayor ingesta de calcio en la dieta, un peso corporal más bajo y mayor frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis.
4. Las pacientes con osteoporosis secundaria mostraron unos niveles séricos de vitamina D más bajos, una mayor frecuencia de fracturas vertebrales y de cualquier fractura, un valor de DMO más bajo en columna lumbar y una microarquitectura ósea más deteriorada.
5. En 35 pacientes (45,45%) con osteoporosis idiopática se detectó la presencia de fracturas.
6. El subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas presentaba un IMC más bajo, una mayor edad de la menarquia, unos niveles séricos de vitamina D más bajos y unos valores de densidad mineral ósea más disminuidos en todas las localizaciones (columna lumbar, cuello de fémur y cadera total), que el subgrupo de osteoporosis idiopática sin fracturas.
7. La totalidad de las pacientes con osteoporosis idiopática con fracturas tenía una microarquitectura ósea degradada.
8. El grupo de osteoporosis idiopática, así como los subgrupos con y sin fracturas, mostraron una disminución muy significativa de IGF-1 y de PINP

- (marcador de formación ósea), y un aumento muy significativo de CTX (marcador de resorción) respecto al grupo control.
9. El subgrupo de pacientes de osteoporosis idiopática con fracturas presentó una disminución muy significativa de IGF-1 y de PINP (marcador de formación ósea), y un aumento muy significativo de CTX (marcador de resorción) respecto al subgrupo sin fracturas.
 10. Se detectó la presencia de hipercalciuria en 25 pacientes (32,46%) del grupo de osteoporosis idiopática. Las pacientes con hipercalciuria mostraron unos valores más disminuidos de vitamina D y DMO en todas sus localizaciones, que las pacientes con osteoporosis idiopática sin hipercalciuria.
 11. El riesgo de fractura a 10 años, según FRAX[®], fue más elevado en las pacientes con osteoporosis secundaria y en el subgrupo de osteoporosis idiopática con fracturas.
 12. El deterioro de la microarquitectura ósea en nuestras pacientes se asoció a menarquia tardía, presencia de fracturas vertebrales y periféricas, valores disminuidos de vitamina D, PINP, IGF-1 y DMO en todas las localizaciones, valores elevados de CTX y un mayor riesgo de fractura a diez años, según FRAX[®], en las tres escalas estudiadas.
 13. Los factores clínicos de riesgo asociados al desarrollo de fracturas por fragilidad fueron un IMC bajo, menarquia tardía y valores disminuidos de vitamina D, DMO en todas sus localizaciones y TBS.
 14. A la luz de estos hallazgos podemos afirmar que en las pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática existe un balance óseo negativo y un desequilibrio del remodelado óseo, con incremento de la resorción ósea y disminución de la formación.

X. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

	Abreviatura	Significado
A	ABONE:	Age, Body size, No Estrogen.
	AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
	AR:	Artritis Reumatoide
B	BMP:	Proteínas morfogenéticas óseas.
	BMU:	Unidad multicelular básica
	BWC:	Body Weight Criterion.
C	CF:	Cuello femoral.
	CL:	Columna lumbar
	CSF-1:	Factor estimulante de colonias 1
	CT:	Cadera total
	CTX:	Telopéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.
D	DE:	Desviación estándar.
	DMAPP:	Dimetilalyl pirofosfato
	DMO:	Densidad Mineral Ósea.
	Dpir:	Desoxipiridinolinas
	DXA:	Densitometría radiológica de doble haz
	DYD:	Puentes de deoxipiridolina
E	ESR 1 y 2:	Receptores estrogénicos tipo 1 y tipo 2.
	EULAR:	European League Against Rheumatism
	EVOS:	European Vertebral Osteoporosis Study
F	FA:	Fosfatasa alcalina
	FAO:	Fosfatasa alcalina ósea.
	FDA:	Food and Drug Administration
	FPP:	Farnesyl pirofosfato.
	FPPS:	Farnesyl pirofosfato sintetasa.
	FRAX:	Fracture Risk Assessment Tool.
	FREEDOM:	Fracture Reduction Evaluation of Denosumab.
G	GIUMO:	Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo.
	GM-CSF:	Factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos.
H	HT:	Hormonas tiroideas.

	Abreviatura	Significado
I	IC:	Intervalo de confianza.
	ICTP:	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I.
	IGF:	Factor de crecimiento similar a la insulina.
	IL-1:	Interleukina 1.
	IL-4:	Interleukina 4
	IL-6:	Interleukina 6.
	IL-7:	Interleukina 7.
	IL-11:	Interleukina 11
	IL-17:	Interleukina 17
	IL-21:	Interleukina 21
	IL-22:	Interleukina 22
	IMC:	Índice de masa corporal.
	INFγ:	Interferón gamma.
	IOF:	International Osteoporosis Foundation.
	IOM:	Instituto de Medicina de EEUU.
	IPP:	Isopentenyl pirofosfato.
ISCD:	Sociedad Internacional de Densitometría Clínica.	
L	LDL:	Lipoproteínas de baja densidad.
M	mSv:	micro-Sievert.
	M-CSF:	Factor estimulante de colonias de macrófagos.
	MORE:	Multiple outcomes of Raloxifene Evaluation.
N	NIH:	National Institute of Health.
	NNT:	Número necesario a tratar.
	NOF:	National Osteoporosis Foundation.
	NOS:	National Osteoporosis Society.
	NTX:	Telopéptido aminoterminal del procolágeno tipo I.
O	OC:	Osteocalcina
	OMS:	Organización mundial de la salud.
	OPG:	Osteoprotegerina.
	ORACLE:	Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate.
	ORAI:	Osteoporosis Risk Assessment Instrument.
	OSIRIS:	Osteoporosis Index of Risk.
	OST:	Osteoporosis Self-Assessment Tool.

	Abreviatura	Significado
P	P-C-P:	Uniones fósforo-carbono-fósforo.
	P-O-P:	Uniones fósforo-oxígeno-fósforo.
	PDGF:	Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
	PG:	Prostaglandinas
	PICP:	Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I.
	PINP:	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I.
	Pir:	Piridinolinas.
	PIXI:	Peripheral instantánea X-ray Imagen.
	PROOF:	The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures study
	PTH:	Hormona paratiroidea.
	PTHrP:	Péptido relacionado con la hormona paratifoidea.
Q	QUS:	Ultrasonografía cuantitativa.
R	RANK:	Receptor activador del factor nuclear kappa.
	RANKL:	Ligando del receptor activador de NF-κB.
	RR:	Riesgo relativo.
S	SCORE:	Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation.
	SEIOMM:	Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral.
	SERM:	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
	SOF:	Study of Osteoporosis Fractures.
T	TAC:	Tomografía Axial Computerizada.
	TBS:	Trabecular bone score.
	TGF-β:	Factor de crecimiento transformante β
	THS:	Terapia Hormonal Sustitutiva.
	TNF:	Factor de Necrosis Tumoral.
	TNFR:	Receptor de la familia TNF.
	TRAP:	Fosfatasa alcalina resistente a tartrato.
	TSEC:	Tratamiento combinado estrógenos-SERM.
	U	U.I:
V	Vit. D:	1,25 dihidroxi-Vitamina D.
	VSG:	Velocidad de sedimentación globular.

XI. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA**Nº. Referencia**

1. Who Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994
2. Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 1994; 4: 11-15
3. Johnston CC Jr, Melton LJ III. Bone densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ III, (eds.) *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*. 2ª ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1995: 275-97
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95
5. Johansson C, Black D, Johnell O, Odén A, Mellström D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 190-196
6. Kanis JA, Odén A, Johnell O, Jönsson B, De Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 417-427
7. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 105-112
8. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 625-632
9. Cumming SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-75
10. International Osteoporosis Foundation 2008. <http://www.osteofound.org>

Nº. Referencia

- 11.** Grupo de Trabajo en Osteoporosis. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. FHOEMO, SEIOMM, RPR. Edimsa. Madrid, 1996.
- 12.** Díaz Curiel M, García JL, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 86-88
- 13.** Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768
- 14.** Wright NC, Looker A, Saag K, Curtis JR, Dalzell ES, Randall S, Dawson-Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine in the United States. Forthcoming 2014. Guías NOF de osteoporosis. 2014. Accesible en <http://www.nof.org>.
- 15.** Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, Berger C, Hanley DA, Prior JC; CaMos Research Group. Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 897-904
- 16.** Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston C, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141
- 17.** National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health: The state of osteoporosis and low bone mass. <http://www.nof.org/advocacy/prevalence/>
- 18.** Harvey N, Earl S, Cooper C. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. En: Favus MJ (ed): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2007; 42: 293-299
- 19.** Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S3-S7

Nº. Referencia

20. Melton LJ III. Epidemiología de las fracturas. En: Riggs BL, Melton LJ III (eds): Osteoporosis: Etiología, Diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press (ed esp) 1988; 5: 147-170
21. Cooper C, Campion G, Melton III LJ. Hip fractures in the elderly: a world – wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2: 285-289
22. Sosa M. Fractura de cadera: la realidad española. En: Díaz Curiel M (ed). Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2001: 13-23
23. Resultados de AFOE. Acta de Fracturas Osteoporóticas en España. Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis SECOT. Medical & Marketing Communications. Madrid, 2003
24. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, Llorca J, González-Macías J. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006; 17: 464-470
25. Vega Rodríguez N, Lumiñana Cañal JM, Arbelo Rodríguez A, Medina Henríquez JA, Cabrera Domínguez D, Blázquez Gómez C, et al. Epidemiología de la fractura de cadera en Gran Canaria durante el quinquenio 2007-2011. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2013 (5); 1: 30-35
26. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int* 1993; 3: 148-153
27. Knobel H, Díez A, Arnau D, Alier A, Ibañez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la fractura osteoporótica de femur en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 441-444
28. Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Late C, Jönsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality alter hip fracture. *Bone* 2003; 32: 468-473
29. Melton LJ III, Gabriel SE, Crowson CS, Tosteson ANA, Johnell O, Kanis JA. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14: 383-388

Nº. Referencia

- 30.** Rapado A. Fractura vertebral. En: Díaz Curiel M (ed). Actualización de Osteoporosis. Madrid: Fondo Editorial de FHOEMO; 2001: 23-33
- 31.** O'Neill TW, Varlow J, Felsenberg D, Johnell O, Weber K, Marchant F, and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Variation in vertebral height ratios in population studies. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1895-1907
- 32.** Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. EPOS Study Group. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716-724
- 33.** Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. Health-related quality of life subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2611-2619
- 34.** Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998; 8: 291-297
- 35.** Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 61-68
- 36.** Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fracture: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739
- 37.** Owen RA, Melton LJ III, Jonhson KA, Ilstrup DM, Riggs BL. Incidence of Colles' fracture in a North American community. *Am J Public Health* 1982; 72:605-607
- 38.** O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM, Rowe R, Woolf AD, Wallace WA; UK Colles' Fracture Study Group. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 555-558
- 39.** International Osteoporosis Foundation. 2002. <http://www.osteofound.org>

Nº. Referencia

40. Riggs BL, Melton III LJ. Espectro clínico. En: Riggs BL, Melton III LJ (eds). Osteoporosis: etiología, diagnóstico y tratamiento. Raven Press Books Ltd (ed. esp), New York, 1988; 6: 171-197
41. Rauch F, Bishop N. Osteoporosis juvenil. En: Favus MJ (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2007; 54: 357-360
42. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22(5):671-85.
43. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex esterooids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocrine Reviews 2002; 23: 279-302
44. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Remodelado óseo. En: Favus MJ (ed): Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2005; 7: 51-63
45. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature 2003; 423: 340-355
46. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 15-24
47. Riancho JA, Delgado-Calle J. Mecanismos de interacción osteoblasto-osteoclasto. Reumatol Clin 2011; 7 (S2): S1-S4
48. Pavalko FM, Norvell SM, Burr DB, Turner CH, Duncan RL, Bidwell JP. A model for mechanotransduction in bone cells: the load-bearing mechanosomes. J Cell Biochem 2003; 88: 104-112
49. Khosla S. Leptin central or peripheral to the regulation of bone metabolism? Endocrinology 2002; 143: 4161-4
50. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. Recent Prog Horm Res 2002; 57: 385-409

Nº. Referencia

- 51.** Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114 hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2355-63
- 52.** Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 200; 11: 905-913
- 53.** Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342
- 54.** Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329-1333
- 55.** Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 245-253
- 56.** Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor-kB ligand: Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323-31
- 57.** Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000; 408:535–6.
- 58.** Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*. 2007; 40:251–64.
- 59.** Barrow AD, Raynal N, Andersen TL, Slatter DA, Bihan D, Pugh N, et al. OSCAR is a collagen receptor that costimulates osteoclastogenesis in DAP12-deficient humans and mice. *J Clin Invest*. 2011;121: 3505–16.
- 60.** Otero K, Shinohara M, Zhao H, Cella M, Gilfillan S, Colucci A, et al. TREM-2 and β -catenin regulate bone homeostasis by controlling the rate of osteoclastogenesis. *J Immunol*. 2012;188: 2612–21.

Nº. Referencia

61. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361(8):756-65.
62. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela T LJ, Saad F, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 745-755
63. Lorenzo J, Choi Y, Horowitz M, Takayanagi H (Eds): *Osteoimmunology.* Academic Press, Elsevier Inc, London, UK. 2011
64. Goldring S, Schett G. The role of the immune system in the bone loss of inflammatory arthritis. En: Lorenzo J, Choi Y, Horowitz M, Takayanagi H, (Eds): *Osteoimmunology.* Academic Press, Elsevier Inc, London, UK 2011; 10: 301–24
65. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888–98.
66. Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 684–9.
67. Genovese MC, van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, doubleblind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 2010;62: 929–39.
68. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 Suppl. 5: 3–11.
69. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in RA: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 656–64. 67.
70. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, et al. Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1587–93.

Nº. Referencia

71. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Interleukin 6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 396–400.
72. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, Condon KW, Iwata K, Burr DB, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1572–85.
73. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:170–7.
74. Zhang W, Drake WT. Potential role for therapies targeting DKK1, LRP5, and Serotonin in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 93–100.
75. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain J, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12: 811-22
76. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36
77. González–Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 85-89
78. Lang TF, Sigurdsson S, Karlsdottir G, Oskarsdottir D, Sigmarsdottir A, Chengshi J, et al. Age-related loss of proximal femoral strength in elderly men and women: the Age Gene/Environment Susceptibility Study--Reykjavik. *Bone.* 2012;50(3):743-8.
79. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002; 359:1841-50.
80. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(2):120-6.

Nº. Referencia

81. Vandevyver V, Wylin T, Cassiman JJ, Raus J, Geusens P. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 241-7
82. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet* 2005; 42: 228-234
83. Thakkinstian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 419-28
84. Secreto Frank J, Monroe David G y Spelsberg Thomas C. Esteroides y receptores gonadales. En: Murray J. Favus, MD, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6ª Edición. Spanish Edition. Medical Trends, SL, Barcelona, España 2007; 102-9
85. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB, et al. GENOMOS Study. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292: 2105-14
86. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sañudo C, Mijares V, González-Macías J. A gene-to-gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 53-9
87. Mendoza N, Morón FJ, Vázquez F, Quereda F, Sáez ME, Martínez-Astorquiza T, et al. Weighting the effect of CYP19A gene in bone mineral density of postmenopausal women. *Bone* 2006; 38: 951-3
88. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP. Association of collagen alpha 1 Sp1 polymorfism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1586-92
89. García-Giralt N, Nogués X, Enjuanes A, Puig J, Melibovsky L, Bay-Jensen A, et al. Two new single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 384-93

Nº. Referencia

- 90.** Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet* 2002; 70(1): 11-19
- 91.** Duncan EL, Brown MA. Genetic studies in osteoporosis--the end of the beginning. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):214.
- 92.** Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, et al. Bone mineral density and the risk of incident non-spinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293: 2102-8
- 93.** Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121 :75–8
- 94.** Gómez de Tejada Romero MJ, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M. Osteoporosis por inmovilización voluntaria. *REEMO* 2002; 11: 144-5
- 95.** Bikle DD, Halloran BP, Morey-Holton E. Space flight and the skeleton: lessons for the earth-bound. *Endocrinologist* 1997; 7: 10-22
- 96.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62
- 97.** Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab* 2003; 21:86–90
- 98.** Heaney RP. Nutrición y osteoporosis. En: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2007; 44: 307-309
- 99.** Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415-23

Nº. Referencia

- 100.** Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 657-66
- 101.** Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > 65 years of age: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:131-40
- 102.** Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of Oral Corticosteroids and Risk of Fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000
- 103.** Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802
- 104.** Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64
- 105.** Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9
- 106.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-95
- 107.** Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF). Abril 2014.
- 108.** 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

Nº. Referencia

- 109.** Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8
- 110.** Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1353-57
- 111.** Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fracture: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-739
- 112.** Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162: 1289-94
- 113.** Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4(1):37-8
- 114.** Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP, for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual X-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57-63
- 115.** Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. *Mayo Clin Proc* 2003;78:723-7
- 116.** Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, Micheletti MC, Chevallier T, Audran M. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:3-8
- 117.** Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1402-8

Nº. Referencia

- 118.** Díez A, Puig J, Nogués X, Knobel H, Minguez S, Supervia A, et al. Cribado de riesgo óseo mediante factores clínicos en mujeres tras menopausia fisiológica. *Med Clin (Barc)* 1998;110:121-4
- 119.** Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An Assessment Tool for Predicting Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-28
- 120.** Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97
- 121.** Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):35-43.
- 122.** Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4431-7.
- 123.** Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008;19(12):1683-704.
- 124.** Camacho P, Kleerekoper M. Marcadores bioquímicos de recambio óseo. En: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 6ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2007; 21: 155-161
- 125.** Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. Committee of Scientific Advisors of the International. Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(Suppl 6):2-17.
- 126.** Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone.* 2002;30:886-90.

Nº. Referencia

- 127.** Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(10-11):929-42.
- 128.** Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4904-09.
- 129.** Calvo MS, Eyre D, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*. 1996;17:333-68.
- 130.** Torres E, Mezquita P, De la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(6):237-43.
- 131.** Robins SP, Duncan A. Direct measurement of free hydroxypyridinium crosslinks of collagen in urine as new markers of bone resorption in osteoporosis. *Osteoporosis*. 1990:465-8.
- 132.** Miller P, Hochberg M, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(4):545-54.
- 133.** De la Piedra C, Díaz MA. Correlación entre el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I y la densidad mineral ósea medida por DEXA en la osteoporosis postmenopáusica. *REEMO*. 1992;1(Suppl B):30.
- 134.** Garnero, P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey*. 2008;5:84-102
- 135.** Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase 5b: A Novel Serum Marker of Bone Resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1337-45.
- 136.** Srivastava AK, Mohan S, Singer FR, Baylink DJ. A urine midmolecule osteocalcin assay shows higher discriminatory power than a serum midmolecule osteocalcin assay during short-term alendronate treatment of osteoporotic patients. *Bone* 2002;31(1):62-9.

Nº. Referencia

- 137.** Navarro L, Blázquez JA, Del Pino J, Almar R, Cháfer M, Mateos F. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la mujer postmenopáusica reciente: estudio longitudinal a 2 años. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(9):333-8.
- 138.** Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of Bone Turnover to Bone Density and Fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7):1083-91.
- 139.** Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1693-700.
- 140.** Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7
- 141.** Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(10):739-50.
- 142.** Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early Changes in Biochemical Markers of Bone Formation Predict BMD Response to Teriparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):962-70.
- 143.** Eastell R, Krege JH, Chen P, Glass EV, Reginster J-Y. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):61-6.
- 144.** Riggs BL, Melton LJ, O'fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone*. 1996;18:197-201.

Nº. Referencia

- 145.** Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in Bone Density and Turnover Explain the Reductions in Incidence of Nonvertebral Fractures that Occur during Treatment with Antiresorptive Agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1587-9.
- 146.** Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et al. Early Changes in Biochemical Markers of Bone Formation Correlate with Improvements in Bone Structure during Teriparatide Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3970-7.
- 147.** Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):613-620.
- 148.** Chesnut CH, Bell MD, Clark MD, Drinkwater PB, English MDSC, Johnston CC, et al. Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: Urinary N-Telopeptide of Type I Collagen Monitors Therapeutic Effect and Predicts Response of Bone Mineral Density. *The American journal of medicine.* 1997;102(1):29-37.
- 149.** Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship Between Pretreatment Bone Resorption and Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Risedronate. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):323-9.
- 150.** Garnero P. Biomarkers for Osteoporosis Management: Utility in Diagnosis, Fracture Risk Prediction and Therapy Monitoring. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2008;12(3):157-70.
- 151.** Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2005;16(2):149-54.
- 152.** Ross PD, Knowlton W. Rapid Bone Loss Is Associated with Increased Levels of Biochemical Markers. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1998;13(2):297-302.

Nº. Referencia

- 153.** Vasikaran SD. Utility of Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Management of Osteoporosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2008;45(2):221-58.
- 154.** Vesper HW, Demers LM, Eastell R, Garnero P, Kleerokoper M, Robins SP, et al. Assessment and recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinolina and deoxypyridinolina. *Clin Chem*. 2002;48:220-35.
- 155.** Miller PD, Baran DT. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitometry*. 1999;2:323-42
- 156.** Engelke K, Gluer CC, Genant HK. Factors influencing short-term precision of dual X-ray bone absorptiometry (DXA) of spine and femur. *Calcif Tissue Int*. 1995;56(1):19-25.
- 157.** International Society for Clinical Densitometry. 2013 Official Positions - Adult. <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>. Consultado en Junio de 2014.
- 158.** Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002; (Suppl 5): S29-S38.
- 159.** Bell KJ, Hayen A, Macaskill P, Irwig L, Craig JC, Ensrud K, et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ*. 2009; 338:b2266. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2266>
- 160.** Sajjan SG, Barrett-Connor E, McHorney CA, Miller PD, Sen SS, Siris E. Rib fracture as a predictor of future fractures in young and older postmenopausal women: National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2012;23(3):821-8.
- 161.** Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, Hangartner TN, et al. Tracking of bone mass and density during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1690-8.

Nº. Referencia

- 162.** Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(2):164-71.
- 163.** Izquierdo JQ, Alfonso FJN, Castelló J, Moral JVC, Ribas JM, Montoro AMF. Capacidad predictiva de la densitometría de calcáneo en mujeres climatéricas. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2007;16:119-23.
- 164.** He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-Ray Absorptiometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 354-69
- 165.** Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría, el T-score y los criterios de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Óseas.* 2002; 11: 165-6
- 166.** Sosa M, Saavedra P, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N, et al. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 329-33
- 167.** Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 237-44
- 168.** Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 357-65
- 169.** Sosa M, Saavedra P, del Pino Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Martínez Díaz Guerra G, et al. Postmenopausal women with Colles` fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured with Quantitative Ultrasound and Densitometry. *J Clin Densitom* 2005; 8: 430-5
- 170.** Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 413-8

Nº. Referencia

171. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-92
172. Jergas M, Uffmann M, Escher H, Gluer CC, Young KC, Grampp S, et al. Interobserver variation in the detection of osteopenia by radiography and comparison with dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Skeletal Radiol.* 1994;23(3):195-9.
173. Weiss C. Normal roentgen variant: cortical tunneling of the distal ulna. *Radiology.* 1980;136(2):294.
174. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San Valentin R, et al for The Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 890-902
175. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
176. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):123-62.
177. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 4:iv9-16.
178. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics.* 2003;23(2):341-58.
179. Ito A, Yajima A. [Is bone biopsy necessary for the diagnosis of metabolic bone diseases? Necessity of bone biopsy]. *Clin Calcium.* 2011;21(9):1388-92.
180. Recker RR, Kimmel DB, Dempster D, Weinstein RS, Wronski TJ, Burr DB. Issues in modern bone histomorphometry. *Bone.* 2011;49(5):955-64

Nº. Referencia

- 181.** Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42: 775-87
- 182.** Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (3): 518-530 DOI: 10.1002/jbmr.2176
- 183.** Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos Int* 1992; 2: 82-87
- 184.** Piveteau T, Winzenrieth R, Hans D. Assessment of correlations between 3D μ CT microarchitecture parameters and TBS: effects of resolution and correlation with TBS DXA measurements. *J Clin Densitom* 2011; 14; 169
- 185.** Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J Clin Densitom* 2011;14:302-312
- 186.** Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B. The Scientific Committee of the GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1489-1501
- 187.** Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehsen N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 2009; 12: 170-176
- 188.** Rabier R, Heraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone* 2010; 46: 176-81

Nº. Referencia

- 189.** Winzenrieth R, Dufour R, Pothuaud L, Hans D. A Retrospective Case–Control Study Assessing the Role of Trabecular Bone Score in Postmenopausal Caucasian Women with Osteopenia: Analyzing the Odds of Vertebral Fracture. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 104-109
- 190.** Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case–control study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 991-998
- 191.** Leib E, Winzenrieth R, Aubry-Rozier B, Hans D. Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: A TBS study. *Bone* 2014; 62: 51-55
- 192.** Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone Microarchitecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2762-69 DOI: 10.1002/jbmr.499
- 193.** Boutroy S, Hans DB, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Muñoz F, Chapurlat R. Trabecular bone score helps classifying women at risk of fracture: a retrospective analysis of the OFELY study. ASBMR, Toronto. 2010
- 194.** Krieg MA, Goertzen AL, Leslie WD, Hans DB. Effects of antiresorptive agents on bone micro-architecture assessed by trabecular bone score in women aged 50 and older: The Manitoba prospective study. ASBMR, Toronto 2010
- 195.** Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. Effects of Zoledronate Versus Placebo on Spine Bone Mineral Density and Microarchitecture Assessed by the Trabecular Bone Score in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Three-Year Study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 449-454 DOI: 10.1002/jbmr.1775
- 196.** McClung M, Lippuner K, Brandi M, et al. Denosumab significantly improved trabecular bone score (TBS), an index of trabecular microarchitecture, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (Suppl 1): 558-9 (abstract)

Nº. Referencia

- 197.** Günther B, Popp AW, Stoll D, Rosier BA, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Beneficial effects of PTH on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis: A 2-year study. *Osteoporos Int.* 2012; 23 (Suppl 2): S332-S3 (abstract)
- 198.** Senn C, Günther B, Popp AW, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: a 2-year open-label study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1945-51 DOI 10.1007/s00198-014-2703-8
- 199.** Hans D, Krieg MA, Lamy O, Felsenberg D. Beneficial effects of Strontium Ranelate compared to Alendronate on trabecular bone score in postmenopausal osteoporotic women: A 2-year study. *Osteopors Int* 2012; 23 (Suppl 2): S266-S7 (abstract)
- 200.** Colson F, Picard A, Rabier B, Piperno M, Vignon E. Trabecular bone microarchitecture alteration in glucocorticoids treated women in clinical routine. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (Suppl 1): Abstract.
- 201.** Breban S, Briot K, Kolta S, Paternotte S, Ghazi M, Fechtenbaum J, Roux C. Identification of Rheumatoid Arthritis Patients With Vertebral Fractures Using Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* 2012; 15 (3): 260-6
- 202.** Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D, for the Manitoba Bone Density Program. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 602-9
- 203.** Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): An indirect measure of bone microarchitecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013; 53 (1): 154-159 DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.041

Nº. Referencia

- 204.** Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM, Palmieri S, Zhukouskaya VV, Cairoli E, et al. Bone Quality, as Measured by Trabecular Bone Score in patients with Adrenal Incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (10): 2223-30 DOI: 10.1002/jbmr.1648
- 205.** Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, Garcia Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin* 2011; 7 (6): 357-79.
- 206.** Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Calcium. En: *Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington DC. Academy Press 1997; 71-145
- 207.** Reginster JY. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet* 2007; 370: 632-4
- 208.** Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. En: *UpToDate 16.2*, Rosen CJ, Schmader KE (Eds), UpToDate, Waltham MA, 2008
- 209.** Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1119-23.
- 210.** Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7638):262-6.
- 211.** Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003,88:296-307.
- 212.** Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endoc Rev* 2013;34:33-83.
- 213.** Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.

Nº. Referencia

- 214.** Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013;5: 3605-36.
- 215.** Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30 ng/mL. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:224-8.
- 216.** Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-12.
- 217.** Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
- 218.** Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.
- 219.** Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;11(9):739-44.
- 220.** Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(4):164-9.
- 221.** Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2130-5.
- 222.** Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.

Nº. Referencia

- 223.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
- 224.** Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan EH, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 Jul; 21:1151-4.
- 225.** Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
- 226.** Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jodar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades afines. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:53-64.
- 227.** Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- 228.** Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:981-8.
- 229.** Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1350-6
- 230.** Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM* 2005; 98: 403-13
- 231.** 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

Nº. Referencia

- 232.** Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92
- 233.** Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP et al. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 6-15
- 234.** Boiving G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by Computerized Quantitative Contact Microradiography. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 503-11
- 235.** Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone Quality. *Osteoporos Int* 2002; 13: 97-104
- 236.** Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524-31
- 237.** Riggs BL, Hodgson SF, O' Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9
- 238.** Hagenauer D, Welch V, Shea B et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 727-38
- 239.** Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:281-3
- 240.** Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Tim D 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
- 241.** Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33

Nº. Referencia

- 242.** Chesnut 3rd CH, 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 (4):267-76.
- 243.** Lyritis GP, Paspali I, Karachailos T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 275: 112-114
- 244.** Osborne CK, Zhao H, Fuqua SAW. Selective Estrogen Receptor Modulators: Structure, Function, and Clinical Use. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3172-86
- 245.** Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-629
- 246.** Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6.
- 247.** Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2002;82:334-40.
- 248.** Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.*1999; 282: 637-45.
- 249.** Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- 250.** Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 338-42.

Nº. Referencia

- 251.** Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009; 122: 754-61.
- 252.** Silverman SL, Christiansen S, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3- year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.
- 253.** De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011; 22(2): 567-76.
- 254.** Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AWC, Teglbaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 351-363
- 255.** Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
- 256.** Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-38.
- 257.** Arboleya Rodríguez L. Bisfosfonatos. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L, (dirs): *Manual de Enfermedades Óseas*. 2ª edición, Editorial Médica Panamericana, Madrid, España, 2010; 46: 319-29
- 258.** Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 2-8

Nº. Referencia

- 259.** Fleisch H, Neuman WF. Mechanism of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Am J Physiol* 1961; 200: 1296-1300
- 260.** Fleisch H, Russel G, Francis D. Disphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165: 1262-64
- 261.** Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006; 103: 7829-34
- 262.** Ottis IR, Key ML, Colston KW, Arnett TR. Inhibition of osteoblasts function by bisphosphonates. *Bone* 2008; 42 (suppl 1): S 143
- 263.** Frith JC, Mönkonen J, Auriola S, Mönkonen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2201-10
- 264.** Clark S. Protein isoprenylation and methylation at carboxyl-terminal cysteine residues. *Ann Rev Biochem* 1992; 61: 355-86
- 265.** Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 6: 733-59
- 266.** Weinstein R, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009; 360: 53-62
- 267.** Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Sist Rev.* 2008: CD003376
- 268.** Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Sist Rev.* 2008: CD001155

Nº. Referencia

- 269.** Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20: 291-7
- 270.** Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1861-8
- 271.** Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):145-55.
- 272.** Schenk R, Eggli P, Fleisch H, Rosini S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 342-49
- 273.** Fuchs RK, Phipps R, Beurr D. Trabecular bone turnover is reestablished in ovariectomized rats after withdrawal of treatment with risedronate vs alendronate. *Bone* 2003; 33: 301-7
- 274.** Dunford JE, Kwaasi AA, Rogers MJ, Barnett BL, Ebetino FH, Russell RG et al. Structure-activity relationships among the nitrogen containing bisphosphonates in clinical use and other analogues: time-dependent inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase. *J Med Cem* 2008; 51: 1187-95
- 275.** Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 10: 1479-91
- 276.** Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94
- 277.** Whyte MP. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 860-1

Nº. Referencia

- 278.** Schwartzman J, Yazici Y. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 2390-1
- 279.** Ackerman KE. Is denosumab a safe and effective treatment for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 376-7
- 280.** Schett G, David JP. Denosumab. A novel strategy to prevent structural joint damage in patients with RA?. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 634-5
- 281.** Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-309
- 282.** Brown EM, Jüppner H. Hormona paratiroidea: síntesis, secreción y acción. En: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6ª Edición. Spanish Edition, Medical Trends SL, Barcelona, España, 2007; 15: 110-121
- 283.** Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:723-28
- 284.** Morley P, Whitfield JF and Willick GE. Parathyroid Hormone: An anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharma Des* 2001; 7: 671-87
- 285.** Goltzman DN. Interactions of PTH and PTHrp with the PTH/PTHrp receptor and downstream signaling pathways: Exceptions that provide the rules. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 173-77
- 286.** Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 415-32
- 287.** Whitfield J, Morley P, Willick G. The parathyroid hormone, its fragments and analogues-potent bone-builders for treating osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1293-1315

Nº. Referencia

- 288.** European Medicines Agency. Forsteo. 2010. Disponible en www.emea.eu.int/humandocs/humans/EPAR/forsteo.
- 289.** Schwiertert HR, Groen EW, Sollie FA, Jonkman JH. Single-dose subcutaneous administration of recombinant human parathyroid hormone [rhPTH (1-84)] in healthy postmenopausal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 360-76
- 290.** Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
- 291.** Genant HK, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone* 2005; 37: 170-4
- 292.** Orwoll ES, Scheele WH, Clancy AD et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces moderate/severe vertebral fracture incidence in men with low bone density. *J Bone Miner Res* 2001; 16(suppl): S 162
- 293.** Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martín J, Hossain A, Dalsky GP et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510-16
- 294.** 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
- 295.** Kneissel M, Boyde A, Gasser JA. Bone tissue and its mineralization in aged estrogen-depleted rats after long-term intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) analog SDZ PTS 893 or human PTH (1-34). *Bone* 2001; 28: 237-50
- 296.** Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846-53

Nº. Referencia

- 297.** Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539-43
- 298.** Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41
- 299.** Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, 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(5):326-39.
- 300.** Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65
- 301.** Anastasilakis AD, Polyzos SA, Avramidis A, Papatheodorou A, Terpos E. Effect of strontium ranelate on lumbar spine bone mineral density in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide. *Horm Metab Res* 2009; 41: 559-62
- 302.** Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 607-15
- 303.** Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008; 42: 1131-6
- 304.** 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(5):459-68.

Nº. Referencia

- 305.** Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
- 306.** Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, 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; 58(6):1687-95.
- 307.** Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009;45(6):1059-64.
- 308.** Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23(3):1115-22.
- 309.** Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1181-7.
- 310.** Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 937-47
- 311.** Mc Clung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Díez-Pérez A, et al. Romozosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412-420 DOI: 10.1056/NEJMoa1305224
- 312.** Palacios S. Eficacia del bazedoxifeno, terapia secuencial prebisfosfonato y perfil del paciente de bazedoxifeno. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (Supl 5): S23-30.

Nº. Referencia

- 313.** Sosa Henríquez M, Cancelo Hidalgo MJ. Papel del bazedoxifeno en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2012; 4 (Supl 1): S23-27
- 314.** Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202
- 315.** Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Incidence of clinical diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 221-7
- 316.** Goulding A, Cannan r, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 143-8
- 317.** Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Paterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 423-5
- 318.** Fiorano-Charlier C, Osterrag A, Aquino JP, De Vernejoul MC, Baudoin C. Reduced bone mineral density in posmenopausal women self-reporting premenopausal wrist fractures. *Bone* 2002; 31: 102-6
- 319.** Hosmer WD, Genant HK, Browner WS. Fractures Before Menopause: a Red Flag for Physicians. *Osteoporos Int* 2002; 13: 337-41
- 320.** Danielson ME, Caulay JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD et al. Familiar resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res* 1999;14:102-10
- 321.** Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, Kiewiet RM, Klaver CCW, Simon MEH, Zillikens MC. Osteoporotic Vertebral Fractures During Pregnancy: Be Aware of a Potential Underlying Genetic Cause. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (4): 1107-1111 doi.org/10.1210/jc.2013-3238

Nº. Referencia

- 322.** Blum M, Harris SS, Must A, Philips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int* 2001; 12: 58-94
- 323.** 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
- 324.** Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Álvarez L, Pons F et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 285: 32: 64-70
- 325.** Cohen A, Fleischer J, Freeby MJ, McMahon DJ, Irani D, Shane E. Clinical Characteristics and Medication Use among Premenopausal Women with Osteoporosis and Low BMD: The Experience of an Osteoporosis Referral Center. *J Women's Health* 2009; 18: 79-84
- 326.** Coe FL, Favus MJ, Crockett T. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 OH₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25-32
- 327.** Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15: 551-55
- 328.** Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. Serum IGF1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1218-24
- 329.** Liu J, Zhao H, Ning G, Chen Y, Zhang L, Sun L, et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 159-164
- 330.** Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CAM, Kurland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, Shane E. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 526-33 DOI 10.1007/s00198-004-1716-0

Nº. Referencia

- 331.** Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Stein EM, Lappe JM, Zhou H et al. Abnormal Bone Microarchitecture and Evidence of Osteoblast Dysfunction in premenopausal women with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3095-3105
- 332.** Cohen A, Recker RR, Lappe J, Dempster DW, Cremers S, McMahon DJ et al. Premenopausal women with idiopathic low-trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23: 171-82 DOI 10.1007/s00198-011-1560-y
- 333.** Khan A. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Physician* 2006; 52: 743-47
- 334.** Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999; 26:1280-4
- 335.** Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9:1–12.
- 336.** Lewiecki ME. Low Bone Mineral Density in Premenopausal Women. *Southern Medical Association* 2004; 97: 544-50
- 337.** Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. Low bone mineral density is two to three times more prevalent in non-athletic premenopausal women than in elite athletes: a comprehensive controlled study. *Br J Sports Med* 2005; 39: 282–287. DOI: 10.1136/bjism.2004.012781
- 338.** Jordan S, Lim L, Berecki-Gisolf J, Bain C, Seubsman S, Sleigh A, Banks E, and The Cohort Team. Body Mass Index, Physical Activity, and Fracture Among Young Adults: Longitudinal Results from The Thai Cohort Study. *J Epidemiol* 2013; 23:436-42 DOI: 10.2188/jea.JE20120215
- 339.** Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002; 346: 77-84

Nº. Referencia

- 340.** Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130: 658-60
- 341.** Philips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-Associated Osteoporosis: Does the Skeleton Recover? *Osteoporos Int* 2000; 11. 449-54
- 342.** Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4935-41
- 343.** Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2931-7
- 344.** Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* 2010; 62: 1515-26 DOI 10.1002/acr.20295
- 345.** Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52
- 346.** Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126-30
- 347.** Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19. 1779-86
- 348.** Papapoulos SE, Cremers SCLM. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356: 1075-6
- 349.** Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 1996; 14: 158-70

Nº. Referencia

- 350.** Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010; 182 (17): 1864-73
- 351.** Cohen A, Stein EM, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H et al. Teriparatide for Idiopathic Osteoporosis in Premenopausal Women: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1971-81 DOI: 10.1210/jc.2013-1172
- 352.** Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervas F, Stene M, et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1522-8.
- 353.** Andrade Olivié MA, García-Mayor RV, González Lestón D, Rodríguez Sousa T, Segura Domínguez A, Álvarez-Novoa R, et al. Serum insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 and IGF-I levels during childhood and adolescence. A crosssectional study. *Pediatr Res.* 1995;38:149-155.
- 354.** González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012;50:373-377.
- 355.** Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, et al. FRAX[®] tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204. doi 10.1186/1471-2474-13-204
- 356.** Tebe C, Del Rio L, Di Gregorio S, Casas L, Estrada MD, Kotzeva A, et al. Validation of the FRAX Predictive Model for Major Osteoporotic Fracture in a Historical Cohort of Spanish Women. *J Clin Densitom* 2013;16:231-237.
- 357.** Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A. Do we need to finetune the Spanish versión of the FRAX predictive tool? *J Clin Densitom* 2013;16:133-134.

Nº. Referencia

- 358.** Orozco López P, Zwart Salmeron M, Vilert Garrofa E, Olmos Domínguez C. Predicción de la ingesta de calcio a través del consumo de lácteos en la población adulta de España. Estudio INDICAD 2001. *Aten Primaria* 2004; 33:237-43.
- 359** Maury E, Guignat L, Winzenrieth R, Cormier C. BMD and TBS microarchitecture parameter assessment at spine in patients with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (Suppl 1): Abstract.
- 360** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1395–1408.
- 361** Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21 Suppl 2: S407–13.

XII. ANEXOS

ANEXO 1. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Término	Definición
Apc (adenomatous polyposis coli):	Proteína intracelular que, junto a axina y GSK3 β , forma parte del complejo que retiene a la β -catenina y promueve su degradación. Cuando se activa la vía Wnt canónica, es atraída a la membrana celular con el resto de la estructura de retención, quedando libre la β -catenina.
Atp6v0d2 y Atp6i:	Isoformas de la ATPasa vacuolar que desempeñan papeles destacados en el funcionamiento de la bomba de protones que permite la acidificación de la laguna osteoclástica. Su disfunción puede provocar formas graves de osteopetrosis.
ATF4 (activating transcription factor 4):	Factor de transcripción que desempeña un papel relevante en las células del linaje osteoblástico más maduras.
BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family):	Citocina implicada en la maduración y supervivencia de los linfocitos B periféricos y en la activación de los linfocitos B y T.
BAPX1 (bagpipe homeobox protein homologue 1):	Factor de transcripción que estimula la osteoblastogénesis en esqueleto axial.
Bcl-2 (B-cell CLL/lymphoma 2):	Molécula antiapoptótica por su acción inhibitoria de la liberación de citocromo C mitocondrial, que promueve la diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos y osteoblastos.
β-Catenina:	Proteína citoplasmática multifuncional que media en la señal Wnt.
BMP (bone morphogenic protein):	Son un grupo de citocinas, originalmente descubiertas por su papel como potentes inductoras de la formación ósea. Actualmente su papel es muy amplio, estando relacionadas con señales morfogenéticas fundamentales en muchos tejidos.

Término	Definición
c-Fos:	Factor de transcripción implicado en la diferenciación osteoblástica. Dimeriza con la proteína c-Jun para formar el factor de transcripción AP-1, el cual activa la transcripción de numerosos y diversos genes implicados en procesos relacionados con la proliferación y diferenciación celular.
Caderinas:	Familia de glucoproteínas transmembrana que median en la adhesión intercelular y también actúan como receptores de señal que afectan a la diferenciación y proliferación celular.
Catepsina K:	Cisteína-proteasa que segrega el osteoclasto al ribete en cepillo y provoca la primera fase de la disolución del colágeno de la matriz ósea.
CK1 (casein kinase 1):	Familia de cinasas que funcionan como reguladores de la transducción de la señal en múltiples vías, entre ellas la Wnt- β -catenina.
CIC7 (canal de cloro 7):	Uno de los miembros más relevantes de la superfamilia de los canales de cloro, que participa en el intercambio de cloro por protones, un proceso fundamental para la resorción osteoclástica.
CREB (cAMP response element-binding):	Factor de transcripción implicado en la activación osteoclástica.
DAP12 (DNAX-activating protein de 12 kDa):	Proteína adaptadora que contiene ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) y que desempeña un papel esencial en la transducción de la señal RANK.
DC-STAMP (dendritic cell specific transmembrane protein):	Proteína transmembrana fundamental para la fusión osteoclástica.
Dmp1 (Dentin matrix acidic phosphoprotein 1):	Proteína de la matriz extracelular que desempeña un papel muy relevante en la mineralización del hueso y de la dentina.
Dsh (disheveled):	Es una fosfoproteína citoplasmática que desempeña un papel relevante en la señal intracelular de los receptores frizzled.

Término	Definición
Dkk (Dickkopf):	Familia de proteínas compuesta por 4 miembros, que contienen entre 206 y 366 aa. Los denominados Dkk-1 y 4 inhiben las vías de señal Wnt, uniéndose al LRP 6 a través de su dominio CRD1, con lo que son antagonistas naturales de la vía Wnt canónica.
FcR-γ (receptores gamma para el Fc):	Receptores que reconocen la porción Fc de la IgG y son importantes en la respuesta de los leucocitos a los inmunocomplejos, participando además en el desarrollo del linaje osteoclástico.
FGF (fibroblast growth factor):	Familia de citocinas que desempeñan un papel clave en diversos procesos relacionados con la proliferación y diferenciación celular. Se han identificado 22 miembros en humanos y su acción se realiza a través de receptores con dominios extracelulares Ig-like y transmisión de la señal intracelular a través de tirosina-cinasas.
Frizzled:	Receptor de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, de 7 dominios transmembrana, que transmite la señal intracelular de los ligandos Wnt. Se conocen 10 miembros, enumerados correlativamente del 1 al 10, con un tamaño variable que oscila entre los 500 y 700 aa. El dominio rico en cisteína de la región aminoterminal extracelular está altamente conservado entre especies y es imprescindible para la unión a Wnt.
Gab-2 (GRB2-associated binding protein 2):	Proteína adaptadora que participa en la transmisión intracelular de diversas señales en respuesta a estímulos procedentes de receptores de citocinas y factores de crecimiento.
GH/IGF-1(growth hormona/insulin-like growth factor 1):	Eje endocrino que desempeña un papel relevante en la osteoformación. Existe una forma circulante de IGF-1, segregada por el hígado en respuesta a GH y una forma local que actúa en múltiples procesos celulares como factor autocrino o paracrino.

Término	Definición
GSK3β (glycogen synthase kinase 3 beta):	ver Apc.
H⁺-ATPasa:	ATPasa del osteoclasto que provoca el paso de protones a través de la membrana para acidificar la laguna y disolver el material calcificado.
IFN-γ(interferón gamma):	citocina producida principalmente por los linfocitos T y células NK, cuya función más importante es la activación de los macrófagos, tanto en las respuestas inmunitarias innatas como en las adquiridas. En el osteoclasto inactiva TRAF6, impidiendo la transducción de la señal RANK. De esta forma, tiene acción antiosteoclástica.
Integrinas:	Moléculas expresadas en la membrana del osteoclasto y que facilitan su adhesión al tejido mineralizado, mediante su interacción con proteínas de la matriz ósea. La integrina $\alpha 2\beta 1$ se une al colágeno, mientras que la integrina $\alpha v\beta 3$ lo hace con la vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea.
ITAM (intracellular tyrosine-based activation motif):	Motivos presentes en diferentes adaptadores, entre ellos TRAF6, de importancia en la transducción de la señal RANK.
Jnk (c-Jun N-terminal kinase):	Pertenece a la familia de cinasas activadas por mitógeno y desempeñan un papel relevante en la señalización de estímulos de estrés, entre ellos la respuesta inflamatoria.
Krm (kremen):	Proteínas transmembrana implicadas en la señal Wnt/Dkk.
Lef1 (Lymphoid enhancer binding factor):	Factor de transcripción implicado en la señal Wnt.
Lrp 5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6):	Proteínas transmembrana, pertenecientes a la familia de LDLR, de 1.615 y 1.613 aa respectivamente. A diferencia de otros miembros de la familia, Lrp 5 y 6 actúan como correceptores de frizzled en la transmisión de la señal Wnt.
mSv:	micro-Sievert. El sievert es la unidad que mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva.

Término	Definición
M-CSF (macrophage-colony stimulating factor):	Implicado en los estadios iniciales de la diferenciación osteoclástica.
MITF (microphthalmia-associated transcription factor):	Factor de transcripción que participa, entre otros procesos celulares, en los estadios tempranos de la diferenciación osteoclástica.
NFATc1 (nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic):	Factor de transcripción que actúa como regulador máster de la diferenciación y activación osteoclástica.
NIK (NF-κB inducing kinase):	Cinasa que participa en la activación del NF-κB.
OPG (osteoprotegerin):	También conocida como miembro 11B de la superfamilia del receptor de TNF, es una citocina que actúa como receptor señuelo para RANKL. Tras su unión a este, inhibe NF-κB y la activación de genes relacionados con la respuesta inmune y la activación del osteoclasto.
OSCAR (osteoclast-associated receptor):	Receptor IgG-like, sin ligando conocido hasta el momento, expresado principalmente en osteoclastos, monocitos, granulocitos, macrófagos y células dendríticas. Participa en señales activadoras de osteoclastos de manera complementaria a RANKL/RANK.
Osx (osterix):	Factor de transcripción principal que estimula la diferenciación osteoblástica, actuando en un nivel distal a Runx2.
PCP (planar cell polarity):	Vía alternativa de transducción de la señal Wnt.
PU.1:	Factor de transcripción que regula la función de las células B.
RANK (receptor activador del factor nuclear κB):	Receptor de membrana de tipo I expresado en la superficie de los osteoclastos. Su ligando es RANKL.

Término	Definición
Receptores señuelo:	Son receptores que reconocen citocinas con elevada afinidad y especificidad, pero son estructuralmente incapaces de inducir señalización o de presentar el agonista a los complejos receptores de señal. La OPG (osteoprotegerina) es un receptor señuelo que regula el remodelado atrapando el RANKL y ejerciendo, por tanto, un papel «osteoprotector».
ROR 1 y 2 (tyrosine kinase orphan receptor):	Pertenecen a la familia de receptores tirosina-cinasa (Trk).
Runx2 (runt-related transcription factor 2):	Es el regulador máster y, también, el que aparece más precozmente en el proceso de diferenciación osteoblástica. Es necesario pero no suficiente para que una célula progenitora se diferencie.
SATB2 (special AT-rich sequence-binding 2):	Proteína de la matriz nuclear que estimula la osteoblastogénesis a través de Runx2.
Scl (esclerostina):	Hormona segregada por los osteocitos maduros que desempeña un papel de relevancia creciente en el remodelado óseo, tanto por su papel antagonista de la vía Wnt como su más reciente función autocrina y paracrina sobre RANKL.
sFRP (secreted frizzled-related protein):	Familia compuesta por 5 miembros de 286 a 325 aa, que son antagonistas de la vía Wnt, al unirse directamente al ligando, bloqueando su interacción con frizzled.
SQSTM1/p62 (sequestosome 1):	Modulador de señal implicado en la transducción de señales mediadas por receptor. En el osteoclasto participa en la degradación autofágica del inhibidor de NF-κB, que permite la activación de esta célula.
SOST (gen de la esclerostina):	Es el gen que codifica la esclerostina.
T-score:	Valor densitométrico que compara la medida de un individuo con los valores medios de la población adulta joven normal de su mismo sexo.

Término	Definición
TCF/Lef (cell-specific transcription factor/lymphoid enhancer binding factor):	Familia de factores de transcripción implicados en la señal Wnt.
TGF-β (transforming growth factor 1):	Proteína multifuncional que desempeña un papel relevante en los procesos de proliferación y diferenciación de diversos tipos celulares.
TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand):	Es una citokina producida por las células de la mayoría de los tejidos. Determina, fundamentalmente, la apoptosis de células tumorales. Desde mediados de los años noventa del pasado siglo se ha utilizado como diana terapéutica frente a varios tumores.
TRAP (tartrate-resistant acid phosphatase):	Marcador enzimático de los osteoclastos maduros.
TRAF6 (TNF receptor associated factor 6):	Proteína adaptadora que tiene una función crítica en la transducción de la señal intracelular de los miembros de las superfamilias IL-1R/TLR y TNFR.
TREM2 (triggering receptor expressed in myeloid cells-2):	Receptor sin ligando conocido, de estructura IgG-like, que participa, como también lo hace OSCAR, en la coestimulación osteoclástica.
Unidad multicelular básica (UMB):	Conjunto de células que participan de forma coordinada en el remodelado óseo.
Wif (Wnt inhibitory factor):	Antagonista natural de los ligandos Wnt.
Wise (Wnt modulator in surface ectoderm):	Modulador de la señal Wnt.

Término	Definición
Wnt:	<p>Familia de glucoproteínas segregadas y modificadas a nivel postranslacional mediante la adición de lípidos (palmitato). Actúan como ligandos naturales, desencadenando múltiples cascadas de señal que intervienen en procesos clave del desarrollo embrionario y la regeneración tisular. Son muy inestables y difíciles de aislar. Hasta el momento, se han descrito, en mamíferos, 19 proteínas Wnt distintas que actúan en 4 vías de señal diferentes.</p> <p>La vía Wnt-β-catenina es la más conocida y cumple un papel clave en el desarrollo y función osteoblástica.</p>
Z-score:	<p>Valor densitométrico que compara la medida de un individuo con los valores medios de la población normal de su mismo sexo y edad.</p>

ANEXO 2. ENCUESTA DIETÉTICA

ALIMENTOS	Frecuencia		N° Raciones	Total
	Diaria	Sem.		
LÁCTEOS				
Leche entera o semi o desnatada (con/sin vit D): 1 vaso (200cc)				
Leche suplementada con calcio: 1 vaso (200cc)				
Yogur (normal, bio, frutas, desnatado), cuajada: 1 envase (125cc)				
Yogur o cuajada con calcio: 1 envase (125cc)				
Queso manchego, bola: 2 lonchas (50g)				
Queso Burgos: 1 trozo (100g)				
Requesón: 1 trozo (100g)				
Queso cremoso (Brie, Camembert): 2 lonchas (50g)				
Queso emmental, edam, parmesano, gruyere: 2 lonch (50g)				
Queso para sándwich: 2 lonchas				
Quesito tamaño tipo El Caserío: 1 porción (20g)				
Petit Suisse: 1 tarrito				
Flan, natillas, arroz con leche, Petit suisse líquido, helado cremoso, otros postres lácteos: 1 envase				
CEREALES				
Pan blanco, integral: 100g				
Bollería (2 magdalenas medianas, 1 cruasán, 1 ensaimada, 4 galletas María, etc): 1 ración				
HORTALIZAS Y FRUTAS				
1 naranja mediana o 2 mandarinas medianas: 200g				
Garbanzos, alubias (potaje, cocido, fabada, etc): 1 plato				
Lentejas (potaje): 1 plato				
Acelgas, cardo (aprox 200-250g): 1 plato				
Espinacas, grelos, navizas: 1 plato				
Lechuga, escarola, endivias: 1 plato				
Judía verde: 1 plato				
Col, repollo: 1 plato				
PESCADOS				
Sardina fresca, boquerones, arenques (200g): 1 plato				
Sardinias en conserva: 1 lata				
“Pescaito” (se come con espina, 100g): 1 plato				
Calamares, gambas, langostinos (150g):				
Pulpo (150g): 1 plato				
Otros pescados (200g merluza, rape, etc): 1 plato				
Almejas, mejillones, caracoles, percebes: 1 plato				
CARNE				
Carne (1 bistec, 1/4 pollo/pavo/pato, 100g otras carnes): 1 plato				
OTROS				
Huevo (unidad): 30g de Ca				
Aceitunas (1 platillo): 50g de Ca				
5 higos secos, 1 puñado de almendras o avellanas (1 ración): 100g Ca				

ANEXO 3. CONTENIDO DE CALCIO DE DIVERSOS ALIMENTOS

Alimento	Tamaño ración	Contenido en Calcio (mg)
Leche entera o semi o desnatada (con/sin vitamina D)	1 vaso (200 cc)	250
Leche suplementada con Calcio	1 vaso (200 cc)	320
Yogur (normal, bio, frutas, desnatado, cuajada)	1 envase	150
Yogur o cuajada con Calcio	1 envase	250
Queso manchego, bola	2 lonchas (50 g)	400
Queso Burgos	1 trozo (100 g)	300
Requesón, mató	1 trozo (100 g)	100
Queso cremosos (Brie, Camembert)	2 lonchas (50 g)	200
Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyère	2 lonchas (50 g)	550
Queso para sandwich	2 lonchas	125
Quesito tamaño tipo El Caserío	1 porción (20 g)	55
Petit suisse	1 tarrito	60
Flan, natillas, arroz con leche, Petit suisse líquido, helado cremoso, otros postres lácteos	1 envase	120
Pan blanco, integral	100 g	30
Bollería (2 madalenas medianas, 1 croissant, 1 ensaimada, 4 galletas María, etc.)	1 ración	20
1 naranja mediana o 2 mandarinas medianas	200 g	50
Garbanzos, alubias (potaje, cocido, fabada, etc.)	1 plato	100
Lentejas (potaje)	1 plato	75
Acelgas, cardo (aprox. 200-250 g)	1 plato	250
Espinacas, grelos, navizas	1 plato	150
Lechuga, escarola, endivias	1 plato	40
Judía verde	1 plato	140
Col, repollo	1 plato	75
Sardinas en conserva	1 lata	200
Sardina fresca, boquerones, arenques (200 g)	1 plato	100
Pescadito (se come con espina, 100 g)	1 plato	80
Calamares, gambas, langostinos (150 g)	1 plato	100
Pulpo (150 g)	1 plato	170
Otros pescados (200 g merluza, rape, etc.)	1 plato	50

