

Jesús Sánchez Enríquez

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA



**ALTERACIONES EN EL REMODELADO ÓSEO Y DÉFICIT
DE VITAMINA D, EN PACIENTES CON LESIÓN MEDULAR
TRAUMÁTICA CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR JESÚS SÁNCHEZ ENRÍQUEZ.

CODIRIGIDA POR EL DR. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ

Y LA DRA. MARÍA JESÚS GÓMEZ DE TEJADA ROMERO

EL DIRECTOR

LA DIRECTORA

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, 19 de octubre de 2015

A mi mujer Farha, por ser la compañera ideal, y a Jesús y Pablo, mis hijos, que son lo que más quiero.

A mis padres y a mi suegra, presentes en mi recuerdo, y a mis hermanos por su cariño y apoyo.

A mi amigos José Luis y Amina, por estar siempre ahí, en los buenos y malos momentos.

Jesús Sánchez Enríquez

Agradecimientos

Al Director y Codirectora de esta Tesis, gracias a su entusiasmo y constancia han hecho posible finalizar este trabajo.

Mi agradecimiento a los pacientes, incluidos en el estudio, por su colaboración.

Al personal de la Unidad de Lesionados Medulares del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, en especial a su secretaria, Dulce, por la ayuda que siempre me ha prestado de forma desinteresada.

Al Dr. Méndez Suarez, por su gran profesionalidad y compañerismo, dándome ánimos para poder culminar esta tesis.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Fisiología del hueso	3
1.2. Osteoporosis. Concepto. Definición. Fisiopatogenia	5
1.3. Importancia de la vitamina D en la fisiología músculo-esquelética	13
1.3.1. Fisiología de la Vitamina D. Acciones óseas y extraóseas	13
1.3.2. Niveles óptimos de Vitamina D	15
1.3.3. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio	16
1.4. Marcadores de Remodelado Óseo	19
1.4.1. Marcadores de Formación Ósea	21
1.4.1.1. Fosfatasa alcalina total (FAT)	21
1.4.1.2. Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	21
1.4.1.3. Osteocalcina (BGP)	23
1.4.1.4. Osteocalcina no totalmente carboxilada	23
1.4.1.5. Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (PICP)	24
1.4.1.6. Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP)	24
1.4.2. Marcadores de Resorción Ósea	25
1.4.2.1. Calcio urinario (CaUr)	26
1.4.2.2. Hidroxiprolina (HIP)	27
1.4.2.3. Piridinolina (Pir) / Deoxipiridinolina (Dpir)	28

1.4.2.4.	Enlaces Telopéptidos de Colágena	29
1.4.2.5.	Hidroxilisina	30
1.4.2.6.	Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FArT) ..	31
1.4.2.7.	Sialoproteína ósea	32
1.5.	Manifestaciones clínicas de la osteoporosis	34
1.5.1.	Riesgo de fractura	37
1.5.2.	Epidemiología de las fracturas osteoporótica	41
1.5.2.1.	Fractura vertebral	41
1.5.2.2.	Fractura proximal de fémur	42
1.5.2.3.	Fractura distal de radio	42
1.6.	Diagnóstico	43
1.6.1.	Diagnóstico de osteoporosis versus riesgo de fractura	43
1.6.1.1.	Absorciometría radiológica Dual o DEXA	44
1.6.1.2.	Ultrasonografía cuantitativa	45
1.6.1.3.	Escalas de valoración de Riesgo de fractura.....	47
1.7.	Lesión medular	49
1.7.1.	Mecanismo de lesión vértebro-medular	49
1.7.2.	Consecuencias de la lesión de médula espinal	50
1.7.3.	Investigaciones actuales sobre lesión medular	51
1.7.4.	Lesión medular: clasificación. Clasificación ASIA/IMSOP ...	51
1.7.4.1.	Definición de conceptos	52
1.7.4.2.	Niveles de lesión	54
1.7.4.3.	Escala de discapacidad de la ASIA	55
1.7.4.4.	Síndromes clínicos	56
1.7.5.	Rehabilitación de la lesión medular	56

1.7.6.	Pronóstico de la La lesión	59
1.7.7.	La Unidad de lesionados medulares de Canarias	60
1.8.	Lesión Medular y Osteoporosis	62
1.8.1.	Remodelado óseo tras la lesión medular	62
1.8.2.	Carga mecánica e inervación	63
1.8.3.	Cambios hormonales	64
1.8.4.	Fracturas, riesgo de fractura y lesión medular	67
1.8.5.	Prevención de las fracturas en el lesionado medular	69
2.	HIPÒTESIS DE TRABAJO	71
3.	OBJETIVOS	75
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	79
4.1.	Diseño y sujetos del estudio	81
4.2.	Período de selección e inclusión	81
4.2.1.	Criterios de inclusión	81
4.2.2.	Criterios de exclusión	81
4.3.	Permisos	82
4.4.	Método	82
4.4.1.	Cuestionario y exploración física	83
4.4.2.	Recogida de muestras y técnicas de laboratorio	86
4.5.	Análisis estadístico	88
5.	RESULTADOS	89
5.1.	Análisis descriptivo	90
5.1.1.	Variables sociodemográficas	90
5.1.2.	Variables de la lesión medular	91
5.1.3.	Variables clínicas	94
5.2.	Comparación de variables con el grupo control	95

6. DISCUSIÓN	111
7. CONCLUSIONES	120
8. BIBLIOGRAFÍA	125
9. ANEXO	167

INDICE DE TABLAS

Tabla I : Marcadores de remodelado óseo.

Tabla II: Factores de riesgo independientes para la osteoporosis.

Tabla III: Factores de Riesgo Alto de fractura.

Tabla IV: Factores de Riesgo Moderado de fractura.

Tabla V: Valoración muscular empleada en la clasificación ASIA/IMSOP.

Tabla VI: Escala de discapacidad de la ASIA (modificada de Frankel).

Tabla VII: Grado de discapacidad según nivel de lesión.

Tabla VIII: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla IX: Características basales de los pacientes con lesión medular crónica incluidos en el estudio, dependiendo del sexo.

Tabla X: Función renal de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla XI: Comparación de los lípidos de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla XII: Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo y la TSH.

Tabla XIII: Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Tabla XIV: Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en todos los pacientes.

Tabla XV: Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en los pacientes del grupo control.

Tabla XVI: Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en los pacientes con lesión medular crónica.

Tabla XVII: Valores de 25-HCC

Tabla XVIII: Comparación de la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D entre los pacientes con lesión medular crónica y los controles.

Tabla XIX: Valores séricos de parathormona, en comparación entre casos y controles.

Tabla XX: Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo y la PTH en todos los pacientes.

Tabla XXI. Correlaciones obtenidas entre los valores séricos de 25-HCC y de PTH, en función del grupo.

Tabla XXII. Prevalencia de fracturas por fragilidad

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Hueso sano y hueso osteoporótico.
- Figura 2. El sistema RANK y su ligando, RANKL.
- Figura 3. Mecanismo de la acción de la esclerostina
- Figura 4. Fractura vertebral.
- Figura 5. Fractura de cadera.
- Figura 6. Fractura de Colles.
- Figura 7. Incidencia de fracturas vertebrales en función de edad. Estudio EPOS. 2003
- Figura 8. Densitometría ósea (DXA).
- Figura 9. Criterios diagnósticos de osteoporosis por DXA.
- Figura 10. Ultrasonografía cuantitativa (QUS).
- Figura 11. La escala de riesgo FRAX®.
- Figura 12. Luxación facetaria bilateral C4-C5
- Figura 13. Fractura vertebral con afectación de la médula.
- Figura 14. Diagrama de la clasificación ASIA/IMSOP.
- Figura 15. Unidad de Lesionados Medulares de Canarias. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
- Figura 16. Distribución de la muestra por sexo.
- Figura 17. Distribución de la muestra según el nivel de la lesión.
- Figura 18. Distribución según el grado ASIA.
- Figura 19. Distribución de la muestra según talla, peso y envergadura.
- Figura 20. Correlación entre la osteocalcina y el beta-crosslaps en pacientes del grupo control.
- Figura 21. Correlación entre la osteocalcina y el beta-crosslaps en pacientes con lesión medular crónica.
- Figura 22. Prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con lesión medular crónica. Comparación con los controles.
- Figura 23. Correlación de la Vitamina D y la PTH, en todos los pacientes.
- Figura 24. Correlación de la Vitamina D y la PTH, en los pacientes con lesión medular crónica.
- Figura 25. Correlación de la Vitamina D y PTH, en pacientes del grupo control.

ABREVIATURAS

OPG:	Osteoprotegerina
RANK / RANKL :	Receptor para la activación del factor nuclear kappa B y su ligando
NFAT:	Factor Nuclear de Células T Activadas
OSCAR:	Receptor asociado al osteoclasto
TREM-2:	Receptor gatillo expresado en las células mieloides
M-CSF:	Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos.
LRP5 ó LRP6:	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 ó 6
GSK-3β:	Glucógeno-sintetasa-kinasa
MRO:	Marcadores de Remodelado Óseo
IL:	Interleuquina
TNF:	Factor de Necrosis Tumoral
IGFs:	Factor de Crecimiento Insulinico
TGFβ:	Transforming Growth Factor beta
PTHrP:	Proteína Relacionada con la Parathormona
PTH:	Parathormona
TSH:	Hormona Estimulante del Tiroides
GH:	Hormona de Crecimiento
UV:	Ultravioleta
DBP:	Proteína Transportadora de Vitamina D
IOF:	International Osteoporosis Foundation
NOF:	Necesidades Operativas de Fondo
SPPB:	Short Physical Performance Battery
25(OH) / 25(OH)D:	25 hidroxicolecalciferol / 25 hidroxivitamina D
1,25(OH)D:	1,25 dihidroxivitamina D
VDR:	Receptor de vitamina D
FAT:	Fosfatasa alcalina total
FAO:	Fosfatasa alcalina ósea
BGP	Osteocalcina
GLA	Osteocalcina
PICP:	Propéptido carboxiterminal del procolágeno

PINP:	Propéptido aminoterminal del procolágeno
BSP:	Sialoproteína
KD:	Peso molecular
CaUr:	Calcio urinario
HIP:	Hidroxiprolina
Pir:	Piridinolina
Dpir:	Deoxipiridinolina
CTX:	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1
alfa-CTX:	Telopéptido carboxiterminal alfa del colágeno tipo 1
beta-CTX:	Telopéptido carboxiterminal beta del colágeno tipo 1 o beta- CrossLpas
NTX:	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1
FaT:	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
ICTP:	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 unidos por puentes de Piridinolina
DMO:	Densidad Masa Ósea
DMOe:	Densidad Mineral Ósea estimada
DPH:	Densidad Mineral del Hueso
EPOS:	European Prospective Osteoporotic Study
EVOS:	European Vertebral Osteoporotic Study
DEXA:	Absorciometría radiológica
QUS:	Ultrasonografía cuantitativa
SOS:	Speed of sound
OMS:	Organización Mundial de la Salud
BUA:	Broadband Ultrasound Attenuation
QUI:	índice de consistencia o dureza
GIUMO:	Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo
SEIOMM:	Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
LME:	Lesión Médula Espinal
ASIA:	American Spinal Injury Association
IMSOP:	International Medical society of Paraplegia

ULM:	Unidad de Lesionados Medulares
Ca:	Calcio
IP:	Inhibidor de Proteasa
AMPc:	Adenosín monofosfato cíclico
GMPc:	Guanosín monofosfato cíclico
PG:	Prostaglandina
IG:	Inmunoglobulina
FES:	Estimulación Eléctrica Funcional
SNS:	Sistema Nervioso Simpático

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FISILOGIA DEL HUESO

El hueso es un tejido vivo, muy activo. Forma el esqueleto humano y cumple con tres funciones principales: de soporte para el sistema musculoesquelético, adaptándose a los cambios que tiene lugar en nuestro organismo a lo largo de su existencia; de protección para órganos vitales; y como reserva metabólica activa en la hematopoyesis y en la homeostasis del calcio (1).

Es un tejido conectivo mineralizado; en su composición destaca un 35% como parte no celular o material osteoide, la cual tiene dos fases, una proteica constituida principalmente por colágeno tipo I, principal proteína sintetizada y secretada por los osteoblastos, y que constituye el 90% de la matriz orgánica u osteoide, y otra mineral constituida por una matriz inorgánica o mineral, cuyos principales componentes son los iones de calcio, fosfato y magnesio (2,3). Siendo un 65% la parte celular (osteoblastos, osteoclastos y osteocito), encargadas de reestructurar el hueso y movilizar el calcio de su matriz mineral durante el desarrollo, mediante los procesos de modelado, y a lo largo de la edad adulta, con el remodelado. Es un tejido que va a estar en un proceso permanente de recambio o "turnover", sin modificar su integridad anatómica y estructural.

Existen dos compartimientos y dos tipos de hueso:

- Axial, constituido principalmente por la columna vertebral, en donde el hueso es de tipo trabecular o esponjoso. Forma fundamentalmente la mayor parte del cuerpo vertebral y las epífisis de los huesos largos. Consta de unas laminillas dispuestas en red llamadas trabéculas; dentro de cada trabécula se encuentran las células que reciben directamente los nutrientes de la sangre que circula por las cavidades medulares. Es la parte metabólica más activa del esqueleto.
- Apendicular, correspondiente a los huesos largos y con hueso de tipo cortical o compacto. Forma la capa externa y más dura de los huesos, la mayor parte se encuentra en las diáfisis de los huesos largos. Supone el 80% de la masa esquelética y proporciona sostén, protección y resistencia (2).

El remodelado óseo es el resultado de dos actividades reguladas por factores hormonales y locales: la formación de hueso nuevo, mediado por osteoblastos y la pérdida (resorción/reabsorción) de hueso viejo realizado por los osteoclastos. La primera fase del remodelado consiste en la resorción del hueso, se realiza en la superficie del hueso en áreas predeterminadas conocidas como Unidades de Remodelamiento Óseo, donde se activan las células osteoclásticas, disolviendo y degradando la matriz colágena, a través de la liberación de enzimas, formando una cavidad erosionada o laguna de resorción, es la fase de inversión, con desaparición de los osteoclastos. Posteriormente los precursores de los osteoblastos son atraídos a la laguna de resorción y se inicia la fase de formación, con la síntesis de nueva matriz orgánica (tejido osteoide), que tras la remineralización dará lugar al hueso maduro, entrando en la fase de latencia en la zona de remodelado. En biología ósea el descubrimiento de la vía del ligando del RANK a supuesto un importante avance en el conocimiento del remodelado óseo (4-7). El ligando del RANK es una proteína expresada por los osteoblastos que desempeña un papel clave en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos a través de la interacción con su receptor, RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos. El proceso de remodelado óseo está regulado por factores como los estrógenos, que limitan la cantidad del ligando del RANK, y la osteoprotegerina (OPG), proteína secretada por los osteoblastos que actúa como inhibidor natural del ligando del RANK, bloqueando la unión al RANK, reduciendo así la actividad de los osteoclastos. La disminución de estrógenos conduce a un aumento de la expresión del ligando del RANK con respecto a la OPG conllevando a la formación de mas osteoclastos y provocando un aumento de la resorción ósea (4-7).

La identificación de nuevas vías intracelulares, ha supuesto un gran avance en el estudio de la regulación del remodelado óseo y la actividad de los osteoblastos, siendo de gran interés su implicación en las alteraciones del metabolismo mineral (8,9). La vía Wnt catenina ha sido investigada recientemente, así como nuevas líneas terapéuticas basadas en su mecanismo (10).

En condiciones normales el ciclo de remodelado se completa en 4 meses, la cantidad de masa ósea depende del balance entre estas actividades, es decir del

ritmo del recambio óseo, que varía en intensidad según la etapa de la vida y las condiciones patológicas del paciente. Así pues, durante la maduración ósea, que puede alcanzar un máximo entre los 25 y 35 años, la formación ósea supera la reabsorción; en la edad adulta hay equilibrio entre ellas; y aproximadamente a partir de los 40 y en situaciones determinadas (fisiológicas, como la postmenopausia, o patológicas, como la osteoporosis 2ª) la reabsorción, supera la formación, resultando así una pérdida progresiva de la masa ósea.

1.2. OSTEOPOROSIS. CONCEPTO. DEFINICIÓN. FISIOPATOGENIA

La osteoporosis es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (Figura 1), con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas (11). La resistencia ósea refleja, fundamentalmente, la unión de densidad y calidad óseas.

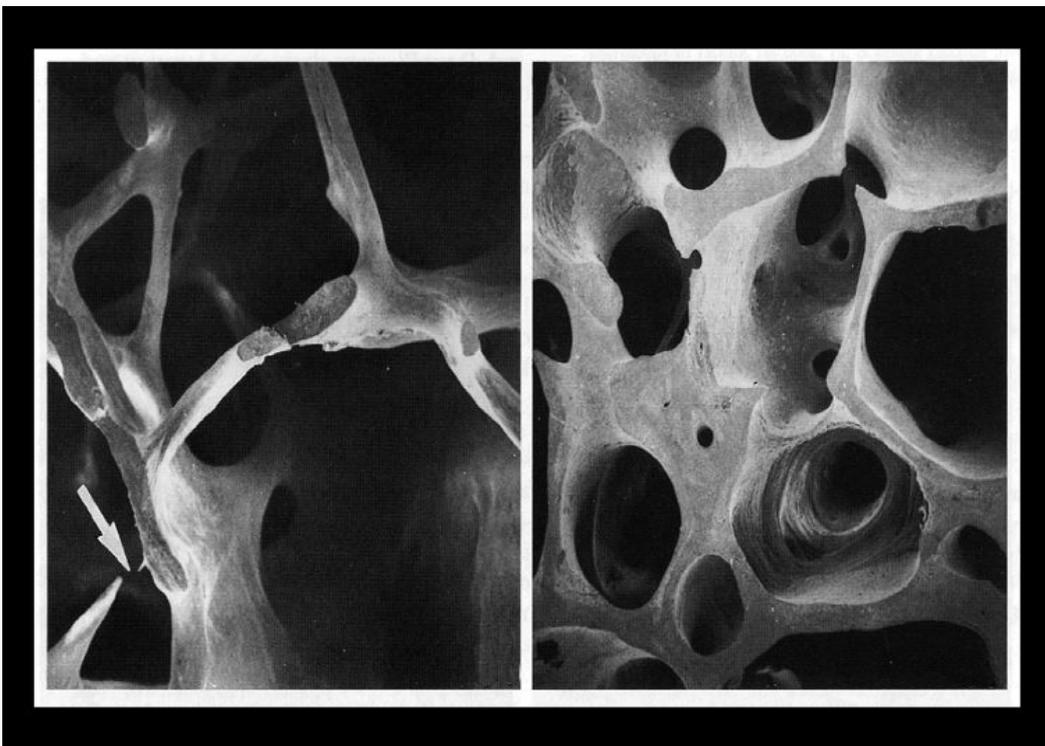


Figura 1. Hueso sano (derecha) y hueso osteoporótico (izquierda)

A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la

microarquitectura, el grado de recambio, acumulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (11,12).

En último término, todo es consecuencia de una alteración en el remodelado óseo que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación, que lleva al deterioro de la microarquitectura (disminución del número, grosor y volumen de las trabéculas, junto con pérdida de su conectividad en el hueso trabecular; disminución del grosor y el área y aumento de la porosidad en el hueso cortical), al aumento o disminución del recambio óseo, a la no reparación de las lesiones y a una alteración de la mineralización.

Los elementos participantes en el remodelado óseo y su función dentro del mismo son la clave para entender el modo en que su alteración llega a producir osteoporosis. No sólo las células óseas (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos), sino también los sistemas de comunicación entre ellas (citoquinas), o provenientes de otros órganos (hormonas), han sido objeto de descubrimientos muy importantes en los últimos años (13,14).

Los osteoclastos, células gigantes multinucleadas de origen hematopoyético, tienen como función única la de destruir hueso mediante la liberación de enzimas líticas. Existe en 2 estados funcionales:

- 1) fase de movilidad, en la que se desplaza desde la médula ósea hacia el hueso;
- 2) fase resortiva, en la que se transforma una vez llegado al lugar específico del hueso para destruirlo (15). Todo ese proceso de transformación (diferenciación del osteoclasto) ocurre a través de sucesivos pasos, y está regulado por diversos factores, siendo dos de ellos necesarios y suficientes para promover la osteoclastogénesis: el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF) y el sistema RANK (receptor para la activación del factor nuclear kappa B) y su ligando, RANKL (figura 2).

El M-CSF es producido por los osteoblastos y las células estromales, y es crítico para la maduración macrofágica y se une a su receptor, c-fms, en los precursores osteoclastícos, promoviendo así su supervivencia y maduración (16).

El RANKL es expresado también por los osteoblastos, y las células T y endoteliales. Es esencial para la diferenciación de los osteoclastos al unirse a su receptor RANK, presente en esta célula y sus precursores (17). Su actividad es antagonizada por la presencia de osteoprotegerina (OPG), también producida por los osteoblastos, que compite con el RANKL por el receptor RANK, inhibiendo la diferenciación osteoclástica (18). Aunque el RANKL ha demostrado ser una vía esencial en la diferenciación de los osteoclastos, se requiere de otras para este proceso, tales como el NFAT (factor nuclear de células T activadas), el OSCAR (receptor asociado al osteoclasto), el TREM-2 (receptor gatillo expresado en las células mieloides) y la calmodulina-kinasa (19,22). Aunque la función primordial de los osteoclastos es la resorción ósea, tienen también un papel en la formación ósea mediante la secreción de factores reguladores liberados de la matriz destruida, o por contacto directo entre osteoclastos-osteoblastos (23).

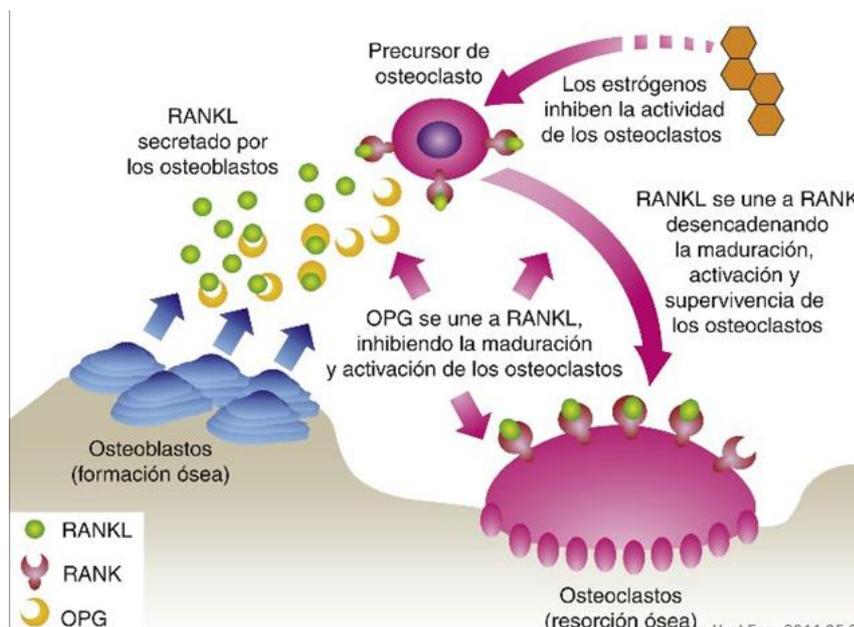


Figura 2. El sistema RANK y su ligando, RANKL.

Los osteoblastos son células procedentes de la maduración de células madre mesenquimales, y son responsables de la formación ósea, además de, como hemos visto, regular la diferenciación de los osteoclastos.

Una de las vías de señalización más importantes en este proceso es la vía Wnt/ β -catenina, siendo la vía canónica la más estudiada, y tiene lugar en todas las células madre mesenquimales. Wnt es un ligando que se une a un receptor complejo formado por el receptor Frizzled y el co-receptor LRP5 ó LRP6. En ausencia de esta unión, la glucógeno-sintetasa-kinasa (GSK-3 β) celular actúa sobre la β -catenina, proteína que facilita la transcripción genética en el núcleo necesaria para la diferenciación celular, y la degrada por fosforilación.

Cuando se produce la unión Wnt-Frizzled-LRP5/6, se inhibe el complejo GSK-3 β , por lo que la β -catenina no es degradada, y puede migrar al núcleo para cumplir su función de transcripción. De esta manera se lleva a cabo la diferenciación celular, en este caso del osteoblasto (24).

Los osteoblastos maduros tienen 3 destinos: la apoptosis (50-70%), la diferenciación hacia osteocitos, o transformarse en células quiescentes de revestimiento de la superficie ósea (25).

Los osteocitos son osteoblastos maduros que, tras el proceso de formación ósea, quedan atrapados en la matriz ósea (26). Allí residen durante mucho tiempo para terminar sufriendo apoptosis. Los osteocitos quedan aislados unos de otros, pero se conectan entre ellos a través de finas prolongaciones citoplasmáticas (citoesqueleto rico en actina) que discurren por canalículos óseos, y que les conectan también con los osteoblastos y las células de revestimiento de la superficie ósea (27). Se ha demostrado que los osteocitos tienen una función primordial en la determinación y el mantenimiento de la estructura ósea, actuando como mecanorreceptores capaces de traducir los estímulos mecánicos musculoesqueléticos en estímulos biológicos (28). Así, las microfracturas ponen en marcha el proceso del remodelado óseo debido a que los osteocitos localizados cerca sufren apoptosis, lo cual da lugar a un aumento en la producción de RANKL, también expresado por estas células (29), que lleva a un incremento de la osteoclastogénesis, y por tanto, a iniciarse la resorción (30).

Por otro lado, los osteocitos segregan esclerostina, que es un inhibidor de la formación ósea, y que juega un papel esencial en regular la respuesta del hueso a la carga mecánica. Se postula la hipótesis de que la esclerostina se dirige hacia la

superficie ósea a través de la red de canalículos osteocíticos, donde inhibe la vía de señalización Wnt/ β -catenina en los osteoblastos, inhibiendo así su proliferación, debilitando la mineralización y aumentando su apoptosis (31). Un estudio realizado por Wijenayaka y cols. (32) sugiere que la esclerostina también puede estimular la formación y activación de osteoclastos a través del RANKL, de manera que el osteocito, por mediación de la esclerostina, podría regular a ambas células, osteoblastos y osteoclastos. (Figura 3.)

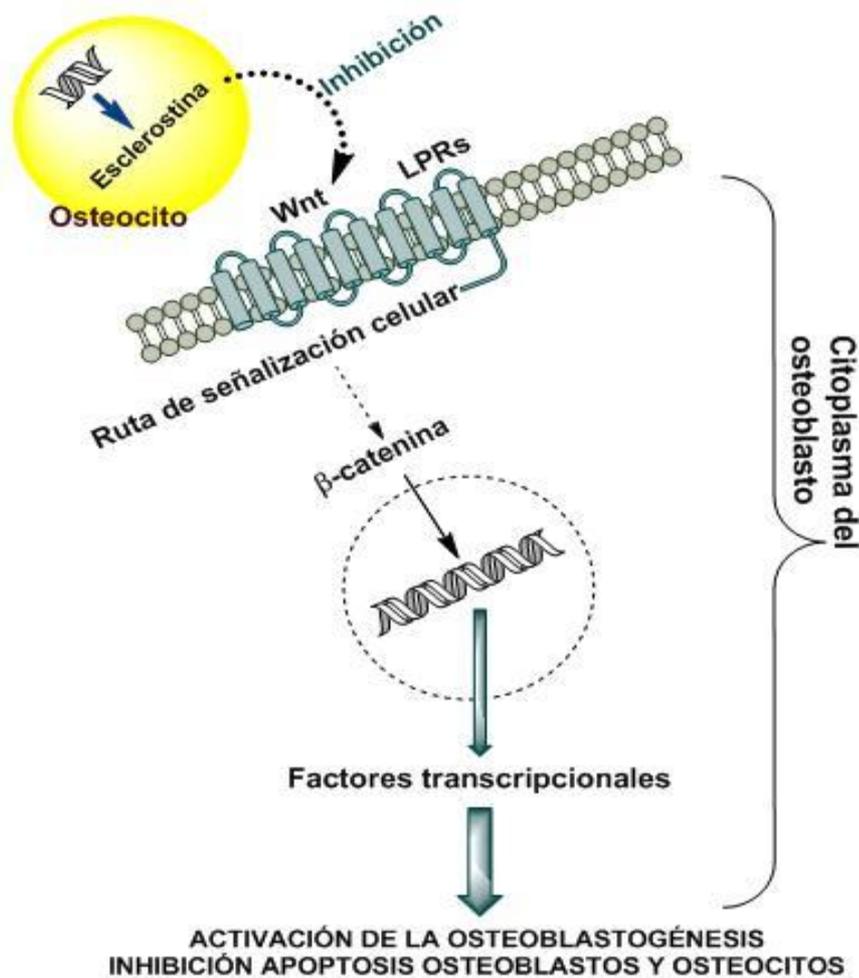


Figura 3. Mecanismo de la acción de la esclerostina

Respecto a las otras células derivadas del osteoblasto maduro, las células de revestimiento de la superficie ósea, parece ser que juegan un papel en el remodelado óseo previniendo la interacción inapropiada de los precursores del osteoclasto con dicha superficie. Se piensa que las señales que inician la formación osteoclástica podrían estimular a las células de revestimiento para que preparen la

resorción ósea, mediante la liberación de una colagenasa que digiere una fina capa de hueso no mineralizado, dejando expuesta la matriz mineralizada. Posteriormente, las células de revestimiento migran, dando lugar a un dosel sobre el área de remodelado, y creando un microambiente para el acoplamiento. Se ha propuesto que las células de revestimiento, que expresan RANKL y otros marcadores osteoblásticos, son responsables de la interacción intercelular entre RANKL y su receptor, RANK, en los precursores osteoclasticos (33).

Otras células presentes en el tejido óseo, tales como los macrófagos (*osteomacs*), las células del endotelio vascular, y los linfocitos T y B, pueden tener una participación en el remodelado óseo, aunque su papel no es aún claro. Mediante la liberación de citoquinas y factores de crecimiento, estas células locales actúan tanto sobre osteoclastos como osteoblastos, generalmente en sentido contrario, estimulando a unos e inhibiendo a los otros a la vez (34-36). Unos promueven la destrucción ósea, como es el caso de las denominadas citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), y otros su formación, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.

Por último, son bien conocidas las hormonas que actúan sobre el remodelado óseo:

- La parathormona (PTH) endógena, hormona hipercalcemiente, que desarrolla fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Tal efecto se produce a través de los osteoblastos y su producción de RANKL. En cambio, su administración intermitente (para tratamiento de la osteoporosis) estimula la formación ósea (37).

- La vitamina D, la otra hormona hipercalcemiente fundamental para la mineralización del hueso, tiene receptores específicos en los osteoblastos y osteocitos, en los que estimula la expresión de RANKL, favoreciendo así la diferenciación y maduración osteoclastica y, por tanto, la resorción ósea, en situaciones de hipocalcemia. Pero también estimula la diferenciación del osteoblasto mediante la expresión de factores de crecimiento, y, en consecuencia, la formación ósea (38).

- Los estrógenos, que producen un efecto positivo sobre el hueso, a través de diversos mecanismos (39,40). Por una parte, tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos poseen receptores estrogénicos, y en los osteoblastos favorece la acción de la OPG frente al RANKL. Por otra, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.
- Los glucocorticoides, que tienen un efecto facilitador sobre la formación ósea a concentraciones fisiológicas. A concentraciones elevadas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea (41). Además, disminuyen la osteoprotegerina.
- La calcitonina, potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knockout para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea (42).
- La serotonina se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos (43). Sintetizada por las células enterocromafines, es vertida a la sangre, pasando el 95% pasa al interior de las plaquetas y accediendo el 5% restante a los osteoblastos, que poseen receptores para ella, pero su mecanismo de acción nos es aún desconocido.

Como vemos, pues, en el proceso del remodelado óseo participa una compleja red de elementos celulares, bioquímicos y mecánicos que interaccionan y actúan equilibradamente para que exista un balance entre la formación y la resorción que mantenga al hueso estructural y funcionalmente sano. La alteración de cualquiera de esos elementos desequilibrará el proceso a favor de un balance negativo, con un predominio de la resorción que llevará a una pérdida ósea y a una alteración de la microarquitectura, y por tanto, a la osteoporosis.

Desde un punto de vista etiopatogénico, existen varios tipos de osteoporosis que pueden clasificarse en dos grandes grupos: primarias y secundarias (44). La osteoporosis primaria más frecuente es la postmenopáusica, que está ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompañan de una

fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas (45). Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura óseas, que se traduce en fragilidad del hueso.

Otro tipo de osteoporosis primaria es la involutiva, que afecta tanto a varones como a mujeres y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de PTH. Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central (46).

La osteoporosis del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. La proporción de osteoporosis primaria en el varón parece ser menor que en la mujer. En este caso, el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo.

Las osteoporosis secundarias son aquéllas que se producen como consecuencia de la toma de determinados fármacos (siendo la más frecuente la osteoporosis por glucocorticoides) o de una enfermedad. Muchas son las patologías que pueden originar osteoporosis: enfermedades endocrinas (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, déficit de GH, Cushing, hipogonadismos, diabetes mellitus tipo I), enfermedades digestivas (síndromes de malabsorción, patologías hepáticas y gástricas), conectivopatías (artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, Marfan, Ehlers-Danlos,...), déficits nutricionales (anorexia nerviosa...), enfermedades hematológicas (mieloma, linfomas,...) etc., pero en el contexto de este estudio vamos a destacar todas aquéllas que producen inmovilización prolongada, las también llamadas osteoporosis por desuso. Como detallaremos más adelante, la inmovilización prolongada supone una falta de estímulo para los

mecanorreceptores, lo cual lleva a una alteración del remodelado óseo (47). Patologías como los accidentes vasculares cerebrales (48), o las lesiones medulares (49), objeto de este estudio, ocasionan una osteoporosis secundaria que empeora la situación de los pacientes.

1.3. IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN LA FISIOLÓGÍA MÚSCULO-ESQUELÉTICA.

Más del 90% de la vitamina D de nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ por la acción de la radiación ultravioleta B del sol sobre la piel. No hay temor a una intoxicación vitamínica por un exceso de exposición solar, ya que las pre-vitaminas y vitamina D sintetizadas en exceso se degradan en la misma piel a metabolitos inactivos.

El resto se obtiene por absorción intestinal, bien a partir de la dieta (aunque los alimentos que contienen vitamina D no aportan cantidades suficientes) o bien por la toma de suplementos (50).

1.3.1. Fisiología de la Vitamina D. Acciones óseas y extraóseas

La vitamina D realmente está formada por una verdadera familia de sustancias químicas con semejante actividad. Pero cuando hablamos de vitamina D de forma genérica nos referimos tanto a la vitamina D₃ (colecalfiferol) como a la vitamina D₂ (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras. La vitamina D de la dieta, absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circula unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado sufre una hidroxilación por acción de la 25-hidroxilasa para formar el calcifediol o calcidiol (25 hidroxicoalciferol, 25 hidroxivitamina D, 25(OH)D). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina D (ver más adelante), y constituye el sustrato idóneo para la formación de calcitriol ó 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D (40-42).

El complejo formado por el calcifediol y su proteína transportadora, [25(OH)D]-DBP, se une a la megalina (proteína localizada en la membrana plasmática de las células tubulares renales), que lo introduce en la célula. En ésta, la 25(OH)D es liberada y dirigida a la mitocondria, donde, por la acción de la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa es transformada en 1,25(OH) $_2$ D, la cual tiene como función endocrina principal mantener la homeostasis del calcio. Este equilibrio, a su vez, es primordial para que diversas funciones metabólicas sean llevadas a cabo con normalidad, para que la transmisión muscular sea adecuada y para que la mineralización ósea se produzca correctamente. Su función calciotropa la realiza actuando en las células intestinales, paratiroideas, óseas y renales, como veremos a continuación (50-52).

En el intestino, la acción de la vitamina D es fundamental para la absorción del calcio por vía transcelular saturable, especialmente cuando procede de los alimentos o de compuestos poco ionizables. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, la absorción de calcio disminuye un 15% (y hasta un 60% la de fósforo), disminuyendo así el calcio sérico ionizado. Este descenso es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroideas, las cuales responden con un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (50,53), cuya función es mantener los niveles séricos de calcio adecuados, para lo cual actúa en el riñón, tal y como veremos más adelante, y en el hueso, donde estimula la resorción ósea. Esto último lo realiza aumentando en los osteoblastos la expresión de RANKL, que se une al receptor RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos, induciendo su maduración. Los osteoclastos maduros se unen entonces a la superficie ósea para iniciar su acción resortiva al liberar sobre ella ácido clorhídrico y colagenasa. El calcio y el fósforo liberados en este proceso pasan a la circulación, y de esta manera aumentan los niveles séricos (50-52).

En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado (tanto en el túbulo distal como en el proximal) y disminuye la reabsorción de fósforo, dando lugar a fosfaturia y, por tanto, hipofosfatemia. Ambos (PTH e hipofosfatemia) estimulan a su vez potentemente la producción renal de 1,25(OH) $_2$ D.

El calcio y el fósforo son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta; cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la

1,25(OH)₂D ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre los receptores para la vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de RANKL.

Además de en estas acciones endocrinas que podríamos denominar “tradicionales” o “clásicas” que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la vitamina D tiene otras funciones auto-paracrinas en todo el organismo (50,54). La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y células del sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras del 25(OH)D como la 1-hidroxilasa, en estas localizaciones no regulada por la PTH, para sintetizar 1,25(OH)₂D, y, como sucede en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa, que cataboliza tanto la 25(OH)D como la 1,25(OH)₂D para formar, respectivamente, 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₃D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente.

La 1,25(OH)₂D se une a su VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, que le confieren importantes implicaciones para la salud (54,55).

1.3.2. Niveles óptimos de Vitamina D.

Un adecuado estado del sistema endocrino de la vitamina D es trascendental para el correcto funcionamiento, no sólo óseo, sino de prácticamente todo el organismo. El principal indicador de dicho sistema es la 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media y sustrato imprescindible para la síntesis de la 1,25(OH)₂D, tanto en riñón como en otras células o tejidos, por lo que su medida es comúnmente aceptada como indicador del estado de vitamina D (53,56).

Un problema fundamental en la determinación de 25(OH)D lo constituye la precisión y reproducibilidad de los métodos disponibles para su medida (55). Durante mucho tiempo no existió un consenso en cuanto a cuáles son los niveles óptimos de 25(OH)D en la población, si bien en los últimos años ha existido un creciente interés por establecerlos. Algunos estudios demostraron que con niveles

de 25(OH)D superiores a 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l), en adultos, se consigue la máxima absorción intestinal de calcio (57,58) y al mismo tiempo los niveles más bajos de PTH, evitando la aparición de un hiperparatiroidismo secundario (59). Se asume que los niños tienen los mismos requerimientos que los adultos, si bien no se han realizado estudios en este sentido que lo confirmen.

A partir de estos hallazgos se generaliza la opinión de que las necesidades óptimas de Vitamina D son aquellas que permiten mantener unos niveles séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) (60,51).

Ante estos resultados, cada vez existe más acuerdo en aceptar estos niveles como los más beneficiosos para asegurar la salud ósea (57,62). La concentración sérica mínima deseable de 25(OH)D debería ser en todas las personas superior a 20 ng/ml, lo cual implicaría una media cercana a los 30 ng/ml en toda la población (63). Bischoff-Ferrari y cols. incluso sugieren que, para asegurar otros objetivos extraóseos del salud, las cifras óptimas de 25(OH)D deberían ser superiores, entre 36-40 ng/ml (61). Estos datos son corroborados por un estudio realizado en poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de 25(OH)D de 65-70 ng/ml (64).

La IOF aconseja alcanzar estos niveles de 25(OH)D en sus recientes recomendaciones sobre vitamina D en ancianos (65) y la NOF recomienda al público en general la necesidad de mantener los niveles de 25(OH)D por encima de estos valores (www.nof.org). Por debajo de estos niveles óptimos, en general, se considera que hay una insuficiencia cuando los niveles están comprendidos entre 20 y 30 ng/ml (50 y 75 nmol/l); la deficiencia de vitamina D, observada en individuos con osteomalacia o raquitismo, aparece con valores inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l) (53,57,59,62).

Por tanto, niveles séricos de 25(OH)D entre 30 y 75 ng/ml parecen los más fisiológicos, y por tanto recomendables. Respecto a valores superiores, en una revisión de treinta trabajos no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con niveles de 25(OH)D por debajo de 100 ng/ml. Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad está por encima de los 150 ng/ml (375 nmol/l) (53,58).

1.3.3. Vitamina D y caídas, fuerza muscular y equilibrio

Aparte de los efectos bien conocidos de la vitamina D en el metabolismo

óseo, la hipovitaminosis D se asocia también a debilidad muscular, predominantemente en la musculatura proximal. Se ha demostrado en estudios experimentales que los metabolitos de la vitamina D influyen en la maduración y funcionamiento del músculo a través de los receptores para dichos metabolitos que la célula muscular posee (66). En una muestra de 976 personas mayores de 65 años se ha comprobado que sus niveles de vitamina D estaban inversamente correlacionados con tener peor forma física. Dada la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en poblaciones de ancianos, parecen justificados los estudios destinados a esclarecer dicha correlación, máxime al contarse cada vez con mayor número de ancianos en los que habrá que identificar factores de riesgo de discapacidad potencialmente modificables (67).

Stewart y cols. realizaron un estudio en 242 mujeres postmenopáusicas sanas (edad entre 48,8 y 60 años) con el objetivo de conocer la relación de los niveles de 25(OH)D con la obesidad, riesgo de caída y la debilidad muscular. El 19,4% tuvo valores de 25(OH)D < 50 nmol/l (20 mg/ml). Para ello, se buscó correlación con algunos indicadores de buena salud física, como la masa grasa androide, la masa magra corporal, el equilibrio y la fuerza de cierre manual, la fuerza del torso y la fuerza del miembro inferior. Obtuvieron que los niveles de vitamina D estaban correlacionados con todos los indicadores, excepto con la fuerza del torso y del miembro inferior, concluyendo que los niveles séricos de 25(OH)D pueden ser un contribuyente a los índices de salud física en las mujeres postmenopáusicas sanas (68).

Dicha debilidad muscular asociada a la hipovitaminosis D, si sobrepasa un determinado límite, puede afectar a la capacidad funcional y a la movilidad, lo cual sitúa especialmente a las personas ancianas en mayor riesgo de caída y, por tanto, de fractura. El aporte de suplementos de vitamina D a ancianos en situación de deficiencia puede mejorar la fuerza muscular y la capacidad funcional, lo cual resulta en una disminución de las caídas y, por tanto, del riesgo de fracturas no vertebrales (69). Bunout y cols. valoraron los efectos del entrenamiento de resistencia y el aporte de suplementos de vitamina D en la forma física de 96 ancianos sanos con bajos niveles de vitamina D, concluyendo que la adición de ésta mejoró la velocidad de marcha y la estabilidad, mientras que el entrenamiento mejoró la fuerza muscular (70).

Algunos autores encuentran que en los ancianos sanos los suplementos de vitamina D no previenen el descenso de la fuerza muscular debido a la involución por la edad (66,71). En una revisión realizada por Annweiler y cols., los resultados acerca de la asociación de la vitamina D y la función física fueron controvertidos (72). Dhesi y cols. realizaron un estudio en 139 sujetos ambulatorios mayores de 65 años con historia de caídas e hipovitaminosis (niveles de 25(OH)D \leq 12 μ g/l), y a los que se les administró aleatoriamente bien una dosis única de 600.000 UI de ergocalciferol intramuscular, o bien placebo. Los resultados mostraron que, a los 6 meses, los sujetos que recibieron el suplemento de vitamina D tuvieron beneficios significativos en la función física, el tiempo de reacción y el equilibrio, aunque no en la fuerza muscular (73). Estudios más recientes continúan la controversia: Moreira-Pfrimer y cols. estudiaron la fuerza muscular a 46 sujetos institucionalizados de \geq 65 años de edad, a los que se les administró durante 6 meses de forma aleatoria o calcio diario más placebo, o calcio diario más colecalciferol oral (dosis iniciales de 150.000 UI mensuales durante dos meses, seguidas de 90.000 UI mensuales durante 4 meses). A los 6 meses, y en ausencia de práctica de ejercicio físico, la fuerza de los flexores de cadera aumentó en el grupo que recibió vitamina D un 16,4% ($p=0,0001$), y la fuerza de los extensores de la rodilla lo hizo un 24,6% ($p=0,0007$) (74). Lips y cols. realizaron un trabajo en el que asignaron de forma aleatoria dosis de 8.400 UI semanales de colecalciferol o placebo a 226 sujetos de \geq 70 años de edad cuyas concentraciones de 25(OH)D en sangre fueron entre 6 y 20 ng/ml. Para valorar la función muscular y el equilibrio, se les midió a las 8 y 16 semanas la caída mediolateral corporal con los ojos abiertos con una plataforma AccuSway^{PLUS} y se les realizó una batería de ejercicios físicos cortos (SPPB, Short Physical Performance Battery). En los resultados obtenidos la vitamina D no redujo la caída mediolateral corporal ni mejoró la SPPB, aunque al agrupar a los sujetos según la caída mediolateral de base, los que tenía más inestabilidad (\geq 0,46 cm) la mejoraron significativamente cuando eran tratados con vitamina D a las 16 semanas ($p=0,047$). Es importante indicar que, si bien los niveles de 25(OH)D aumentaron en los pacientes tratados a las 8 semanas, no alcanzaron las cifras adecuadas (30 ng/ml) durante todo el periodo de estudio (16 semanas) (75).

En cuanto a su efecto en la reducción de las caídas, los mismos estudios que demuestran que los suplementos de vitamina D favorecen la función muscular

y el equilibrio, sugieren que deben producir también una disminución de las caídas, y, por tanto, de las fracturas (73). Varios meta-análisis publicados en los últimos años indican que los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caída en los ancianos (76), si bien en alguna se especifica que las dosis deben ser de 700-1.000 UI diarias, ya que a dosis menores (o concentraciones séricas < a 60 nmol/l) no se produce dicho efecto reductor, que puede llegar a ser del 22% (OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) comparado con los pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo (77). Esto mismo es corroborado en una revisión de la Cochrane realizada en 2009 por Gillespie y cols, quienes observan que los suplementos de vitamina D no reducen el riesgo de caída (RR 0,96; IC 95%: 0,92-1,01), pero indican que pueden hacerlo en personas con bajos niveles séricos de vitamina D (78). En otra revisión realizada más reciente, resultó que dichos suplementos reducen la tasa de caídas (rate ratio, RaR 0,72; IC 95%: 0,55-0,95), pero no el riesgo de caída (risk ratio, RR 0,98; IC 95%: 0,89-1,09) (79). Para añadir más controversia, en un estudio recientemente publicado y realizado en 2.252 mujeres de ≥ 70 años de edad no institucionalizadas para ver el efecto de una dosis alta única anual de 500.000 UI de colecalciferol, se observó que el grupo que tomó la dosis alta de vitamina D mostró un aumento en el número de caídas y de fracturas frente al grupo de las que tomaron placebo (80).

Por otro lado, se ha sugerido que podría existir una relación inversa entre niveles de vitamina D e intensidad del dolor músculo-esquelético, por lo que los niveles óptimos de vitamina D podrían ser útiles en pacientes con dolor secundario a complicaciones osteoporóticas (81,82).

1.4. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO (MRO)

Los marcadores de remodelado óseo pueden ser herramientas útiles que nos ayuden a conocer la calidad del hueso. Durante el proceso de remodelación ósea (en las Unidades de Remodelamiento Óseo) se producen enzimas y péptidos no enzimáticos que alcanzan la circulación. Sus concentraciones están en relación directa con la tasa de recambio total óseo, correlacionándose con la presencia de ciertos marcadores bioquímicos en el suero y en la orina que resultan de la actividad en el hueso. Permiten evaluar el estado del hueso a través de los

productos que hacen parte de la matriz ósea, los cuales son sintetizados por los osteoblastos (marcadores de formación ósea) y de los productos generados por la destrucción del hueso gracias a la acción de los osteoclastos (marcadores de reabsorción ósea). El resultado de esta actividad es la formación de un tejido osteoide, no mineralizado, que posteriormente se mineralizará con la incorporación de cristales de hidroxapatita. El osteoide está compuesto en su mayor parte por colágeno tipo I. Se trata de una molécula helicoidal formada por dos cadenas alfa-1 y una alfa-2, en la que abundan algunos aminoácidos, como glicina, prolina e hidroxiprolina. Para estabilizar la molécula se forman entre algunos péptidos unos puentes (*crosslinking*) inter e intramoleculares entre las cadenas de una molécula y las moléculas vecinas. Los extremos no helicoidales se conocen como regiones telopeptídicas.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada. Los marcadores óseos que miden la actividad osteoblástica se denominan de formación y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción (Tabla I) (83).

Tabla I. Marcadores de remodelado óseo

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Suero	Suero
Fosfatasa alcalina total (FA)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (1CTP)
Osteocalcina (OC)	β -Crosslaps (β -CTX)
Propéptido C-terminal del colágeno tipo I (P1CP)	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
Propéptido N-terminal del colágeno tipo I (P1NP)	
	Orina
	Excreción urinaria de calcio
	Hidroxiprolina
	Piridinolina (Pir)
	Deoxipiridinolina (Dpir)

Telopéptido C-terminal del colágeno
tipo I (1CTP)
 α -Crosslaps (α -CTX)
Telopéptido N-terminal del colágeno
tipo I (NTX)

1.4.1. MARCADORES DE FORMACIÓN OSEA

El proceso de formación del hueso tiene lugar en una secuencia bioquímica ordenada en la que en primer lugar se sintetiza y deposita el colágeno tipo I , por los osteoblastos, posteriormente se produce la maduración de la matriz colágena y por último la mineralización.

El marcador ideal de este proceso sería una proteína estructural sintetizada exclusivamente por los osteoblastos, conocer su vía metabólica, vida media en suero, que pasara a la circulación de forma proporcional a su incorporación al hueso , que dicha proporción no se alterase por las enfermedades óseas y que su molécula modificada tras la resorción ósea pudiese ser mensurada en la circulación.

Actualmente todos los marcadores comúnmente empleados para medir la formación ósea se miden en el suero. describimos:

- Fosfatasa alcalina total (FAT)
- Fosfatasa alcalina ósea (FAO)
- Osteocalcina (BGP)
- Osteocalcina no totalmente carboxilada
- Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1 (PICP)
- Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP)

1.4.1.1. / 1.4.1.2. Fosfatasa alcalina (FAT / FAO) .-

Existen 4 isoenzimas de fosfatasa alcalina, placentaria, intestinal, de células germinales y hepática/hueso/riñón (84). La isoenzima de fosfatasa alcalina encontrada en el hígado, huesos y riñones es el principal componente de esta

enzima en el suero, por lo que la medición de la actividad de fosfatasa alcalina total en el suero es un pobre indicador de la formación ósea.

En la práctica clínica se sigue utilizando su determinación, su precisión analítica es muy grande, con coeficientes de variación del 1 al 2% y variabilidad biológica pequeña, por lo que un cambio del 10% o más se considera significativo. Los niveles de actividad de fosfatasa alcalina total (FAT) en pacientes con osteoporosis generalmente alcanza 2 veces el límite superior normal del rango de referencia, pudiendo incrementarse estos niveles en determinadas situaciones como en el remodelado óseo que ocurre inmediatamente después de la menopausia, ó en presencia de fracturas u otras alteraciones localizadas del metabolismo óseo ó en algunas osteoporosis 2ª, como el hiperparatiroidismo y la tirotoxicosis. Elevados niveles de FAT alcalina obligan a descartar otros procesos diferente a la osteoporosis, como son la enfermedad de Paget , la osteomalacia , patología hepática, el uso de ciertos farmacos, (85) etc,.

Se ha mejorado la especificidad de la medición de la fosfatasa alcalina mediante el empleo de pruebas específicas para la fracción ósea de la fosfatasa alcalina (FAO: 40-60 UI/l), esta isoenzima ósea es una glicoproteína termolábil que se encuentra en la superficie de los osteoblastos, se inactiva fácilmente por urea y fenilalanina, mantiene una reactividad cruzada del 15 a 20% con la isoenzima hepática (limitando su utilidad en presencia de daño hepático), y no se elimina por la orina (86). Aunque su acción no es totalmente conocida, ni formar parte de la matriz ósea, parece que su participación en el proceso de biomineralización de la matriz es importante, reflejando la actividad funcional y no la afección cuantitativa de la masa ósea.

En mujeres postmenopáusicas , respecto a las premenopáusicas, los niveles de fosfatasa alcalina ósea aumenta un 93% en comparación con la osteocalcina que aumenta en 30% (87). Este parámetro es de los más utilizados como marcador de formación ósea y se ha empleado en la mayoría de los estudios clínicos controlados de fármacos antiresortivos para el tratamiento de la osteoporosis.

1.4.1.3. / 1.4.1.4. Osteocalcina (BGP u OC) / Osteocalcina no totalmente carboxilada .-

Proteína no-colágena formada por 49 aminoácidos, con tres residuos de ácido gamma-carboxiglutámico y con un peso molecular 5.8 KD, su producción y carboxilación es dependiente de la vitamina K. Es sintetizada por los osteoblastos, característica del hueso y la dentina, y tras su síntesis la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso, siendo la proteína no-colágena más abundante del hueso; solo la osteocalcina totalmente carboxilada se incorpora a la matriz ósea, por lo que se ha sugerido que el grado de carboxilación de la osteocalcina, que es menor en las personas de edad avanzada, podría tener un papel en la osteoporosis. Una pequeña fracción es liberada a la circulación, con vida media corta (15-70 minutos), donde puede ser medida. Tras su degradación se elimina por la orina, por lo que su concentración sérica depende de la función renal.

Regula la homeostasis del calcio. Inhibiendo la precipitación de fosfato y calcio evitando la excesiva mineralización de la matriz ósea. Sus concentraciones varían con la edad y el sexo, no tiene relación con el ritmo sexual femenino, y están sometidas a un ritmo circadiano, con pico nocturno a las 4 a.m., reflejando un aumento del remodelado óseo por la noche (88). Los valores aumentan hasta la pubertad, siendo mayor en varones, se mantiene hasta la edad adulta y posteriormente comienza a disminuir.

Los niveles de osteocalcina sérica son generalmente un buen indicador de los estados de aumento del remodelado óseo (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Paget, acromegalia) o disminución del mismo, disminuyendo notoriamente en relación al efecto de los glucocorticoides. En situaciones de desequilibrio del remodelado óseo, como sucede en la osteoporosis postmenopáusica, la osteocalcina sólo sirve como un marcador de formación ósea (89), y al igual que la fosfatasa alcalina refleja la actividad funcional y no la afección cuantitativa de la masa ósea. En pacientes con osteoporosis de alto remodelado, Brown y cols, encontraron que la osteocalcina estaba aumentada y se correlacionaba con los parámetros histológicos de formación ósea (90).

Se ha señalado que la osteocalcina es el mejor marcador de formación ósea disponible, si no está alterado el metabolismo de la vitamina D, ya que en la mayoría de las enfermedades metabólicas óseas muestra la mejor correlación con el recambio óseo (91).

Además de la osteocalcina se han identificado otras proteínas no-colágenas en la matriz ósea. Algunas de ellas son glucoproteínas fosforiladas y participan en la regulación y el mantenimiento del proceso de mineralización. Entre estas proteínas no-colágenas están la sialoproteína (BSP), la osteonectina y la osteopontina. La BSP, sintetizada por los osteoblastos, se deposita en el nuevo tejido osteoide, y se ha sugerido estar involucrada en la regulación del remodelado óseo. La osteopontina y la osteonectina, pueden ser sintetizadas por los osteoblastos, presentes en otros tejidos conectivos. La osteopontina se fija a la hidroxapatita, aunque podría participar en el proceso de resorción osteoclástica. Los primeros ensayos clínicos con BSP sugieren que puede ser empleada como marcador de resorción ósea (91).

1.4.1.5. / 1.4.1.6 Péptidos de extensión del procolágeno I (PINP / PICP) .-

El colágeno tipo-1 , es el componente más abundante de la matriz ósea (30% del peso seco del tejido óseo), su molécula precursora es un procolágeno, sintetizada por los osteoblastos, que consta de un extremo amino terminal (N-terminal), un extremo carbonilo terminal(C-terminal) y una porción central que contiene una secuencia repetitiva de aminoácidos. Durante la síntesis se liberan el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo-1 (PICP) y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo-1 (PINP), este último está en concentraciones mayores que su homólogo PICP, es por lo que su determinación se ha señalado que podría ser un buen marcador de formación ósea (92).

Estas extensiones de péptidos de procolágeno tipo-1 pueden ser detectadas por radioinmunoanálisis, correlacionándose con la producción de colágeno tipo-1 y la tasa de formación ósea en el adulto; no siempre las concentraciones de PINP y PICP son concordantes, bien por diferente liberación de los procolagenos en los tejidos o bien por un aclaramiento diferente (93), pudiendo causar confusión en la interpretación de los resultados. En el crecimiento su

concentración es mayor que en los adulto, reflejando el desarrollo del esqueleto (94). Experimenta discreta elevación en la menopausia, sin correlación con la tasa de pérdida de masa ósea medida por densitometría (95); así mismo puede elevarse en determinados procesos, como en la enfermedad de Paget, mientras que tras el tratamiento con corticoides, calcitonina y difosfanatos los niveles séricos disminuyen.

No se han establecido correlaciones definitivas entre fragmentos de procolágeno y formación ósea. No han alcanzado un suficiente desarrollo, probablemente por las distintas formas inmunorreactivas circulantes, para ser actualmente una alternativa a la osteocalcina o la fosfatasa alcalina ósea (96).

1.4.2. MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA

El proceso de resorción ósea se inicia con la maduración de los osteoclastos, estos se fijan en la superficie ósea y crean un medio ácido, por la acción de la anhidrasa carbónica, y una bomba de protones. Segregan enzimas lisosomales, como la fosfatasa acida al espacio extracelular, dando lugar la laguna resortiva, donde tiene lugar la degradación de la matriz ósea mineralizada.

El marcador ideal de resorción ósea, sería un producto de la degradación de uno de los componente de la matriz ósea que no se encuentre en ningún otro tejido, cuya concentración sérica no esté bajo control endocrino y que no se reutilice en la formación ósea.

La mayor parte de los marcadores bioquímicos empleados para medir la reabsorción ósea pueden ser detectados en la orina, solo algunos pueden ser medios en el suero. La mayor parte de estos marcadores son resultado de la destrucción de la colágena tipo-1 (hidroxiprolina, piridinolinas, desoxipiridinolinas), que como se ha comentado constituye el 90% de la matriz orgánica, o productos de los propios osteoclastos (fosfatasa acida).

Describimos:

Orina

- Calcio urinario (CaUr)
- Hidroxiprolina (HIP)
- Piridinolina (Pir) / Deoxipiridinolina (Dpir)
- Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX)
- Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1, (alfa-CrossLaps (a-CTX))
- Sialoproteína ósea

Orina y suero

- Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1, (beta-CrossLaps (b-CTX))
- Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTX)
- Glucósidos de hidroxilisina

Suero

- Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FARt)
- Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 unidos por puentes de piridinolina (ICTP)

Productos de degradación de la matriz mineral:

1.4.2.1. Calcio urinario.-

El calcio urinario de 24 horas proviene del metabolismo general, representando la cantidad de calcio filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales, y la calciuria de 2 horas se mide en la segunda orina de la mañana recogida en ayunas después de ingerir 200 ml de agua destilada, expresándose en mg/gr de creatinina ó mg/ 24 hs. Sus niveles pueden variar en relación a la dieta , función renal y por múltiples procesos patológicos, sobre todo los relacionados con la Paratohormona (PTH), la cual estimula la resorción osea, la reabsorción renal y fomenta la conversión renal de la vitamina D en su metabolito activo (calcitriol), aumentando el calcio sérico. (97). La PTH no solo estimula al osteoclasto si no que actúa directamente sobre receptores específicos de los osteoblastos (98), produciendo formación de hueso por un mecanismo doble: por una parte, por el incremento del índice de

remodelado óseo y por otra al obtener un balance positivo de la cantidad de hueso depositada en cada unidad de remodelamiento, aumentando el grosor de hueso trabecular (99).

El calcio urinario es un marcador muy económico y accesible a cualquier laboratorio de rutina, por lo que se continua utilizando para detectar cambios en el recambio óseo, a pesar de ser un marcador poco específico y sensible.

Productos derivados de la degradación del colágeno :

1.4.2.2. Hidroxiprolina.-

Es un aminoácido modificado postranslacionalmente , una forma hidroxilada del aminoácido prolina, y que se encuentra principalmente en la colágena donde representa 13% de volumen del aminoácido. En el proceso de degradación de la matriz del hueso, la hidroxiprolina pasa a la circulación sanguínea tanto en forma libre (90%), como unida a péptidos de degradación del colágeno (10%). Los péptidos que contienen hidroxiprolina son excretados en la orina, mientras que la mayor parte del aminoácido libre se reabsorbe en el riñón y se degrada posteriormente a CO₂ y urea, la hidroxiprolina no puede reutilizarse para la síntesis del colágeno (100).

La presencia de hidroxiprolina libre en orina puede servir como un marcador del remodelado óseo, es liberado a la circulación tanto en la etapa de formación como reabsorción, características que no lo hacen marcador específico de reabsorción ósea, si bien una elevación de los niveles hidroxiprolina urinaria puede sugerir un aumento de la resorción ósea. Es marcador poco empleado, sus resultados no son específicos de reabsorción ósea y poco precisos, ya que sus niveles pueden variar significativamente a lo largo del día y con las fuentes dietéticas (colágena presente sobre todo en alimentos ricos en gelatina), la hidroxiprolina se absorbe por el intestino, por lo que es necesario que los pacientes realicen una dieta libre de hidroxiprolina durante al menos 48 horas antes de realizarse su determinación.

Una de las indicaciones para su determinación es en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Paget (101).

1.4.2.3. Piridinolina y Deoxipiridinolina.-

Las fibras de colágena depositadas en el hueso forman enlaces estabilizadores a través de aminoácidos; la piridinolina y la deoxipiridinolina son los dos principales tipos de aminoácidos encontrados en estos enlaces. La piridinolina no es exclusiva del hueso (se encuentra principalmente en el cartílago, ligamentos y otros tejidos) por lo que no es un marcador específico de reabsorción ósea, mientras que la deoxipiridinolina se encuentra casi exclusivamente en la dentina y en la colágena tipo-1 del hueso, su concentración refleja el grado de reabsorción del hueso ya que son liberadas a la circulación durante este proceso, por lo que es un marcador excelente de pérdida ósea.

La piridinolina y la deoxipiridinolina son liberadas de las estructuras helicoidales de la colágena cuando la matriz ósea se degrada por acción de los osteoclastos y no son reutilizadas para la síntesis de nuevas cadenas de colágena, considerándose productos relativamente específicos de la destrucción de colágena (102), aunque también se pueden encontrar en proteínas como la elastina. La medición de estas moléculas es por técnicas de inmunoenzimáticas, estando presentes en la orina bien de forma libre (40%), o bien ligada a péptidos (60%).

La excreción urinaria de piridinolina y deoxipiridinolina muestra un ritmo circadiano (188), con valores máximos entre las 5-8 horas y mínimo entre las 14 y 23 horas. Sus valores aumentan con la edad, postmenopausia temprana y en estados patológicos como la osteoporosis, el hipertiroidismo y la enfermedad de Paget, mientras que disminuye durante el tratamiento con medicamentos antirresortivos. La excreción de deoxipiridinolina, al no verse afectada por la dieta, ser casi específica del hueso, y los bajos porcentajes del coeficiente de variación intra e interensayo (lo cual se traduce en buena precisión y por tanto confiabilidad en la prueba), es considerada como el marcador de reabsorción ósea de elección en el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis, permitiendo detectar mujeres que tienen un remodelado alto como mujeres perdedoras rápidas.

1.4.2.4. Enlaces Telopéptidos de Colágena.-

Durante el proceso de resorción ósea pasan a la circulación estructuras químicas, procedentes de la degradación del colágeno Tipo 1, que constituye más del 90% de la matriz orgánica del hueso, formadas por trozos de cadenas de la región del telopéptido del colágena unidos por puentes piridinólicos (ICTP) (103). La determinación, por inmunoensayo, de los fragmentos Carbono-terminal (CTX) y Nitrógeno-terminal (NTX) de los telopéptidos del colágeno Tipo 1, que constituye más del 90% de la matriz orgánica del hueso, traducen la actividad de los osteoclastos. Así mismo es posible medir la isomerización del telopéptido C-terminal del colágeno tipo I, alfa versus beta, estando relacionado el alfa CTX (alfa-CrossLaps), no isomerizado, con hueso joven, y el beta CTX (beta-CrossLaps) isomerizado, asociado con el envejecimiento de proteínas y péptidos, mejorando la sensibilidad y especificidad de este marcador.

En principio, el ICTP circulante podría derivar de cualquier tejido en que existiera colágeno tipo I maduro que contuviera enlaces entrecruzado trivalentes, como son los puentes de piridinolina, y estas uniones existen tanto en tejidos blandos como en hueso mineralizado; por lo que parece no ser un buen marcador de resorción ósea es osteoporosis postmenopáusica ni enfermedad de Paget, pero puede tener aplicación en el estudio de las metástasis óseas, mieloma múltiple o artritis reumatoide (104).

Las pruebas inmunoenzimáticas para los telopéptidos C-terminal (CTX) y N-terminal (NTX) en muestra de orina y suero son indicadores sensibles y específicos, considerándose los marcadores bioquímicos más específicos de la resorción ósea. Los niveles aumentan en pacientes con enfermedades óseas asociadas con aumento en la resorción y disminuyen en pacientes con osteoporosis en respuesta a tratamiento antirresortivo. La determinación de región N-terminal telopeptídica del colágeno en orina es el marcador que hemos venido usando en nuestro medio hasta el desarrollo de los beta-CrossLaps.

Los valores en orina de los CTX no isomerizado (alfa-CrossLaps) e isomerizado beta-CrossLaps) aumentan en mujeres posmenopáusicas en comparación con los de las premenopáusicas, siendo relativamente inferior el grado de aumento de los alfa-CTX con respecto a los beta-CTX. En pacientes

con fractura vertebral ó con fractura de cadera, los niveles en orina son mayores en comparación con los de las mujeres posmenopáusicas, siendo relativamente menor los niveles de beta-CTX , en relación a los alfa-CTX, en pacientes con fractura osteoporótica. En pacientes afectados de la enfermedad de Paget, los alfa-CTX se incrementan notablemente en comparación con beta-CTX. En cambio en pacientes con hipertiroidismo primario e hiperparatiroidismo, el aumento es en la misma medida. Su uso no está establecido para predecir el desarrollo de la osteoporosis o el riesgo de fracturas futuras.

En nuestro medio se está utilizando la medición de los beta-CrossLaps (beta-CTX), nivel sérico entre 1.6-3.3 nM, permite distinguir pacientes con osteoporosis tratados y no tratados, siendo útil su determinación antes de iniciar la terapia anti-resortiva (105), ya que se observa una disminución significativa de sus valores una vez iniciado el tratamiento. Los resultados deben interpretarse en relación con los hallazgos clínicos y otros resultados de diagnóstico y no debe utilizarse como único factor determinante en el inicio o cambio de terapia.

Las mediciones de telopéptidos al igual que los enlaces con piridinolinas tienen como inconveniente tener un alto coeficiente de variación que alcanza hasta un 50% para poder afirmar que los cambios observados son atribuidos al tratamiento y no a la variabilidad de la medición, por lo que dificulta para el seguimiento de los pacientes.

1.4.2.5. Hidroxilisina.-

Es otro aminoácido exclusivo del colágeno y de proteínas que contienen secuencias similares al colágeno. Como la hidroxiprolina, la hidroxilisina no se reutiliza para la biosíntesis del colágeno y es menos abundante que la hidroxiprolina. Los glucósidos de hidroxilisina se eliminan con la orina y parecen ser menos metabolizados que la hidroxiprolina., siendo un marcador potencial de la degradación del colágeno. La proporción entre glucosilgalactohidroxilisina y la galactosilhidroxilisina eliminada en la orina pueden constituir un marcador sensible de la degradación del colágeno y podría a su vez informar del origen

de dicha degradación, se han obtenido datos en pacientes con enfermedad de Paget antes y después del tratamiento con agentes antirresortivos, si bien no se disponen de datos en la osteoporosis. Está limitado su uso debido a que su determinación precisa de un analizador aminoácido automático.

Proteínas sintetizadas por el osteoclasto:

1.4.2.6. Fosfatasa Ácida Resistente a Tartrato.-

Las fosfatasas acidas pertenecen a un grupo de enzimas lisosomales capaces de hidrolizar esterres monofosfato en un medio ácido. Se han detectado al menos seis isoenzimas que pueden separarse mediante electroforesis , y pueden ser diferenciadas por su comportamiento ante la presencia de tartrato. En el suero de los sujetos normales, están presentes las isoenzimas 3 y 5. La 3 es sensible al tartrato, proviene de las plaquetas y se detecta en el suero durante el proceso de formación del coágulo. La 5 es resistente a la inhibición por ácido tártrico, y se encuentra en el bazo, la placenta, próstata, los macrófagos pulmonares, la epidermis y a nivel del hueso, sintetizada por los osteoclastos.

Las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, pueden explicar las diferencias relacionadas con el sexo. Entre los 10 y 49 años, los varones tienen valores más altos, pero tras la menopausia los valores son superiores en las mujeres que en los hombres.

Juega un papel importante en la resorción ósea, aumentando su actividad cuando la resorción ósea esta incrementada . Sus niveles plasmáticos están elevados en pacientes con enfermedades óseas metabólicas que cursan con un aumento en la velocidad del remodelado óseo, procesos como el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Paget, algunas neoplasias y en la osteoporosis.

Es el único de los marcadores de remodelado que evalúa la actividad directa del osteoclasto ya que el resto de los marcadores de resorción son indicadores del grado destrucción de la matriz ósea. Según Rico y colaboradores, una simple medida de fosfatasa acida tartrato resistente puede ayudar a predecir la pérdida potencial de masa ósea en mujeres menopáusicas (106). Para algunos autores la fosfatasa acida resistente al tartrato es el marcador ideal de resorción

ósea y actividad osteoclástica ya que el método cinético que se utiliza en su determinación, presenta ventajas derivadas de su simplicidad, bajo coste, rapidez, posibilidad de automatización y utilización de suero en vez de orina, frente a la determinación de otros marcadores de resorción. Sin embargo, para otros autores, estos métodos enzimáticos son problemáticos, dada la baja actividad de la enzima, su inestabilidad en muestras congeladas, la falta de especificidad de la actividad plasmática de la fosfatasa ácida resistente al tartrato del osteoclasto y la presencia de inhibidores en el suero.

Proteínas sintetizadas por el osteoblasto / osteoclasto:

1.4.2.7. Sialoproteína ósea:

La sialoproteína ósea (BSP), glicoproteína de la matriz osteoide, pertenece a los marcadores de diferenciación del pre-osteoblasto al osteoblasto, apareciendo cuando se inicia la mineralización, une los osteoblastos y osteocitos a la matriz extracelular, juega un papel importante en la biomineralización y en la matriz extracelular regulando la maduración de los cristales de hidroxapatita, asociándose a la nueva formación de tejido mineral. Es sintetizada tanto por osteoblastos como por algunos osteoclastos.

Componente importante de la matriz mineralizada del hueso, dentina, cemento y cartílago calcificado. La sialoproteína ósea, junto con la osteocalcina y la osteopontina, son las proteínas no colágenas de la sustancia fundamental del hueso, son dependientes de la vitamina D.

La expresión de esta proteína resulta especialmente útil como marcadores osteogénicos en los estadios finales de la diferenciación osteoblástica, sugiere la participación en los procesos de reclutamiento de células progenitoras y en la formación de nueva matriz mineralizada, nos puede informar de la vida media del osteoblasto. Gracias a la posibilidad de utilizar un inmunoensayo específico, se ha demostrado que refleja procesos asociados con la resorción ósea. Su determinación es fundamentalmente en investigación (107,108).

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de remodelado 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 DMO. Sin embargo, los

resultados de los trabajos han sido dispares en función del tipo de estudio, la población y el marcador analizados (109). 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 (110).

Actualmente, el control de la eficacia 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 (bifosfonatos), 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 adhesión al tratamiento por parte del paciente o la administración inadecuada del fármaco (111,112,113).

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 P1NP para fármacos anabólicos. Su determinación, después de 2 ó 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 (114).

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 (115).

1.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad asintomática en ausencia de su principal complicación, la fractura. Es frecuente atribuir a la osteoporosis el dolor de espalda u otros dolores músculo-esqueléticos como manifestación clínica. Este error suele producirse por la convivencia de la enfermedad con otras de común aparición en la población afectada (mujeres postmenopáusicas y ancianos), como es, por ejemplo, la artrosis.

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando tienen lugar las fracturas. Las fracturas osteoporóticas se diferencian del resto en que tienen lugar principalmente en lugares característicos (columna vertebral dorso-lumbar, muñeca y cadera), y en que ocurren ante un traumatismo mínimo, la mayoría de las veces por una simple caída desde una situación de bipedestación. Por su localización suelen clasificarse de modo más general en fracturas vertebrales (las más frecuentes) y no vertebrales (el resto). Entre las no vertebrales se incluyen las de antebrazo y fémur proximal (las más características), junto con las de húmero, pelvis, costillas, y otras menos frecuentes. No se consideran osteoporóticas las de dedo y cráneo, y se duda sobre las de tobillo (46). Además, se producen después de los 50 años a diferencia de las traumáticas, más frecuentes en edades más tempranas. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, no difieren de las de las otras fracturas de distinta etiología: dolor, impotencia funcional y deformidad (116).

De especiales características es la fractura vertebral; su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, intenso y localizado, que puede en ocasiones irradiarse a costillas (si se trata de vértebras dorsales) o piernas (fractura de vértebras lumbares). Frecuentemente es ocasionada por un esfuerzo mecánico (tal y como levantar un peso, un movimiento de torsión con carga o flexión del torso), si bien en ocasiones puede no haber motivo aparente. La intensidad del dolor, que puede llegar a ser incapacitante en un primer momento, suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas, para llegar a desaparecer al cabo de 2-3

meses. No obstante, alrededor del 60% de las fracturas vertebrales son asintomáticas, y se ponen de manifiesto como un hallazgo casual ante una exploración radiológica de columna lumbar o dorsal. Desde el punto de vista morfológico, las fracturas vertebrales difieren del resto de fracturas en que se presentan como un aplastamiento o disminución de las alturas del cuerpo vertebral (anterior, media y posterior), siendo las tres deformidades clásicas en cuña, en diábolo y en galleta (Figura 4). Esto hace que las fracturas vertebrales se clasifiquen en clínicas o morfométricas, siendo estas últimas las asintomáticas, sólo detectables mediante métodos morfométricos en una radiografía u otra técnica de imagen (117,118).



Figura 4. Fractura vertebral

Como consecuencia de estas deformidades vertebrales se pueden producir alteraciones de la estática de la columna, con cifosis cuando existen varias deformidades en la zona dorsal ("joroba de la viuda"), que a su vez da lugar a una aproximación de las costillas a la pelvis, pudiendo incluso llegar a contactar, ocasionando dolor (síndrome costo-pélvico); el abdomen pierde capacidad, por lo que protuye, ocasionándose también alteraciones del tránsito intestinal. La sumación de fracturas vertebrales producirá a una disminución de la estatura, que se podrá objetivar con una disminución de la proporción envergadura (distancia con los brazos extendidos de punta a punta de dedos medios) / talla, que debe ser igual a 1.

Las alteraciones de la estática desarrollan frecuentemente inestabilidad de la

columna, que a su vez origina contractura de la musculatura paraespinal, tensiones ligamentosas y pérdida de la aposición de las carillas articulares, todo lo cual se manifiesta con dolor crónico de espalda (119). De igual manera se afecta la movilidad torácica, alterándose la ventilación y pudiendo ocasionar ligera insuficiencia respiratoria. No obstante, raramente se observan complicaciones neurológicas (por compresiones medulares o radicales), como sí ocurre en las fracturas vertebrales no osteoporóticas (120), por lo que su aparición debe hacernos sospechar de estas últimas (119).

Las otras dos fracturas característicamente osteoporóticas son la fractura de cadera (extremidad proximal del fémur) y la fractura de antebrazo (extremidad distal del radio), o fractura de Colles (Figuras 5 y 6, respectivamente).



Figura 5. Fractura de cadera



Figura 6. Fractura de Colles

Ambas muestran la clínica típica de las fracturas óseas, y suelen precisar de intervención quirúrgica. La fractura de cadera es la más grave, es la de mayor tasa de mortalidad -20-30% en el 1º año- (121), y ocurre casi siempre como consecuencia de una caída. Además, suele conllevar a un deterioro de la calidad de vida del paciente, y debido a la discapacidad resultante un importante porcentaje de casos se hacen dependientes (122). La fractura de antebrazo, menos frecuente que las otras, puede dejar cierto grado de limitación funcional, bien por disminución del arco de movimiento (flexo-extensión y / o supinación), por dolor residual, por afectación neurológica (neuropatía por atrapamiento) o bien por artritis postraumática.

Todas estas fracturas tienen, además de los problemas de salud, repercusiones psicológicas, familiares y sociales que hacen de ella un importante problema socio-sanitario (123). Y no debemos nunca olvidar que, independientemente del tipo de fractura por fragilidad, su simple presencia eleva el riesgo de padecer otras (124), por lo que los pacientes fracturados deben recibir siempre tratamiento antiosteoporótico.

1.5.1. Riesgo de fractura

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso osteoporótico. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo, pues algunos están relacionados con la DMO, y por tanto con sufrir osteoporosis, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

Entre los factores de riesgo tanto de baja masa ósea como de fractura tenemos factores constitucionales, como la edad, el sexo femenino, la delgadez, la talla baja, y factores relacionados con el estilo de vida (125), como, entre otros, el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol, una dieta pobre en calcio y el sedentarismo (tabla II).

Tabla II. Factores de riesgo independientes para la osteoporosis

FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS
Fractura previa por fragilidad
IMC bajo
Antecedentes de uso de corticoesteroides
Antecedentes familiares de fractura de cadera
Tabaquismo
Consumo de alcohol > 2 unidades /día
Artritis Reumatoide
Edad
Causas secundarias de osteoporosis

Ya hemos visto la importancia de la carga mecánica como estimulante del remodelado óseo, y la falta de ejercicio físico que favorezca esa carga (aunque sea simplemente caminar) produce un deterioro óseo tal que eleva el riesgo de osteoporosis, y consiguientemente, de sufrir fractura (126,127). Factores de riesgo de fractura son la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, y las caídas (128-133). Estas últimas, como causa directa de las fracturas por el traumatismo que ocasionan (representan el 87% de las fracturas en los ancianos) deben ser especialmente consideradas en el paciente osteoporótico, y reducir el riesgo de caída conlleva una reducción muy importante

del riesgo de fractura (124,133,134). Considerando situaciones con riesgo alto y otras con riesgo moderado. (tablas III y IV).

Tabla III. Riesgo Alto de fractura

FACTORES DE RIESGO ALTO
Edad avanzada (>65 a.)
Peso bajo (< 20 Kg/m²)
Antecedentes personales de fractura/s
Antecedentes familiares de fractura de cadera
Corticoides (>5mg, >3 meses)
Caídas (> de 2 el último año)

Tabla IV. Riesgo moderado de fractura.

FACTORES DE RIESGO MODERADO
Menopausia precoz (<45 a.)
Tabaquismo activo / Alcohol
Amenorrea 1ª y 2ª
Enfermedades y fármacos que disminuyan la MO: <ul style="list-style-type: none">- Artritis reumatoide- Síndrome de malabsorción / anorexia- Hiperparatiroidismo / Hipertiroidismo- Hidantoínas /retrovirales / anticomiciales
Factores relacionados con las caídas <ul style="list-style-type: none">- Trastorno de la visión- Psicofármacos- AVC / Parkinson

Es destacable que, cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO por encima del nivel de osteoporosis (135). Por ello, las estrategias dirigidas a la detección de los individuos con osteoporosis son insuficientes para prevenir las fracturas. Parece más rentable dirigir los esfuerzos a la identificación de individuos con riesgo elevado de fractura.

1.5.2. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas

1.5.2.1. Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de establecer debido a que no existe un consenso sobre la definición radiológica de las deformidades y a que su presentación habitualmente es asintomática. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. Las fracturas vertebrales rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad (136-138). La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres (139). Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las fracturas de cadera, y sólo un tercio de las fracturas vertebrales requieren atención médica.

En estudios en población europea como el European Prospective Osteoporotic Study (EPOS) y European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS), a los 75-79 años de edad la incidencia de fractura vertebral fue de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres, y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones (Figura 7) (140,141).

Después de una deformidad vertebral existe un aumento del riesgo para nuevas deformidades vertebrales de 7-10 veces, y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8 - 4,5, y éste aumenta con el número de deformidades vertebrales (142-144).

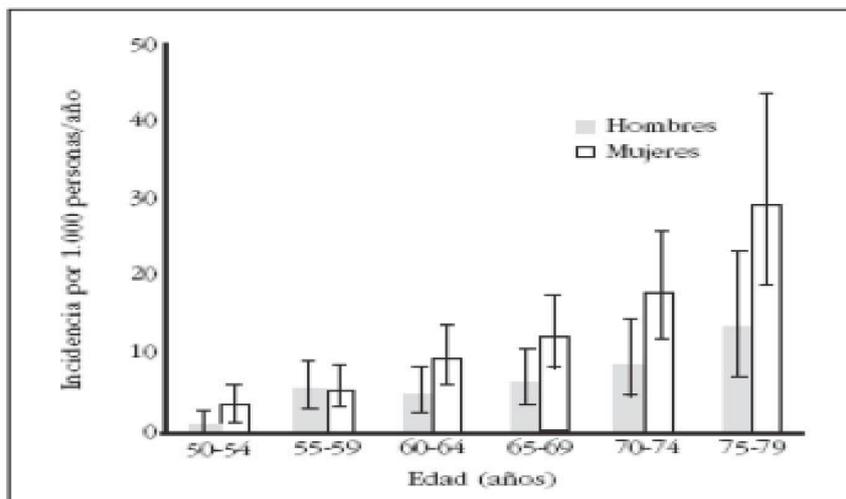


Figura 7. Incidencia de fracturas vertebrales en función de edad. Estudio EPOS.

1.5.2.2. Fractura proximal de fémur

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteopóroticas más importantes por su alta morbilidad asociada. En los pacientes con este tipo de fractura menos del 50% se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continua posterior a la fractura.

Las fracturas de cadera son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años. La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 y de 3000/100.000 en mayores de 85 años (145).

5.2.2.3. Fractura distal del radio

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad. Este tipo de fractura sólo requiere

hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera (146,147).

1.6. DIAGNOSTICO

La importancia de un diagnóstico precoz de osteoporosis incide en la prevención del problema fundamental "la fractura". Es fundamental la anamnesis y la detección de los factores de riesgo. Si bien la definición actual integra las características estructurales de la enfermedad (cantidad y calidad ósea), no permite la correcta identificación del paciente, por lo que no es de utilidad en la práctica clínica.

El porcentaje de pacientes no diagnosticados es elevado, aproximadamente un 90%, frente a un 5% que son diagnosticados y tratados, un 5% que son diagnosticados pero no tratados (148)

La radiología simple es una prueba complementaria de gran utilidad, no solo para el diagnóstico de fracturas no vertebrales, habitualmente secundarias a un traumatismo, sino para las fracturas vertebrales osteoporóticas, que frecuentemente pueden pasar desapercibidas.

1.6.1. Diagnóstico de osteoporosis versus riesgo de fractura

La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad del hueso. En la actualidad se dispone de pruebas complementarias que orientan sobre la densidad de masa ósea proporcionando una información estática de un lugar específico del esqueleto. Sin embargo la calidad del hueso es más compleja de medir, el concepto de "calidad ósea" está basado en los conocimientos sobre la eficiencia estructural ósea y las distintas maneras como se puede ver alterada por causas hereditarias, mecánicas y endocrino-metabólicas; incluye variables como propiedades del colágeno, la matriz ósea, microarquitectura, conectividad de las travéculas, grado de mineralización, características geométricas, remodelado óseo y el daño acumulado (microfracturas) (149).

La situación de fragilidad ósea viene reflejada por una parte por la cantidad de masa ósea, y por otra parte por la calidad del hueso (150)

1.6.1.1. Absorciometría Radiológica Dual o DEXA

Para la medición de la cantidad se dispone de técnicas no invasivas y fiables, como la absorciometría radiológica Dual o DEXA, método cuantitativo de gran exactitud y precisión, que aunque solo valora la densidad mineral ósea se considera buen predictor objetivo (no el único) de riesgo de fractura (151,152) sobre todo en el hueso que se mide, siendo la edad y los factores clínicos mucho más importantes en la predicción de fractura (153). (Figura 8)



Figura 8. Densitometría ósea (DXA)

Los resultados de la densitometría ósea (DXA) generalmente se expresan en dos medidas: el T-score y el Z-score. Los escores representan la cantidad de densidad mineral del hueso. El **T-score** es una comparación de la densidad promedio mineral del hueso (DPH) del paciente con el de una persona sana de 30 años del mismo sexo y etnia. El Z-score es el número de desviaciones estándar de un paciente en comparación con un paciente con DPH diferente del promedio de DPH por su edad, sexo, etnia. Este valor es usado en mujeres premenopáusicas, hombres menores de 50 años y en niños.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son (figura 9): (154)

NORMAL	T-score > (-1)
OSTEOPENIA	T-score entre (-1) y (-2,5)
OSTEOPOROSIS	T-score < (-2,5)
OSTEOPOROSIS SEVERA O COMPLICADA	T-score < (-2,5) + fractura ósea

Figura 9 . Criterios diagnósticos de osteoporosis por DXA

Actualmente, en muchos foros de osteoporosis, no están de acuerdo con el termino de Osteopenia y prefieren referirse a “Baja Masa Ósea”.

1.6.1.2. Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

La técnica QUS se introdujo en el manejo de la osteoporosis para la valoración del estado esquelético en la enfermedad. El interés de su uso reside en el hecho de que no implica radiaciones ionizantes y puede proporcionar alguna información concerniente a la organización estructural del hueso además de la masa ósea. Se trata de un método de bajo coste y de escasas dimensiones, lo cual le permite ser fácilmente transportado de un lugar a otro. Además, su manejo es mucho más fácil que otras técnicas, por lo que no precisa de un entrenamiento y aprendizaje exhaustivo del operador.

Su valor se centra en la hipótesis de que las mediciones de QUS pueden aportar información no sólo de la densidad ósea, sino también de su estructura (155,156).

Aunque es un método cuantitativo, no mide directamente la densidad mineral ósea, los parámetros que nos facilita están más en relación con aspectos de la calidad ósea, ya que nos reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica (157,158), estos parámetros son fundamentalmente:

- **SOS** (Speed of Sound), velocidad del sonido al atravesar el hueso, expresada en m/seg.
- **BUA** (Broadband ultrasound Attenuation), coeficiente de atenuación del sonido de banda ancha al atravesar el hueso, energía que se pierde cuando el ultrasonido se propaga a través de un medio, viene expresada en dB/MgHz.
- Índices cuantitativos derivados por fórmulas a partir de la SOS y del BUA, como el índice de consistencia o dureza (**QUI ó Stiffness**) y la densidad mineral ósea estimada (DMOe)

T-score, desviaciones estándar por debajo de la media, comparando al paciente con la población joven de su entorno.(159)



Figura 10. Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

Respecto a los valores de referencia, en España se realizó un estudio poblacional con QUS a cargo del Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo (GIUMO) de la SEIOMM, que estableció los valores de normalidad en nuestra población (2.610 sujetos) de los parámetros determinados por esta técnica (160).

Es importante saber que los criterios de la OMS basados en la T-score para el diagnóstico de osteoporosis no pueden ser aplicados a las mediciones hechas con QUS (161,162).

1.6.1.3. Escalas de valoración de Riesgo de fractura

Actualmente se prefiere un enfoque "multifactorial" hacia la valoración del riesgo de fractura, siendo la baja densidad mineral ósea un factor importante, no único, que continua siendo herramienta estándar para establecer el diagnóstico de osteoporosis (163).

Esta es la razón por la que en la práctica diaria es de utilidad aplicar bien la escala FRAX® y/o la escala QFracture®.

La escala FRAX®, creada en el año 2008 por el Prof. Kanis al frente de un grupo de investigadores de la Universidad de Sheffield, y bajo el auspicio de la O.M.S. Su objetivo fue identificar y ponderar los factores de riesgo de fractura más relevantes, para lo cual se basaron en las cohortes poblacionales empleadas para diversos estudios epidemiológicos procedentes de Europa, América del Norte, Asia y Australia. La herramienta provee la probabilidad a 10 años de cualquier tipo de fractura osteoporótica (*Major osteoporotic fracture*) o de fractura de cadera (*hip fracture*), basándose en una serie de datos clínicos, y pudiéndose usar o no el valor de la DMO en cuello femoral (163,164). (Figura 11).

La escala QFracture®, posterior al FRAX®, con el mismo objetivo, estimar el riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años. Utiliza una amplia serie de variables altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (165). La mayor cantidad de datos clínicos recogidos permite una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Además, no precisa de medición de DMO (no siempre disponible, especialmente en Atención Primaria). Sin embargo, se trata de una herramienta sólo validada en el Reino Unido, y requiere de una calibración o ajuste en poblaciones del resto de países. (Figura).

Se han propuesto por parte de los propios autores unos puntos de corte de riesgo absoluto del 20% para fracturas osteoporóticas mayores y del 3% para fractura de cadera, lo cual ha sido aceptado por la mayoría de las sociedades científicas específicas (166-169).

Estas escalas de valoración del riesgo de fractura de un paciente, se pueden usar como apoyo o guía en la toma de decisiones, tales como la realización de densitometría, que tiene un alto peso específico como factor riesgo de fractura y sigue siendo la herramienta diagnóstica de osteoporosis (163) o la indicación de tratamiento, sin perder nunca de vista el buen juicio clínico, que debe primar en las decisiones.

The image shows the FRAX® web application interface. At the top, there is a red banner with the text "FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura Organización Mundial de la Salud (OMS)". Below the banner is a navigation menu with "Inicio", "Herramienta de Cálculo", "Tablas", "FAQ", and "Referencias". The main heading is "Herramienta de Cálculo". Below this, there is a prompt: "Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO." The form includes a "país" dropdown set to "España", a "Nombre/ID:" input field, and a link "Sobre los Factores de riesgo". The "Cuestionario:" section contains 12 questions with radio button options for "No" and "Sí". Questions 10, 11, and 12 are partially visible. A "T-Score" dropdown is set to "-2.5". There are "Borrar" and "Calcular" buttons. A red box displays the results: "IMC: 20.8", "The ten year probability of fracture (%)", and a table for "con DMO" showing "Mayor osteoporotic" at 18% and "Hip fracture" at 7.8%.

con DMO	
Mayor osteoporotic	18
Hip fracture	7.8

Figura 11. La escala de riesgo FRAX®.

1.7.- LESIÓN MEDULAR

1.7.1. Mecanismo de la lesión vértebro-medular

Los traumatismos directos o indirectos en la columna pueden ser causa de la lesión medular (LME). En torno a un 10%, la lesión medular cursa sin evidencia de signos radiológicos de lesión o patología vertebral (170), mientras que un 14% de las fracturas vertebrales cursan con lesión de la médula espinal (170,171) (Figura 12).



Figura 12. Luxación facetaria bilateral C4-C5 producida por mecanismo de hiperflexión

Las lesiones de la columna raramente son causadas por traumatismos directos. La mayoría resultan de fuerzas combinadas que originan movimientos violentos de la cabeza y el tronco (173). La magnitud y la dirección de las fuerzas traumáticas determinan el tipo y la extensión de la lesión ósea y ligamentosa. La columna cervical es más vulnerable a los traumatismos que otras áreas de la columna debido a su limitada estabilidad mecánica y a su mayor movilidad (172, 173).

Independientemente de la lesión ósea, la transmisión de la energía del traumatismo a la médula espinal produce una afectación del parénquima medular con microhemorragias en la sustancia gris central y pérdida de la conducción nerviosa en la sustancia blanca adyacente; esta lesión inicial de la neuronas y

axones producida por la deformidad física de la médula como consecuencia del trauma inicial es lo que constituye la lesión primaria (170). Sin embargo, tras ella se produce una pérdida de gran número de axones como consecuencia de una serie de eventos fisiopatológicos desencadenados por el daño inicial y que están constituidos por una cascada bioquímica que desestabiliza la membrana del axón con un patrón progresivo e irreversible de degeneración quística medular y neurolisis; es lo que se denomina lesión secundaria (174).



Figura 13. Fractura vertebral con afectación de la médula

1.7.2. Consecuencias de la lesión de médula espinal

Los efectos inmediatos de una LME completa incluyen la pérdida de la capacidad funcional de la médula por debajo del nivel lesional, lo que se traduce en un déficit motor y de sensibilidad a partir de dicho nivel. Además de generar estos cambios tan sustanciales para el individuo, produce también parálisis del funcionamiento de la vejiga e intestino lo que cursa con retención urinaria e íleo paralítico. Y todo ello en el marco de un shock neurogénico que produce hipotensión y bradicardia. Realmente la LME afecta a todos los sistemas del organismo generando complicaciones específicas cuyo conocimiento es esencial

para el cuidado de estos pacientes.

En la fase inicial, desde el momento de la lesión, se produce el shock espinal caracterizado por arreflexia y flaccidez infralesional, su presencia indica que la función medular ha perdido el control superior (170,171,173), su duración pueden ser días o semanas. Una vez pasa la fase de shock espinal aparece la espasticidad y se puede encontrar hiperreflexia y clonus, indicando que hay una desconexión de la médula espinal con los centros superiores y que ésta se encuentra funcionando por automatismo (170).

1.7.3. Investigaciones actuales sobre lesión medular

En la LME, la pérdida funcional son en general irreversibles, consecuencia del daño tisular. Independientemente de la naturaleza de la lesión, la muerte celular ocurre en horas, mientras que los procesos secundarios ya mencionados se desarrollan después de varios días y semanas de producirse la lesión. La intervención precoz es de crucial importancia para una mejor evolución clínica. En la LME aguda, el primer objetivo terapéutico es frenar la cascada de la lesión secundaria, con el objeto de limitar el daño tisular e interrumpir o revertir la disfunción sensitivo-motriz. El segundo objetivo se centra sobre la rehabilitación y estabilización de las consecuencias de la lesión, así como la activación de los circuitos neuronales residuales mediante el entrenamiento. El tercer objetivo se involucra a la capacidad de regeneración axonal mediante diferentes intervenciones, aún en fase experimental.

1.7.4. Lesión medular: Clasificación ASIA/IMSOP

La LME es la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva como consecuencia de un daño en los elementos neurales en el canal espinal (175).

El manejo efectivo del paciente con una LME aguda depende de una adecuada exploración clínica y clasificación de la lesión neurológica y valoraciones radiológicas detalladas de la lesión de la columna vertebral (176). La clasificación más útil está basada en la valoración del daño neurológico funcional que se determina por la exploración clínica más que por otros criterios como los patológicos, electrofisiológicos o radiológicos.

Una valoración clínica y radiológica correcta permite un plan racional del

tratamiento, lo que a su vez determina una mejoría del pronóstico.

A principios de los años 90, la American Spinal Injury Association (ASIA) convino una reunión de consenso de lo más representativo de las diferentes disciplinas involucradas en el manejo de pacientes con LME aguda, de diferentes países. En 1992 la ASIA junto con la International Medical society of Paraplegia (IMSOP) publicaron el “International Standars for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord injury” (175). Esta nueva clasificación ASIA/IMSOP ha constituido una considerable mejoría y debería ser usada por todos los médicos que manejen lesiones medulares.

1.7.4.1. Definición de conceptos

La primera intención de esta clasificación es la de definir y distinguir claramente todos los conceptos relacionados, acotando el empleo de algunos.

- 1) Tetraplejia: preferida a cuadriplejia, se refiere a la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva en los segmentos cervicales de la médula espinal, debido a un daño de los elementos neurales en el canal espinal. La tetraplejia ocasiona una alteración de la función en los brazos, así como en el tronco, piernas y órganos pélvicos. No se incluyen lesiones del plexo braquial o daños en nervios periféricos fuera del canal neural.
- 2) Paraplejia: este término se refiere a la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva en los segmentos dorsal, lumbar o sacro (pero no cervical) de la médula espinal, secundaria a un daño de los elementos neurales dentro del canal espinal. Con la paraplejia la función de los brazos está conservada, pero dependiendo del nivel de lesión, el tronco, piernas y órganos pélvicos pueden estar involucrados. El término se usa en referencia a la cauda equina y lesiones del cono medular, pero no para las raíces del plexo lumbosacro o lesiones de nervios periféricos fuera del canal neural.
- 3) Cuadriparesia y paraparesia: el uso de estos términos se ha abandonado ya que describen lesiones incompletas de forma imprecisa. Además la escala de discapacidad de la ASIA permite una aproximación más precisa.

Los nuevos estándares de la clasificación ASIA/IMSOP mejoran la capacidad para distinguir entre lesiones completas e incompletas. La distinción entre ambos tipos de lesiones es crucial a la hora de establecer un plan terapéutico y predecir la evolución.

Una de las aportaciones más importantes que ha realizado la clasificación de la ASIA/IMSOP es la distinción de la complejidad de la lesión medular, factor este de gran valor a la hora de establecer el pronóstico (177, 179, 180).

- 1) Lesión incompleta: si se encuentra preservación parcial de la función sensitiva y/o motora por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros más bajos, la lesión se define como incompleta.
- 2) Lesión completa: este término se usa cuando hay una ausencia de función motora y sensitiva en los segmentos sacros más bajos (184).

La fuerza de cada músculo se gradúa de acuerdo con una escala de 6 puntos (180-183) (Tabla V).

Tabla V. Valoración muscular empleada en la clasificación ASIA/IMSOP

Puntuación	Correspondencia muscular
0	Parálisis total
1	Contracción palpable o visible
2	Movilidad activa con rango completo de movilidad eliminando la gravedad
3	Movimiento activo, completando el arco de movimiento contra la gravedad
4	Movimiento activo completando el arco de movimiento contra moderada resistencia
5	Normal: movimiento activo completando el arco de movimiento contra resistencia completa
5*	Normal: movimiento activo, con arco completo contra suficiente resistencia para ser considerado normal si los factores inhibitorios identificados no están presentes

El pronóstico de recuperación neurológica es bastante mejor en lesiones incompletas que en completas, en todos los niveles de médula espinal (185). La

mayoría de las grandes series de LME agudas han mostrado un pequeño porcentaje de casos inicialmente completos (usualmente un 1-2%) con recuperación significativa de la función medular distal (186).

1.7.4.2. Niveles de Lesión

En un intento de unificar la terminología y descripciones de los enfermos afectados de una LME, la clasificación ASIA/IMSOP propone la definición de una serie de niveles que nos permiten una aproximación más racional, coherente y unificada al paciente: nivel neurológico, nivel sensitivo y nivel motor. Para lograr una aproximación más cómoda a estos niveles, se emplea una hoja exploratoria (Figura 14) para el registro de los datos exploratorios

CLASIFICACIÓN NEUROLÓGICA ESTÁNDAR DE LESIÓN MEDULAR

MOTOR		TACTO	DOLOR	SENSORIAL	
Dr	Iz	D	Iz	Dr	Iz
MÚSCULOS LLAVE				PUNTOS SENSITIVOS LLAVE	
C1		C1			
C2		C2			
C3		C3			
C4		C4			
C5	Flexores de codo	C5			
C6	Extensores de codo	C6			
C7	Extensores de dedo	C7			
C8	Flexores de los dedos (Largo cistario del med.)	C8			
T1	Abductores de los dedos anulares	T1			
T2		T2			
T3	1. paravertebral	T3			
T4	2. paravertebral (codo y muñeca)	T4			
T5	3. paravertebral (codo)	T5			
T6	4. paravertebral (codo)	T6			
T7	5. paravertebral (codo)	T7			
T8	6. paravertebral (codo)	T8			
T9	7. paravertebral (codo)	T9			
T10	8. paravertebral (codo)	T10			
T11	9. paravertebral (codo)	T11			
T12	10. paravertebral (codo)	T12			
L1		L1			
L2	Flexores de cadera	L2			
L3	Extensores de cadera	L3			
L4	Flexores de rodilla	L4			
L5	Extensores de rodilla	L5			
S1	Extensores del dedo gordo	S1			
S2	Extensores plantares del talón	S2			
S3		S3			
S4		S4			

TOTALS (MÁXIMO) 1000

EVALUACIÓN MOTORA

TOTALES (MÁXIMO) 1000

EVALUACIÓN DOLOR

EVALUACIÓN TACTO

NIVEL NEUROLÓGICO

Dr: ... / Iz: ...

¿COMPLETO O INCOMPLETO?

ZONA DE PRESERVACIÓN PARCIAL

SENSITIVO: Dr: ... / Iz: ...

MOTOR: Dr: ... / Iz: ...

Figura 14. Diagrama para el registro de los datos exploratorios de la clasificación ASIA/IMSOP (180-183).

El “nivel neurológico” se refiere al segmento más caudal de la médula espinal con sensibilidad y función motora normal en ambos lados del cuerpo. De hecho, los segmentos en los cuales la función se encuentra normal, a menudo difieren a ambos lados del cuerpo y en términos de valoración sensitiva y motora. Así, pueden identificarse cuatro segmentos diferentes en el nivel neurológico: sensitivo derecho, sensitivo izquierdo, motor derecho y motor izquierdo. En casos como éste, está fuertemente recomendado que cada uno de estos segmentos sea

registrado separadamente y que no se use un nivel individual, ya que este puede llevar a confusión (182). Cuando el término de “nivel sensitivo” se usa, este se refiere al segmento más caudal de la médula espinal con función sensitiva normal en ambos lados del cuerpo; el “nivel motor” es igualmente definido con respecto a la función motora. Estos niveles son determinados mediante examen neurológico de: un punto sensitivo llave en cada uno de los 28 dermatomas del lado derecho y los 28 dermatomas del lado izquierdo del cuerpo, y un músculo llave en cada uno de los 10 miotomas del lado derecho y 10 miotomas del lado izquierdo del cuerpo (180-182). La fuerza de cada músculo se gradúa de acuerdo con una escala de 6 puntos (184-187) (Tabla 1).

1.7.4.3. Escala de discapacidad de la ASIA

La actual Escala de discapacidad de la ASIA - modificada de Frankle - (tabla VI) intenta una aproximación de los niveles y características de la lesión medular a sus repercusiones funcionales. (177, 179, 180).

Tabla VI. Escala de discapacidad de la ASIA

Grados de discapacidad	Tipo de lesión
A	Completa: no hay función motora o sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-S5.
B	Incompleta: está preservada la sensibilidad pero no la motilidad por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros.
C	Incompleta: la función motora está preservada por debajo del nivel neurológico y más de la mitad de los músculos llave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular de menos de 3 (grados 0-2).
D	Incompleta: la función motora está preservada por debajo del nivel neurológico y al menos la mitad de los músculos llave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular mayor o igual a 3 (por ejemplo: su traducción funcional es que camina).
E	Normal: función sensitiva y movilidad normales.

1.7.4.4. Síndromes clínicos

De acuerdo con las características que se objetivan en la exploración clínica que se realiza mediante las indicaciones de la ASIA/IMSOP, se pueden establecer una serie de síndromes clínicos (177, 179, 180):

- 1) Síndrome centro-medular: ocurre casi exclusivamente en la región cervical. Produce preservación de la sensibilidad sacra y una mayor debilidad en las extremidades superiores que en las inferiores.
- 2) Síndrome Brown-Séquard: o hemisección medular, es una lesión que produce una relativamente mayor pérdida motora y propioceptiva ipsilateral y pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura contralateral.
- 3) Síndrome medular anterior: una lesión que produce una variable pérdida de función motora y de sensibilidad al dolor y temperatura con preservación propioceptiva.
- 4) Síndrome de cono medular: lesión de la médula sacra y raíces lumbares en el canal espinal, la cual generalmente determina una vejiga, intestino y miembros inferiores arrefléxicos. Los segmentos sacros ocasionalmente pueden presentar reflejos, por ejemplo bulbocavernosos y reflejo miccional.
- 5) Síndrome de cola de caballo: lesión en raíces nerviosas lumbosacras dentro del canal neural, generando arreflexia en vejiga, intestino y miembros inferiores.

1.7.5. Rehabilitación de la lesión medular

Debe comenzar lo antes posible. En la fase aguda el objetivo de la rehabilitación es prevenir complicaciones. Los apartados más importantes en la fase aguda son el manejo respiratorio, vesical, intestinal, profilaxis de la enfermedad tromboembólica y úlcera gástrica, y el tratamiento postural adecuado en cama con cambios posturales cada 3 horas para evitar úlceras por presión. Una vez que la columna esté estabilizada se iniciará tratamiento rehabilitador mediante cinesiterapia, incluyendo movilizaciones activas de todas las articulaciones por encima del nivel

de lesión para evitar la atrofia por desuso y pasivas de las infralesionales para mantener el trofismo muscular y mantener recorridos articulares. Además, en pacientes con tetraplejía se realiza tratamiento preventivo con férulas de reposo o férulas funcionales con el objetivo de evitar contracturas, mantener una posición funcional y favorecer la tenodesis.

Durante la fase de sedestación, ésta ha de realizarse de forma progresiva para prevenir las reacciones neurovegetativas secundarias a la lesión medular y enseñando al paciente profilaxis postural en la silla de ruedas sobre las zonas de presión.

Posteriormente se inicia la fase de tratamiento rehabilitador específico con diferentes actividades terapéuticas: movilizaciones de las articulaciones, potenciación muscular de la musculatura supralesional y también de la infralesional en lesiones incompletas, ejercicios de equilibrio y volteos en colchoneta, entrenamiento de la bipedestación y marcha en aquellos pacientes candidatos, entrenamiento de las actividades de la vida diaria, transferencias y manejo de silla de ruedas. Además, también se realizará valoración y prescripción de ayudas técnicas según la capacidad y requerimiento funcionales de cada paciente y se darán las recomendaciones oportunas para accesibilidad en el domicilio.

La bipedestación después de una lesión medular puede realizarse en plano inclinado, en aparatos o en sillas de bipedestación. El plano inclinado se usa en las fases precoces de la rehabilitación para prevenir la hipotensión ortostática. Aunque los beneficios de la bipedestación son discutibles, pueden incluir la disminución de la espasticidad, prevención de úlceras, efectos sobre la vejiga e intestino y retraso de la pérdida de masa ósea (188). Quizá su principal beneficio es el psicológico, mejorando la autoestima.

El objetivo de la reeducación intestinal es la evacuación completa del intestino de una forma programada y en un período corto de tiempo, para evitar la incontinencia. El programa de reeducación intestinal debe iniciarse en la fase aguda, de modo que se eviten complicaciones habituales como distensión, obstrucción, impactación o diarrea.

Tan pronto como la estabilidad hemodinámica del paciente lo permita se inicia el programa de educación vesical, consistente en el vaciamiento vesical mediante la cateterización intermitente, puesto que es el método que está asociado con menor número de complicaciones (189). La actitud terapéutica de la vejiga a largo plazo estará guiada por los hallazgos urodinámicos con reevaluación periódica, considerando la utilización de fármacos neurourológicos y técnicas quirúrgicas en determinados pacientes. Los objetivos son crear un reservorio de adecuada capacidad y baja presión, lograr un vaciado de la vejiga sin residuo, manteniendo presiones bajas y minimizar las complicaciones del tracto urinario, además de mejorar la calidad de vida del paciente.

Los factores más importantes en la determinación del resultado funcional son el grado de discapacidad ASIA y el nivel motor. El resultado funcional ideal no siempre puede conseguirse en todos los pacientes, debido a que hay una gran variabilidad en los resultados individuales a pesar de niveles de lesión similares. El nivel funcional depende de la edad del paciente y otras condiciones coexistentes como obesidad, deterioro cognitivo, lesiones asociadas, motivación, apoyo sociofamiliar, etc. Además, las complicaciones que se pueden desarrollar como espasticidad, dolor, contracturas, depresión,...pueden también interferir con el logro de los objetivos esperados. Un factor fundamental en los resultados funcionales es el enfoque interdisciplinario del equipo de rehabilitación, en el que múltiples profesionales trabajan con el paciente y su familia con el objetivo común de obtener el máximo potencial funcional del paciente.

1.7.6. Pronóstico de la lesión medular

En el pronóstico de la lesión medular traumática el factor más relevante es la valoración neurológica según la clasificación ASIA. El examen neurológico que sirve como base para predecir la evolución neurológica es el realizado a las 72 horas de la lesión. Esta exploración inicial sirve como base no sólo para establecer el pronóstico, sino también para detectar deterioro en el estado neurológico del paciente.

Basándonos en la valoración neurológica en la primera semana de evolución, el 90% de pacientes con lesión completa (ASIA A) seguirán completos. En los pacientes con lesiones medulares incompletas el 50%-66% de la recuperación motora en el primer año ocurre en los 2 primeros meses después de la lesión; la recuperación continúa, pero es más lenta después de 3-6 meses; además, se ha comprobado recuperación de la función motora hasta 2 años post-lesión.

Los pacientes que son inicialmente clasificados como ASIA B, aproximadamente el 50% realizarán marcha si la preservación sensitiva es para el dolor; si la preservación sensitiva es sólo para el tacto realizarán marcha el 10%-30%.

La mayoría de los pacientes con lesión incompleta motora recuperarán la capacidad de marcha. Alrededor del 75% de los individuos con lesiones ASIA C serán "marchadores en la comunidad". El pronóstico es excelente para aquellos inicialmente clasificados como ASIA D. En lesiones incompletas la edad es un factor pronóstico muy importante, siendo el pronóstico funcional peor en los mayores de 50 años (190).

1.7.7. La Unidad de Lesionados Medulares de Canarias

El desarrollo progresivo y extensivo del modelo de atención integral al lesionado medular propugnado por Guttmann, ha contribuido de manera directa a alcanzar niveles de supervivencia muy próximos a la normalidad, y a la cobertura de las necesidades sociales de estos enfermos.

La Unidad de Lesionados Medulares (ULM) de Canarias (Figura), puesta en marcha en noviembre de 2000, ha puesto fin a la difícil y peculiar situación que los lesionados medulares canarios vivían hasta ahora. Ante la ausencia de atención especializada en esta Comunidad Autónoma, eran trasladados a otros centros fuera de las islas, la mayor parte de ellos el centro de referencia era El Hospital Nacional de Paraplejia de Toledo.

Esta ULM trata de ofrecer la asistencia especializada que la lesión medular espinal (LME) precisa sin la necesidad de pagar el tributo de largos y desarraigados traslados a otros centros.

La ULM de Canarias, declarada de referencia para toda la Comunidad Autónoma, cubre las necesidades de una población de casi 1.700.000 habitantes. Con la mencionada idea de aprovechar los recursos que un gran hospital puede ofrecer, fue emplazada en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

El objetivo, una vez que el paciente afecto de una LME ingresa en esta ULM, es conseguir la máxima capacidad funcional posible, de acuerdo con el nivel de lesión; establecer y adiestrarle en todas las medidas preventivas de las complicaciones más frecuentes de la LME y finalmente lograr una correcta integración del individuo en el medio.



Figura 15. Unidad de Lesionados Medulares de Canarias. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

El éxito de este modelo terapéutico reside en el grupo humano que compone el equipo interdisciplinar, cuyo compromiso en la interacción con las necesidades del paciente lesionado medular consigue conducir al mismo hacia una vida plena en aspectos familiares, sociales, laborales y, en conjunto, de salud.

1.8. LESIÓN MEDULAR Y OSTEOPOROSIS

Aunque la descarga e inmovilización juegan un papel en la patogénesis de la osteoporosis después de la lesión medular (LME), los mecanismos neuronales no deben pasar por alto. Pero, además de los mecanismos mecánicos y neuronales, los cambios hormonales también deben ser considerados, ya que se ha observado que en pacientes con paraplejia se produce una pérdida de hueso en las extremidades superiores (191,192,193), a pesar de que en ellos las extremidades superiores tienen una carga normal y están bien inervados.

1.8.1. Remodelado óseo tras la lesión medular

La pérdida de hueso tras la LME resulta de un desequilibrio en el remodelado óseo. Así, un exceso de osteoclastos, en relación con la necesidad de resorción ósea y/o problemas de falta de osteoblastos, relativa a la necesidad para reparar la cavidad, pueden ser factores patogénicos importantes en la osteoporosis después de la lesión.

Sin embargo, los datos actuales sobre la función de las células óseas dañadas por LME indican que el desarrollo de la osteoporosis se debe más a un aumento de la resorción ósea que a una disminución de la formación de hueso. Así, el aumento de la resorción ósea después de la lesión ha sido demostrado clínicamente. En el lesionado medular se ha observado una mayor excreción urinaria de hidroxiprolina, piridinolina, desoxipiridinolina y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (194-197).

Por otro lado, un estudio ha demostrado que el RANKL en cultivos de células osteoblasto-like de ratas con LME aumentó significativamente, mientras que la expresión de OPG fue significativamente menor, y un aumento del ratio RANKL / OPG puede producir un aumento de la osteoclastogénesis, lo que conduce a la osteoporosis después de la lesión.

Además de los efectos de la LME en la expresión de RANKL y OPG, la LME también regula la producción de citoquinas adicionales en células de la médula ósea; así, modula la actividad osteoclástica de una manera paracrina. Hay pruebas de que algunas citoquinas promueven la resorción ósea, como la interleucina (IL)-6,

que podrá ser un candidato potencial para la mediación de la pérdida ósea después de la LME (198).

Los resultados con respecto a los efectos de la LME sobre los osteoblastos son menos consistentes. Con respecto al papel esencial de osteoblastos en el proceso de remodelación ósea, se han estudiado los cambios en la actividad osteoblástica. Análisis histomorfométricos mostraron un incremento de la formación ósea dentro del 1º mes tras la lesión, y a continuación los huesos por debajo de la lesión parecían estar implicados en una segunda formación reducida de hueso (199). Sin embargo, se observaron niveles séricos normales o elevados de osteocalcina y fosfatasa alcalina en pacientes con LME (194,195,197).

Por otro lado, los niveles séricos de marcadores de resorción ósea después de la lesión medular son muy altos (194,195) en comparación con los publicados tras el desuso (200-202). En un estudio animal se observó que la LME da lugar a más pérdida de hueso, a más deterioro trabecular, a propiedades mecánicas más pobres y a un mayor remodelado óseo que tras la pérdida de la estimulación mecánica (203). Efectivamente, la osteoblastogénesis reducida contribuye a la pérdida ósea observada después de la pérdida de la estimulación mecánica; sin embargo, cultivos de células madre mesenquimales procedentes de ratas con LME no mostraron una reducción de la osteoblastogénesis en comparación con ratas intervenidas ficticiamente (204).

1.8.2. Carga mecánica e inervación

Ya mencionamos anteriormente que la carga mecánica es un estímulo crucial para la formación y la resorción ósea, controlando de este modo la masa ósea, la estructura y la fuerza. El esqueleto posee un sistema de control biológico inherente que dirige la formación de hueso en respuesta a los altos esfuerzos mecánicos, reforzando así el esqueleto en las regiones de gran esfuerzo. Este sistema, llamado "mecanostato", implica las células residentes en el tejido óseo que detectan y responden a las cargas mecánicas: los osteocitos. Los osteocitos situados en la matriz ósea responden a las señales de la carga mecánica (205,206) vía transmisores de señales intracelulares (Ca^2 , IP3, AMPc, GMPc) (207,208) y transmisores de señales extracelulares (PGE2, IGP2, IGF-1, IGF-2 y el TGF- β) (209) para inducir la formación ósea por los osteoblastos, la inhibición de resorción

ósea por los osteoclastos, o una combinación de los dos. El efecto de la carga mecánica sobre el tejido óseo es un aumento en la formación de hueso sobre las superficies óseas periósticas, mejorando así la fuerza del hueso y reduciendo el remodelado óseo y la porosidad del hueso. En consecuencia, la carga mecánica puede mejorar tanto el tamaño y la forma del hueso, y fortalecer el tejido óseo mediante la mejora de la densidad del tejido. La descarga induce a la supresión de células osteoblástica y a la activación de las células osteoclasticas, lo que conduce a la pérdida de hueso (204,210).

Sin embargo, la mayoría de los estudios han informado de que ejercicios de pesas y las bicicletas, utilizando distintas formas de estimulación eléctrica funcional (FES), son ineficaces en la prevención de la osteoporosis o la restauración de la densidad mineral ósea en pacientes con LME (211-213).

Por lo tanto, desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis de que la descarga puede no ser el único factor en la patogénesis de la osteoporosis inducida por la LME tiene fundamento, y, por tanto, otros factores deben tenerse en cuenta. Se ha demostrado que el sistema nervioso simpático (SNS) es un transmisor de la carga mecánica sobre el hueso (214), y la ineficacia de la carga mecánica sobre el hueso en pacientes con LME puede estar relacionada con la denervación del SNS.

1.8.3. Cambios hormonales

Ya hemos comentado que, aunque los miembros superiores normalmente sufren carga y están inervados, la pérdida de hueso se produce también en las extremidades superiores en pacientes con paraplejia. Por lo tanto, las hormonas sistémicas, tales como la PTH, la vitamina D, los esteroides sexuales, la hormona tiroidea y la leptina, también pueden estar involucradas en la pérdida de hueso después de LME.

a) Balance de calcio

En general, los pacientes con LME muestran un balance de calcio negativo con hipercalciuria después de la lesión (194,215,216).

El aumento de la reabsorción por los osteoclastos es el principal responsable de la hipercalciuria después de la LME. Además, se ha observado una función renal reducida en los pacientes con LME aguda (216) y la eliminación urinaria de calcio mayor que se produce en respuesta a la lesión medular puede estar relacionado con la disminución de la reabsorción tubular renal. Los ejercicios y deambulación disminuyen significativamente la hipercalciuria y modifican el equilibrio del calcio en una dirección positiva, indicando que la inmovilización puede ser un factor importante en este balance negativo de calcio. La absorción de calcio desde el tracto gastrointestinal disminuye en la fase aguda después de LME (216).

b) PTH y vitamina D.

Después de la lesión medular aguda, el eje PTH-vitamina D se suprime, con disminución de la PTH y vitamina D. En un estudio longitudinal se observó una disminución de los niveles séricos de PTH en pacientes a las 3 semanas después de sufrir la lesión (195).

En otros estudios transversales, se demostró que la PTH y la vitamina D estaban suprimidos en pacientes con LME aguda en comparación con los controles (194,197).

Los niveles de calcio ionizado en suero a menudo se elevan después LME aguda debido a la rápida resorción ósea, y estos niveles elevados se reflejan en un aumento marcado del aclaramiento renal de calcio (217). Los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) se suprimen en presencia de los niveles elevados de calcio ionizado sérico, que sirve para reducir la absorción tubular de calcio y contribuye al aumento de la calciuria. Otra consecuencia de la supresión de los niveles en suero de la PTH es que los niveles bajos o ausentes contribuyen al aumento de los niveles de esclerostina, que ya vimos es un inhibidor potente de la vía WNT / β -catenina en los osteocitos, con efectos potencialmente adversos en la salud de los huesos (218,219).

La supresión de la PTH en los pacientes con LME también se asocia con el grado de deterioro neurológico. En un estudio transversal, Mechanick y cols. (220) investigaron los niveles séricos de PTH y de vitamina D en pacientes con LME, que fueron estudiados en una media de 76,5 días después de la lesión, y encontraron

que los pacientes con LME completa, en comparación con aquellos con lesión incompleta, tenían una mayor supresión del eje PTH-vitamina D.

Sin embargo, se ha observado un cambio en la actividad paratiroidea de 1 a 9 años después de la lesión. La glándula paratiroides se estimula en el momento en que los niveles de PTH están por debajo del rango de referencia. El hiperparatiroidismo secundario siempre se ha pensado que puede acelerar el desarrollo de la osteoporosis inducida por LME. Bauman y cols. (221) observaron un hiperparatiroidismo secundario leve en un subgrupo de sujetos con LME crónica. Por lo tanto, el balance de la evidencia actual no es compatible con un hiperparatiroidismo secundario como un mecanismo que contribuye a la patogénesis de la osteoporosis tras la LME.

Las conclusiones sobre el metabolismo de la vitamina D en pacientes crónicos con LME son también menos consistentes. Bauman y cols. advirtieron que los niveles medios de vitamina D en pacientes con LME crónica fueron significativamente superiores a los de los controles. Esta elevación refleja un aumentado efecto de la PTH en la 1- α -hidroxilasa en las células tubulares renales y una elevación absoluta en los niveles séricos de PTH en pacientes con LME, lo que puede resultar en unos niveles significativamente mayores de vitamina D (221). Sin embargo, en otro estudio de corte transversal, los niveles de vitamina D en el suero de pacientes con lesión medular crónica fueron más bajos en comparación con los de los controles (222).

Estas discrepancias han sido explicadas por las diferencias raciales, en la dieta, y en la exposición al sol entre las poblaciones estudiadas. Además de esta diferencia en los niveles de vitamina D son más evidentes en pacientes crónicos con LME; así, se ha reportado una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en estos pacientes (221,223).

Las personas con enfermedades crónicas graves tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de deficiencia de vitamina D debido a la reducción en la exposición al sol secundaria a los cambios de estilo de vida, la institucionalización, y/o la toma de medicamentos anticonvulsivantes y agentes psicotrópicos que pueden aumentar el aclaramiento renal de la vitamina D (224,225). Hay estudios que han informado de la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en las cohortes de pacientes con lesión medular que en la población

general (226,227). Alrededor de un tercio de una población LME veterana a principios de 1990 tenía una deficiencia absoluta de 25 hidroxivitamina D (25 (OH) D <16 ng/ml) (226). En un estudio realizado por Oleson y Wuermsler en sujetos con SCI crónica, el 81% tenían niveles de 25 (OH) D que se definieron como insuficiente (<32 ng/ml) en el verano, que aumentó a 96% en invierno; un 54% de estos sujetos SCI tienen una deficiencia absoluta de niveles de 25 (OH) D (<13 ng/dl) (227). En un estudio retrospectivo de 100 pacientes con SCI que estuvieron consecutivamente ingresados en una instalación para rehabilitación aguda, la prevalencia de deficiencia relativa o absoluta de vitamina D fue del 93%, con un nivel medio de $16,3 \pm 7,7$ ng/ml (228).

Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede contribuir al desarrollo de osteoporosis inducida por la lesión medular. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo de 40 pacientes crónicos con LME, un análogo de vitamina D [1-alfa D (2)] se demostró que aumentaba la densidad mineral ósea 24 meses después del tratamiento, y el N-Telopéptido, marcador de la resorción ósea, se redujo significativamente durante el tratamiento, pero no en el grupo placebo (229).

1.8.4. Fracturas, riesgo de fractura y lesión medular

Numerosas series clínicas han reportado una alta incidencia (desde 1 a 34%) de las fracturas de la extremidad inferior en pacientes con LME (230-234). Vestergaard y cols. (233) demostraron que, en un estudio transversal de caso-control realizado en 438 pacientes con LME y 654 sujetos controles normales, las fracturas fueron más frecuentes en pacientes de sexo femenino y en pacientes varones con antecedentes familiares de fracturas que en los controles. Los pacientes con lesión medular completa tienen una DMO menor que los que tienen lesiones incompletas.

Los traumatismos desempeñan un papel relativamente menor en las fracturas de los lesionados medulares ya que la mayoría de ellas ocurren después de un mínimo o ningún daño (231). Las caídas desde una silla de ruedas y las transferencias fueron las causas más comunes de fractura, aunque las fracturas también pueden ser el resultado de actividades de bajo impacto, tales como la realización de actividades para aumentar el rango de movimiento. Comarr y cols. (232) creen que las fracturas supracondíleas de la porción distal fémur son tan

características de esta población que se etiquetaron como "la fractura del parapléjico". Esta predilección se explica por los estudios que muestran que los sitios adyacentes a la rodilla (por ejemplo, la tibia proximal) están más afectados que incluso la cadera o la diáfisis femoral. Esto está en línea con trastornos del sistema nervioso autónomo y estasis venoso después de la lesión (235).

Un cambio de las propiedades morfométricas después de la lesión puede contribuir a la alta incidencia de fracturas en la región distal de las extremidades. Por lo tanto, un análisis estructural de los huesos, en combinación con la medición de la densidad ósea, puede mejorar la capacidad de evaluar el riesgo de fracturas en pacientes con LME. Aunque la masa ósea de las extremidades inferiores se reduce en las personas con LME, esta reducción no se detecta con mediciones de ultrasonido en el tercio medio de la tibia (236). Queda por determinar si las mediciones del ultrasonido pueden predecir fractura en la población lesionada medular.

Un estudio longitudinal reciente informó de que 15 de 98 personas con LME sufrieron 39 fracturas por fragilidad en las piernas durante más de un año de observación; el tiempo medio hasta la primera fractura fue alrededor de 9 años, con un 1% de tasa de fracturas dentro de los primeros 12 meses y el 4,6% de tasa de fractura si la duración de la lesión era más de 20 años (237). El aumento de riesgo de fractura se asoció con lesión motora completa, el nivel más bajo de lesión (por ejemplo, los individuos con paraplejía tienden a ser más activos que las personas con tetraplejía), mayor duración de la lesión, un mayor consumo de alcohol (237-239), y el uso de medicamentos anticonvulsivantes (240). El riesgo de fracturas está estrechamente relacionado con la DMO del hueso trabecular epifisario (241).

Las personas con LME no tienen conciencia de la aparición aguda de fractura debido a la ausencia de dolor secundario a la interrupción de los nervios aferentes somáticos, y recurren a la atención médica sólo por los síntomas resultantes de hinchazón en el lugar de la fractura, fiebre, aumento inexplicable de la espasticidad y a la presentación disreflexia autonómica. Las fracturas de las extremidades inferiores pueden provocar rigidez articular, reducción de la amplitud de movimiento, rotura de la piel, aumento del dolor y aumento de la espasticidad (242).

1.8.5. Prevención de la fractura en el lesionado medular

La prevención de la fractura, al igual que en la osteoporosis en general, se considera la herramienta fundamental. Las recomendaciones básicas no varían con respecto al resto de la población con osteoporosis, pero como hemos comentado, el paciente con lesión medular tiene unas características en las cuales debemos insistir adecuando un programa de rehabilitación. Estas recomendaciones son fundamentalmente: cumplimiento del tratamiento farmacológico y dietético; reducir el riesgo de caídas (corrección trastornos visuales, supresión de barreras arquitectónicas ...); realización de ejercicios y/o práctica deportiva, importante para ganar agilidad, destreza y reacción frente a situaciones que le favorezca una caída; si el paciente puede ponerse en pie (con aparatos de marcha o parapodium), debe realizarlo varias veces al día y todo el tiempo que tolere y por último es importante el adiestramiento en la realización de las transferencias de forma correcta y segura, insistiendo en que un mal gesto o maniobra puede ocasionarle una fractura.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con el método científico, debemos partir de la hipótesis nula y según ésta, asumimos inicialmente que en los pacientes que sufren lesión medular traumática crónica no presentan alteraciones en el remodelado óseo y que no tienen déficit de vitamina D.

La hipótesis alternativa deberíamos aceptarla con el nivel de significación estadística del 5% que hemos establecido para este estudio.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS:

Los objetivos que nos hemos planteado al realizar este estudio han sido:

1. Estudiar en una población de pacientes afectados de lesión medular traumática crónica, sus características clínicas y coexistencia de comorbilidades.
2. Estudiar los cambios en el remodelado óseo, valorando el mismo por sus marcadores bioquímicos .
3. Analizar la prevalencia de hipovitaminosis D y de hiperparatiroidismo secundario.
4. Estudiar los posibles cambios en otros parámetros bioquímicos ya sean generales como relacionados con el metabolismo mineral óseo.
5. Estudiar la posible influencia de los factores anteriormente mencionados en la presencia o no de fracturas por fragilidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y sujetos del estudio

Para la realización del presente estudio, prospectivo observacional, hemos utilizado a la totalidad de pacientes diagnosticados de lesión medular traumática, atendidos en consultas externas de la Unidad de Lesionados Medulares (ULM) del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en el período comprendido entre el 1 de diciembre de 2005 y el 15 de marzo de 2015. Corresponde al Grupo I o de casos, con una muestra total de 111 pacientes.

4.2. Período de selección e inclusión

Los pacientes fueron reclutados desde la consulta externa de la ULM, a partir del mes de diciembre de 2005. Se procedió a efectuarles el estudio que tenemos protocolizado para la lesión medular. Fueron incluidos en el estudio aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y además que aceptaran participar en el estudio.

4.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

1. Confirmación de la existencia de lesión medular aguda de etiología traumática, independientemente de las características de la misma.

Tras una valoración clínica inicial, y realizado un juicio diagnóstico, se clasificó al paciente según la Escala de discapacidad ASIA, procediendo a su ingreso y aplicando los protocolos que la ULM tiene diseñados para un paciente con lesión medular. Tras el alta hospitalaria todos los pacientes fueron controlados por consultas externas de la ULM

2. Otro criterio de inclusión fue el ser residente en la isla de Gran Canaria.
3. Firmar el consentimiento informado.

4.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

1. No cumplir los criterios de inclusión antes mencionados

Tras efectuar un detenido estudio protocolizado, dirigido a detectar posibles causas secundarias de lesión medular, como neoplasias primitivas del sistema

nervioso central, otras neoplasias, metástasis u otra patología médica, no traumática, fueron excluidos aquellos pacientes en los que existía o se sospechara la existencia de una causa no traumática de lesión medular.

2. Presencia de hiperparatiroidismo primario, neoplasia o alguna otra enfermedad que pudiera afectar al metabolismo mineral óseo (alcoholismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo I).

3. No haber otorgado su consentimiento por escrito para la realización del presente estudio.

4.3. Permisos

Todos los pacientes eran caucásicos y fueron detenidamente informados de los objetivos del estudio, el cual fue aprobado por la Comisión de Ética de nuestro hospital y se desarrolló siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki (243). A todas se les solicitó su consentimiento informado por escrito. Los estudios que sirvieron para una vez unificados constituir el grupo control, en su momento fueron también aprobados por la misma Comisión de Ética.

4.4. Método

El total de pacientes reclutados para el estudio fue inicialmente de 160. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión la muestra resultante para el Grupo I o de casos fue de 111 participantes.

El grupo control fue formado por un total de 940 personas que no tenían una lesión medular y que habían sido estudiados por la Unidad Metabólica Ósea como parte de diversos estudios epidemiológicos en los que la UMO ha participado en los últimos años y que fueron:

1. Estudio de los valores de normalidad de la densidad mineral ósea en la población española.
2. Estudio de los valores de normalidad de los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo en España (Estudio GIUMO).
3. Estudio multicéntrico europeo para la detección de las fracturas vertebrales (EVOS)
4. Estudio de la influencia de la pobreza en la prevalencia de fracturas por fragilidad (COPS).

4.4.1. Cuestionario y exploración física

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron citados en consultas externas individualmente para la recogida de datos, realizándoles un cuestionario estandarizado, previamente validado (Anexo 1) y completando dicha recogida de datos revisando la historia clínica de cada paciente.

También se realizó una exploración física completa que incluyó tallar y pesar a los pacientes en una balanza disponible en nuestra ULM para este tipo de pacientes. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la talla en metros.

Se incluyeron en el protocolo de recogida de datos, los siguientes:

1) Datos de filiación:

- Fecha de la entrevista.
- Nombre
- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Historia clínica (HC)

2) Área: rural o urbana.

3) Datos de la lesión medular:

- Nivel de la lesión: tetraplejía o paraplejía.
- Grado de la lesión: establecido de acuerdo con la Clasificación de la discapacidad de la ASIA.

4) Factores de riesgo para la osteoporosis:

- Edad menarquia y Edad menopausia.

- Lateralidad: Los pacientes fueron clasificados en diestros, zurdos y ambidiestros tras aplicárseles una versión reducida de la Edinburgh inventory (283).
- Consumo de tabaco, alcohol y café.
- Ingesta habitual de calcio.
- Actividad física habitual.
- Antecedentes de fracturas por fragilidad en familiares de primer grado.
- Nivel socioeconómico (bajo, medio, alto).
El valor del umbral de pobreza, expresado como ingreso equivalente de la persona, se estableció de acuerdo con la definición de pobreza por el Instituto Nacional de Estadística.

5) Fármacos:

- Tiazidas.
- Estatinas
- Beta-bloqueantes
- Esteroides orales
- Esteroides inhalados
- Sintrom ®
- Hipnóticos/tranquilizantes
- Tratamiento hormonal sustitutivo
- Anticonceptivos
- Antiepilépticos

6) Enfermedades existentes en la 1ª visita:

- Cáncer
- Hipertensión arterial (HTA)
- Hipercolesterolemia
- Artritis reumatoide
- HPT primario
- Enfermedades tiroideas
- Urolitiasis
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes

7) Datos clínicos:

- Dolor
- Caídas en el último año
- Aparición de cifosis

8) Datos de fracturas: Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas por medio de una radiografía lateral de columna dorso-lumbar, desde D3 a L5, aplicando los criterios diagnósticos de Genant (244). La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida por los informes aportados por los pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Se consideraron fracturas por fragilidad aquéllas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona. Se excluyeron las fracturas producidas en accidentes de tráfico y caídas desde una altura elevada, así como las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges.

- Existencia de fracturas por fragilidad en la 1ª visita
- Tipo de fractura: vertebral, cadera, Colles, otras, varias fracturas.

9) Exploración física:

- Talla
- Peso
- Envergadura

4.4.2. Recogida de muestras y técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche de ayunas. La sangre se recogió en los oportunos tubos específicos para cada determinación, con la menor compresión venosa posible, fue centrifugada durante 10 minutos, el suero fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20° C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo día de la extracción.

La glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, proteínas totales, ácido úrico, colesterol total y sus fracciones y los triglicéridos, fueron medidas utilizando técnicas automatizadas en un autoanalizador (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales.

Calcio corregido: $\text{Calcio previo (mg/dl)} / [0,55 + \text{proteínas totales (g/L)/16}]$

Para la determinación del metabolismo óseo hemos utilizado como marcadores bioquímicos de formación ósea la osteocalcina y el procolágeno aminonoterminal (P1NP), y como marcadores de destrucción ósea el beta-crosslaps o CTX y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR),

- Osteocalcina

Determinación por radioinmunoensayo.

Intervalo de referencia :	Hombres	1.2 - 18 ng/mL
	Mujeres no menopáusicas	1.2 - 12.8 ng/mL
	Mujeres menopáusicas	4.9 - 18 ng/mL

- Procolágeno aminoterminal (P1NP)

Se usó el test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del P1NP. Este test determina el extremo aminoterminal, el así llamado P1NP. El test Elecsys P1NP detecta ambas fracciones presentes en la sangre, razón por la cual se lo considera un análisis del P1NP total.

El intervalo de medición: 5- 1200 ng/mL

- Beta-crosslaps

Test inmunológico: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, determinación cuantitativa de los productos de degradación del colágeno en suero.

Intervalo de referencia: Hombres: 30 - 70 años < 0.3 ng/mL
> 70 años < 0.4 ng/mL
Mujeres premenopáusicas: < 0.3 ng/mL
posmenopáusicas: < 0.6 ng/mL

- Fosfatasa acida tartrato resistente

Determinación cinética de la actividad de esta enzima. Su actividad presente en la muestra se determinó por espectrofotometría, según el método Hillmann modificado. Al añadir tartrato sódico, se inhibe la fracción prostática.

Intervalo de referencia: Hombres: < 3.9 U/mL
Mujeres < 3.3 U/mL

Otras determinaciones bioquímicas: TSH, PTH y la 25 hidroxí vitamina D.

- Hormona estimulante del tiroides (TSH)

En nuestro laboratorio fue determinada por radioinmunoanálisis.

Intervalo de referencia: 0,4 a 4 mU/l

- Hormona paratiroidea (PTH)

Determinación por radioinmunoensayo.

Intervalo de referencia: Hasta 65 pg/mL

- 25 hidroxí vitamina D

Su determinación es por radioinmunoensayo.

Intervalo de referencia: 12 -54 ng/mL

4.5. Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versión 18.0.

En cada uno de los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron como porcentajes y las numéricas, como medias \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según se dieran o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de la χ^2 y las medias mediante la de la t de Student o el test de Wilcoxon para el caso de no normalidad.

Se consideraron como significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo

La muestra en estudio consta de 111 pacientes con LME crónica de etiología traumática residentes en la isla de Gran Canaria.

5.1.1. Variables sociodemográficas

La edad media de los pacientes que componen el estudio es de $47,77 \pm 13,47$ años. 85 varones y 26 mujeres, que se corresponde con un 76,6% y 23,4% respectivamente (Figura 16). El 56,4% de los pacientes viven en el medio urbano, mientras que el 46,6% provienen del medio rural. El nivel socioeconómico era bajo en el 58,6%; medio en el 37,8% y alto en el 3,6%.

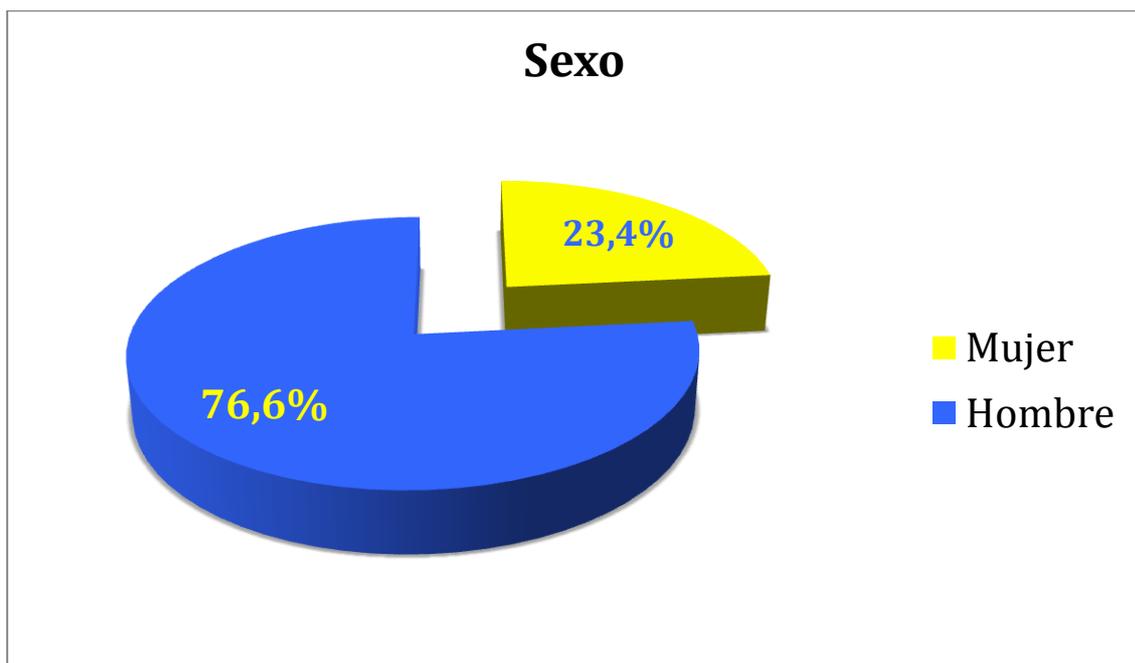


Figura 16. Distribución de la muestra por sexo

5.1.2. Variables de la lesión medular

Según el nivel de la lesión, nuestros pacientes fueron agrupados en tetraplégicos y parapléjicos (Figura 17). Del total de la muestra, 76 pacientes (68,5%) eran parapléjicos y 35 pacientes eran tetraplégicos (31,5%).

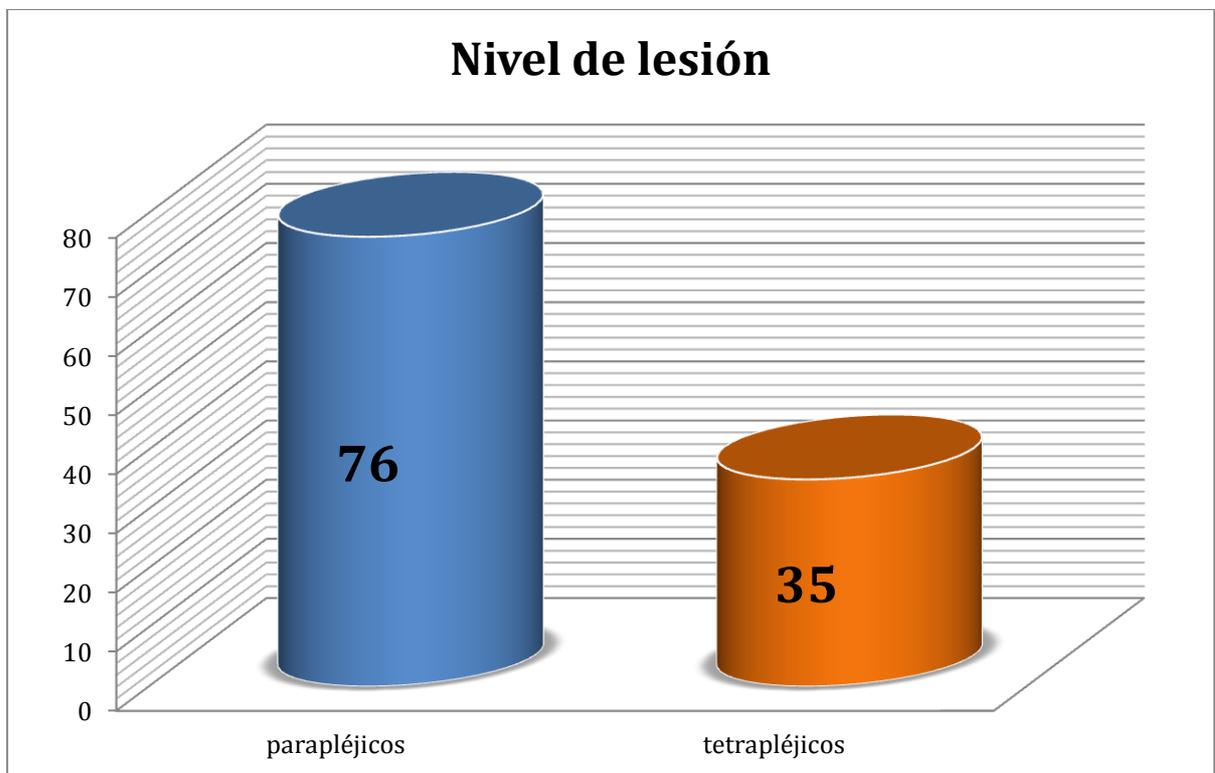


Figura 17. Distribución de la muestra según el nivel de la lesión (número)

En cuanto al grado de discapacidad, según la Clasificación de la ASIA, la muestra queda de la siguiente forma (Figura 18): 61 pacientes ASIA A (55%); 7 eran ASIA B (6,3%); 21 eran ASIA C (18,9%); y 22 eran ASIA D (19,8%).

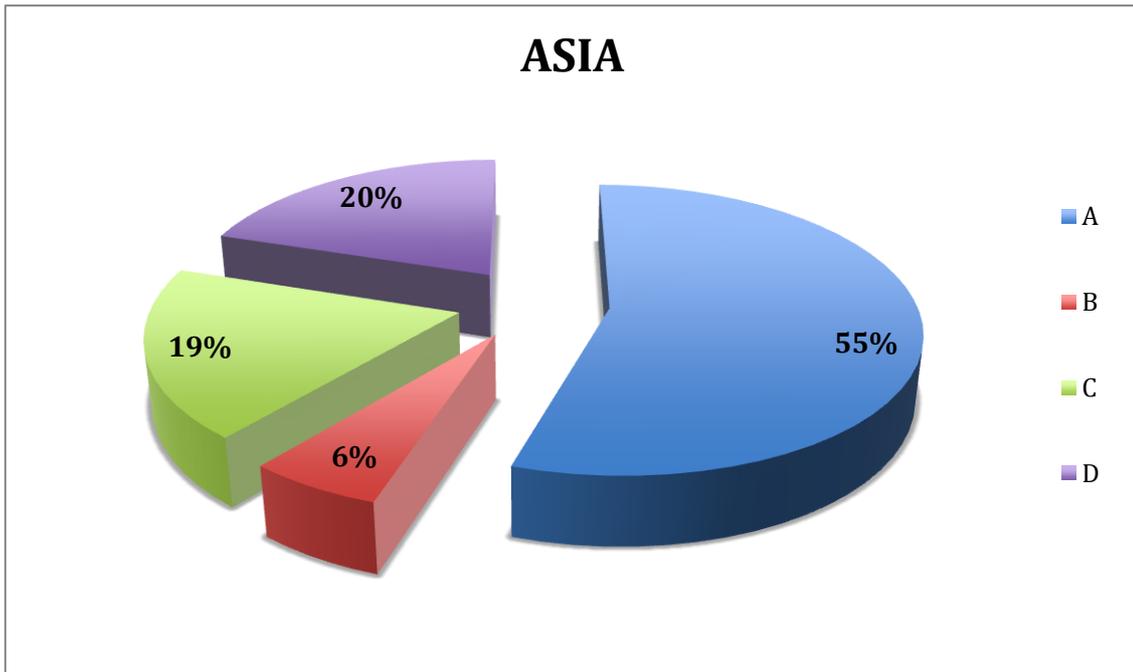


Figura 18. Distribución según el grado ASIA

En la tabla VII mostramos la relación existente entre el grado de discapacidad según la Clasificación de la ASIA con el nivel de lesión. En ella comprobamos como 41 de los parapléjicos eran lesiones completas ASIA A; mientras que el resto eran lesiones incompletas con la siguiente distribución: 5 ASIA B; 14 ASIA C y 16 ASIA D. En el grupo de los tetrapléjicos, la mayoría de nuestros pacientes eran lesiones completas ASIA A (20).

Tabla VII. Grado de discapacidad según nivel de lesión.

Clasificación ASIA	ASIA A	ASIA B	ASIA C	ASIA D
Paraplejia 76 (68,5%)	41	5	14	16
Tetraplejia 35 (31,5%)	20	2	7	6
Total 111 (100%)	61 (55%)	7 (6,3%)	21 (18,9%)	22 (19,8%)

5.1.3. Variables clínicas

En relación a la talla, la talla media fue de $171,9 \pm 8,6$ cm, siendo para los varones de $174,9 \pm 7$ cm y para las mujeres de $161,9 \pm 4,8$ cm. El peso medio fue de $78,7 \pm 12,22$ kg y la envergadura de $170 \pm 9,5$ cm. (Figura 19)

En cuanto a la lateralidad de nuestros pacientes: el 89,2% eran diestros; el 6,3% eran zurdos y el 4,5% fueron ambidiestros.

El primer día de la entrevista el 42,3% de los pacientes presentaban dolor, ya fuera nociceptivo o neuropático,

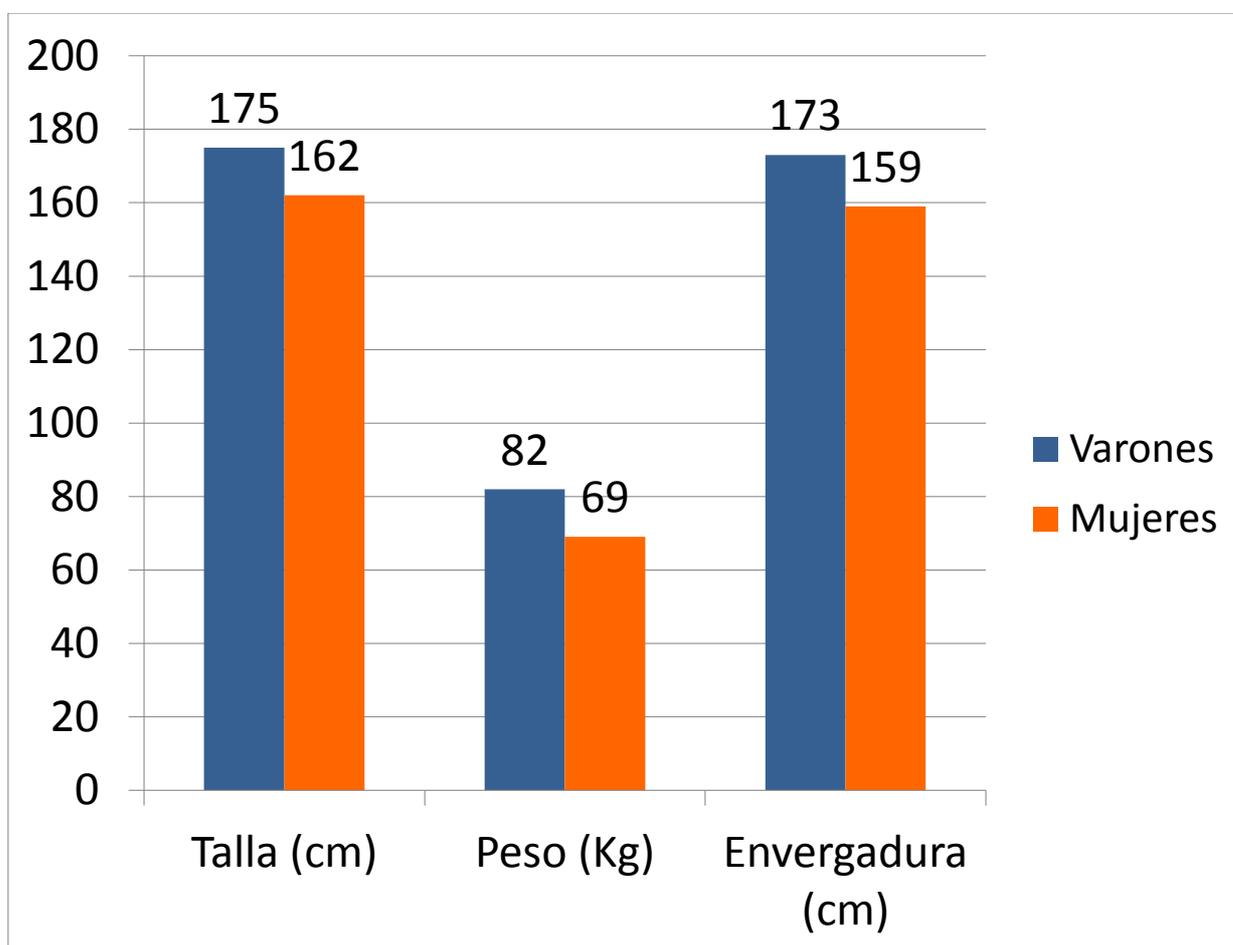


Figura 19. Distribución de la muestra según talla, peso y envergadura.

El 15,3% de la muestra (17 pacientes) referían haber sufrido una fractura por fragilidad, cuya localización aconteció: fémur 62,5%; proximal de tibia 31,2% y peroné el 6,3%. En cuanto a las causas de estas fracturas: el 21,9% se debieron a caídas; al realizar las transferencias, el 28,1%; y por traumatismos, el 46,9%

5.2. Comparación de variables con el grupo control

Se muestran a continuación en tablas y figuras.

La tabla que se expone a continuación (tabla VIII) muestra las características basales de todos los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica (grupo I) eran más jóvenes que el grupo control, una media de 12 años, tenían más talla, más peso, mayor envergadura y mayor superficie corporal que el grupo control, sin existir diferencias estadísticamente significativas en el IMC. Por ello, los siguientes estudios estadísticos se efectuaron en todos los casos ajustando por edad, peso y talla.

Tabla VIII. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Número	111	940	
Varones n (%)	85 (76,6%)	134 (14,3%)	0,001
Edad (años)	47,7 ±13,4	59,1 ± 14	0.001
Peso (Kg)	78,7 ± 12,2	68,9 ±14,9	0.001
Talla (cm)	171,9 ± 8.6	158.7 ± 8,7	0.001
IMC (Kg/m ²).	26,6 ± 3,6	27,3 ± 5,4	0.218
Superficie corporal (m ²)	1.66 ± 3,6	1.59 ± 0.14	0.001
Envergadura (cm)	170 ± 9.5	162,3 ± 11,4	0.001

En la siguiente tabla (tabla IX), representa las características basales de los pacientes con lesión medular traumática crónica incluidos en el estudio, observamos que la proporción de varones es de 4/1, siendo la edad media similar entre ambos sexos y sin diferencias estadísticamente significativas. Aunque los varones tienen más talla, peso, envergadura y superficie corporal que las mujeres, al calcular el IMC no se aprecian diferencias estadísticamente significativas.

Tabla IX. Características basales de los pacientes con lesión medular traumática crónica incluidos en el estudio, dependiendo del sexo

Variable	Varones	Mujeres	Valor de p
Número	85	26	
Porcentaje (%)	76,6	14,3%	
Edad (años)	48,1 ± 13,3	46,6 ± 14	0.621
Peso (Kg)	81,7 ± 11,4	68,9 ± 9,2	0.001
Talla (cm)	174,9 ± 7	161,9 ± 4,8	0.001
IMC (Kg/m ²).	26,7 ± 3,6	26,3 ± 3,8	0.623
Superficie corporal (m ²)	1.67 ± 2,9	1.56 ± 0.16	0.001
Envergadura (cm)	173,3 ± 7,9	159,2 ± 5,4	0.001

En relación a los parámetros bioquímicos estudiados destacamos las siguientes tablas:

Tabla X. Función renal de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Urea (mg/dl)	30,9 ± 14,6	35,5 ± 11,9	0,001
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,1	0,035
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 ± 1,4	4,6 ± 1,3	0,001
GFR (Cockcroft) (ml/m/m ²)	127,6 ± 40,2	88,5 ± 29,1	0,001
GFR MDRD (ml/m/m ²)	84,2 ± 27	72 ± 17,7	0,001
MDRD > 50 (ml/m/m ²) n (%)	102 (91,9)	865 (92,5)	0,815
MDRD < 50 (ml/m/m ²) n (%)	9 (8,1)	70 (7,5)	

En esta (tabla X), mostramos la función renal de los pacientes incluidos en el estudio. Para valorar dicha función renal hemos considerado la creatinina sérica y los índices de filtración glomerular, y en menor medida la urea y el ácido úrico.

Obtuvimos que los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen más ácido úrico que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, pero que no tienen, en nuestra opinión relevancia clínica. Asimismo los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen cifras más bajas de creatinina y más elevadas de los índices de filtración glomerular, tanto el índice de Cockcroft como el MDRD. La proporción de pacientes con un MDRD inferior a 50 ml/m/m² fue similar en ambos grupos, 8,1% frente a 7,5% no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Al estudiar los lípidos observamos (tabla XI) que los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen una cifras de colesterol y todas sus fracciones inferiores a los controles (total, HDL, LDL no HDL), mientras que las cifras de triglicéridos fueron superiores de forma estadísticamente significativassuperiores (194,3 frente a 122, $p= 0,001$).

Tabla XI. Comparación de los lípidos de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Colesterol total (mg/dl)	188,3 ± 39,2	210,5 ± 44,4	0,001
HDL-Colesterol (mg/dL)	42,8 ± 11,2	58,8 ± 15,7	0,001
LDL-Colesterol (mg/dL)	113 ± 38,5	129,3 ± 39,4	0,001
No-LDL Colesterol (mg/dL)	135,7 ± 41,4	146,6 ± 40,8	0,061
Triglicéridos (mg/dL)	194,3 ± 106,3	122 ± 72,7	0,001

En relación a los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo (tabla XII), los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica tienen unos valores séricos de calcio total y de calcio corregido con las proteínas totales, inferiores a los pacientes del grupo control. El fósforo, las proteínas totales y la TSH en cambio, nos mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla XII. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo y la TSH

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	0,003
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,6	0,203
Proteínas totales (mg/dL)	7,1 ± 0,5	7,1 ± 0,5	0,908
Calcio corregido (mg/dL)	9,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	0,003
TSH (UI/L)	1,9 ± 1,8	2,2 ± 1,4	0,096

En la tabla XIII mostramos los valores de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En concreto hemos escogido como marcadores de formación ósea la osteocalcina y el procolágeno aminoterminal (P1NP) y como marcadores de resorción ósea el beta-crosslaps o CTX y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), todo ellos determinados en sangre. Podemos apreciar que los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica tienen menores valores tanto de osteocalcina como de beta-crosslaps, siendo uno, un marcador de formación y el otro de destrucción ósea.

Tabla XIII. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Osteocalcina (ng/mL)	20,5 ± 9,9	22,2 ± 14,9	0,030
P1NP (ng/mL)	49,5 ± 44,4	34,2 ± 0,6	0,916
Beta-crosslaps	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,001
FATR (ng/mL)	2,4 ± 0,8	2,7 ± 0,8	0,02

En su conjunto, creemos que estos resultados indican que el remodelado óseo está disminuido en los pacientes con lesión medular crónica, y que la causa es multifactorial, entre ellas la inmovilización, la ausencia de carga de peso y contracción muscular y a la pérdida de la inervación y actividad normal del hueso.

Al analizar las correlaciones entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en todos los pacientes (tabla XIV), observamos que existe una correlación estadísticamente significativa entre:

- la osteocalcina con el P1NP ($p < 0,001$) , el beta-crosslaps ($p < 0,001$) y la FATR ($p < 0,001$);
- Del P1NP con el beta-crosslaps ($p < 0,001$) y la FATR ($p < 0,001$).
- Solamente el beta-crosslaps y la FATR no mostraron correlación entre sí.

Tabla XIV. Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en todos los pacientes.

	Osteocalcina	P1NP	Beta-crosslaps	FATR*
Osteocalcina	-----	0,692 $p < 0,001$	0,700 $p < 0,001$	0,174 $p = 0,001$
P1NP		-----	0,688 $p < 0,001$	0,235 $p = 0,001$
Beta-crosslaps			-----	0,166 $p = 0,07$
FATR				-----

Analizando estas mismas correlaciones de acuerdo con el grupo al que pertenecían los pacientes, observamos:

- En el grupo control (tabla XV), las correlaciones fueron mejores a las observadas con la totalidad de los pacientes, pues todas las variables se correlacionaban con todas, siendo la mejor correlación la obtenida entre el P1NP y la osteocalcina ($r=0,726$, $p > 0,001$).

Tabla XV. Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en los pacientes del grupo control.

	Osteocalcina	P1NP	Beta-crosslaps	FATR*
Osteocalcina	-----	0,726 $p < 0,001$	0,695 $p < 0,001$	0,174 $p= 0,001$
P1NP		-----	0,698 $p < 0,001$	0,265 $p= 0,001$
Beta-crosslaps			-----	0,286 $p= 0,001$
FATR*				-----

- Analizando las mismas correlaciones, pero solamente en los pacientes afectos de lesión medular traumática crónica, obtuvimos los datos que se muestran en la tabla XVI. Observamos que las correlaciones obtenidas en este subgrupo de pacientes fueron similares excepto para la FATR, que no mostró correlación alguna con ningún otro marcador.

Tabla XVI. Correlaciones observadas entre los diferentes marcadores de remodelado óseo en los pacientes con lesión medular traumática crónica

	Osteocalcina	P1NP	Beta-crosslaps	FATR*
Osteocalcina	-----	0,616 $p < 0,001$	0,714 $p < 0,001$	0,136 $p= 0,165$
P1NP		-----	0,747 $p < 0,001$	0,103 $p= 0,293$
Beta-crosslaps			-----	0,084 $p= 0,391$
FATR*				-----

La representación (figura 20) de la correlación entre la osteocalcina y beta-crosslaps en el grupo control, nos informa que existe una buena correlación ($R=0,695$) y que el resultado es estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

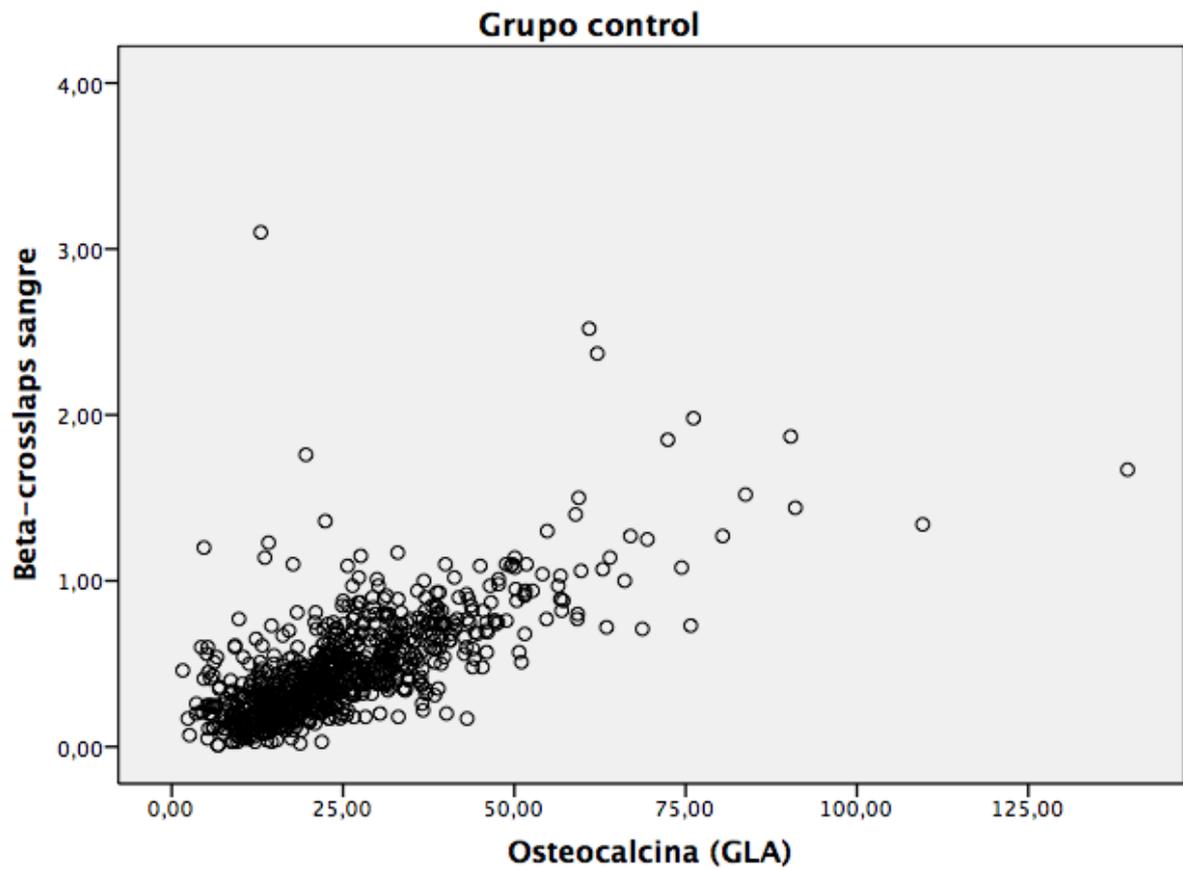


Figura 20. Correlación entre la osteocalcina y el beta-crosslaps en pacientes del grupo control.

El análisis de la representación (figura 21) de correlación entre la osteocalcina y beta-crosslaps en pacientes con lesión medular traumática crónica, nos revela que existe mayor correlación que en el grupo control ($R= 0,714$), siendo también estadísticamente significativo ($p< 0,001$).

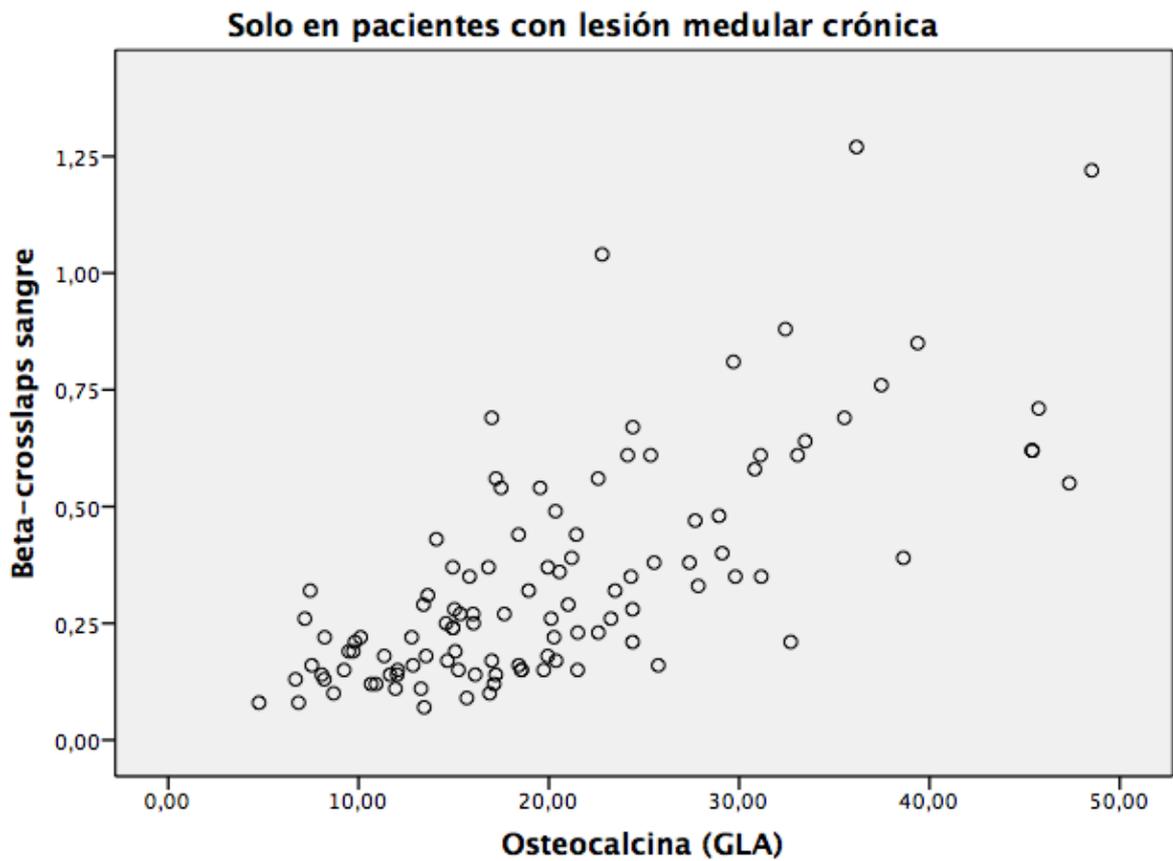


Figura 21. Correlación entre la osteocalcina y el beta-crosslaps en pacientes con lesión medular crónica.

La vitamina D fue determinada en sangre por medio de su metabolito de reserva, la 25 hidroxivitamina D, (25-HCC). Su valores se muestran en la tabla XVII.

Tabla XVII. Valores de 25-HCC

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
25-HCC (ng/mL)	20,5 ± 10,7	24,1 ± 11,5	<0,001

Se observa que los pacientes con lesión medular traumática crónica, los niveles séricos de vitamina D son menores que los controles, (20,5 ± 10,7 ng/mL vs 24,1 ± 11,5 ng/mL, p< 0,001).

En la tabla XVIII se compara la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D entre los pacientes con lesión medular crónica y los controles

Tabla XVIII. Comparación de la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de Vitamina D entre los pacientes con lesión medular traumática crónica y los controles.

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi-cuadrado	Valor de p
Deficiencia < 20 ng/mL n (%)	61 (55,5)	360 (42,1)	8,244	0,001
Insuficiencia < 30 ng/mL n (%)	32 (29,1) (84,6)*	279 (32,6) (74,7)*		
Normal > 30 ng/mL n (%)	17 (15,4)	216 (25,3)		

Los pacientes con lesión medular crónica tienen una mayor prevalencia de deficiencia de Vitamina D (55,2%) frente al 42,1% de los controles. Observamos también una menor proporción de pacientes con lesión medular traumática crónica con valores normales de vitamina D (> de 30 ng/mL). Solo el 15,4% de los pacientes con lesión medular crónica mostraron valores de 25-HCC superiores a 30 ng/mL.

Agrupando los pacientes (figura 22) con valores inferiores a 30 ng/mL de Vitamina D junto con los que tenían valores inferiores a 20 ng/mL. (84,6%), vemos que el déficit de Vitamina D, es superior en los pacientes con lesión medular traumática crónica que en el grupo control (74,7), siendo estadísticamente significativo. Así mismo, vemos que el porcentaje de pacientes con niveles de Vitamina D superior a 30 ng/mL, es inferior en los pacientes con lesión medular traumática crónica (15,4) en comparación al grupo control (25,3), siendo también estadísticamente significativo.

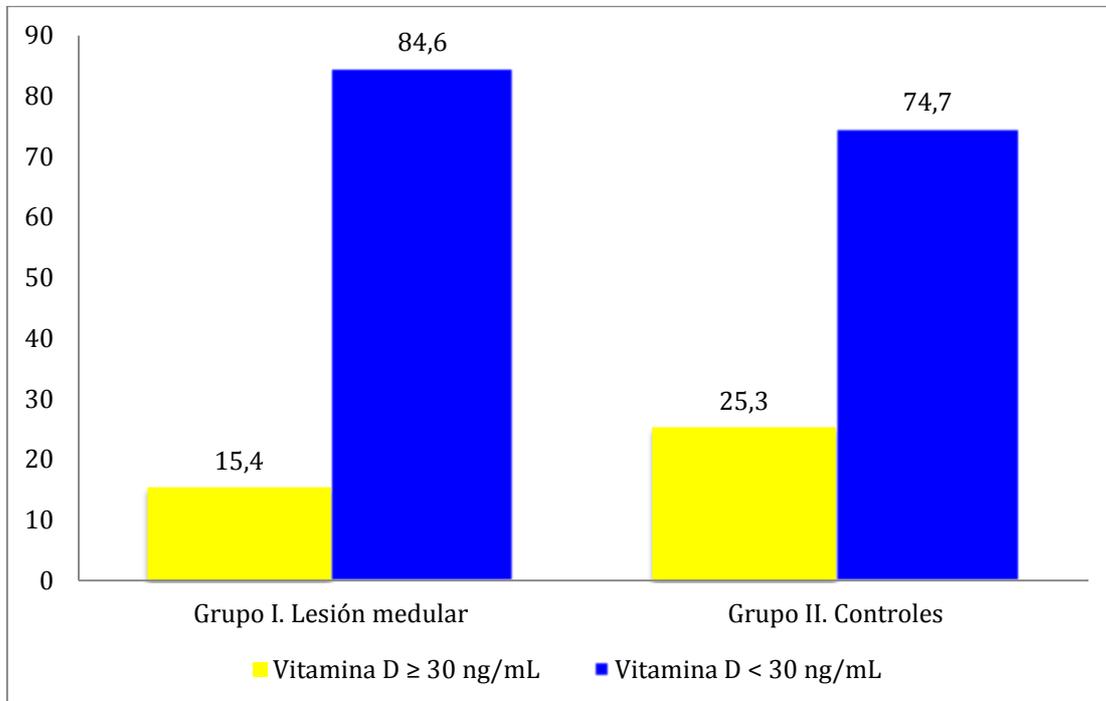


Figura 22. Prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con lesión medular traumática crónica. Comparación con los controles.

En relación a la parathormona (PTH), los pacientes Los pacientes afectos de lesión medular traumática crónica presentan niveles más bajos que los controles (tabla XIX), siendo todas esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla XIX. Valores séricos de parathormona (PTH). Comparación entre casos y controles

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
PTH (ng/mL)	48,3 ± 28,9	59,5 ± 42	0,001

En la tabla XX se recogen los datos bioquímicos del calcio total, corregido con proteínas totales, fósforo, proteínas totales y parathormona , comparando los mismos entre los pacientes con lesión medular traumática crónica y el grupo control.

Tabla XX. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo y la PTH en todos los pacientes.

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Calcio (mg/dl)	9,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	0,003
Fósforo (mg/dL)	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,6	0,203
Proteínas totales (mg/dL)	7,1 ± 0,5	7,1 ± 0,5	0,908
Calcio corregido (mg/dL)	9,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	0,003
PTH (ng/mL)	48,3 ± 28,9	59,5 ± 42	0,001

Como ya comentamos en la tabla XII, los pacientes afectos de lesión medular traumática crónica tienen unos valores séricos de calcio total y de calcio corregido con las proteínas totales, inferiores a los pacientes del grupo control. Así mismo en esta tabla vemos como los niveles de parathormona son inferiores que en el grupo control, mostrando diferencias estadísticamente significativa.

Analicemos las correlaciones obtenidas entre los valores séricos de la Vitamina D (25-HCC) y la parathormona (PTH) en función del grupo.

Tabla XXI. Correlaciones obtenidas entre los valores séricos de 25-HCC y de PTH, en función del grupo

Correlación entre los niveles de 25-HH y PTH	Todos los pacientes	Grupo I. Pacientes con lesión medular crónica	Grupo II. Controles
Coefficiente de correlación de Pearson (r)	-0,151	- 0,236	-0,157
Valor de p	0,001	0,013	0,001

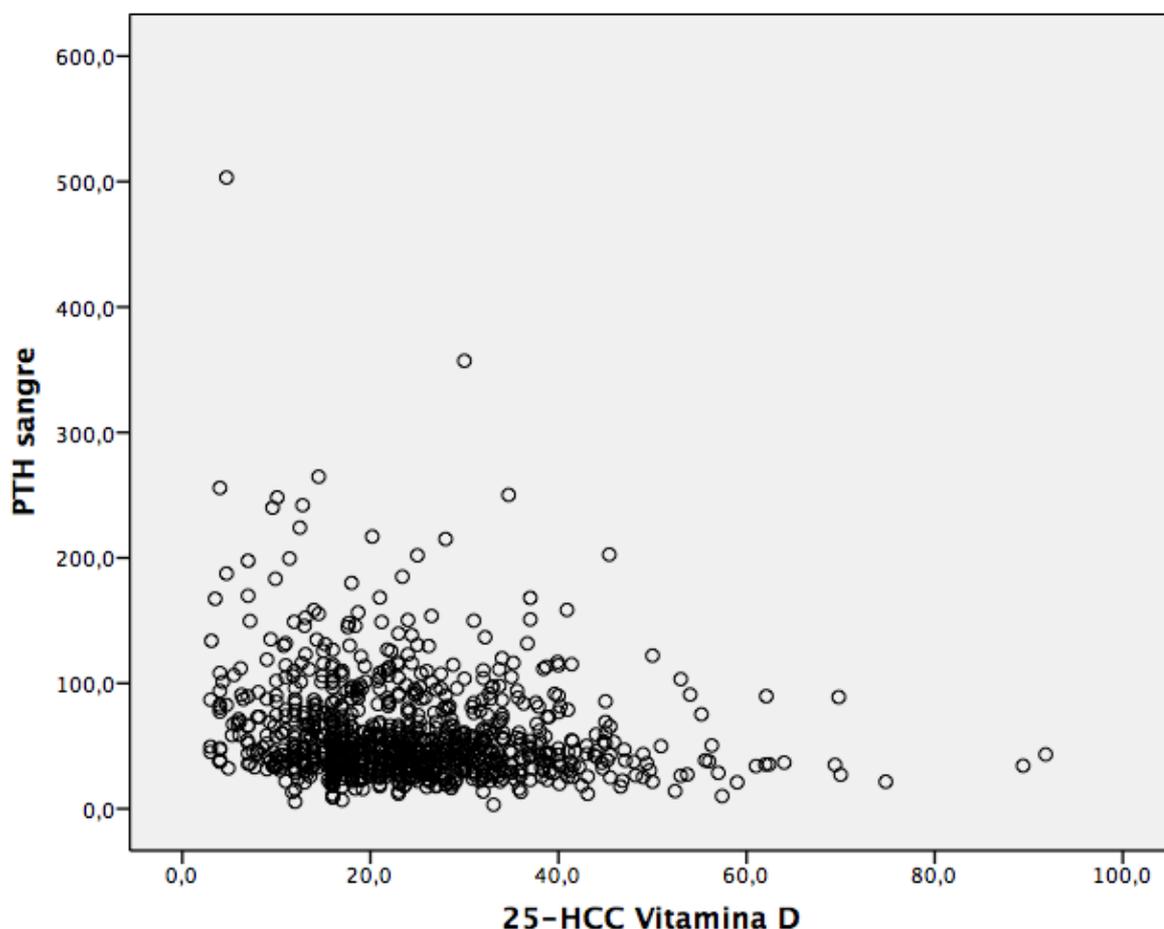


Figura 23. Correlación de la Vitamina D y la PTH, en todos los pacientes.

La correlación de los pacientes agrupados, de todos los que participaron en el estudio, fue negativa ($R=-0,151$), pobre correlación, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En la siguiente figura (figura 24), se muestra la correlación obtenida entre los niveles de 25-HCC y la PTH en los pacientes con lesión medular traumática crónica. Esta correlación fue negativa ($R=-0,236$), siendo estadísticamente significativa ($p < 0,013$).

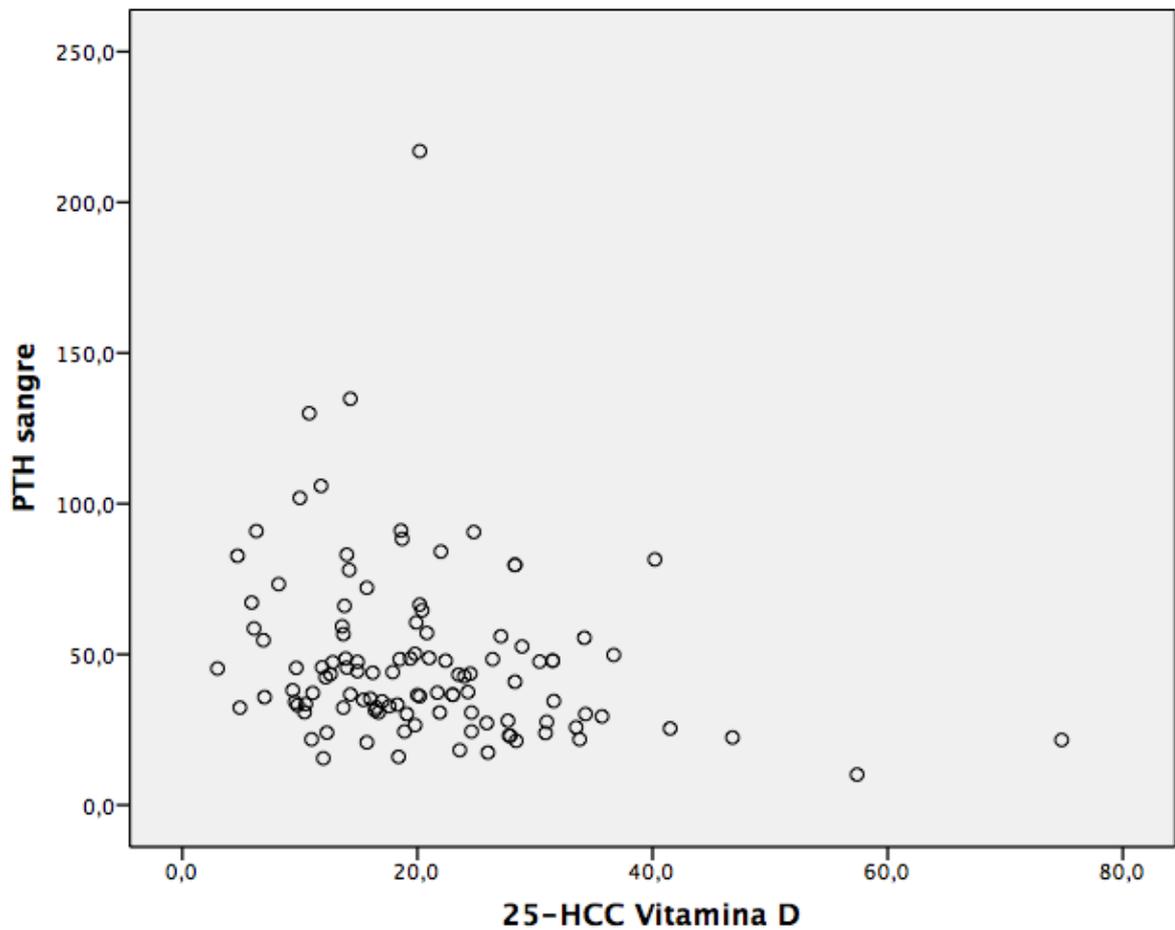


Figura 24. Correlación de la Vitamina D y la PTH, en los pacientes con lesión medular traumática crónica.

En esta otra figura (figura 25) se representa la correlación de la Vitamina D y la PTH en los pacientes del grupo control.

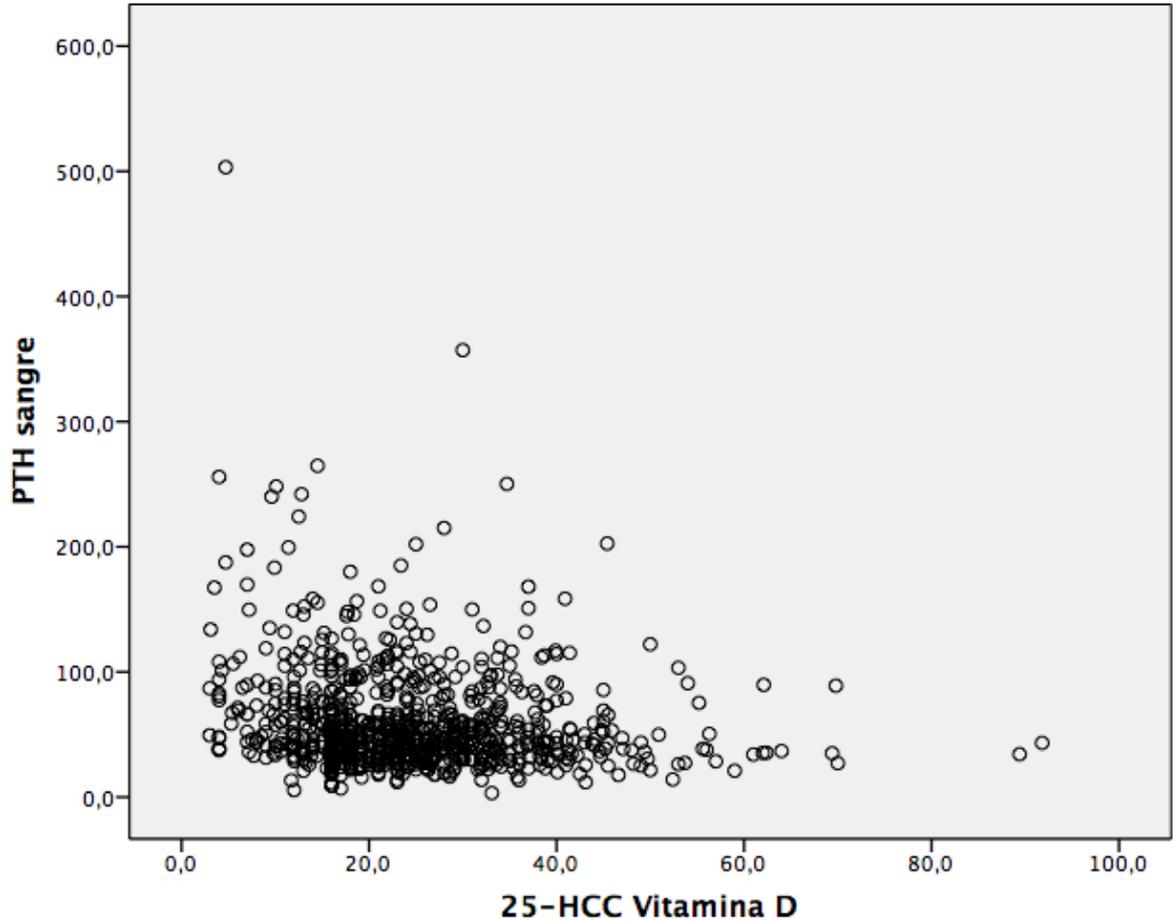


Figura 25. Correlación de la Vitamina D (25-HCC) y la PTH. (III). En los pacientes del grupo control. $R = -0,157$, $p = 0,001$

Muestra que la correlación obtenida entre los niveles de 25-HCC y la PTH en los pacientes del grupo control también es negativa, con un coeficiente de corrección de Pearson de 0,157, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Por último y en relación a la prevalencia de fracturas por fragilidad (Tabla XXII), los pacientes con lesión medular traumática crónica presentaron una fractura considerada por fragilidad en la primera visita, en el 15,3% de los casos, mientras que el grupo control había tenido alguna fractura el 31,8% de los pacientes. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$.

Tabla XXII. Prevalencia de fracturas por fragilidad

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Existe fractura Si n (%)	17 (15,3)	298 (31,8)	0,001
No n (%)	94 (84,7)	640 (68,2)	

6. DISCUSIÓN

Discusión

Al estudiar las características clínicas de los pacientes afectados de lesión medular traumática observamos que se trata predominantemente de varones, un 76,6% del total, con una edad media de 47,7 años. En cambio en los pacientes que conformaron el grupo control, la proporción de varones es baja, tan solo del 14,3%. Estos resultados reflejan la realidad de ambas patologías. Así, la lesión medular traumática se produce predominantemente en varones, jóvenes, como se ha constatado prácticamente en todas las series publicadas (245-254), mientras que los pacientes que conformaron el grupo control, fue obtenido de estudios epidemiológicos en los que ha participado la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular en los últimos años (255-264) y en los mismos la proporción de mujeres estudiadas es siempre superior a la de los varones.

Las tasas de incidencia anuales de lesionados medulares suelen ser de 3 a 4 veces mayor en los hombres que en mujeres. Sin embargo, el porcentaje de nuevas lesiones en varones ha disminuido, no de forma considerable, en los últimos tiempos, pasando de 80,9% en el 1970 a 77,1% en el 2000 (266). Sin embargo, en las mujeres el porcentaje de nuevas lesionadas medulares es discretamente mayor, debido a que las lesiones entre las personas mayores van en aumento, y las lesiones medulares entre las personas mayores se dividen de manera más uniforme entre hombres y mujeres que las que se producen entre los adolescentes y adultos jóvenes (267).

En España existen pocos estudios sobre lesión medular. Se ha estimado la incidencia de lesión medular en 25 casos por millón de habitantes, produciéndose entre 800 y 1.000 casos nuevos cada año. El 54% de las lesiones medulares traumáticas afectan a jóvenes de entre 16 y 30 años. En el 50% de los casos el mecanismo fue por accidente de tráfico, entre un 20 - 30% por caída casual, el 8% por accidente laboral, entre un 4 y un 11% deporte o actividad de ocio y un 1% por violencia. (268,269,270)

En la tabla X mostramos la función renal de los pacientes incluidos en el estudio, valorada por la creatinina sérica y los índices de filtración glomerular y en menor medida la urea y el ácido úrico. Obtuvimos que los pacientes con lesión medular crónica tienen más urea y más ácido úrico que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Asimismo los pacientes con lesión medular crónica tienen cifras más bajas de creatinina y más elevadas de los índices de filtración glomerular, tanto el índice de Cockcroft como el MDRD. La proporción de pacientes con un MDRD inferior a 50 ml/m/m² fue similar en ambos grupos, 8,1% frente a 7,5% no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Estos resultados son un tanto complicados de interpretar. De entrada, todas las cifras están dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio, por lo que las diferencias, aún siendo estadísticamente significativas, probablemente no tienen significación clínica. La función renal podríamos concluir que está conservada tanto en los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica como en los controles y tan solo un porcentaje muy pequeño, que no llega al 10% en ninguno de los dos grupos, tienen una filtración glomerular inferior al 50%.

Al estudiar los lípidos, en la tabla XI, observamos que los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen una cifras de colesterol y todas sus fracciones inferiores a los controles (total, HDL, LDL no HDL), mientras que las cifras de triglicéridos fueron estadísticamente superiores (194,3 frente a 122, p= 0,001). Estos resultados son un tanto sorprendentes, ya que por una parte, los pacientes con lesión medular crónica parecen tener un mejor perfil lipídico, con cifras de colesterol total y LDL-colesterol inferiores que los controles, pero por otra parte, las cifras de HDL-colesterol también son más bajas y los triglicéridos más elevados. Desconocemos que implicación puede tener este hecho, pero al estar los valores dentro del rango de normalidad descrito en nuestro laboratorio creemos que los mismos no indican la existencia de un mayor o menor riesgo de arteriosclerosis en un grupo u otro y que de nuevo nos encontramos con datos de laboratorio, estadísticamente significativos, pero clínicamente sin importancia (265, 271).

En la tabla XII observamos los valores de algunos parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo. Así, los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica tienen unos valores séricos de calcio total y de calcio corregido con las proteínas totales, inferiores a los pacientes del grupo control. El fósforo, las proteínas totales y la TSH en cambio, nos mostraron diferencias estadísticamente significativas. Al estar los valores séricos de calcio dentro de lo que está considerado como el rango normal en nuestro laboratorio, creemos que nos encontramos con datos bioquímicos, estadísticamente significativos, pero clínicamente sin importancia (265,271). La normalidad de estos datos analíticos nos confirman la ausencia de patología que pudiera ser causa de osteoporosis secundarias, como el hiperparatiroidismo primario, las enfermedades tiroideas, las neoplasias, etc. (272-274).

En la tabla XIII mostramos los valores de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. En concreto hemos escogido dos marcadores de formación ósea, la osteocalcina y el procolágeno amino-terminal (P1NP) y como marcadores de resorción ósea el beta-crosslaps o CTX y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), todo ellos determinados en sangre.

Hemos analizado la correlación entre ambos marcadores de remodelado óseo y globalmente, en todos los pacientes, observamos que existe una correlación estadísticamente significativa entre la osteocalcina con el P1NP ($p < 0,001$) y el beta-crosslaps ($p < 0,001$), y el P1NP con el beta-crosslaps ($p < 0,001$). Las demás correlaciones no fueron estadísticamente significativas, tabla XIV.

La correlación entre el P1NP y la osteocalcina era esperable, dado que ambos son marcadores de formación ósea (275). Por el contrario, el beta-crosslaps es un marcador de destrucción ósea (276) y la correlación también ha sido estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Creemos que esto se debe a la íntima relación de la actividad osteoclástica y osteoblástica, pues si una aumenta, lo hace la otra y viceversa (276-279) por el mecanismo de remodelado y las múltiples conexiones entre ambas estirpes celulares óseas.

Esto mismo se observa en los tratamientos farmacológicos: cuando aumenta la formación ósea lo hace la destrucción y viceversa (280-282), aunque la excepción la constituye el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la esclerostina, que están en fase de experimentación (283).

Estos resultados no constituyen ninguna novedad ya que se han publicado en otros estudios realizados en este tipo de pacientes (284) con resultados similares. Así, en un trabajo publicado por Sabour y col, en pacientes con lesión medular traumática crónica, encontraron una disminución de la actividad osteoblástica, midiendo la misma por medio de la osteocalcina sérica, al igual que hicimos nosotros. Sin embargo, estos autores indican que el ciclo de remodelado óseo va a depender del momento en que se produzca la lesión medular y que en los primeros años tras la misma, predomina el aumento de la resorción ósea para posteriormente observarse un descenso en la formación. En otro estudio, publicado por Uebelhart y col (285) obtuvieron un descenso de la formación ósea, medida por osteocalcina y P1NP, al igual que hicimos nosotros, y una incremento de la resorción ósea, determinada por medio del beta-crosslaps. Estos resultados son muy similares a los que obtuvimos nosotros. Aunque también es cierto que hay otros autores que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en los pacientes con lesión medular crónica.

Analizando estas mismas correlaciones de acuerdo con el grupo al que pertenecían los pacientes, al estudiar los controles, las correlaciones fueron mejores a las observadas con la totalidad de los pacientes, como se aprecia en la tabla XV, pues todas las variables se correlacionaban con todas, siendo la mejor correlación la obtenida entre el P1NP y la osteocalcina ($r = 0,726$, $p > 0,001$). Siendo ambos marcadores de formación, estos resultados son coherentes y esperables y han sido previamente descritos (286-289).

Cuando analizamos las mismas correlaciones, pero solamente en los pacientes afectos de lesión medular traumática crónica, obtuvimos los datos que se muestran en la tabla XVI, siendo las correlaciones obtenidas, en este subgrupo de pacientes similares a las anteriores, excepto para la FATR, que no mostró correlación alguna con ningún otro marcador.

Nuestros datos apoyan la teoría de que en los pacientes con lesión medular crónica existe un remodelado óseo inhibido con una menor formación y resorción ósea, que condiciona una pérdida de masa ósea y como consecuencia un mayor riesgo de fractura, como comentaremos más adelante. La vitamina D fue determinada en sangre por medio de su metabolito de reserva, la 25 hidroxivitamina D, (25-HCC). Su valores se muestran en la tabla XVII. Se observa que los pacientes con lesión medular crónica, los niveles séricos de vitamina D son menores que los controles, ($20,5 \pm 10,7$ ng/mL vs $24,1 \pm 11,5$ ng/mL, $p < 0,001$). Por otra parte, los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen una mayor prevalencia de deficiencia de Vitamina D (55,2%) frente al 42,1% de los controles (tabla XVIII) y una menor proporción de pacientes con valores normales – superiores a 30 ng/mL-. Solo el 15,4% de los pacientes con lesión medular crónica mostraron valores de 25-HCC superiores a 30 ng/mL. (figura 22)

La deficiencia de vitamina D es bien conocida y ha sido descrita repetidamente tanto en la población general (290-294), como específicamente en niños (295), jóvenes (296, 297) y sobre todo en ancianos (290-292, 298-300). Si estudiamos el déficit de vitamina D en pacientes con patologías concretas, la deficiencia de vitamina D se ha establecido en un sinnúmero de patologías, sobre todas las relacionadas con el metabolismo mineral óseo (292, 300-303).

No es sorprendente que los pacientes con lesión medular traumática crónica presenten valores inferiores de Vitamina D que los controles, como se observa en la tabla XVII. Los valores medios en estos paciente fueron de 20,5 ng/mL que rayan los 20 ng/mL que definen la deficiencia de Vitamina D. Pro consenso, varios autores han establecido que los valores ideales de Vitamina D, estimada por medio de su metabolito 25-HCC, son los superiores a 30 ng/mL (290,299, 304, 305), puesto que a partir de estos valores es cuando se inhiben los niveles séricos de parathormona (302, 305, 306). Los pacientes con lesión medular traumática crónica tienen mayoritariamente déficit de Vitamina D. Hasta un 84,6% presentan valores de 25-HCC inferiores a 30 ng/mL y más

de la mitad, concretamente el 55,5% tienen valores de deficiencia (inferiores a 20 ng/mL), como muestra la tabla XVIII.

Varios estudios previamente publicados han descrito la existencia de hipovitaminosis D en pacientes con lesión medular crónica (307-316), coincidiendo con los datos que hemos obtenido nosotros. Las razones por las que estos pacientes tienen menores niveles de esta hormona no son conocidos, pero podemos especular con que, por su menor movilidad, tienen una menor exposición al sol.

En la tabla XIX se recogen los valores de parathormona (PTH), comparando los mismos entre los pacientes con lesión medular traumática crónica y el grupo de controles. Los pacientes afectados de lesión medular crónica presentan niveles más bajos que los controles de PTH, siendo todas estas esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). No obstante, los valores de PTH en los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica, aún estando más bajos que los controles, están dentro de los valores normales de nuestro laboratorio.

Sin embargo, los niveles más bajos de PTH puede traducir un menor remodelado óseo, siendo estas resultados coherentes con los hallazgos descritos anteriormente con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Por lo tanto, en su conjunto, podemos aceptar que la inmovilización forzada que sufren los pacientes con lesión medular crónica, les condiciona una menor formación y resorción ósea, que se pone de manifiesto con los hallazgos bioquímicos.

Observando la tabla XXI, ha sido sorprendente el encontrar los niveles de PTH inferiores a los pacientes del grupo control, dada la hipovitaminosis D que obtuvimos mayoritariamente en los pacientes con lesión medular traumática crónica. Es bien conocido que los valores bajos de Vitamina D aumentan las cifras de PTH (317-319). De hecho, la cifra de 30 ng/mL como valor óptimo de Vitamina D, se estableció por consenso, por ser el valor a partir del cual se frenaba la liberación de PTH (302, 305, 306). Desconocemos las razones por las que no existe un marcado hiperparatiroidismo secundario, que sería esperable dada la magnitud de la hipovitaminosis D. Al estudiar la correlación entre los niveles séricos de PTH y 25-HCC en todos los pacientes

del estudio, figura 23, obtuvimos una correlación negativa, $R = -0,151$, que aunque muy pobre, fue estadísticamente significativa, $p < 0,001$. El mismo resultado se observó analizando las correlaciones en los grupos de pacientes con lesión medular traumática crónica y los controles. Al analizar las correlaciones obtenidas, podemos constatar que aún siendo todas estadísticamente significativas, son débiles. La mejor, que es la obtenida entre los pacientes con lesión medular crónica, mostró un coeficiente de correlación $r = -0,236$, como se puede observar en la figura 24.

Los pacientes con lesión medular crónica deben ser considerados como pacientes de riesgo para sufrir fracturas osteoporóticas. La etiología es multifactorial, no solo la inmovilización explica la incidencia mas elevada, sino la ausencia de carga de peso, comparable al efecto de la antigraavitación, la falta de contracción muscular, la perdida de la inervación y de la actividad normal del hueso, hacen que el paciente con lesión medular tenga unas características diferentes a otros pacientes considerados de riesgo moderado o alto de fractura osteoporótica. Las fractura se localizan habitualmente en las áreas por debajo del nivel de la lesión (230-234), siendo las mas frecuentes en rodilla (bien en fémur o en tibia), pelvis y brazo (húmero) en pacientes lesionados cervicales.

Al analizar la prevalencia de fracturas por fragilidad entre los integrantes de nuestro estudio, obtuvimos que los pacientes con lesión medular traumática crónica presentaron una fractura considerada por fragilidad en la primera visita, en el 15,3% de los casos, mientras que el grupo control había tenido alguna fractura el 31,8% de los pacientes. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$. Los resultados se muestran en la tabla XXII. Esto podría llevar a la conclusión errónea de que la lesión medular crónica protege de la fractura por fragilidad. Debemos matizar estos resultados. En primer lugar, con esta variable recogimos solamente las fracturas que los pacientes habían tenido en el momento de ser atendidos por primera vez, que pudieran ser consideradas por fragilidad. No se incluyó entre las mismas la fractura que generó la lesión medular (casi siempre vertebral), porque la misma fue traumática. En segundo lugar, al solamente las fracturas por fragilidad

existentes en el momento de la primera visita, debemos tener en cuenta que se trata de una población constituida en un 75% por varones que son más jóvenes que los controles y en esta población, la prevalencia de fracturas es menor. Las fracturas por fragilidad se produce sobre todo en la mujer menopáusica, como se ha establecido desde hace muchos años.

Todas las fracturas por fragilidad en nuestros pacientes asentaban en los miembros inferiores y eran producto de traumatismos banales. Numerosas series clínicas han reportado una alta incidencia (desde 1 a 34%) de las fracturas de la extremidad inferior en pacientes con LME (231-234). Los traumatismos desempeñan un papel relativamente menor en las fracturas de los lesionados medulares ya que la mayoría de ellas ocurren después de un mínimo o ningún daño (231). Las caídas desde una silla de ruedas y las transferencias fueron las causas más comunes de fractura, aunque las fracturas también pueden ser el resultado de actividades de bajo impacto, tales como la realización de actividades para aumentar el rango de movimiento.

En nuestro trabajo, la mediana de años de evolución para sufrir una fractura ósea por fragilidad tras la LME es de 14 años, coincidiendo con la mayoría de la bibliografía publicada sobre este tema. (237). El aumento de riesgo de fractura se asoció con lesión motora completa, el nivel más bajo de lesión, los pacientes parapléjicos tienden a ser mas activos que los tetrapléjicos, mayor duración de la lesión (237-239) y el uso de medicamentos anticonvulsivantes (240).

La prevención de la fractura, al igual que en la osteoporosis en general, se considera la herramienta fundamental. Las recomendaciones básicas no varían con respecto al resto de la población con osteoporosis, pero como hemos comentado, el paciente con lesión medular tiene unas características en las cuales debemos insistir adecuando un programa de rehabilitación, siendo muy importante el adiestramiento en la realización de las transferencias de forma correcta y segura, insistiendo en que un mal gesto o maniobra puede ocasionarle una fractura.

7. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Los pacientes afectados de lesión medular traumática crónica eran más jóvenes que el grupo control, una media de 12 años, tenían más talla, más peso mayor envergadura y mayor superficie corporal que el grupo control, sin existir diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal.
2. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo se correlacionan entre sí, en general muy bien, siendo estadísticamente significativas sus correlaciones, con la excepción de la FATR, que no se correlacionó con ningún marcador.
3. Los pacientes con lesión medular crónica, de origen traumático, tienen niveles más bajos de Vitamina D que los controles. Un 55,5% de los pacientes tenía valores de deficiencia y hasta un 84,6% de ellos tenían valores inferiores a los 30 ng/mL, que son en la actualidad los recomendados como óptimos.
4. Los niveles más bajos de PTH y de calcio, ya sea total o corregido con las proteínas totales, puede traducir un menor remodelado óseo que se confirma con la valoración, en su conjunto, de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, los niveles de calcio y de PTH. Nuestros datos apoyan la teoría de que en los pacientes con lesión medular crónica existe un remodelado óseo inhibido con una menor formación y resorción ósea, que condiciona una pérdida de masa ósea y consecuentemente un mayor riesgo de fractura.
5. Los pacientes afectados de lesión medular crónica, de origen traumático, presentaron menos fracturas por fragilidad que los pacientes del grupo control, lo cual creemos que se debe al hecho de ser mayoritariamente varones jóvenes.

8. BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

- 1.- Austin LA, Heath H, 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *The New England journal of medicine*. 1981 Jan 29;304(5):269-78.
- 2.- Civitelli R. Biopsia ósea histomorfométrica. Diagnóstico por imágenes en la osteoporosis. Milan: Promopharma. 1991:7-15.
- 3.- Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol (Paris)*. 2005 Dec;53(10):576-80.
- 4.- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):337-42.
- 5.- Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):151-64.
- 6.- Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Dec;5(6):618-25.
- 7.- Ominsky MS, Li X, Asuncion FJ, Barrero M, Warmington KS, Dwyer D, et al. RANKL inhibition with osteoprotegerin increases bone strength by improving cortical and trabecular bone architecture in ovariectomized rats. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008 May;23(5):672-82.
- 8.- Baron R, Rawadi G. Wnt signaling and the regulation of bone mass. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Jun;5(2):73-80.
- 9.- Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Mar;32(1):15-24.

- 10.- Chan A, van Bezooijen RL, Lowik CW. A new paradigm in the treatment of osteoporosis: Wnt pathway proteins and their antagonists. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 Apr;8(4):293-8.
- 11.- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001; 285:785-95.
- 12.- Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. *Rev Clin Esp*. 2008;208(Supl 1)1:1-24.
- 13.- González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2:5-17.
- 14.- Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem*. 2012;45(12):863–73.
- 15.- Li Z, Kong K, Qi W. Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 343:345–50.
- 16.- Hodge JM, Kirkland MA, Nicholson GC. Multiple roles of m-csf in human osteoclastogenesis. *J Cell Biochem*. 2007;102:759–68.
- 17.- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93:165–76.
- 18.- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory actor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;247:610–5.

- 19.- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATC1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002; 3:889–901.
- 20.- Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, et al. Costimulatory signals mediated by the itam motif cooperate with rankl for bone homeostasis. *Nature*. 2004;428:758–63.
- 21.- Ang ESM, Zhang P, Steer JH, Tan JWY, Yip K, Zheng MH, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase activity is required for efficient induction of osteoclast differentiation and bone resorption by receptor activator of nuclear factor kappa b ligand (RANKL). *J Cell Physiol*. 2007;212:787–95.
- 22.- Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, et al. Regulation of osteoclast differentiation and function by the camk-creb pathway. *Nat Med*. 2006;12:1410–6.
- 23.- Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med*. 2005; 11:76-81.
- 24.- Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:265–71.
- 25.- Lynch MP, Capparelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J Cell Biochem*. 1998;68:31–49.
- 26.- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J. Bone Miner Res*. 2011;26:229–38.
- 27.- Tanaka-Kamioka K, Kamioka H, Ris H, Lim S-S. Osteocyte shape is dependent on actin filaments and osteocyte processes are unique actin-rich projections. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1555-68.

- 28.- Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J Biomech Eng.* 1991;113:191–7.
- 29.- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med.* 2011;17:1231-4
- 30.- Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab.* 2007;5:464–75.
- 31.- Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo Y, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1651–61.
- 32.- Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011;6:e25900.
- 33.- Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1575–82.
- 34.- McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7:134-9.
- 35.- Allori AC, Sillon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev.* 2008; 14:259-73.
- 36.- Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. *Histol Histopathol.* 2009;24:1593-606.

- 37.- Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:218-24.
- 38.- Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:190-4.
- 39.- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss, an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006; 116:1186-94.
- 40.- Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle.* 2008;7:1348-52.
- 41.- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
- 42.- Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:210-7.
- 43.- Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone.* 2010;46:4-12.
- 44.- Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:769-79.
- 45.- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.

- 46.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*. 2002;359:1841-50.
- 47.- Alexandre C, Vico L. Pathophysiology of bone loss in disuse osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2011 Dec;78(6):572-6.
- 48.- Carda S, Cisari C, Invernizzi M, Bevilacqua M. Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatments. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):191-200.
- 49.- Y. Dionyssiotis. Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: An update on epidemiology and physiopathological mechanisms. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011; 11(3):257-65.
- 50.- Holick MF. Vitamin D. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. En: *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*, 6ª edición. Washington DC. Ed. American Society for Bone and Mineral Research; 2006; p. 129-37.
- 51.- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl. 6):1689S-96S.
- 52.- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(1):F8-28.
- 53.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- 54.- Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(2). [Epub ahead of print].
- 55.- Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1804-8.

56.- Quesada Gómez J. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today* 2009;45(Suppl. A):1-31.

57.- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.

58.- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22(2):142-6.

59.- Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3215-24.

60.- Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6(3):95-9.

61.- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.

62.- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-6.

63.- Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, de Papp AE, West JA, Bouillon R. New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(5): 1363-70.

64.- Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin*

Endocrinol Metab 2002;87(11):4952-6.

65.- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;Apr 27. [Epub ahead of print]

66.- Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(6):628-33.

67.- Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:440-6.

68.- Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, Van Lan M, Gertz E, Genschel U. Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(6):1093-101.

69.- Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology* 2006;52:335-8.

70.- Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006;41:746-52.

71.- Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.

72.- Annweiler C, Schott AM, Beirut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* 2009;13(10):893-8.

73.- Dhesi J, Jackson S, Bearne L, Moniz C, Hurley M, Swift C, et al.

Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall.

Age and Aging 2004;33:589-95.

74.- Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazzaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases cogger limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54(4):291-300.

75.- Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, et al. Once-weekly dose of 8400 UI vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010;91:985-91.

76.- Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185-192.

77.- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

78.- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15(2):CD007146.

79.- Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20(1):CD005465.

80.- 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(18):1815-22.

81.- Schwalfenberg G. Improvement of chronic back pain or failed back surgery with vitamin D repletion: a case series. J Am Board Fam Med 2009;22(1):69-74.

82.- McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. Ann Rheum Dis 2010;69(8):1448-52.

83.- Camacho P, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. En: Murray J. Favus, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6.a ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 127-33.

84.- Harris H. The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. Clin Chim Acta. 1990 Jan 15;186(2):133-50.

85.- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990 Mar;19(1):1-18.

86.- Gomez B, Jr., Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, et al. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. Clin Chem. 1995 Nov;41(11):1560-6.

87.- Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1993 Oct;77(4):1046-53.

88.- Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RG, Riggs BL.

Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1992 Mar;74(3):487-94.

89.- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. I: Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1993 Nov 30;95(5A):11S-6S.

90.- Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 1984 May 19;1(8386):1091-3.

91.- Hultenby K, Reinholt FP, Norgard M, Oldberg A, Wendel M, Heinegard D. Distribution and synthesis of bone sialoprotein in metaphyseal bone of young rats show a distinctly different pattern from that of osteopontin. *Eur J Cell Biol*. 1994 Apr;63(2):230-9.

92.- Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993 Feb;8(2):127-32.

93.- Risteli J, Risteli L. Analysing connective tissue metabolites in human serum. Biochemical, physiological and methodological aspects. *J Hepatol*. 1995;22(2 Suppl):77-81.

94.- Trivedi P, Risteli J, Risteli L, Hindmarsh PC, Brook CG, Mowat AP. Serum concentrations of the type I and III procollagen propeptides as biochemical markers of growth velocity in healthy infants and children and in children with growth disorders. *Pediatr Res*. 1991 Sep;30(3):276-80.

95.- Hassager C, Fabbri-Mabelli G, Christiansen C. The effect of the

menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1993 Jan;3(1):50-2.

96.- Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1992 Nov;7(11):1243-50.

97.- Abe Y, Ishikawa H, Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med*. 2008 Jan;214(1):51-9.

98.- Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Anabolic effects of parathyroid hormone on bone. *Trends Endocrinol Metab*. 1997 Aug;8(6):225-31.

99.- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev*. 2005 Aug;26(5):688-703.

100.- Podenphant J, Riis BJ, Larsen NE, Christiansen C. Hydroxyproline/creatinine ratios as estimates of bone resorption in early postmenopausal women. Fasting and 24-h urine samples compared. *Scand J Clin Lab Invest*. 1986 Sep;46(5):459-63.

101.- Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Deulofeu R, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1995 Mar;10(3):458-65.

102.- Uebelhart D, Schlemmer A, Johansen JS, Gineyts E, Christiansen C, Delmas PD. Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1991 Feb;72(2):367-73.

103.- Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem*. 1990 Jul;36(7):1328-32.

104.- Kylmala T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Kontturi M, Elomaa I. Type I collagen degradation product (ICTP) gives information about the nature of bone metastases and has prognostic value in prostate cancer. *Br J Cancer*. 1995 May;71(5):1061-4.

105.- Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone*. 2000 May;26(5):505-11.

106.- Rico H, Arribas I, Villa LF, Casanova FJ, Hernandez ER, Cortes-Prieto J. Can a determination of tartrate-resistant acid phosphatase predict postmenopausal loss of bone mass? *Eur J Clin Invest*. 2002 Apr;32(4):274-8.

107.- Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, Zhou H, Moonga BS, Blesius A, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Apr 6;355(2):307-11.

108.- Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem*. 1994 Jul;55(3):273-86.

109.- 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

posmenopáusica reciente: estudio longitudinal a 2 años. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:333-8.

110.- 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; 12:1083-91.

111.- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmos 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.

112.- 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.

113.- Singe MD, Frederick R, Eyre D, David R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75:739-50.

114.- Riggs BL, Melton LJ, Ófallon 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.

115.- Hlaing TT1, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 2):189-202.

116.- Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol*. 2009;71:388-91.

117.- Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone*. 1993;14(Suppl 1):S89-S97.

118.- Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11:577-82.

119.- Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):895-903.

120.- Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004;292:2890-900.

121.- Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.

122.- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.

123.- Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20:703-14.

124.- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721-7.

125.- Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):517-30.

126.- McGraw RL, Riggs JE. Osteoporosis, sedentary lifestyle, and increasing hip fractures: pathogenic relationship or differential survival bias. *Calcif Tissue Int.* 1994;55(2):87-9.

127.- Kruk J. Health and economic costs of physical inactivity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7499-503.

128.- National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis 2003.

129.- Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) *Osteoporos Int.* 2007.

130.- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581-9.

131.- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk a meta-analysis. *Bone.* 2004;35:1029-37.

132.- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18:1617-24.

133.- Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2009; ;20(5):715-22.

134.- Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas.* 2015;82(1):85-93.

135.- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.

136.- Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime

osteoporosis. Arch Inter Med. 1991;151:2026-32.

137.- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. J Bone Miner Res. 1992;7:221-7.

138.- Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteopor Int. 2003;14:19-26.

139.- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002; 17:716-24.

140.- The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002;17:716-24.

141.- Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporos Int. 1999;9:206-13.

142.- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med. 1991;114:919-23.

143.- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporos Int. 2001;12;85-90.

144.- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The

prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010-8.

145.- Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int.* 2001;12:136-9.

146.- Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int.* 2000;11:265-70.

147.- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9:2-8.

148.- Wasnich RD, *Osteoporos Int* 1997;7 Suppl 3:68-72

149.- Sosa M. Osteoporosis: El dilema de su definición. *Medicina clinica.* 2004;124:259 - 60.

150.- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001 Jun;94(6):569-73.

151.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2006;17(4):527-34.

152.- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2005 Jul;20(7):1185-94.

153.- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996 May 18;312(7041):1254-9.

154.- Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filippini P, Fiore E, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. *Reumatismo*. 2009 Oct-Dec;61(4):260-84.

155.- Njeh CF1, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int*. 2001;12(1):1-15.

156.- Trebacz H, Natali A. Ultrasound velocity and attenuation in cancellous bone samples from lumbar vertebra and calcaneus. *Osteoporosis Int*, 1999; 9: 99-105.

157.- Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993 May;8(5):517-25.

158.- Antich PP. Ultrasound study of bone in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1993;53 Suppl 1:S157-61.

159.- Sosa Henriquez M, Saavedra Santana P, Alegre Lopez J, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Guanabens Gay N, et al. [Calcaneous ultrasonography as measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. *Rev Clin Esp*. 2003 Jul;203(7):329-33.

160.- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, Guañabens N, Hawkins F, Lozano C, Martínez MT, Mosquera J, Pérez-Cano R, Quesada M, Salas E, and the GIUMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in spanish population. *Osteoporos Int*. 2002;13:487-92.

161.- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis Int*, 2000; 11: 321-30.

162.- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Contact quantitative ultrasound: an evaluation of precision, fracture discrimination, age-related bone loss and applicability of the WHO criteria. *Osteoporosis Int*, 1999; 10: 441-9.

163.- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):455-66.

164.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int*. 2008;19:385-97.

165.- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ*. 2009;339:b4229.

166.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2013;24(1):23-57.

167.- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. 2013;75(4):392-6.

168.- Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol. 2013;56(4):694-702.

169.- National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guidelines, No. 146. London: Royal College of Physicians (UK); August 2012.

170.- Juan J, Montoto A, Salvador S. Atención inmediata de las lesiones traumáticas de la médula espinal. A Coruña: Editorial Ro Carro, 1995.

171.- Panjabi MM, Hausfeld JN, White AA III. A biomechanical study of the ligamentous stability of the thoracic spine in man. Acta Orthop Scand 1981; 52; 315-326.

172.- Benzel EC, Tator CH, editores. Contemporary management of spinal cord injury. Illinois: American Association of Neurological Surgeons,

173.- Schneck CD. Anatomy, mechanics and imaging of spinal injury. En: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, editores. Spinal cord Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 27-68.

174.- Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. Physiol Rev 1996; 76: 319-370

175.- American Spinal Injury Association. International Medical Society of Paraplegia. International standards for neurological classification of spinal cord injury. Revised 1992. Chicago IL: ASIA, IMSOP, 1992.

176.- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fracture. J Bone Miner Res. 2005;20:494-500.

177.- Michaelis LS, Braakman R. Current terminology and classification of injuries of spine and spinal cord. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical neurology. New York, NY: American Elsevier; 1976; 25: 145-153.

178.- American Spinal Injury Association. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. Revised 1996. Chicago IL: ASIA, 1996.

179.- American Spinal Injury Association. International Medical Society of Paraplegia. International standards for neurological classification of spinal cord injury. Revised 2000. Chicago IL: ASIA, IMSOP, 2002.

180.- Aids to Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council War Memorandum. 2nd rev ed. London: HMSO, 1943.

181.- Brunnstrom F, Dennen M. Round table on muscle testing. Annual Conference of American Physical Therapy Association, Federation of Crippled and Disabled. New York: American Physical Therapy Association, Federation of Crippled and Disabled Inc, 1931: 1-12.

182.- Daniels L, Worthingham C. Muscle Testing: techniques of manual examination. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1972.

183.- Lovett RW. The Treatment of Infantile Parálisis. 2nd ed. Philadelphia: P. Blakiston's Son, 1917.

184.- Waters RL, Adkins RH, Yakura JS. Definition of complete spinal cord injury. Paraplegia 1991; 9: 573-581.

185.- Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA. Spinal cord Medicine. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2000.

186.- Hansebout RR. A comprehensive review of methods of improving cord recovery after spinal cord injury. En Tator CH editor. Early management of acute spinal cord injury. New York: Raven press 1982: 181-196.

187.- Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia 1969; 7: 179-192.

188.- Siroky MB. Patogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. Am J Med 2002; 113 (1A): 67S-79S.

189.- Ditunno PL, Ditunno Jr JF. Walking index for spinal cord injury (Wisci II): scale revision. Spinal Cord 2001;39:654-56.

190.- Ditunno JF, Flanders AE, Kirshblum SC, Graziani V, Tessler A. Predicting outcome in traumatic spinal cord injury. In Kirshblum Sc, Campagnolo D, DeLisa JE, eds. Spinal Cord Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:108-122.

191.- Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. Paraplegia. 1992; 30:343–347

192.- Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stussi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. Spinal Cord. 2000; 38:26–32

193.- Sabo, D., Blaich, S., Wenz, W., Hohmann, M., Loew, M. & Gerner, H.J. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury: a cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2001; 121: 75–78.

194.- Maimoun, L., Couret, I., Micallef, J.P., Peruchon, E., Mariano-Goulart, D., Rossi, M., Leroux, J.L. & Ohanna, F. Use of bone biochemical markers with dual-energy x-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury. *Metabolism*. 2002; **51**: 958–963.

195.- Roberts, D., Lee, W., Cuneo, R.C., Wittmann, J., Ward, G., Flatman, R., McWhinney, B. & Hickman, P.E. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998; **83**: 415–422.

196.- Zehnder, Y., Risi, S., Michel, D., Knecht, H., Perrelet, R., Kraenzlin, M., Zach, G.A. & Lippuner, K. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004; **19**: 1067–1074.

197.- Pietschmann, P., Pils, P., Woloszczuk, W., Maerk, R., Lessan, D. & Stipicic, J. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia*. 1992; **30**: 204–209.

198.- Demulder, A., Guns, M., Ismail, A., Wilmet, E., Fondu, P. & Bergmann, P. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcified Tissue International*. 1998; **63**: 396–400.

199.- Hill, E.L., Martin, R.B., Gunther, E., Morey-Holton, E. & Holets, V.R. Changes in bone in a model of spinal cord injury. *Journal of Orthopaedic Research*. 1993; **11**: 537–547.

200.- Inoue, M., Tanaka, H., Moriwake, T., Oka, M., Sekiguchi, C. & Seino, Y. Altered biochemical markers of bone turnover in humans during 120 days of bed rest. *Bone*. 2000; **26**: 281–286.

201.- Lueken, S.A., Arnaud, S.B., Taylor, A.K. & Baylink, D.J. Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of

weightlessness. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993; 8: 1433–1438.

202.- Smith, S.M., Nillen, J.L., Leblanc, A., Lipton, A., Demers, L.M., Lane, H.W. & Leach, C.S. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998; 83: 3584–3591.

203.- Jiang, S.D., Jiang, L.S. & Dai, L.Y. Spinal cord injury causes more damage to bone mass, bone structure, biomechanical properties and bone metabolism than sciatic neurectomy in young rats. *Osteoporosis International*. 2006; 17: 1552–1561.

204.- Meyers, V.E., Zayzafoon, M., Douglas, J.T. & McDonald, J.M. RhoA and cytoskeletal disruption mediate reduced osteoblastogenesis and enhanced adipogenesis of human mesenchymal stem cells in modeled microgravity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005; 20: 1858–1866.

205.- Doty, S.B. Morphological evidence of gap junctions between bone cells. *Calcified Tissue International*. 1981; 33: 509–512.

206.- Cowin, S.C., Moss-Salentijn, L. & Moss, M.L. Candidates for the mechanosensory system in bone. *Journal of Biomechanical Engineering*. 1991; 113: 191–197.

207.- Rodan, G.A., Bourret, L.A., Harvey, A. & Mensi, T. Cyclic AMP and cyclic GMP: mediators of the mechanical effects on bone remodeling. *Science*. 1975; 189: 467–469.

208.- Watson, P.A. Function follows form: generation of intracellular signals by cell deformation. *FASEB Journal*. 1991; 5: 2013–2019.

209.- Duncan, R.L. & Turner, C.H. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcified Tissue International*. 1995; 57: 344–358.

210.- Kondo, H., Nifuji, A., Takeda, S., Ezura, Y., Rittling, S.R., Denhardt, D.T., Nakashima, K., Karsenty, G. & Noda, M. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280: 30192–30200.

211.- BeDell, K.K., Scremin, A.M., Perell, K.L. & Kunkel, C.F. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord-injured patients. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1996; 75: 29–34.

212.- Pacy, P.J., Hesp, R., Halliday, D.A., Katz, D., Cameron, G. & Reeve, J. Muscle and bone in paraplegic patients, and the effect of functional electrical stimulation. *Clinical Science*. 1988; 75: 481–487.

213.- Jones, L.M., Legge, M. & Goulding, A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord*. 2002; 40: 230–235.

214.- Levasseur, R., Sabatier, J.P., Potrel-Burgot, C., Lecoq, B., Creveuil, C. & Marcelli, C. Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. *Joint, Bone, Spine*. 2003; 70: 515–519.

215.- Vaidyanathan, S., Watson, I.D., Jonsson, O., Buczynski, A.Z., Grases, F., Heilberg, I.P., Yasui, T., Wyndaele, J.J., Tozawa, K., Kohri, K., Schurch, B., Hughes, P.L., Singh, G., Soni, B.M., Sett, P. & Fraser, W.D. Recurrent vesical calculi, hypercalciuria, and biochemical evidence of increased bone resorption in an adult male with paraplegia due to spinal cord injury: is there a role for intermittent oral disodium etidronate therapy for prevention of calcium phosphate bladder stones? *Spinal Cord*. 2005; 43 . 269–277.

216.- Maynard, F.M. & Imai, K. Immobilization hypercalcaemia in spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1977; 58, 16–24.

217.- Stewart AF, et al. Calcium homeostasis in immobilization: An example of resorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1982;306:1136- 1140.

218.- Mirza FS, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1991-1997.

219.- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013;54:250-257.

220.- Mechanick, J.I., Pomerantz, F., Flanagan, S., Stein, A., Gordon, W.A. & Ragnarsson, K.T. Parathyroid hormone suppression in spinal cord injury patients is associated with the degree of neurologic impairment and not the level of injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1997; 78: 692–696.

221.- Bauman, W.A., Zhong, Y.G. & Schwartz, E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism*. 1995; 44: 1612–1616.

222.- Vaziri, N.D., Pandian, M.R., Segal, J.L., Winer, R.L., Eltorai, I. & Brunnemann, S. Vitamin D, parathormone, and calcitonina profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1994; 75: 766–769.

223.- Bauman, W.A., Morrison, N.G. & Spungen, A.M. Vitamin D replacement therapy in persons with spinal cord injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*. 2005; 28: 203–207.

224.- Lifshitz F, Maclaren NK. Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. I. A survey of 288 patients. *J Pediatr* 1973;83: 612-620.

225.- Hahn TJ, et al. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972;287:900-904.

226.- Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism* 1995;44:1612- 1616.

227.- Oleson CV, Patel PH, Wuermsler LA. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2010;33:202-213.

228.- Nemunaitis GA, et al. A descriptive study on vitamin D levels in individuals with spinal cord injury in an acute inpatient rehabilitation setting. *PM R* 2010;2:202-208; quiz 228.

229.- Bauman, W.A., Spungen, A.M., Morrison, N., Zhang, R.L. & Schwartz, E. Effect of a vitamin D analog on leg bone mineral density in patients with chronic spinal cord injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2005; 42: 625–634.

230.- Ragnarsson KT, Sell GH. Lower extremity fractures after spinal cord injury: a retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil*.1981;62:418–23.

231.- Ingram RR, Suman RK, Freeman PA. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia*.1989;27:133–9.

232. Comarr AE, Hutchinson RH, Bors E. Extremity fractures of patients with spinal cord injuries. *Am J Surg*.1962;103:732– 9.

233.- Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36:790–6.

234.- Frisbie JH. Fractures after myelopathy: the risk quantified. *J Spinal Cord Med.* 1997;20:66–9.

235.- Minaire P, Edouard C, Arlot M, Meunier PJ. Marrow changes in paraplegic patients. *Calcif Tissue Int.* 1984;36:338–40.

236.- Giangregorio LM, Webber CE. Speed of sound in bone at the tibia: is it related to lower limb bone mineral density in spinal-cord-injured individuals? *Spinal Cord.* 2004;42:141–5.

237.- Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: A cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int.* 2004;15:180-9.

238.- Bauman WA, Spungen AM, Wang J, Pierson RN Jr, Schwartz E. Continuous loss of bone during chronic immobilization: A monozygotic twin study. *Osteoporos Int.* 1999;10:123-7.

239.- Morse LR, Battaglini RA, Stolzmann KL, Hallett LD, Waddimba A, Gagnon D, et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2009;20:385-92.

240.- Carbone L, Chin AS, Lee TA, Burns SP, Svircev JN, Hoenig H, et al. The association of anticonvulsant use with fractures in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:1037-46.

241.- Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Denoth J. Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by Peripherals quantitative computed tomography. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:498-504.

242.- Fattal C, Mariano-Goulart D, Thomas E, Rouays-Mabit H, Verollet C, Maimoun L. Osteoporosis in persons with spinal cord injury: The need for a targeted therapeutic education. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92:59-67

243.- General Assembly of the World Medical Association. World Medical association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coo Dent* 2014;81:14-8.

244.- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assesment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.

245.- Song J, Shao J, Qi HH, Song DW, Zhu W. Risk factors for respiratory failure with tetraplegia after acute traumatic cervical spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):9-14.

246.- Ropper AE, Neal MT, Theodore N. Acute management of traumatic cervical spinal cord injury. *Pract Neurol.* 2015;15(4):266-72.

247.- Grant RA, Quon JL, Abbed KM. Management of acute traumatic spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(2):334.

248.- Van Weert KC, Schouten EJ, Hofstede J, van de Meent H, Holtslag HR, van den Berg-Emons RJ. Acute phase complications following traumatic spinal cord injury in Dutch level 1 trauma centres. *J Rehabil Med.* 2014;46(9):882-5.

249.- Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ.* 2013;185(6):485-92.

250.- Selassie A, Snipe L, Focht KL, Welldaregay W. Baseline prevalence of heart diseases, hypertension, diabetes, and obesity in persons with acute traumatic spinal cord injury: potential threats in the recovery trajectory. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2013;19(3):172-82.

251.- Fann JR, Crane DA, Graves DE, Kalpakjian CZ, Tate DG, Bombardier CH. Depression treatment preferences after acute traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(12):2389-95.

252.- Wilson JR, Grossman RG, Frankowski RF, Kiss A, Davis AM, Kulkarni AV, et al. A clinical prediction model for long-term functional outcome after traumatic spinal cord injury based on acute clinical and imaging factors. *J Neurotrauma.* 2012;29(13):2263-71.

253.- Wilson JR, Fehlings MG. Management strategies to optimize clinical outcomes after acute traumatic spinal cord injury: integration of medical and surgical approaches. *J Neurosurg Sci.* 2012;56(1):1-11.

254.- Wilson JR, Arnold PM, Singh A, Kalsi-Ryan S, Fehlings MG. Clinical prediction model for acute inpatient complications after traumatic cervical spinal cord injury: a subanalysis from the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(1 Suppl):46-51.

255.- Sosa M, Saavedra P, Jodar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese postmenopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21(1):27-32.

256.- Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guanabens N, Nogues X, del Pino-Montes J, et al. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom.* 2006;9(2):154-8.

257.- Sosa Henríquez M, Saavedra Santana P, Alegre Lopez J, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Guanabens Gay N, et al. [Calcaneous ultrasonography as measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. *Rev Clin Esp.* 2003;203(7):329-33.

258.- Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol.* 1997;146(4):287-93.

259.- Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int.* 1997;7(3):175-89.

260.- Masaryk P, Lunt M, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dohenhof C, et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study. *Calcif Tissue Int.* 1998;63(4):271-6.

261.- Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int.* 1998;8(4):364-72.

262.- Scoutellas V, O'Neill TW, Lunt M, Reeve J, Silman AJ. Does the presence of postmenopausal symptoms influence susceptibility to vertebral deformity? European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Maturitas.* 1999;32(3):179-87.

263.- Cockerill W, Ismail AA, Cooper C, Matthis C, Raspe H, Silman AJ, et al. Does location of vertebral deformity within the spine influence back pain and disability? European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(5):368-71.

264.- Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int.* 2001;12(8):688-98.

265.- Berman LS. Statistically significant vs clinically significant differences. *Anesth Analg*. 1984;63(11):1050.

266.- DeVivo MJ. Epidemiology of spinal cord injury. In: Lin VW (ed). *Spinal Cord Medicine Principles and Practice*. Demos Medical Publishing: New York, NY, 2010. Pp 78-84.

267.- Hagen EM, Eide GE, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. A 50-year follow-up of the incidence of traumatic spinal cord injuries in Western Norway. *Spinal Cord* 2008;48:313-318.

268.- Garcia Reneses J, Herruzo Cabrera R, Martínez-Moreno M. Epidemiological study of spinal cord injury in Spain. 1984-85. *Paraplegia* 1991; 28: 180-190.

269.- Mazaira Álvarez J, Labarta C, Rufo J, Romero J, Alacarez MA, Aponte A, et al. Epidemiología de la lesión medular de 8 Comunidades Autónomas. 1974-1993. *Medula Espinal* 1997; 3: 28-57.

270.- Garcia Bravo AM, Méndez Suárez JL, Bárbara Bataller E, Sánchez Enríquez J, Miranda Calderín G, Álvarez González C. Epidemiología de la lesión medular en la provincia de Las Palmas. *Rehabilitación (Madr)* 2003; 37: 74-80.

271.- Van Domburg RT, Kardys I, Lenzen M, Baart S, Boersma E, Hoeks SE. Tools and techniques - statistical: it's statistically significant, but is it clinically relevant? *EuroIntervention*. 2015;10(11):1368-9.

272.- Casado JL, Banon S, Andres R, Perez-Elias MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):1071-9.

273.- Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2013;19(1):120-8.

274.- Bianchi ML. Causes of secondary pediatric osteoporosis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2:424-36.

275.- Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Byrnes E, Beilby JP, Ebeling PR, et al. Proportion of Undercarboxylated Osteocalcin and Serum P1NP Predict Incidence of Myocardial Infarction in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3934-42.

276.- Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(2):100-3.

277.- De Klerk B, Lafeber FP, van Spil WE. Associations of CTX-II with biochemical markers of bone turnover raise questions about its tissue origin: new insights from CHECK. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):e39.

278.- Sprot H. Associations of CTX-II with biochemical markers of bone turnover raise questions about its tissue origin: data from CHECK, a cohort study of early osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):e20.

279.- Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaioibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):859-67.

280.- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):227-35.

281.- Eastell R, Christiansen C, Grauer A, Kutilek S, Libanati C, McClung MR, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):530-7.

282.- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone Miner Res.* 2009; 24(1):153-61.

283.- McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370(5):412-20.

284.- Sabour H, Norouzi Javidan A, Latifi S, Larijani B, Shidfar F, Vafa MR, et al. Bone biomarkers in patients with chronic traumatic spinal cord injury. *Spine J.* 2014;14(7):1132-8.

285.- Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, Castanier M, Hachen HJ, Chantraine A. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. *Scand J Rehabil Med.* 1994; 26(4):197-202.

286.- De Leo V, Ditto A, la Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(4):263-7.

287.- Sugimori K, Kawaguchi Y, Ohmori K, Kanamori M, Ishihara H, Kimura T. Significance of bone formation markers in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003; 28(4):378-9.

288.- Suriyachand K, Eamwijit T, Paisooksantivatana K, Hongeng S, Bunyaratavej N. A study of correlation of osteoblasts from peripheral blood with related bone turnover markers. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 5:S71-5.

289.- Fink B, Feldkamp J, Fox F, Hofmann B, Singer J, Krieger M. Time course of osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase, and C-terminal procollagen peptide during callus distraction. *J Pediatr Orthop*. 2001;21(2):246-51.

290.- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.

291.- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1080S-6S.

292.- Quesada Gómez J. Insuficiencia de calcifediol (25(OH)D). Implicaciones para la salud. *Drugs Today*. 2009;45(Suppl. A):1-31.

293.- Quesada JM, Sosa M. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(2):Epub ahead of print.

294.- Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem*. 2008;41(9):676-80.

295.- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*. 2001;107(4):E53.

296.- Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una poblacion joven y sana. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(4):164-9.

297.- González Padilla E, García Santana S, González Rodríguez E, Groba Marco M, Mirallave Pescador A, Soria López A, et al. Prevalencia de insuficiencia de vitamina D en estudiantes de medicina canarios. Rev Multidisciplinar Gerontol. 2009;19(Supl 1):16.

298.- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):1129-33.

299.- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):F8-28.

300.- Larrosa M, Gratacos J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. Med Clin (Barc). 2001;117(16):611-4.

301.- 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.

302.- Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1212-21.

303.- Quesada Gómez J, Mata Granados J, Delgadillo J, Ramírez R. Low calcium intake and insufficient serum Vitamin D status in treated and non-treated postmenopausal osteoporotic women in Spain. J Bone Miner Metab. 2007;22:S309.

304.- Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6(3):95-9.

305.- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.

306.- Gomez-Alonso C, Naves-Diaz ML, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez JB, Fernandez-Coto MT, Cannata-Andia JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl.* 2003(85):S44-8.

307.- Oleson CV, Seidel BJ, Zhan T. Association of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism, and heterotopic ossification in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2013;50(9):1177-86.

308.- Javidan AN, Sabour H, Latifi S, Vafa M, Shidfar F, Khazaeipour Z, et al. Calcium and vitamin D plasma concentration and nutritional intake status in patients with chronic spinal cord injury: A referral center report. *J Res Med Sci.* 2014;19(9):881-4.

309.- Bauman WA, Spungen AM, Morrison N, Zhang RL, Schwartz E. Effect of a vitamin D analog on leg bone mineral density in patients with chronic spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* 2005;42(5):625-34.

310.- Zhou XJ, Vaziri ND, Segal JL, Winer RL, Eltorai I, Brunnemann SR. Effects of chronic spinal cord injury and pressure ulcer on 25(OH)-vitamin D levels. *J Am Paraplegia Soc.* 1993;16(1):9-13.

311.- Oleson CV, Patel PH, Wuermser LA. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2010;33(3):202-13.

312.- Ing TS, Yu AW, Rahman MA. Spinal cord injury and vitamin D metabolism. *J Am Paraplegia Soc.* 1993;16(1):1-2.

313.- Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism.* 1995;44(12):1612-6.

314.- Benlidayi IC, Basaran S, Seydaoglu G, Guzel R. Vitamin D profile of patients with spinal cord injury and post-stroke hemiplegia: All in the same boat. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015.

315.- Bauman WA, Morrison NG, Spungen AM. Vitamin D replacement therapy in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2005;28(3):203-7.

316.- Vaziri ND, Pandian MR, Segal JL, Winer RL, Eltorai I, Brunnemann S. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(7):766-9.

317.- Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop.* 2013;47(4):402-7.

318.- Sarmidi S, Setiyohadi B, Kw SA. Vitamin D status and hyperparathyroidism in postmenopausal osteoporotic patients in Cipto Mangunkusumo hospital Jakarta. *Acta Med Indones.* 2008;40(2):69-73.

319.- Soilu-Hanninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Eralinna JP, Lilius EM, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(2):152-7.

9. ANEXO

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

PRIMERA VISITA

Fecha ____/____/____

DATOS DE FILIACION

Nombre _____

Sexo 1. Varón 2. Mujer HC: _____

Fecha nacimiento: ____/____/____ Edad: _____ Teléfonos: _____

Área: 1: Rural < 25000 hab 2: Urbana > 25000 hab (preguntar zona)*

FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS.

Edad Menarquía: _____ Edad menopausia: _____

Menopausia: 1. Natural 2. Quirúrgica 3. ~~Perimenopausia~~ 4. Química o Radioterapia 5. No menopausia

Paridad: (nº nacidos vivos) _____ Lactó: 1 sí 2 no Meses lactancia acumulados: _____

Lateralidad: 1 Diestra 2 Zurda 3 Ambidiestra 4. Zurda forzada

Tabaco: 1 sí 2 no 3 exfumador Alcohol: 1 sí 2 no 3 exbebedor En caso de sí beber:

1 Moderado 2 De riesgo Café: 1 sí 2 no Cantidad tazas/día promedio _____

Actividad física habitual tiempo libre: 1 sedentaria 2 ligera 3 moderada (ver hoja en panel)

Ingesta habitual de Calcio: _____ mg/día** (calcular según unidades, ver hoja en panel)

Antecedentes fracturas por fragilidad en familiares de primer grado: 1 sí 2 no

Madre fractura de cadera: 1 sí 2 no Nivel socioeconómico: 1 Bajo 2 Medio 3 Alto

FÁRMACOS:

Tiazidas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Estatinas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Beta bloqueantes: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez (>6 meses) 3 Nunca

Esteroides orales: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Esteroides inhalados: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Síntrom 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Hipnóticos/tranquilizantes: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Tratamiento hormonal sustitutivo: 1 Lo tomó alguna vez 2 Nunca

Tomó anticonceptivos: 1 sí 2 no Si tomó: meses acumulados _____

Antiepilépticos: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Enfermedades existentes en 1ª visita

Cáncer: 1 sí 2 no En caso de sí, especificar origen: 1 Mama 2 Colon/Recto 3 Estómago

4 Pulmón 5 Mieloma 6 Próstata 7 Riñón 8 Hígado 9 Vejiga 10 Otros

Presencia de metástasis 1 sí 2 no Ha recibido PQT 1 sí 2 no HTA 1 sí 2 no

Hipercolesterolemia 1 sí 2 no Artritis reumatoide 1 sí 2 no HPT 1ario 1 sí 2 no 3 HHF

4 HPT Tumoral 6 HPT ~~no farmacológico~~

Enfermedades de tiroides 1 Hipertiroidismo 2 Hipotiroidismo 3 No enfermedad tiroidea 4 Cáncer

Urolitiasis 1 sí 2 no Cardiopatía isquémica 1 sí 2 no En caso de sí: Angina 1 sí 2 no

Infarto 1 sí 2 no Arritmias 1 sí 2 no Insuficiencia cardíaca 1 sí 2 no

Diabetes 1 ~~Insulina~~-dependiente (Tipo 1) 2 ~~Insulina~~-dependiente (Tipo 2) 3 No diabetes

• ~~Frax~~

-~~Mayor:~~

-~~Hip:~~

• ~~Ofracture:~~

-~~Mayor:~~

-~~Hip:~~

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg

CLINICA: (en la primera visita)

Dolor: 1 si 2 asintomática **Si dolor:** 1 difuso 2 toda la columna 3 C. dorsal 4 C. lumbar

Se ha caído en el último año: 1 si 2 no **¿Ha notado aparición de cifosis?** 1 si 2 no

¿Puede levantarse sola sin ayuda desde una silla? 1 si 2 no

FRACTURAS

¿Existen fracturas por fragilidad en la 1ª visita? (incluye las fracturas previas): 1 si 2 no

Solo en el caso de sí: Tipo de fractura: 1 vertebral 2 cadera 3 Colles 4 Otras 5 varias fracturas

En el caso de varias fracturas especificar una a una:

= Vertebral 1. Si 2. No **¿Cuántas vértebras: Dorsales_____ Lumbares_____**(Genant)

= Cadera 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Colles 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Húmero 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Tibia 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Costillas 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Talla: _____ (cm) Peso: _____ (Kg) Envergadura: _____ (cm)

DENSITOMETRÍA (g/cm²)

L2L4: _____ Cuello: _____ Total: _____ Trocánter: _____ Intertrocánter:

ULTRASONIDOS : BUA : _____ dB/MgHz SOS: _____ m/s QUI: _____

ANALÍTICA

Glucosa _____ Urea _____ Creatinina _____ Úrico _____ Proteínas totales _____

Colesterol total _____ HDL-Colesterol _____ No-HDL-Colest _____ LDL-Colesterol _____

Triglicéridos: _____ Calcio _____ Fósforo _____ FATR _____ TSH _____

Fosfatasa alcalina _____ Betacrosslaps _____ Osteocalcina _____ PTH _____ PINP _____

25-HCC _____

Cuando se disponga: Ca/Cr _____ NTX/Cr _____

TRATAMIENTO indicado en primer lugar

Calcio: 1 incremento dieta 2 no modifc 3 Ca solo 4 Ca+Vit D

Fármaco: 1 Etidronato 3 Alendronato 4 Risedronato 5 Raloxifeno 6 Ibandronato 7 Estroncio

8 Zoledronato 9 Calcitonina 10 ADFR 11 PTH 1-34 12 PTH intacta 13 THS 14 ~~Bazedoxifeno~~

15 ~~Denosumab~~ 16 ~~Denosumab+~~ PTH 17 ~~Mimpara~~

Datos para el cálculo de Qfracture:

Asma: 1.Sí 2.No

Antidepresivos: 1.Sí 2.No

~~Enf. Crónica hep:~~ 1.Sí 2.No

Malabsorción: 1.Sí 2.No

~~S.Menopausia:~~ 1.Sí 2.No

Estrógenos: 1.Sí 2.No

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg

REVISIONES. Visita nº: _____ HC: _____ Fecha ____/____/_____

FRACTURAS

¿Nuevas fracturas? **1** sí **2** no

Solo en el caso de sí: Tipo de fractura: **1** vertebral **2** cadera **3** Colles **4** Otras **5** varias fracturas

En el caso de varias fracturas especificar una a una:

= Vertebral **1.** Sí **2.** No ¿Cuántas vértebras: Dorsales _____ Lumbares _____ (Genant)

= Cadera **1.** Sí **2.** No Lado fracturado: **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Colles **1.** Sí **2.** No Lado fracturado: **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Húmero **1.** Sí **2.** No Lado fracturado: **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Tibia **1.** Sí **2.** No Lado fracturado: **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Costillas **1.** Sí **2.** No Lado fracturado: **1.** Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

DENSITOMETRÍA (g/cm³)

L2L4: _____ Cuello: _____ Total: _____ Trocánter: _____ Intertrocánter: _____

ULTRASONIDOS : BUA: _____ dB/MgHz SOS : _____ m/s QUI: _____

ANALÍTICA

Glucosa _____ Urea _____ Creatinina _____ Úrico _____ Proteínas totales _____

Colesterol total _____ HDL-Colesterol _____ No-HDL-Colest _____ LDL-Colesterol _____

Triglicéridos: _____ Calcio _____ Fósforo _____ FATR _____ TSH _____

Fosfatasa alcalina _____ Betacrosslaps _____ Osteocalcina _____ PTH _____ PINP _____

25-HCC _____

Quando se disponga:

Ca/Cr _____ NTX/Cr _____

TRATAMIENTO

Meses acumulados de tratamiento: _____ Cumplimiento correcto Calcio **1** sí **2** no

Cumplimiento correcto del otro tratamiento: **1** sí **2** no

Cambio de tratamiento: **1** sí **2** no

Nuevo tratamiento: **1** Etidronato **3** Alendronato **4** Risedronato **5** Raloxifeno **6** Ibandronato

7 Estroncio **8** Zoledronato **9** Calcitonina **10** ADFR **11** PTH 1-34 **12** PTH intacta **13** THS

14 Bazedoxifeno **15** Denosumab **16** ~~Denosumab~~+ PTH **17** ~~Mimpara~~

APARICIÓN DE NUEVAS ENFERMEDADES (NO DIAGNOSTICADAS EN LA PRIMERA VISITA)

Cáncer: **1** sí **2** no En caso de sí, especificar origen: **1** Mama **2** Colon/Recto **3** Estómago

4 Pulmón **5** Mieloma **6** Próstata **7** Riñón **8** Hígado **9** Vejiga **10** Otras

Presencia de metástasis **1** sí **2** no Ha recibido PQT **1** sí **2** no HTA **1** sí **2** no

Hipercolesterolemia **1** sí **2** no Artritis reumatoide **1** sí **2** no HPT 1ario **1** sí **2** no **3** HHF

4 HPT Tumoral **6** HPT ~~normocalcémico~~

Enfermedades del tiroides **1** Hipertiroidismo **2** Hipotiroidismo **3** No enfermedad tiroidea

Urolitiasis **1** sí **2** no Cardiopatía isquémica **1** sí **2** no En caso de sí: Angina **1** sí **2** no Infarto

1 sí **2** no Arritmias **1** sí **2** no Insuficiencia cardíaca **1** sí **2** no

Diabetes **1** Insulino-dependiente (Tipo 1) **2** No insulino-dependiente (Tipo 2) **3** No diabetes

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg