

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



**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA**

TITULO DE LA TESIS:

**AFECCIÓN DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN LA ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA ESTADIO I-III**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR LUZ MARINA CALVO HERNÁNDEZ
DIRIGIDA POR LOS DIRECTORES MANUEL SOSA HENRÍQUEZ Y PEDRO
SAAVEDRA SANTANA**

EL DIRECTOR

EL DIRECTOR

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria

Año 2015

Lo que sabemos es una gota de agua,

Lo que ignoramos es el océano

Isaac Newton

AGRADECIMIENTOS

"Agradece a la llama su luz, pero no olvides al candil, que constante y paciente la sostiene a la sombra" . Rabindranah Tagore.

La culminación de este trabajo no solo se debe al fruto de muchas horas de dedicación, entusiasmo y esfuerzo. Es el resultado de una formación tanto profesional como personal, de un pasado en el que he tenido la suerte de labrarlo con personas de un gran valor tanto humano como profesional. Por tanto, no solo a ellas les dedico esta tesis, sino que en esta tesis hay un poco de cada uno de ellas.

Deseo en primer lugar expresar mi más sincero agradecimiento al Director de la Tesis, el Dr. Manuel Sosa Henríquez ya que sin su insistencia y paciencia no hubiera iniciado este proyecto. También le estoy muy agradecida por aceptarme bajo su dirección quien, con su constante apoyo ha hecho que la realización de esta tesis llegara a feliz término. Este agradecimiento no solo se lo brindo en el terreno profesional, sino también en el humano, ya que en este camino he descubierto a una gran persona.

Al codirector de la Tesis, Don Pedro Saavedra Santana, por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de la tesis, por su trabajo concienzudo y desinteresado y sobre todo por su paciencia y rigor profesional.

Al Dr. Pedro Peña Quintana, mi mentor, profesor y amigo. Por su lucha incansable y entusiasmo, por ayudarme en mis inicios profesionales. Pedro, por no dejarme caer en el letargo profesional, muchas gracias.

Al Dr. José Gómez Díaz, mi jefe durante muchos años y al resto del equipo de Medicina Interna porque me han apoyado en todo momento, me han animado y me han facilitado tiempo, que como sabemos, es lo que más se necesita para la realización de una tesis.

A la Dra. Rosa Apolinario, Jefa de Servicio, por su apoyo, porque es para mí un ejemplo a seguir, tanto profesional como humano. Por su comprensión, por su amistad.

A mis amigas Arancha y Rosa, porque han sido mi refugio en muchas ocasiones. Porque caminamos por el mismo sendero de la vida compartiendo proyectos e ilusiones.

A Mercedes, amiga y además, compañera de esta andadura, le agradezco profundamente su apoyo. Por el ánimo que me ha brindado en el terreno personal, porque en momentos de flaqueza me ha regalado su fuerza. Gracias Mercedes, sin ti no estaría escribiendo esto.

Para mis hermanos y especialmente para mis padres, no existen suficientes palabras que reflejen mi agradecimiento, porque les agradezco TODO. Porque han sido y son, una fuente de apoyo incondicional, constante e inagotable. Porque no me dejan rendirme, porque son un ejemplo de fortaleza y de unión. Porque mi lucha es también su lucha, mis alegrías son también las suyas y por tanto, esta tesis también es su tesis. Gracias madre, gracias padre, gracias hermanos.

A mi marido y mis hijos, antes de expresar mi agradecimiento les expreso mis disculpas por el tiempo robado, por haberme perdido algunos de esos momentos de familia que nos hacen tan felices.

Le agradezco a Juan, mi marido, por su comprensión y paciencia, por transmitirme su paz, su tranquilidad y su ánimo, porque gracias a él este trabajo ha dado sus frutos. Porque con él quiero compartir mis triunfos y mis fracasos, porque con él quiero compartir mi tesis. Muchas gracias, Juan.

A mis hijos, Anush y Alejandro, porque son el sentido de mi vida. Porque sus sonrisas marcan mi camino, y han sido mi aliento para seguir trabajando. A ellos no solo les dedico la tesis, sino mi vida entera.

A todas las personas, compañeros, amigos y familiares que de forma directa o indirecta han hecho posible este feliz momento.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

OSTEOPOROSIS

1. DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA OSTEOPOROSIS	1
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS	3
2.1. Prevalencia de la Osteoporosis	4
2.1.1 Fracturas vertebrales	5
2.1.2 Fracturas de cadera.....	7
2.1.3 Fracturas de radio.....	10
2.2. Epidemiología de la Osteoporosis en el varón	10
2.3. Factores de Riesgo de fracturas	11
2.4. Importancia de la Osteoporosis	13
2.4.1. Calidad de vida	14
2.4.2. Aumento de la morbilidad	14
2.4.3. Aumento de la mortalidad	15
3. FISIOPATOLOGÍA	16
4. CLÍNICA	25
5. CLASIFICACIÓN	29
5.1 Osteoporosis primaria	30
5.1.1. Osteoporosis primaria del adulto joven y Osteoporosis idiopática juvenil	30
5.1.2. Osteoporosis postmenopáusica tipo I	30
5.1.3. Osteoporosis senil. Tipo II.....	30

5.2 Osteoporosis secundaria	31
-----------------------------------	----

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Historia Clínica y Factores de Riesgo	32
6.2. Exploración Física	32
6.3. Laboratorio	33
6.4 Radiología	35
6.5. Absorciometría radiológica dual	36
6.6 Ultrasonidos cuantitativos	38
6.7 Tomografía y Resonancia Magnética de alta Resolución	40

7. ESCALAS DE RIESGO

7.1. Escalas de Riesgo de baja masa ósea	41
7.2. Escalas de Riesgo de Fracturas osteoporóticas	42
7.3. Cálculo de riesgo absoluto de fracturas	45
7.3.1. Escala de Frax	46
7.3.2. Escala de Qfracture	49

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

8. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

RENAL CRÓNICA.....	53
---------------------------	-----------

9. DIAGNÓSTICO DE LA ERC

9.1. Estimación del FG	54
------------------------------	----

10. CLASIFICACIÓN DE LA ERC

11. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL	
ÓSEO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	59
11.1 Lesiones asociadas	62
11.2 Formas de presentación	64
11.2.1 Formas de Alto Remodelado	64
11.2.2 Formas de Bajo Remodelado	65
<u>OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</u>	
12. INTRODUCCIÓN	68
<u>ALTERACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO EN ERC ESTADIO 1-3</u>	
13. HIPÓTESIS DE TRABAJO	73
13.1. Objetivos	73
13.1.1. Objetivo general	73
13.1.2. Objetivos específicos	73
13.2. Diseño	73
13.3. Material y Métodos	74
13.3.1. Sujetos	74
13.3.2. Determinaciones analíticas	74
13.3.3. Radiología	78
13.3. 4. Medidas de Densidad Mineral ósea: DXA y QUS	78
13.4. Análisis estadístico	79
14. RESULTADOS	80
14.1 Descripción de la población estudiada	80
15. DISCUSIÓN	94
16. CONCLUSIONES	110
17. BIBLIOGRAFÍA	112

ABREVIATURAS

- **AIC**: Criterio de Akaike
- **ALP**: Fosfatasa alcalina ósea
- **AR**: alto remodelado
- **BMP**: proteínas morfogenéticas del hueso
- **BR**: bajo remodelado
- **BUA**: Broadband Ultrasound Attenuation
- **CaR**: Receptores de calcio
- **cCr**: aclaramiento de creatinina
- **C-G**: Cockcroft-Gault
- **CKD-EPI**: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
- **CKD-MBD**: alteraciones minerales y óseas-enfermedad renal crónica
- **CV**: coeficiente de variación
- **CTX**: Telopéptido C-terminal del procolágeno tipo I
- **DE**: Desviación estándar
- **DKK1**: Dickkopf 1
- **DM**: Diabetes Mellitus
- **DMO**: Densitometría mineral ósea
- **DXA**: densitometría
- **EC**: enumeración completa
- **EVOS**: "European Vertebral Osteoporosis Study"
- **EPOS**: "European Prospective Osteoporosis Study"
- **EPIRCE**: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España
- **EEUU**: Estado Unidos de América
- **EF**: exploración física
- **EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **ERC**: enfermedad renal crónica (ERC)
- **FG**: Filtrado Glomerular
- **FGF**: factor de crecimiento fibroblástico
- **FGF-23**: fibroblast growth factor-23.
- **FV**: Fracturas vertebrales
- **FR**: factores de Riesgo

- **GH:** hormona e crecimiento (Growth factor)
- **GPRD:** General Practice Research Database
- **HTA:** hipertensión Arterial
- **HPTS:** hiperparatiroidismo secundario
- **HRpQC:** Tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución
- **IC:** Intervalo de confianza
- **IGF:** factores de crecimiento similares a la insulina
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global outcomes
- **MDRD-4:** Modification of Diet in Renal Disease
- **NIH:** Instituto Nacional de Salud Americano
- **NTX:** Telopéptido N-terminal del procolágeno tipo I
- **NOF:** National Osteoporosis Foundation
- **OC:** osteocalcina
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPG:** Osteoprotegerina
- **PCP:** Propéptido C-terminal del procolágeno
- **PDGF:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **PINP:** Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I
- **PTH:** hormona paratiroidea
- **QUS:** ultrasonidos cuantitativos
- **QUI:** el índice de calidad
- **RANK:** (receptor activator of nuclear factor κ B).
- **RANK-L:** ligando del RANK
- **RM:** resonancia magnética
- **Rx:** radiografía
- **SOS:** Speed Of Sound
- **SFRP-1** (Secreted Frizzled-Related Proteína 1)
- **TA:** tensión arterial
- **TC:** tomografía computarizada
- **TRAP:** Fosfatasa ácido tartrato resistente
- **TSH:** hormona tiroidea
- **VDR:** receptores de Vitamina D

ÍNDICE DE TABLAS

1. **Tabla 1.** Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en columna lumbar en la población femenina española.
2. **Tabla 2.** Factores de riesgo para la osteoporosis
3. **Tabla 3 .** Mortalidad asociada a la presencia de fracturas por fragilidad en el estudio Dubbo, Australia, 1989-2004
4. **Tabla 4.** Mecanismos de regulación de remodelación
5. **Tabla 5.** Causas de osteoporosis secundaria
6. **Tabla 6.** Marcadores bioquímicos de formación y resorción
7. **Tabla 7.** Escalas de riesgo de fracturas osteoporóticas
8. **Tabla 8.** Ecuación de estimación del filtrado glomerular. CKD-EPI
9. **Tabla 9.** Clasificación de la ERC.
10. **Tabla 10.** Factores patogénicos de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC.
11. **Tabla 11.** Clasificación de la ERC. KDIGO.
12. **Tabla 12.** Descripción de la población
13. **Tabla 13.** Antecedentes Personales médicos
14. **Tabla 14 .** Marcadores Bioquímicos básicos
15. **Tabla 15 .** Marcadores Bioquímicos de remodelado óseo
16. **Tabla 16.** Hormonas calciotropas
17. **Tabla 17.** Valores DXA y ultrasonidos ajustados por edad y sexo
18. **Tabla 18.** Relación entre distintas variables con la DMO.
19. **Tabla 19.** Factores asociados al qui-stiffness
20. **Tabla 20.** Prevalencia de fracturas según MDRD

21. **Tabla 21.** Descripción de la población según grupo de fractura
22. **Tabla 22.** Análisis logísticos para fracturas; en todos los modelos, no fractura es el grupo referencial
23. **Tabla 23.** Regresión logística multidimensional para: *total de fracturas*
24. **Tabla 24.** Total de fracturas
25. **Tabla 25.** Regresión logística multidimensional para *varias de fracturas*
26. **Tabla 26.** Varias fracturas.
27. **Tabla 27.** Regresión logística multidimensional para *fracturas vertebrales*
28. **Tabla 28.** Fracturas vertebrales

ÍNDICE DE FIGURAS

1. **Figura 1.** Múltiples fracturas vertebrales osteoporóticas
2. **Figura 2.** Fractura de cadera osteoporótica
3. **Figura 3.** Edad como factor de riesgo de osteoporosis
4. **Figura 4.** Remodelado óseo
5. **Figura 5.** Fisiología del remodelado óseo
6. **Figura 6.** Regulación del remodelado óseo
7. **Figura 7.** Cifosis en paciente con osteoporosis
8. **Figura 8.** Densitómetro
9. **Figura 9.** Densitometría
10. **Figura 10.** Ultrasonidos cuantitativos
11. **Figura 11.** Página web. Escala de Frax.
12. **Figura 12.** Página Web. Escala Qfracture
13. **Figura 13.** Lesiones asociadas a la ERC
14. **Figura 14.** Clasificación KDIGO y las lesiones clásicas sobreimpuestas.
15. **Figura 15.** Formas de alto remodelado óseo
16. **Figura 16.** Forma de bajo remodelado óseo
17. **Figura 17.** Relación la MDRD y GFR con la creatinina sérica
18. **Figura 18.** Asociación entre los tres marcadores de la función renal
19. **Figura 19.** Efectos no lineales de la edad sobre la DXA en L2-L4
20. **Figura 20.** Efectos no lineales del IMC sobre la DXA en L2-L4
21. **Figura 21.** Efectos no lineales de la edad y MDRD sobre la DXA el total de cadera
22. **Figura 22.** Fractura vertebral- MDRD.

OSTEOPOROSIS

1. DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el hombre. Es la responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Por diversos mecanismos patogénicos se produce una disminución de la masa y calidad ósea, lo que se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea. Las fracturas osteoporóticas son un problema sanitario de gran magnitud por la repercusión en la salud y en la calidad de vida de los pacientes, además del coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas.

La osteoporosis probablemente ha acompañado a la humanidad desde su existencia, pero el concepto y definición actual son muy recientes.

Haciendo un repaso histórico, en los años 50 Fuller Albright la definió como: "demasiado poco hueso" (1), concepto que es incompleto, ya que solo recoge el aspecto cuantitativo de la enfermedad y no los cualitativos. Posteriormente el Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) en 1988 publicó su primera definición, en la que se refería a la osteoporosis como "una condición en la que la masa ósea disminuye incrementando la susceptibilidad de los huesos a sufrir fracturas" (2).

En 1991, en una Conferencia de Consenso, define la osteoporosis como "una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura esquelética", lo que conlleva un aumento de la fragilidad ósea y por tanto aumento del riesgo de fractura.

Aunque en esta definición predomina el concepto cuantitativo, añade el de microarquitectura, vislumbrando ya el concepto de calidad.

En el año 1994 un grupo de expertos de la OMS establecen una clasificación de gran valor práctico que compara la masa ósea medida por densitometría (DMO) de una persona determinada con la media del "pico de masa ósea" que se alcanza al final de la juventud (T score) (3).

Con este sistema se establecen 4 categorías:

- a) Normal: DMO hasta una desviación estándar (DE) por debajo del pico ($T > -1$)
- b) Osteopenia: masa ósea entre -1 y -2'5 del pico de masa ósea ($T > -1$ y $< -2'5$)
- c) Osteoporosis: DMO menor de 2'5 por debajo del pico ($T < -2'5$).
- d) Osteoporosis severa establecida: cuando además se añade la existencia de una o más fracturas.

Hoy en día aceptamos como definición de la osteoporosis la publicada por la NIH en el año 2001, actualización de la previa de 1988, que la considera: "una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente incrementa el riesgo de fracturas (4).

La definición actual incide en el problema fundamental en la osteoporosis: la existencia de una mayor fragilidad ósea que condiciona un incremento en el riesgo de sufrir fracturas, e integra la pérdida de la cantidad (masa ósea), con las alteraciones en la calidad del hueso, las alteraciones microestructurales. Esta alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la geometría del hueso, etc. Dichas alteraciones producen una alteración de la integridad estructural del hueso favoreciendo la fragilidad esquelética, incrementando de esta manera el riesgo de fractura. Las posibilidades técnicas actuales permiten conocer la microarquitectura ósea y su resistencia "in vivo" mediante métodos como la micro-TC, y aunque utilizadas por el momento solo para fines investigadores, pueden ser de utilidad para la evaluación clínica de los pacientes en un futuro (5).

Actualmente, estos cambios pueden ser evaluados solo de forma indirecta desde el punto de vista cuantitativo, mediante medidas no invasivas de densidad mineral ósea. La DMO explica entre el 75 y 85% de la variación de la resistencia final del tejido óseo y se relaciona de forma estrecha con la capacidad de carga del esqueleto determinada por estudios in vitro.

Por tanto, la definición actual no tiene una aplicación clínica directa, porque con la misma no podemos identificar a los pacientes que la sufren.

Por ello, en el día a día asistencial, la definición de osteoporosis más utilizada es la propuesta por el grupo de expertos de la OMS. Esta definición establece una fuerte asociación entre DMO y riesgo de fractura, aunque hay que tener en cuenta que otros factores, independientes de la masa ósea tienen gran importancia. Así, para cualquier valor de masa ósea el riesgo de fractura es mayor en personas ancianas, por razones no totalmente conocidas, aunque entre ellas se encuentre una mayor tendencia a las caídas y una pérdida de la habilidad para disminuir la fuerza de los impactos.

Estos criterios de la OMS deben utilizarse preferentemente para conocer la epidemiología de la osteoporosis y no se deben aplicar aisladamente para indicar medidas preventivas y terapéuticas. En esta definición además se incluye el término de osteopenia, que no posee sustrato clínico además de generar temor y confusión entre los pacientes, al considerarla como un estado previo a la osteoporosis y al riesgo de fractura (6).

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Como en todas las enfermedades crónicas, el estudio de la epidemiología de la osteoporosis es muy importante para el mejor conocimiento de la enfermedad, no obstante la compleja definición de la misma dificulta estos estudios, que además son escasos en nuestro país.

Para la realización de estudios epidemiológicos se requiere una definición que permita identificar a los pacientes y como la definición actual es de carácter conceptual, se utiliza la definición de osteoporosis de la OMS por ser más operativa.

La osteoporosis es un proceso silente que merma la calidad del hueso hasta que, por un traumatismo o sobrecarga, se produce la rotura micro o macroscópica del hueso y éste se fractura.

Debemos distinguir, por tanto, dos conceptos: osteoporosis sin fractura que es el que se diagnostica mediante densitometría ósea o ultrasonidos, y el otro el de la osteoporosis con fractura o también llamada establecida.

La incidencia de las fracturas es bimodal, con picos en los jóvenes y en los muy ancianos. En gente joven predominan las fracturas de huesos largos, normalmente tras traumatismos intensos y con mayor frecuencia en varones. En la etapa tardía las fracturas son más frecuentes en las mujeres, se producen con mínimos traumatismos y predominan en vértebras, caderas y muñecas. Estas últimas son la complicación de la osteoporosis y las responsables de sus graves consecuencias clínicas y costes socioeconómicos. Las fracturas osteoporóticas se clasifican en vertebrales, no vertebrales y las de cadera. Las de cadera, muñeca y húmero son las más frecuentes, pero muchas otras se relacionan con fragilidad ósea. Solo las fracturas de cara y tobillo carecen de relación clara con la disminución de la DMO, por lo que no se consideran como osteoporóticas (7). Entre las vertebrales tampoco se consideran osteoporóticas las cervicales y las torácicas por encima de la T5.

2.1) Prevalencia de la osteoporosis

La osteoporosis afecta a 150-200 millones de personas en el mundo. La mitad aproximadamente pertenecen a países desarrollados como América del Norte, Europa y Japón. Se estima que alrededor del 33% de las mujeres mayores de 50 años van a sufrir osteoporosis. La prevalencia de la osteoporosis aumenta claramente con la edad. La prevalencia en las mujeres entre 20 y 44 años es de un 0'3% mientras que en las mujeres entre 70 y 80 años asciende al 40%. En varones la prevalencia es más baja (8). No existen muchos estudios sobre la prevalencia de la osteoporosis sin fractura siguiendo los criterios densitométricos.

En España, la prevalencia global de osteoporosis en la columna lumbar en mujeres es del 11'3% con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 9'4 a 12'8% y en mujeres mayores de 50 años del 22'8% (9) (tabla 1). La prevalencia de osteoporosis en el cuello del fémur es del 4'29% (IC 95%: 3'2 a 5'4%), siendo del 9'1% en mujeres mayores de 50 años.

El 12'7% de la población española femenina padece osteoporosis, ya sea en columna lumbar o en el cuello de fémur y un 2'6% en ambas localizaciones.

La prevalencia global de osteoporosis en los varones fue del 11'12%. Esta cifra es inferior a la encontrada en mujeres, lo que explicaría la menor incidencia de fracturas osteoporóticas de hueso trabecular en varones (10).

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

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

Se estima que en Estados Unidos existen 10 millones de personas afectadas de osteoporosis y que esta cifra aumentará hasta los 14 millones en el año 2025 en mayores de 50 años. A nivel mundial, el número asciende a 200 millones y se prevé un aumento por el incremento de la longevidad en países del primer mundo y en los que están en vías de desarrollo.

2.1.1) Fracturas vertebrales

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de cuantificar. Tan solo un 30% son sintomáticas y esto se debe a que en muchas ocasiones pueden producirse tras un pequeño esfuerzo como un golpe de tos lo que dificulta su diagnóstico, pues se infravalora y no se realizan pruebas diagnósticas. Además solo pueden ser diagnosticadas por métodos de imagen, generalmente radiografía lateral de columna lumbar y dorsal (11,12). Por otro lado, al existir diversos métodos para el reconocimiento radiológico de la fractura vertebral, se limita la uniformidad de los resultados.

Las fracturas vertebrales son las complicaciones más comunes en los enfermos con osteoporosis (13). Se estima, que a lo largo de la vida, cerca de un 25% de las mujeres con más de 50 años sufrirá una o más fractura vertebrales osteoporóticas (figura 1). Este riesgo en el varón sería alrededor del 5'4%.

La prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas en España ha sido poco estudiada. Según un estudio epidemiológico de Cabasés, se puede realizar una aproximación basada en la experiencia de 4 hospitales, donde oscila entre 900 y 1800 /100000 habitantes (14).

En Europa los datos de prevalencia proceden principalmente del "European Vertebral Osteoporosis Study" (EVOS), donde se ha observado una prevalencia del 12,2% para los varones y del 12% para entre los 50 y 79 años de edad si se utiliza el criterio de McCloskey, o del 20'2% si se utiliza el criterio de Eastell. (15). Los individuos de este estudio se incluyeron posteriormente en un estudio prospectivo "European Prospective Osteoporosis Study" (EPOS) (16). 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 (17). Naves y cols. publicaron los resultados de una cohorte del estudio EVOS seguida durante 6 años y observaron cómo la incidencia de la fractura vertebral fue 4 veces mayor a la de cadera. En cuanto a las edades de presentación, se confirma que la fractura de Colles se produce alrededor de los 65-67 años y la vertebral de los 73-75 años, mientras que la de cadera presenta la máxima incidencia en los 80-85 años (18).

Estos datos reflejan la realidad europea, en la que la fractura vertebral tiene una prevalencia del 2% a los 60 años de edad y se incrementa de forma progresiva según la edad hasta alcanzar el 25% a los 75 años en mujeres y el 7% en varones.

Hay que tener en cuenta que el antecedente de fractura vertebral es un predictor potente de una nueva fractura osteoporótica a nivel de la cadera o de la propia columna vertebral. El haber padecido una fractura aumenta el riesgo 5'4 veces de sufrir una nueva fractura vertebral y en 2'8 veces el riesgo de fractura de cadera (19).

Figura 1. Múltiples fracturas vertebrales osteoporóticas



2.1.2) Fracturas de cadera

La fractura de cadera representa una de las consecuencias más importantes de la osteoporosis por su mortalidad y morbilidad. Menos de la mitad de los pacientes volverán a su situación anterior, el 25% necesitará cuidados en su domicilio y un 20% permanecerá en situación de dependencia continua tras la fractura (20). La mortalidad en la fase aguda del ingreso oscila entre el 5'6 y el 8'3%. La registrada al cabo del año asciende a valores cercanos al 30% y cuando el seguimiento se realiza a los dos años puede llegar al 38% (21).

Al contrario que la fractura vertebral, la de cadera es más fácil cuantificar en cuanto a prevalencia e incidencia pues siempre requiere la utilización de recursos hospitalarios que facilitan su registro.

La incidencia de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad, elevándose de forma especialmente clara a partir de los 75 años y se considera una fractura casi exclusiva de mujeres mayores de 50 años una vez que se excluyen las fracturas patológicas asociadas a neoplasias. Afecta más a las mujeres que a los hombres no sólo porque se trate de una fractura

osteoporótica, enfermedad típica del sexo femenino, sino que además la mujer vive más años que el varón. La mayoría ocurren tras una caída desde una altura igual o inferior a la propia talla (figura 2).

Figura 2. Fractura de cadera osteoporótica



Estudios recientes sobre la base de datos de los Médicos Generales del Reino Unido (General Practice Research Database, GPRD) que incluye el 6% de la población, han caracterizado la incidencia de fracturas ajustada por edad y sexo (22). En el Reino Unido el riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años es del 11,4% y 3,1% para mujeres y varones, respectivamente. La mayor parte de este riesgo se acumula en las edades más avanzadas de tal modo que el riesgo de sufrir una fractura de cadera en los siguientes 10 años a los 50 es del 0,3% mientras que a los 80 años el riesgo es del 8,7% - en el caso de varones 0,2% y 2,9% respectivamente -.

La incidencia global de la fractura de cadera referida a toda la población se ha utilizado en varios estudios, obteniéndose cifras muy dispares. La incidencia

varía sustancialmente de una población a otra y suele ser más alta en caucásicos blancos que en otras razas. En Europa, la proporción de fracturas de cadera varía hasta en 7 veces entre diferentes países, estando España entre los de baja incidencia (23) y considerándose de elevada incidencia a Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y EEUU (24). Por lo tanto, los factores ambientales tienen un importante papel en la etiología de las fracturas de cadera, aunque los estudiados hasta ahora -tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física, obesidad, origen étnico y/o estatus migratorio- no han explicado por completo esas diferencias.

Las fracturas de cadera tienen influencia estacional con mayor incidencia en el invierno, si bien su aparición principalmente en el interior de domicilios, parece sugerir que se debe a peores condiciones lumínicas o a enlentecimiento de reflejos neuromusculares en épocas más frías.

En nuestro país, diferentes estudios han recogido la incidencia de la fractura femoral en diferentes regiones.

Serra y cols. realizaron un estudio longitudinal de incidencia obtenido mediante el registro del Ministerio de Sanidad y Consumo de los años 1996 a 1999. Se registraron en este periodo un total de 130.414 casos en pacientes mayores de 65 años. Observaron cómo el 89% de los pacientes con fractura de cadera tenían una edad media de 82 años, con una gran variabilidad en la incidencia entre las diversas partes de España pero se aproximaba a los 270 casos por 100.000 habitantes en los varones y a 695 por 100.000 en las mujeres mayores de 64 años (25).

En un estudio retrospectivo más reciente, Herrera y cols. valoró 13.195 fracturas de cadera y encontró una clara dominancia del sexo femenino (74%) con una edad media de $80,7 \pm 8,4$ años. La incidencia media fue de $6,94 \pm 0,44$ fracturas de cadera por cada 1.000 habitantes y año. El estudio prospectivo de este mismo trabajo encontró una prevalencia mensual de $0,60 \pm 0,04$ fracturas por 1.000 habitantes con un 74% de mujeres y una edad media de $81,4 \pm 8,1$ años. Los autores concluyen que la prevalencia media en 2003 fue de 7,20 fracturas por 1.000 habitantes de los que un tercio habían sufrido ya una

fractura de cadera previa y sólo el 18% habían recibido tratamiento médico para la osteoporosis previamente (26).

2.1.3) **Fractura de radio**

La mayoría de las fracturas del tercio distal del radio presentan un patrón diferente de incidencia comparado con las fracturas vertebrales y las de cadera. Predomina en el sexo femenino en una proporción de 4:1 (85% en mujeres) donde existe un aumento lineal de su incidencia hasta los 60 años, y a partir de esta edad, la curva se aplana, lo que se ha relacionado con una alteración de los reflejos neuromusculares causados por el envejecimiento y por una tendencia a sufrir caídas laterales o hacia atrás cuyo impacto se pretende evitar o amortiguar con los brazos extendidos (27).

Existe una incidencia variable según las zonas geográficas de este tipo de fractura osteoporótica, debido al hecho de que sólo el 20% de las fracturas de Colles se hospitalizan, la diferencias pueden ser debidas también a problemas metodológicos.

Los datos son más escasos que para las fracturas vertebrales o de cadera. La mayor parte de los datos de incidencia proceden del hemisferio norte, principalmente de los países escandinavos, el Reino Unido y los Estados Unidos. En el Reino Unido el riesgo de fractura a lo largo de la vida en mujeres de 50 años es del 16,6% mientras que a los 70 años ese riesgo cae al 10,4%. La incidencia en varones es significativamente más baja y no se altera excesivamente con la edad (riesgo durante el resto de la vida del 2,9% a los 50 años y del 1,4% a los 70 (28).

2.2) **Epidemiología de la osteoporosis en el varón**

En los últimos años se ha reconocido que la osteoporosis en el varón también representa un problema no desestimable de salud pública, ya que una séptima parte de las fracturas vertebrales y una cuarta parte de todas las fracturas de cadera ocurre en los hombres causando una gran morbimortalidad.

Existen pocos estudios sobre la prevalencia de osteoporosis en el varón pero se estima que entre el 6-10 % de los varones mayores de 50 años se encuentran afectados.

2.3) Factores de riesgo de fractura

Diferentes estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para la osteoporosis (29, 30). No obstante, para evitar confusiones debe distinguirse los factores relacionados con la DMO, y que podríamos considerarlos como factores de riesgo propiamente dichos para la DMO baja, de los factores de riesgo asociados a fracturas. Estos últimos son útiles para identificar pacientes que se beneficiarían de intervenciones terapéuticas. Según la *National Osteoporosis Foundation*, existen 5 factores de riesgo especialmente útiles y prácticos: DMO, historia previa y familiar de fracturas, delgadez y el hábito tabáquico activo (31). El más objetivable y el de mayor importancia clínica es la historia personal de fractura. Alguno de estos factores influyen probablemente en la calidad ósea como por ejemplo el antecedente personal familiar de fractura o el grado de recambio óseo; el cuello femoral aumenta el riesgo de fractura de cadera y la delgadez supone una disminución de las partes blandas que amortiguan el golpe.

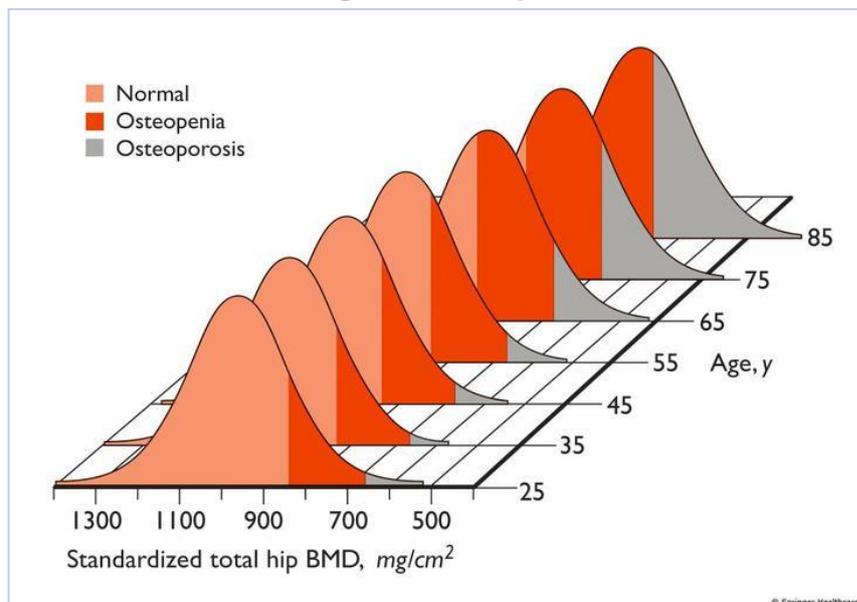
Los factores de riesgo también se pueden clasificar como modificables y no modificables, independientemente de que sean factores asociados a la osteoporosis o a la fractura. Esta clasificación es práctica para incidir en los modificables con medidas preventivas o terapéuticas (tabla 2, figura 3).

Tabla 2. Factores de riesgo para la osteoporosis

Genéticos o constitucionales	Nutricionales y estilos de vida
Raza blanca o asiática Historia familiar Constitución pequeña Longitud del eje del fémur Menopausia prematura Menarquia tardía	Nulípara Amenorrea secundaria prolongada Tabaquismo Ingesta excesiva de alcohol Inactividad Inmovilización prolongada Nutrición parenteral prolongada Bajo peso corporal
Trastornos médicos	Fármacos
Anorexia nerviosa Síndrome de malabsorción Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo Prolactinoma Hiper cortisolismo Artritis reumatoide Cirrosis biliar primaria Insuficiencia renal crónicas EPOC Osteogénesis imperfecta Postransplante	Tratamiento crónico con corticoides Tratamiento excesivo con hormona tiroidea Anticoagulante Anticonvulsivante Antagonista de GnRH Citostáticos

No modificables	Modificables
Edad Sexo (mujer) Menopausia Hipogonadismo Enfermedades Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo Artritis Reumatoide Nutricionales: malnutrición, anorexia Digestiva: celiaquía, hepatopatía severa Neoplasia: Mieloma múltiple	Sedentarismo Escasa ingesta de calcio Dieta hiperproteica abuso de alcohol Abuso de café Delgadez (IMC<19 Kg/m2) Corticoides Anticoagulantes Heparina

Figura 3. Edad como factor de riesgo de osteoporosis



Fuente: Atlas of Clinical Endocrinology, Volume 3, Chapter
Autores: Susan, Ott, Eric, Orwoll; Stanley, Korenman

2.4) Importancia de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad prevenible y tratable, no obstante está infradiagnosticada por la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas. Lo deseable es que dichos pacientes sean diagnosticados en las fases tempranas y tratados de forma precoz y efectiva. De hecho, en algunos estudios se ha demostrado que hasta en el 95% de los pacientes que presentaron una fractura por fragilidad no existía un diagnóstico previo de osteoporosis (32).

La osteoporosis es una enfermedad con un gran impacto socioeconómico. Produce en los pacientes que la sufren un aumento de la morbilidad, generando en ellos un deterioro en la calidad de vida, y un aumento de la mortalidad. Así mismo conlleva a un importante consumo de recursos sanitarios de todo tipo.

2.4.1) Calidad de vida

La disminución de la calidad de vida de los pacientes que padecen fracturas por fragilidad queda demostrada en numerosos estudios (33-35). En dichos estudios se aprecia una menor puntuación en todas las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida.

En gran parte, este deterioro de la calidad de vida se debe a las fracturas, no obstante, no hay que olvidar que la sensación de tener una enfermedad crónica que precisa de un tratamiento a largo plazo y el temor de las pacientes a padecer una fractura (36), puede condicionar que la depresión sea más frecuente en las pacientes afectas de osteoporosis, lo cual a su vez condiciona una menor puntuación en muchas de las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida (37, 38).

2.4.2) Aumento de la morbilidad

La osteoporosis en sí misma no aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades, excepto el síndrome depresivo comentado con anterioridad. Por el contrario, existen muchas enfermedades o fármacos utilizados para tratar a las mismas que pueden producir osteoporosis e incrementar el riesgo de fractura. En estos casos se considera a la osteoporosis como secundaria.

Se ha demostrado en muchos estudios que las fracturas por fragilidad incrementan el riesgo de sufrir otras fracturas (39,40). Se estima que después de sufrir una fractura vertebral existe un aumento de 7-10 veces para sufrir nuevas fracturas vertebrales y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, aumentando éste con el número de deformidades vertebrales (41, 42).

No es rara la coexistencia de varios tipos de fracturas por fragilidad en los pacientes con osteoporosis. Así, por ejemplo, en un estudio cooperativo multicéntrico nacional, realizado en mujeres que habían sido ingresadas por presentar una fractura de la extremidad proximal del fémur, se observó que existía al menos una fractura vertebral en el 62,6% de los casos, destacando el hecho de que en prácticamente todos los casos, no se había efectuado previamente al estudio el diagnóstico de fractura vertebral (43).

Además, los pacientes con fractura de cadera son propensos a desarrollar complicaciones agudas como bronconeumonía, úlceras por decúbito e infecciones del tracto urinario. Por otra parte, la complicación más importante a largo plazo es la dificultad de deambulación que aparece en el 50% de los casos. La edad es un determinante importante del resultado tras la fractura, mientras que sólo el 14% de los sujetos fracturados entre 50 a 55 años son enviados a hospitales de crónicos, hasta el 55% de los mayores de 90 años deben seguir recibiendo cuidados crónicos.

Además de las repercusiones personales por su alta morbi/mortalidad, la osteoporosis genera costes socioeconómicos muy notables. Los costes como es lógico, no se limitan al de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. Las fracturas, especialmente la de cadera suponen cuidados de hospitalización, cuidados ambulatorios además de los farmacéuticos. A éstos hay que sumarle los gastos sociales y otros costes indirectos como la pérdida de producción del paciente o familiares que los atiende (44).

2.4.3) Aumento de la mortalidad

Se ha demostrado en diferentes estudio un aumento de la mortalidad en los pacientes que sufren fracturas por fragilidad, tanto en estudios descriptivos, en los que se recoge la mortalidad asociada a las fracturas osteoporóticas, como en estudios de cohorte, en donde se observa que los pacientes fracturados tienen una mayor mortalidad al compararlos con los controles de su misma edad y sexo que no han tenido fracturas. En algunos estudios se describe el llamado "exceso de mortalidad", ya que los pacientes afectos de osteoporosis son por lo general pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos con fractura de la extremidad proximal del fémur, en los que de manera natural tienen una mortalidad elevada (45, 46).

Así, varios estudios realizados en nuestro país sobre epidemiología de la fractura de la extremidad proximal del fémur han mostrado que la mortalidad de la extremidad proximal del fémur en su fase aguda, considerando ésta como la que ocurre en el primer mes tras la fractura, oscila entre el 6-10%, pero si se realiza un seguimiento de estos pacientes, la mortalidad aumenta hasta el 30% en el primer año tras la fractura y llega hasta el 40% a los 2 años (47, 48).

En el estudio Dubbo, desarrollado en Australia entre 1989 y 2004 en una población de 2.413 mujeres y 1.898 varones de más de 60 años, se observó que los pacientes que habían sufrido una fractura osteoporótica tenían una mayor mortalidad en comparación a aquellos que no se habían fracturado (tabla 3). En esta cohorte, los varones presentaron una mortalidad mayor que las mujeres en todas las fracturas (49). Resultados similares se obtuvieron en un metaanálisis realizado en pacientes de ambos sexos que habían sufrido una fractura de la extremidad proximal del fémur. Se observó que los ancianos tienen un incremento del riesgo de mortalidad, por todas las causas, de entre 5 y 8 veces, tras haber transcurrido tan sólo 3 meses desde el momento de la fractura y que este incremento del riesgo también era mayor en el varón que en la mujer (50).

Tabla 3 . Mortalidad asociada a la presencia de fracturas por fragilidad en el estudio Dubbo, Australia, 1989-2004

Tipo de fractura	Mujeres (odds ratio (IC 95%))	Varones (odds ratio (IC 95%))
Extremidad proximal del fémur	2'18 (2'03-2'32)	3'17 (2'90- 3'44)
Vertebral	1'66 (1'55-1'80)	2'38 (2'17- 2'59)
Otras fracturas ("mayores")	1'92 (1'70-2'14)	2'22 (1'91- 2'52)
Otras fracturas ("menores")	0'75 (0'66- 0'80)	1'45 (1'25- 1'65)

3.FISIOPATOLOGÍA

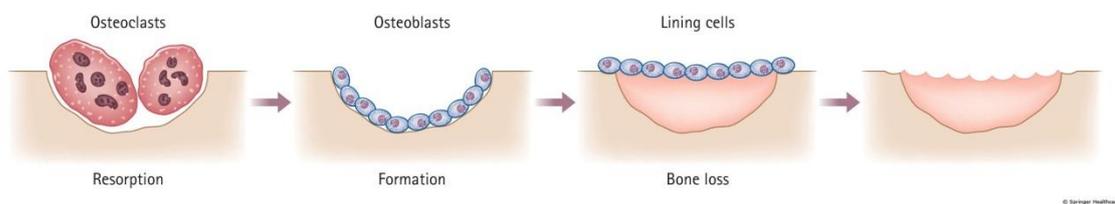
El esqueleto es un órgano de soporte, y por tanto está expuesto a los procesos de deterioro que sufren todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas. Pero al tratarse de un órgano vivo tiene capacidad para renovarse a diferencia de las estructuras de soporte inertes (columnas, vigas, etc.), y por tanto es capaz de mantener las condiciones de resistencia. El fenómeno por el que el hueso está en constante formación y destrucción a lo largo de su vida se denomina "remodelación ósea" y la velocidad con que se lleva a cabo se denomina "recambio o turnover óseo" (51). La remodelación se lleva a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea que consiste en un

conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso nuevo (figura 4).

Estas células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, pero las dos más importantes del proceso son: por un lado, los osteoclastos, que son macrófagos especializados en destruir hueso, fenómeno denominado "resorción ósea" y por otro, los osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso. Existen otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales que prestan su apoyo al proceso de remodelado (52).

El volumen de hueso renovado por cada unidad es de unos 0,025 mm³, y la tasa de renovación anual del esqueleto de aproximadamente un 10% (25-30% el hueso trabecular y 3-4% el cortical).

Figura 4. Remodelado óseo



Fuente: Atlas of Rheumatology, Volume EU, Chapter 06. **Autores:** Michael, Maricic; Marcia, Ko; Gene, Hunder; Gene, Hunder

En un momento determinado, en el esqueleto hay más de un millón de unidades activas. Dichas unidades se encuentran en distintas fases: unas se encuentran en fase inicial, otras en fase final, y otras en distintas fases intermedias. Existe una asimetría temporal entre la intervención de los osteoclastos y la de los osteoblastos. Los primeros desarrollan su tarea destructiva en unas 2-3 semanas, mientras que los segundos tardan 4-5 meses en reemplazar el hueso destruido. Entre la actuación de ambos tipos celulares hay una fase intermedia que se denomina "de inversión", y que dura unas 2 semanas. En ella unas células de origen no bien determinado –aunque probablemente de linaje osteoblástico, limpian la superficie ósea producto de la resorción, preparándola para la fase formativa. En el caso del hueso cortical,

la actuación celular tiene lugar en el seno del mismo mientras que en el hueso trabecular, el fenómeno ocurre en la superficie en contacto con la médula ósea. El remodelado óseo tiene dos funciones principales: en primer lugar, al sustituir el tejido óseo viejo por joven, aumenta la resistencia del esqueleto a las fracturas, al hueso a las necesidades mecánicas de cada momento disponiendo las láminas recién formadas en la forma más adecuada; y en segundo lugar, asegura la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo. Se ha señalado también la posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en el equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato. Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan diferentes factores de crecimiento y citocinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento de la propia médula ósea.

La actuación de las unidades de remodelación comienza con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos. Para que los osteoclastos desarrollen su efecto, las células que recubren el hueso (conocidas como osteoblastos de revestimiento o de reposo) deben retraerse y dejar huecos entre ellos. Este remodelado comienza cuando los osteocitos detectan la necesidad de que una parte del hueso sea renovada (53), y lo hacen enviando señales estimuladoras (o dejan de enviar señales inhibitoras) a la superficie ósea, de forma que se inicia la osteoclastogénesis.

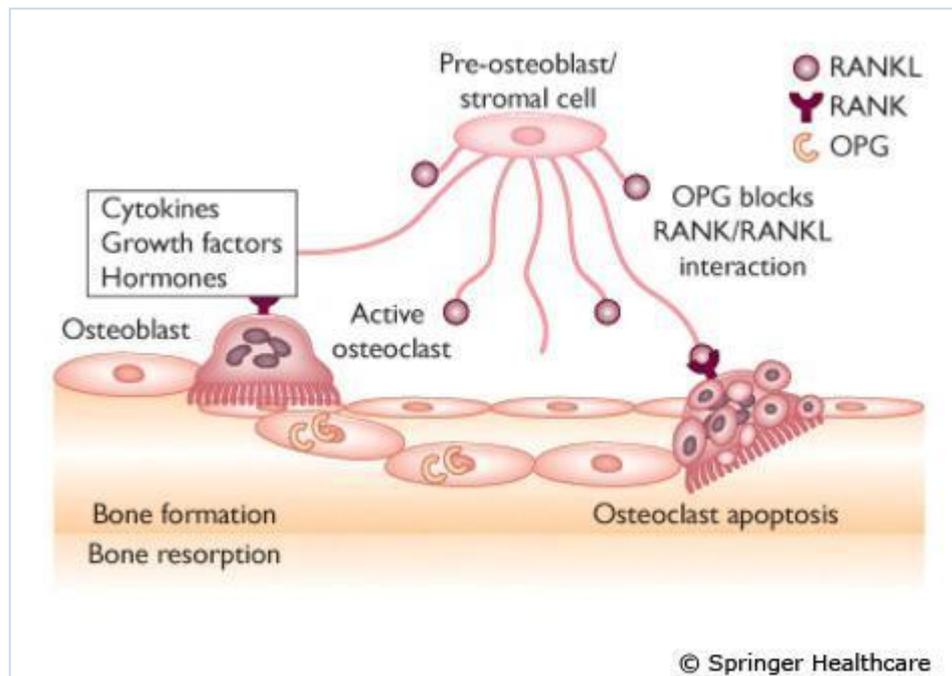
Para destruir hueso, el osteoclasto al entrar en contacto con la matriz ósea adopta una morfología especial (54, 55) en virtud de la cual la parte de la membrana de la célula que se pone en contacto con aquél adopta un carácter rugoso, que en las imágenes histológicas se describe como "borde en cepillo". Dicho borde está constituido por unas microvellosidades a las que se vierten hidrogeniones y enzimas (principalmente catepsina K) con capacidad para destruir el hueso. Circundando a esta zona rugosa se desarrolla un anillo cuyo resultado es que en el interior queda un espacio sellado, del que los hidrogeniones y los enzimas no pueden escapar. El anillo está principalmente constituido por actina. La acidificación de los hidrogeniones produce un

fenómeno de desmineralización y posteriormente la matriz desmineralizada es degradada por las enzimas proteolíticas.

En el desarrollo y en la activación funcional del osteoclasto es primordial un receptor de superficie denominado RANK. Sobre él actúa una molécula conocida como "ligando del RANK" o RANKL (56), presente en la membrana de células de estirpe osteoblástica. Para la activación del osteoclasto es necesario, junto al RANKL, otra molécula, el M-CSF, para la que el osteoclasto también posee un receptor específico (c-fms). El M-CSF es un factor soluble formado también por células de estirpe osteoblástica. Las células de linaje osteoblástico, además de estas dos sustancias, producen otras para las que también existen receptores en el osteoclasto (ej. OSCAR, TREM2) (57), a las que se considera "coestimuladoras" respecto al sistema RANK-RANKL.

Además, el osteoblasto produce una sustancia –la osteoprotegerina (OPG)–, que presenta afinidad por el propio RANKL, de forma que se une a él impidiendo que éste acceda al RANK, y por tanto evitando la estimulación del osteoclasto (56). En definitiva, el comportamiento del osteoclasto varía con la relación RANKL/OPG. Numerosos factores que actúan sobre el osteoclasto (PTH, 1'25 (OH) 2D, estrógenos...) lo hacen, al menos en parte, de forma indirecta, a través del osteoblasto, modificando esta relación RANKL/OPG. Por tanto, el osteoblasto no sólo tiene capacidad para estimular al osteoclasto (función que desarrolla cuando se inicia la actividad de una unidad de remodelación), sino también para inhibirla (cuando los osteoclastos tienen que finalizar su actuación 2-3 semanas después), lo que llevan a efecto a través de la OPG (figura 5).

Figura 5. Fisiología del remodelado óseo



Fuente: Atlas of Osteoporosis, Volume 1, Chapter 17 Autores: David, Kendler

Una vez finalizado el fenómeno de resorción, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de fagocitos mononucleares que, además de limpiar la cavidad, tienen la función de formar la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo, es la fase de inversión, a la que sigue la actuación de los osteoblastos.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, se diferencian y finalmente depositan hueso nuevo que queda organizado en forma de láminas. En la función osteoformadora de los osteoblastos, la principal vía de señalización implicada en ella –aunque no la única– se considera que es el sistema Wnt- β catenina (58, 59). Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, se evita que actúe un conjunto de proteínas citoplasmáticas cuya función es fosforilar a la β catenina, para que se degrade en el proteosoma. Al evitar este efecto fosforilador, la β catenina se acumula en el citoplasma, pasa al núcleo y mediante factores de transcripción se estimulan los genes implicados en la formación ósea, incluyendo el runx 2.

La vía Wnt- β catenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la β catenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, desviándolo a favor de la segunda. Por tanto, parece que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis. Se ha sugerido que el ligando del LRP5 decide cual de las dos funciones debe predominar.

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt- β catenina, como la SFRP-1 (Secreted Frizzled-Related Proteína 1), el Dickkopf 1 (DKK1) o la esclerostina.

El osteoblasto, tras formar osteoide, puede permanecer tapizando la superficie del hueso recién sintetizado (osteoblastos de superficie o de revestimiento), puede quedar enterrado en el seno del hueso sintetizado a su alrededor (transformándose en una célula que denominados "osteocito"), o como ocurre mayoritariamente puede morir por apoptosis. El osteocito está implicado en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que esta ha formado la cantidad de hueso necesaria mediante la síntesis de esclerostina, inhibiendo por tanto el sistema Wnt- β catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo. Además, los osteocitos se mantienen en contacto entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas alojadas en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo. Esta red parece guardar relación con la capacidad de los osteocitos para enviar a la superficie del hueso señales producidas cuando se detectan cambios en las características mecánicas del tejido circundante. Dicha señales pueden determinar que se pongan en marcha un nuevo ciclo de renovación.

Todos los fenómenos anteriormente descritos deben estar regulados. La activación de los ciclos de renovación marca la velocidad de recambio (figura 6). En dicha regulación intervienen mecanismos locales y generales. Los locales son fundamentalmente de dos tipos: mecánicos y humorales (citocinas y factores de crecimiento). Los generales son también de dos tipos: humorales

y neurológicos. Estos factores interaccionan entre sí, conectados entre ellos. Por otra parte, el efecto de todos ellos confluye en una vía “final común”, que actuaría sobre las células efectoras (osteoclastos y osteoblastos) poniendo en marcha mecanismos de señalización intracelular.

Los mecanismos mecánicos guardan relación con la existencia de un “mecanostato” o sistema de regular la masa ósea en función de la sobrecarga mecánica detectada. El osteocito es el principal candidato a actuar como sensor del sistema.

Los factores hormonales están constituidos por las llamadas hormonas calciotropas: hormona paratiroidea (PTH), calcitriol y calcitonina, y otras que podemos calificar de inespecíficas desde el punto de vista del metabolismo mineral, entre las que se encuentran las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.

La PTH estimula de forma indirecta, a través de los osteoblastos a los osteoclastos, poniendo en marcha el ciclo de remodelación ósea. El efecto osteorresortivo es más notorio en el hueso cortical que en el trabecular.

Mientras que el calcitriol inhibe la secreción de la PTH y facilita la mineralización ósea, se sabe que la calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos, pero se desconoce la trascendencia de su actuación.

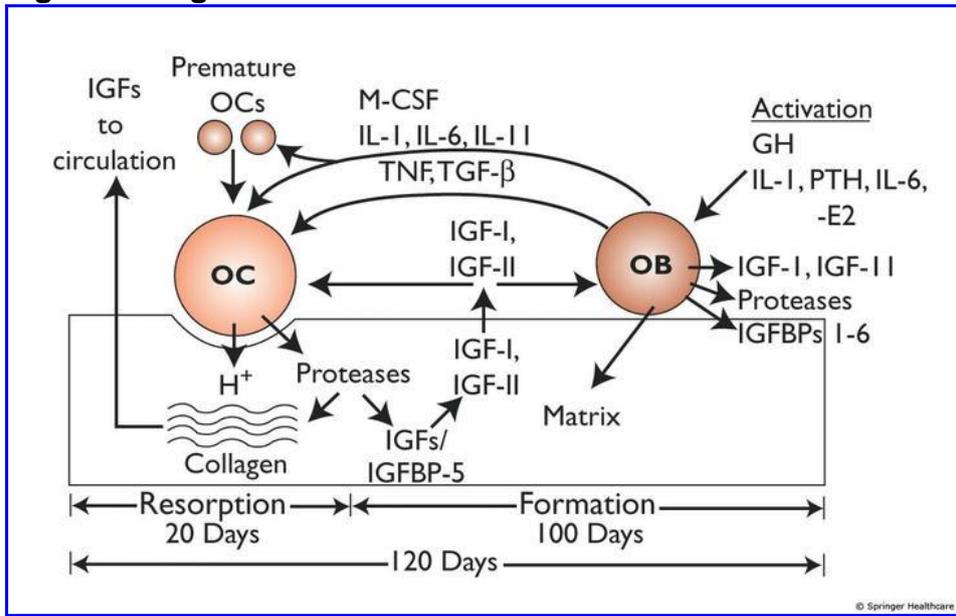
En relación con las hormonas sexuales, la ausencia de estrógenos conlleva un aumento de osteoclastos y, secundariamente, de los osteoblastos, originando un aumento del recambio óseo.

La leptina, que estimula directamente a los osteoblastos, puede a su vez inhibirlos actuando a través del hipotálamo, desde donde envía órdenes que llegan al hueso a través del sistema nervioso simpático.

Respecto a los factores locales, son numerosos y constituye un entramado funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros.

Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se encuentra el TGF β , las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF I y II). Los factores que estimulan a los osteoblastos pueden inhibir a los osteoclastos.

Figura 6. Regulación del remodelado óseo



Fuente:

Atlas of Clinical Endocrinology, Volume 3, Chapter 17. **Autores:** Clifford, Rosen; Eric, Orwoll; Stanley, Korenman

En la regulación del fenómeno de remodelación es de gran importancia el sistema RANK-RANKL-OPG, que se considera en gran medida la vía final común de numerosos factores resorptivos (tabla 4).

Tabla 4. Mecanismos de regulación de remodelación

Mecanismos de regulación de la remodelación
<p>Factores locales</p> <p>Mecánicos</p> <p>Factores humorales locales</p> <p>Factores favorecedores de la disminución de masa ósea: IL 1, IL 6, TNF, M-CSF, PG</p> <p>Factores favorecedores del aumento de masa ósea: TGF β, IFN γ, BMP, FGF, IGF</p>
<p>Factores generales</p> <p>Humorales (hormonas)</p> <p>Hormonas calciotropas: PTH, 125 (OH₂), calcitonina</p> <p>Otras: Hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos), GH, hormona tiroidea, corticoides, leptina</p> <p>Sistema nervioso (central y simpático)</p>
<p>Vía final común</p> <p>Sistema RANKL/OPG</p> <p>Factores estimuladores del a vía ITAM</p>

En la osteoporosis se produce una disfunción de las unidades de remodelado óseo que a su vez se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un "balance negativo"; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como "aumento del recambio óseo".

En el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como "balance cero". Sin embargo, alrededor de los 40 años, o tal vez algo antes, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se denomina "balance negativo" condición sine que non para el desarrollo de osteoporosis. Este balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos como en su actividad individual. Por otra parte, este aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno que conocemos como "aumento del recambio". Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormonas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio. Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como "osteoporosis de recambio alto". El

ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la llamada "osteoporosis postmenopáusica". En edades tardías de la vida puede darse también un aumento del recambio, que suele atribuirse a un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en vitamina D. Existen algunas formas de osteoporosis –menos frecuentes– en que el recambio no está aumentado, como por ejemplo la osteoporosis idiopática del varón.

Las consecuencias de dicha alteración del funcionamiento de las unidades de remodelación provoca los fenómenos determinantes de la fragilidad ósea: adelgazamiento de las trabéculas y de la cortical, desaparición de parte del entramado trabecular, con desconexión el mismo, aumento del número de concentradores de tensión en las trabéculas y porosidad cortical e inmadurez del tejido óseo, características propias de la osteoporosis.

4. CLÍNICA

La osteoporosis en si misma no duele ni produce ningún tipo de sintomatología. Por este motivo se le ha llamado la "epidemia silenciosa"(60), de ahí la importancia de valorar a las personas de riesgo con el fin de realizar un diagnóstico precoz y una prevención eficaz.

Es un error generalizado el atribuir a la osteoporosis dolor músculo-esquelético en cualquiera de sus manifestaciones y es relativamente frecuente que los pacientes sean referidos por este motivo con la sospecha de osteoporosis, especialmente mujeres en la peri o primeros años de la menopausia.

La fractura por fragilidad constituye la principal, si no la única, complicación clínica de la osteoporosis (61). Aunque las fracturas osteoporóticas puede observarse en cualquier hueso, casi con la excepción del cráneo, los huesos más comúnmente afectados son las vértebras, la extremidad distal del radio, la extremidad proximal del fémur (llamada erróneamente fractura de cadera) y la fractura de húmero. Las fracturas suelen clasificarse en fracturas vertebrales y

no vertebrales, pero en esta clasificación se considera igualmente "fracturas no vertebrales" a la fractura de costilla y a la fractura de la extremidad proximal del fémur por lo que sería más correcto clasificar las fracturas en vertebrales, no vertebrales y de la extremidad proximal del fémur.

Una vez que se produce la fractura, la clínica es tan típica que lleva a un diagnóstico correcto en la mayor parte de los casos (cadera, antebrazo, húmero, etc.). La excepción suele ser las fracturas vertebrales, ya que no siempre producen síntomas tan manifiestos y, además, al producirse en muchas ocasiones ante traumatismos o esfuerzos mínimos (como rotación de la columna, toser o levantarse) muchas veces no se piensa en el diagnóstico y se achaca a contracturas musculares.

Es importante señalar que sólo la mitad de las fracturas vertebrales presentan clínica llamativa, con dolor agudo que puede ir acompañado de contractura muscular antiálgica. El dolor se localiza a nivel de la vértebra dañada y en ocasiones puede ser incapacitante, aumenta en bipedestación y disminuye con el reposo en la cama. Se exacerba con la tos, el estornudo y la defecación, y se mantiene aproximadamente durante un mes con el tratamiento adecuado, aunque se puede prolongar hasta 4-6 meses. Posteriormente puede quedar un dolor crónico difuso, proporcional en intensidad al número de fracturas existentes, debido a la alteración de la estática y consiguiente sobrecarga muscular.

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

El dolor se puede irradiar hacia las costillas o hacia las piernas, según proceda de la columna dorsal o lumbar. En algunos pacientes, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la columna puede desarrollarse una inestabilidad de la columna, con contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa e incongruencia de las carillas articulares que pueden ser la causa de dolores crónicos axiales (62).

Las fracturas vertebrales torácicas suelen tener una compresión en cuña que da origen a la cifosis característica de estos pacientes denominada "joroba de la viuda". Este dato clínico puede valorarse pidiendo al paciente que se sitúe con el cuerpo erguido delante de una pared, intentando hacer contacto con ella con los talones y la espalda. Si existe cifosis, el occipucio no podrá contactar con la pared. La distancia que separa a ambos proporciona una idea de la intensidad de la cifosis. Las fracturas lumbares acostumbran a aplastarse en su altura central (vértebras en diábolo). La pérdida de altura de los cuerpos vertebrales disminuye la distancia entre la parrilla costal y la pelvis, produciendo el síndrome costo-pélvico cuando se establece un contacto doloroso de las costillas con la pelvis. La disminución de la altura del abdomen hace que las vísceras empujen hacia delante la pared del abdomen, con el consiguiente abombamiento de la misma. La proximidad de las costillas a los ilíacos se puede valorar con traveses de dedos, introduciendo la mano del explorador entre ambos, dispuesta paralelamente. En condiciones normales se podría introducir entre dos y cuatro dedos.

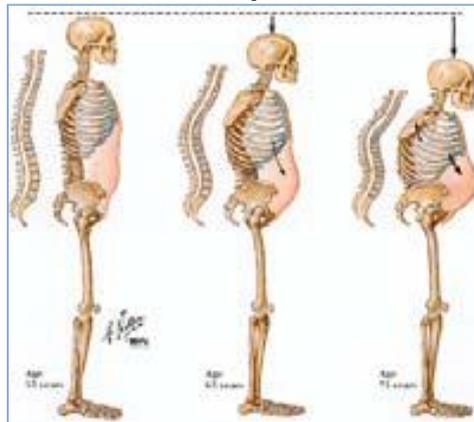
La acumulación de aplastamientos vertebrales se traduce en una pérdida de altura. Algunos autores consideran que una disminución superior a 3 cm en dos años sería un signo indirecto de fracturas vertebrales. Es interesante destacar que en la fractura vertebral osteoporótica raramente se observan las complicaciones neurológicas que acompañan a las fracturas vertebrales de otro origen (63). Cuando aparecen dichas manifestaciones debemos sospechar un origen no osteoporótico de la fractura (62). Las modificaciones de la columna pueden dificultar la dinámica torácica y alterar la ventilación. El abdomen pierde capacidad de volumen, se hace prominente y se modifica el tránsito intestinal.

Sin embargo cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas y solo pueden comprobarse mediante una radiografía de columna lumbar o dorsal. Por este motivo, las fracturas vertebrales se clasifican en clínicas y en morfométricas, siendo estas últimas las que se evidencian tan solo por técnicas de imagen (64, 65).

Así, en un estudio cooperativo multicéntrico realizado en España, en mujeres postmenopáusicas que acudían a la consulta externa de Medicina Interna por

dolor crónico de espalda, se observó que existía al menos una fractura vertebral no diagnosticada previamente en el 15,8% de las mismas (66). Por otra parte, puede observarse también, la pérdida de estatura y el desarrollo de cifosis dorsal (figura 7), (67). En el estudio anteriormente mencionado, las mujeres con fractura vertebral tenían un promedio de 3 cm menos de estatura que las mujeres del grupo control, sin fracturas.

Figura 7. Cifosis en paciente con osteoporosis



Fuente: atlas Netter

La fractura más grave es la de cadera, generalmente desencadenada por una caída y es la que presenta una mayor tasa de mortalidad asociada a la osteoporosis, así como importantes costes sociales. Las causas de muerte son diversas y en numerosos casos no está relacionada directamente con la fractura (68). La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características (69). Hasta en el 80% de los casos necesitan intervención quirúrgica. Pero, las repercusiones de una fractura de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino al deterioro de la calidad de vida. La mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos

pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Así, sólo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen 6 meses después (70).

La fractura de Colles es muy común, y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida, no obstante tiene menos repercusiones que las dos anteriores aunque su morbilidad es frecuentemente infraestimada. En algunas pacientes puede originar dolor local persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera (70).

También, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia.

Por último, la historia clínica y la exploración física constituyen la primera aproximación diagnóstica como cualquier otra enfermedad, además de esta manera se pueden poner de manifiesto síntomas y signos de otras enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria como complicación de las mismas.

No hay signos o síntomas que permitan por sí mismos establecer un diagnóstico definitivo de osteoporosis. La sospecha de la enfermedad precisa de la confirmación por medio de pruebas complementarias.

5. CLASIFICACIÓN

Atendiendo a la causa productora se puede clasificar la osteoporosis en dos grupos bien diferenciados (71):

1. Osteoporosis primaria
2. Osteoporosis secundaria.

5.1) **Osteoporosis primaria**

Constituyen el grupo más frecuente e incluye los casos de osteoporosis en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen:

5.1.1) **OP del adulto joven y OP del idiopática juvenil**

Se trata de enfermedades poco frecuente que afecta a niños o adultos jóvenes de ambos sexos (en el caso de la mujer, premenopáusica) con función gonadal normal y sin ningún factor que lo justifique.

5.1.2) **Osteoporosis postmenopáusica. Tipo I**

Se produce en la mujer como consecuencia del cese de la función ovárica; la pérdida ósea se acelera y afecta predominantemente al hueso trabecular (alta remodelación ósea). Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes.

5.1.3) **Osteoporosis senil. Tipo II**

Se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años como consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que progresivamente tiene lugar con el transcurso de los años, producida por un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo). Otros factores etiopatogénicos son: sedentarismo-inmovilización, peor absorción intestinal de calcio, menor insolación y trastornos nutricionales que ocasionan déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Esta pérdida no es tan acelerada como en el tipo I y afecta tanto a hueso trabecular como cortical, siendo características la fractura de cadera, además de las de pelvis, húmero proximal y vértebras (cuñas múltiples).

Esta división entre los tipos I y II no se corresponden con dos procesos totalmente independientes sino que muestran momentos distintos de un mismo proceso que evoluciona a lo largo de los años.

5.2) Osteoporosis secundaria

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de osteoporosis en los que existe una causa capaz de producir el trastorno, o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. La mayoría de estas causas son numerosas y muy diversas, especialmente las enfermedades endocrinológicas, gastrointestinales, hematológicas o conectivopatías, así como la inmovilización prolongada o el uso de diferentes fármacos (tabla 5).

La importancia de identificarlas adecuadamente radica en que nos permitiría llevar a cabo una terapia de la causa. Además, estas entidades patológicas, debemos de tenerlas en cuenta como factores de riesgo de osteoporosis.

Tabla 5. Causas de osteoporosis secundaria

Endocrinopatía
Hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipercortisolismo, déficit de GH, Diabetes Mellitus tipo I, hipogonadismo femenino, hipogonadismo masculino
Enfermedades digestivas
Sd de malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal,..), gastrectomía subtotal, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, etc.
Desórdenes hematológicos
Mieloma múltiple, linfomas, anemias hemolíticas, mastocitosis, amiloidosis.
Conectivopatías y enfermedades inflamatorias crónicas
Artritis Reumatoide, osteogénesis imperfecta, Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers Danlos, homocistinuria, Espondilitis Anquilosante, sarcoidosis
Drogas y fármacos
Alcohol, heparina, corticoides, anticomiciales, ciclosporina, tiroxina, análogos de GnRH, quimioterápicos, litio, diuréticos de asa
Alteraciones de la nutrición
Déficit de calcio y de vitamina D, dietas hiperproteicas, cafeína, alcohol,..
Enfermedades renales
Insuficiencia renal crónica, glomerulopatías, trasplante renal
Otras
Inmovilización, hipercalciuria, enfermedades neurológicas crónicas, EPOC

6. DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista clínico, la OP no se manifiesta hasta que haya fracturas, por lo que se debe realizar un diagnóstico precoz para prevenirlas. Los componentes esenciales para la evaluación diagnóstica de la pérdida ósea son:

6.1) Historia clínica y factores de riesgo.

La anamnesis aporta una información de extraordinario valor para sospechar el diagnóstico y además, con gran trascendencia en el tratamiento. En primer lugar deben recogerse los factores de riesgo que pueden afectar a la masa ósea, para procurar solucionar los modificables y, ponderar la presencia de los no modificables a la hora de establecer la estrategia terapéutica. Por tanto, debemos tener bien recogida en la historia los antecedentes familiares, antecedentes ginecológicos, antecedentes de fractura por fragilidad así como historia de dolor agudo de espalda o disminución de la estatura. También se deben identificar los factores de riesgo de fractura que actúan independientemente de la masa ósea y que por ello, precisan medidas terapéuticas adicionales al tratamiento de la OP (apartado 2.3).

Con la historia clínica podemos sospechar probables causas secundarias de osteoporosis (Tabla de OP secundaria) y solicitar las pruebas complementarias pertinentes.

Además debemos recoger los Antecedentes personales médicos y quirúrgicos que en algunos casos pueden ser condicionantes en la toma de decisión terapéutica. Debemos preguntar por la ingesta aproximada de calcio dietético habitual de cada paciente y así evaluar si ésta debe ser aumentada o si el paciente va a necesitar un suplemento de calcio medicamentoso.

6.2) Exploración física

La exploración física debe ser sistemática y completa incluyendo la talla y el peso; siempre hemos de buscar signos de otras enfermedades que ocasionan OP secundarias (hipertiroidismo, estrías rojo vinoso o hábito

cushingoide, estigmas de hepatopatía, de etilismo, etc.) y signos de enfermedades del aparato locomotor que justifiquen el dolor crónico (escoliosis, artrosis, fibromialgia, etc.).

Posteriormente se insistirá en la exploración del aparato locomotor con especial atención en la columna vertebral. Trataremos de obtener datos clínicos secundarios a fracturas osteoporóticas previas. La exploración del aparato locomotor y otros factores que pueden influir en posibles caídas debe incluir:

- Inspección para determinar alteraciones en la estática de la columna vertebral: hipercifosis dorsal, rectificación de la lordosis lumbar, escoliosis, disminución de la talla.
- Palpación para detectar puntos dolorosos a la presión que delimiten el nivel vertebral fracturado (centrar la radiografía en esa zona).
- Movilidad, que suele estar limitada y ser dolorosa.
- Deformidades del carpo, callos de fractura hipertróficos y mala alineación de huesos largos.
- Valoración del equilibrio, agilidad y balance muscular que permite por una parte, evaluar el riesgo de caída (y por tanto el riesgo de fractura) y por otra, establecer un programa de fisioterapia que permita una mejoría sintomática del paciente.
- Otros: TA, cardiovascular, visión, audición, etc.

6. 3) Laboratorio

No existe ninguna prueba de laboratorio que pueda asegurar la presencia de una OP pero nos proporciona información sobre el estado de salud general y sobre posibles procesos de osteoporosis secundaria. Así mismo, es importante para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías que simulan OP o que justifican el dolor que pueda tener el paciente.

Las pruebas complementarias de laboratorio básicas a realizar ante un paciente con sospecha de osteoporosis son:

- Estudio hematológico de rutina.
- Estudio bioquímico básico que incluye calcio, fósforo, creatinina, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y electrolitos.

- Determinación de 25 hidroxivitamina D.
- Excreción urinaria de calcio.

Ante un paciente con sospecha de pérdida ósea y anormalidades en estas determinaciones, deben realizarse estudios bioquímicos encaminados a las patologías más frecuentes:

- a) Determinación de PTH para excluir un hiperparatiroidismo primario con y sin hipercalcemia
- b) Electroforesis proteica para descartar una enfermedad mieloproliferativa
- c) Excreción en orina de 24 horas de cortisol para estudiar un posible síndrome de Cushing, sobre todo con fracturas vertebrales inexplicables
- d) Anticuerpos antitransglutaminasa para la enfermedad celiaca, particularmente en aquellos con bajos niveles séricos de vitamina D
- e) Andrógenos séricos en varones con fracturas por fragilidad. La biopsia de la cresta ilíaca la realizamos en contados casos para el diagnóstico de osteomalacia.

Por otro lado están los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, que son componentes de la matriz ósea o enzimas que son liberados de las células o de la matriz durante el proceso de remodelado, y, por tanto, reflejan la dinámica del mismo. Por ello son herramientas muy útiles para el estudio de la enfermedad ósea metabólica. Clásicamente se han dividido en marcadores de formación y de resorción (tabla 6).

Tabla 6. Marcadores bioquímicos de formación y resorción

Marcadores de formación	Marcadores de resorción.
<ul style="list-style-type: none">• Fosfatasa alcalina ósea (ALP)• Osteocalcina (OC)• Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I (PCP)• Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (PINP)	<ul style="list-style-type: none">• Telopéptido N-terminal del procolágeno tipo I (NTX)• Telopéptido C-terminal del procolágeno tipo I (CTX)• Fosfatasa ácido tartrato resistente (TRAP)

La utilidad de los marcadores bioquímicos está limitada en la caracterización de las enfermedades del metabolismo óseo por la variabilidad de los mismos. El origen de esta variabilidad puede ser preanalítica (intraindividual), debida a las variaciones diarias del remodelado (hasta un 20% de coeficiente de variación [CV] en una semana). También existe la variación interindividual (sexo-edad), y finalmente la variación debida a la forma de obtención de las muestras y a la propia técnica de determinación. Se han propuesto modelos matemáticos para mejorar la precisión (72). En la práctica se puede considerar que el cambio entre dos valores consecutivos del marcador en el mismo individuo refleja un cambio real y significativo en la actividad de la enfermedad. Un método propuesto para mejorar esta variabilidad es la determinación de dos valores basales, de los que se toma el valor promedio.

Por tanto, con una determinación puntual de los marcadores no se puede clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea ni establecer el diagnóstico de osteoporosis.

Teóricamente todos los marcadores podrían ser útiles para el seguimiento de la enfermedad, pero se considera que los más aconsejables para la monitorización del tratamiento son:

1. Entre los marcadores de resorción, NTX o CTX en orina y CTX sérico para monitorizar el tratamiento con bifosfonatos, y los mismos marcadores o también la D-Pyr libre en orina para monitorizar el tratamiento hormonal.
2. Entre los marcadores de formación, la fosfatasa alcalina específica del hueso (FAO), la osteocalcina (73) y el PINP.

6.4) Radiología

Se considera un método cualitativo de estimación de la DMO, ya que realmente no mide este parámetro. Los clásicos signos de osteopenia (resalte de platillos vertebrales, trabeculación vertical marcada, rarefacción ósea) deben interpretarse con cautela, ya que pueden aparecer en un hueso normal por determinadas condiciones técnicas (dureza del haz de rayos X, revelado...), y cuando son reales, la pérdida ósea ya ha superado el 30%. Además, tiene una

muy escasa reproducibilidad y una elevada variación inter e intraobservador, ya que su interpretación es muy subjetiva.

La radiografía simple ha dejado de ser método diagnóstico de osteoporosis para pasar a serlo sólo de su complicación, la fractura.

El estudio radiológico de la columna vertebral dorsal (centrado en D7) y lumbar (centrado en L2) en bipedestación (de frente y de perfil), trata de valorar el estado del raquis y de documentar la presencia de fractura osteoporótica, que con frecuencia son asintomáticas, y suponen un importante marcador de riesgo de nuevas fracturas. Además, contribuye a evidenciar otras causas de dolor de espalda (artrosis, escoliosis, espondilitis, etc.). También detecta focos de calcio extravertebral que pueden alterar la medición densitométrica.

6.5) Absorciometría radiológica dual

La absorciometría radiológica dual, conocida genéricamente como densitometría ósea se considera la técnica patrón-oro por servir de referencia para la validez de otras técnicas, y es la única que ofrece las características idóneas para la valoración real de la DMO.

Se trata de un método cuantitativo, de gran exactitud (1%-3%) y precisión (1%-2%), con una alta rapidez de exploración (segundos) y de muy baja radiación (< 5 mRem), que permite la medición de la DMO en aquellas zonas donde es más relevante la fractura osteoporótica (columna lumbar y fémur proximal). Todas estas características llevaron a la Organización Mundial de la Salud a considerarla como la técnica en la que basar sus criterios diagnósticos de osteoporosis, y, en la actualidad, es la única a la que se le puede aplicar dichos criterios.

Es la única técnica que permite hacer seguimientos gracias a su bajo coeficiente de variación, pero nunca a intervalos inferiores a un año (mejor dos). Por el momento, se trata de la herramienta más útil para la apreciación de la osteoporosis; si bien, su correcta interpretación y valoración para la clínica requieren de unos conocimientos básicos de la técnica y de sus limitaciones.

Permite, además, estimar objetivamente el riesgo de fractura, ya que, por cada desviación estándar que se desvíe la DMO de la media, se duplica el riesgo de

fractura. Sin embargo, y puesto que la masa ósea no es el único componente de la resistencia del hueso, no debemos sobrevalorar la cuantificación de la densidad ósea, y completarlo siempre con la valoración clínica y de los factores de riesgo de fractura para evaluar estos últimos y considerar el tratamiento, ya que esta asimilación de equivalencia entre resistencia ósea y DMO da lugar a algunos problemas en la práctica clínica diaria. Así, por ejemplo, sabemos que un buen número de pacientes que tienen osteoporosis densitométrica no llegan a fracturarse nunca y por el contrario, una proporción no despreciable de pacientes tienen fracturas con valores densitométricos de osteopenia e incluso normales (74,75).

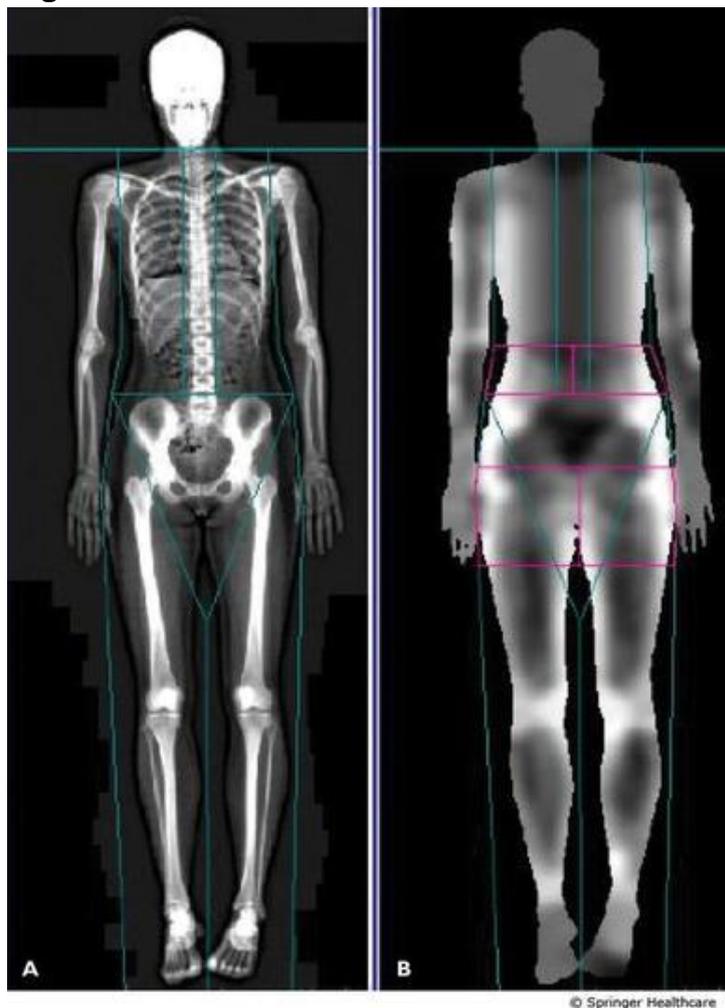
Otro de los inconvenientes es el alto coste económico, la necesidad de una ubicación amplia y con vigilancia radiológica y un personal técnico adiestrado para su manejo, y lo que es más importante, la incapacidad para medir los aspectos cualitativos del hueso que participan en la etiopatogenia de la fractura osteoporótica (figura 8 y 9).

Figura 8. Densitómetro



Fuente: Instituto Nacional de Osteoporosis

Figura 9. Densitometría



Fuente: Atlas of Osteoporosis, Volume 1, Chapter 1. **Autores:** Neil, Binkley

6.6) Ultrasonidos cuantitativos

Los métodos de ultrasonidos cuantitativos (QUS) han sido introducidos en los últimos años para la valoración del estado esquelético en la osteoporosis.

Los parámetros de medición son la velocidad de transmisión (SOS), atenuación de la amplitud de onda (BUA), el índice de calidad (QUI o Stiffness, DMO estimada) pero no mide realmente la DMO. Estas medidas reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Por esto ha sido considerada como una valoración indirecta

de la calidad ósea. Los estudios han demostrado que tiene capacidad para predecir el riesgo de fractura, sobre todo de cadera.

El interés de su uso reside en el hecho de que no implica radiaciones ionizantes, su bajo coste y que el instrumento en sí es de escasas dimensiones, lo cual le permite ser fácilmente transportado de un lugar a otro (figura 10). Además, su manejo es mucho más fácil y rápido que el de otras técnicas (76).

Pero los QUS tienen también sus inconvenientes: su baja reproductibilidad, su limitación de explorar sólo sectores periféricos (falange, calcáneo, tibia) y la peculiaridad de sus mediciones, que dificultan su interpretación. Esta baja precisión o elevado coeficiente de variación le impide ser utilizada para seguimientos y estudios longitudinales (77).

La correlación entre la DXA y la QUS es muy variable y depende más de la zona de medición que de la técnica en sí. Cuando los métodos exploran huesos semejantes (por ejemplo, vértebras y calcáneo, tibia y radio) la correlación es aceptable (0,40 - 0,60), pero empeora si miden huesos estructuralmente diferentes (tibia y vértebra). En líneas generales, ésta podría situarse en torno a un coeficiente de correlación de 0,4, oscilando en diversos estudios entre 0,2 y 0,8.

Pero, aunque existe una cierta correlación entre ambas técnicas (78) , no podemos aplicar los criterios de la OMS, definidos específicamente para la DXA, a la QUS, debido a que son medidas de distintos aspectos del hueso, el cual se comporta de distinta forma ante medios físicos distintos (rayos X y ultrasonidos) (79, 80).

No obstante, el hecho de que no sea equiparable a la DXA no invalida a la QUS como método de valoración en la osteoporosis. Numerosos estudios han demostrado que la QUS tiene capacidad para predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas (81-83), y puesto que los parámetros QUS no miden cantidad ósea (DMO) como hace la DXA, es de suponer que, si predicen el riesgo de fractura, estén valorando otros aspectos determinantes de la resistencia ósea que estén relacionados con la calidad del hueso (84).

Se han llevado a cabo estudios con el fin de averiguar si la combinación de estas dos técnicas mejoran la sensibilidad de ambas por separado, ya que una mide cantidad (DXA) y la otra calidad (QUS). Los resultados han sido contradictorios (85,86) aunque parece ser que la tendencia generalizada es a considerar que no se consigue una mejor resultado en la predicción del riesgo de fractura al combinar ambas técnicas.

De todas formas, la QUS es una técnica de valoración ósea que tiene muy buenas cualidades para generalizar su empleo en la práctica clínica (87), pero cuya verdadera traducción está por definir. Quizás fuera necesario hacer estudios dirigidos para comprender mejor qué aspectos mide realmente del hueso, sin querer aplicarle los esquemas aprendidos de la DXA.

Figura 10. Ultrasonidos cuantitativos



Fuente: Instituto Nacional de Osteoporosis

6.7) Tomografía y resonancia magnética nuclear de alta resolución

La resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada clásica desempeñan un papel fundamental a la hora de establecer el

diagnóstico diferencial entre una fractura por fragilidad y una fractura patológica.

El desarrollo de nuevas tecnologías de alta resolución (inferiores a 100 micras frente a las 350-400 micras de la tomografía y resonancia magnética convencional) ofrecen, además, imágenes estructurales y parámetros convencionales de la histomorfometría clásica (volumen cortical, espesor cortical, número e interconectividad de las trabéculas, etc.) y han introducido el concepto de biopsia virtual (88).

Estas técnicas, pueden permitir además mediante el análisis de elementos finitos la modelización y cálculo de la resistencia ósea (del componente de la microarquitectura) y evaluar los posibles cambios en la misma (89, 90).

Estas tecnologías todavía no han alcanzado el desarrollo suficiente para su aplicación en la práctica clínica diaria (largos periodos de tiempo precisos para la adquisición de la imagen y para su análisis informático). En algunos casos se han testado en el contexto de estudios clínicos, y pese a la espectacularidad de las imágenes mostradas no han mostrado capacidad de mejorar la información de cambios globales de manera superior a la DXA (91).

7. ESCALAS DE RIESGO

Es indiscutible el papel de la baja densidad mineral ósea (DMO) en la génesis de la fractura osteoporótica; no obstante sabemos que las fracturas pueden aparecer en sujetos sin criterios densitométricos de osteoporosis y, a la inversa, muchos pacientes con criterios densitométricos de osteoporosis no sufren fracturas. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis debe establecerse a partir de una valoración integral del riesgo de fractura y no sobre la medida aislada de la DMO (92-94).

De esta manera, adquieren mayor importancia otros aspectos clínicos que también tienen pujanza en el riesgo de fractura, y que forman parte de los llamados factores de riesgo de fractura (además de la DMO) , como son, entre los más relevantes, la edad, los antecedentes personales y familiares de fractura, el bajo índice de masa corporal, o el tratamiento a largo plazo con altas dosis de corticoides (como se ha expuesto anteriormente).

Así y paralelamente surgen las “escalas de riesgo” que pretenden ponderar los factores de riesgo con el fin de, objetivamente, señalar a aquellos pacientes con alto riesgo de fractura y, por tanto, con osteoporosis (95).

Estos modelos integran la información aportada por diferentes factores de riesgo independientes para el desarrollo de fractura osteoporótica con las que calcular el riesgo absoluto de fractura en los próximos años. Esta información supone un avance a la hora de dar un valor absoluto que es mucho más informativo para los pacientes y para médicos no expertos en osteoporosis que conceptos como el T-score, el gradiente de riesgo o el riesgo relativo. Estas fórmulas permiten además el cálculo de los umbrales en los que determinadas intervenciones diagnósticas –por ejemplo solicitar una densitometría– o terapéuticas –iniciar un determinado tratamiento– resultan coste-efectivas.

7.1) Escalas de riesgo de baja masa ósea

Se han desarrollado múltiples instrumentos para valorar el riesgo de osteopenia o de osteoporosis con alta-media sensibilidad pero con baja especificidad.

Para predicción de baja masa ósea (Tabla 7), los cuestionarios mejor validados incluyen: el test ORAI de 3 ítems (96) y el test SCORE de 6 ítems (97).

La National Osteoporosis Foundation (NOF) también recomienda valorar los pacientes con alguno de los factores de riesgo mayores: edad mayor 65 años, IMC < 22 kg/m², historia personal o familiar de fractura osteoporótica o tabaquismo.

En su última actualización, también se inclinan por el uso de la herramienta FRAX™ para la valoración del riesgo absoluto de fractura, especialmente en personas sin criterios densitométricos de osteoporosis.

Recientemente, en nuestro país, se ha revisado el rendimiento de cuatro escalas para seleccionar pacientes con baja masa ósea: ORAI, OST, OSIRIS y Body Weight Criterion BWC (98) en una serie de 665 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54,2 ± 5,4 años.

Según las escalas, la densitometría estaría indicada en el 45% (ORAI), 46% (OST), 37% (OSIRIS) y 70% (BWC) de las pacientes.

La sensibilidad de las escalas aumentó con la edad y resultó máxima para BWC (> 83%) y mínima para OSIRIS (apenas un 58%), resultando intermedias las sensibilidades de las escalas OST (69,2%) y ORAI (69,2%).

No obstante, la aplicación de escalas en la práctica clínica para seleccionar pacientes candidatas a valoración de masa ósea ha puesto de manifiesto, en general, una escasa capacidad predictiva y la necesidad de validarlas localmente. También se ha valorado la correlación de estas escalas con la presencia de fracturas osteoporóticas (mejor para ORAI y ABONE), siendo esta relación, en cualquier caso, baja.

7.2) Escalas de riesgo de fractura osteoporótica

Existen diferentes escalas para la predicción de la presencia de fracturas vertebrales no diagnosticadas así como para el cálculo del riesgo futuro de fractura (tabla 7). La mayoría se han desarrollado a partir de los datos de grandes ensayos clínicos o de cohortes clásicas por lo que sería conveniente que sean validadas en las poblaciones locales antes de aplicarlas de forma generalizada. Se exponen a continuación algunos de estos estudios:

- Escala derivadas del estudio FIT (Fracture Intervention Trial) de predicción de fractura vertebral no diagnosticada (99).
 - Antecedentes de fractura vertebral (+6 puntos)
 - Antecedente de fractura no vertebral (+1 punto)
 - Edad (+1 para 60-69, +2 para 70-79; +3 para > 80 años)
 - Pérdida de altura (+1 para 2-4 y +2 para > 4 cm) y
 - Diagnóstico previo de OP (+1 punto)

Con un punto de corte de 4 puntos, identifica al 60-65% de las mujeres con fractura vertebral (sensibilidad) con una especificidad del 68-70%)

- En la cohorte del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF), el índice FRACTURE (100) que ha sido validado en Europa calcula el riesgo de fractura vertebral, de cadera y no vertebral:
 - DMO expresada en T-score si es que se conoce (+1 punto para valores entre -1 y -2; +2 puntos entre -2 y -2,5; +3 puntos si < -

- Existencia de fracturas a partir de los 50 años (+1 punto)
- Peso inferior o igual a 57 kg (+1 punto)
- Tabaquismo (+1 punto)
- Necesidad de emplear los brazos para levantarse de una silla (+2 puntos)
- Edad (+1 punto para 65-69, +2 para 70-74; +3 para 75-79; +4 para 80-84, +5 para > 85 años)

El punto de corte es de 6 puntos o 4 puntos si la DMO no es conocida, vertebral y no vertebrales.

- The OFELY Study (101) identificó predictores independientes de fracturas osteoporóticas en mujeres (672) postmenopáusicas sanas:
 - Edad > 65 años
 - Caídas previas
 - DMO de cadera total > 0,736 g/cm²
 - Fuerza en la mano izquierda < 0,6 bar
 - Historia materna de fractura
 - Baja actividad física y
 - Antecedente de fractura por fragilidad.

- The EPIDOS prospective study (102) se obtuvo información de los factores clínicos de riesgo para identificar entre mujeres ancianas (n= 1.588) con bajo peso (< 59 kg) y baja DMO (T-score entre -3,5 y -2,5) aquellas con mayor riesgo de fractura de cadera (riesgo dos veces mayor que el riesgo medio de mujeres de edad similar identificadas por: edad, antecedente de caídas, capacidad de caminar en tandem (equilibrio dinámico), la velocidad al caminar y la agudeza visual, con una sensibilidad para fractura de cadera del 37% y una especificidad del 85%).

Tabla 7. Escalas de riesgo de fracturas osteoporóticas

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo/Puntuación
NOF (<i>National Osteoporosis Foundation</i>)	≥ 1	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, Hª familiar, Hª personal, tabaquismo
SCORE (<i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i>)	≥ 6	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1er dígito de la edad x 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI (<i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i>)	≥ 9	Edad: ≥ 75: +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO THS: +2
ABONE (<i>Age, Body Size, No Estrogen</i>)	≥ 2	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, NO THS o ACO
OST-T (<i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i>)	Riesgo medio (>-9) o alto (>20)	Edad (años) - peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad: años x -2 (quitar último dígito) Peso: kilos x +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frx de baja energía/-2

IMC: Índice de masa corporal; AR: Artritis reumatoide; Frx: Fractura; OP: Osteoporosis, THS: Terapia hormonal sustitutiva. THS: Terapia estrogénica sustitutiva. ACO: Anticonceptivos orales

Fuente: Revista de osteoporosis y metabolismo óseo. Suplemento Abril 2010.

7.3) Cálculo de riesgo absoluto de fractura

Como se ha explicado previamente, el uso de la DMO aislada informa de sólo una parte del riesgo de fractura que es claramente multifactorial como resulta evidente al considerar que la pérdida de DMO entre los 50 y los 90 años predice un riesgo relativo de 4 para fractura de cadera, mientras que la incidencia real de ésta aumenta unas 30 veces en ese periodo. La valoración del riesgo se mejora si se integran los demás factores de riesgo aunque no se dispongan de los valores de DMO.

Hoy en día se prefiere este enfoque “multifactorial” hacia la valoración del riesgo de fractura, siendo la baja DMO un factor de riesgo más; aunque de gran peso (siendo su medición por DXA aún la herramienta única para establecer el diagnóstico de osteoporosis) pero no el único (103). Por esta razón, y por la necesidad de evaluar el riesgo individual de fractura, se idearon la escala FRAX® y la escala QFracture®.

7.3.1. Escala FRAX®

Fue creada en el año 2008 por el profesor Kanis, al frente de un grupo de investigadores de la Universidad de Sheffield, y bajo el auspicio de la OMS. 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.

Mediante una fórmula matemática no publicada y oculta, y partiendo de los datos obtenidos de las anteriores cohortes mencionadas, se creó una herramienta que permite calcular en un individuo el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los 10 años siguientes (104), basándose en una serie de datos clínicos. Este cálculo puede hacerse sin conocer el valor de DMO. La adecuación predictiva de estas variables para el cálculo del índice FRAX había sido identificada por meta-análisis previamente. Las fracturas se identificaron por auto-reporte en 3 cohortes y mediante registros médicos en el resto.

Se generaron 4 modelos de cálculo de riesgo absoluto de fractura a 10 años que no incluyen el de fractura no vertebral: de cadera con o sin DMO conocida y de otras fracturas osteoporóticas mayores (vertebral clínica, antebrazo y húmero proximal) con o sin DMO conocida en los que la fractura y la muerte del sujeto se computaron mediante una regresión de Poisson como funciones de riesgo continuas. La incidencia de fracturas se ajustó para algunos países, entre ellos el nuestro.

La probabilidad de fractura se calcula a partir de la edad, el sexo, la talla y el peso (IMC) y 7 factores clínicos de riesgo expresados como variables dicotómicas (sí/no), que incluyen:

1. Antecedente previo de fractura por fragilidad.
2. Historia paterna/materna de fractura de cadera.
3. Consumo actual de cigarrillos.
4. Tratamiento prolongado con corticoides en cualquier momento.
5. Artritis reumatoide.
6. Otras causas de osteoporosis secundarias:
 - Diabetes Mellitus tipo 1

- Osteogénesis Imperfecta en adultos
- Hipertiroidismo de larga evolución no tratado
- Hipogonadismo / menopausia precoz
- Malnutrición crónica
- Malabsorción
- Hepatopatía crónica

7. Consumo de 3 o más dosis de alcohol al día

La herramienta prevé la probabilidad a 10 años de sufrir cualquier tipo de fractura osteoporótica (Major osteoporotic) o una fractura de cadera (hip fracture).

Dicha herramienta de cálculo es de fácil acceso (está en la web, a disposición general y gratuita en la página web <http://www.shef.ac.uk/FRAX>) y es de rápida y simple ejecución (figura 11).

Figura 11. Página web. Escala de Frax.

The image shows a screenshot of the FRAX website. At the top, there is a red banner with the text "FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)". Below the banner, there is a navigation menu with links for "Inicio", "Herramienta de Cálculo", "Tablas", "FAQ", "Referencias", and "Español". The main content area is titled "Herramienta de Cálculo" and contains a questionnaire for assessing fracture risk. The questionnaire includes fields for "país" (Spain), "Nombre/ID:", and "Fecha de nacimiento:" (Age, Month, Day). It also has radio buttons for "Sexo" (Male/Female) and "Padres con Fractura de Cadera". There are checkboxes for "Fractura previa", "Fumador Activo", "Glucocorticoides", and "Artritis Reumatoide". On the right side, there are "Weight Conversion" and "Height Conversion" tools with input fields and "Convert" buttons. At the bottom right, there is a box with the number "00427992" and the text "Individuals with Fracture risk assessed since 1st June 2011".

El FRAX es una herramienta con ventajas y limitaciones.

La aplicación clínica más importante del FRAX® es identificar a los sujetos con alto riesgo de fractura y candidatos por tanto a tratamiento farmacológico. Entre sus *ventajas* hay que señalar:

- Utiliza Factores de riesgo bien validados en múltiples poblaciones.
- Tiene en cuenta la interacción entre FR independientes.
- Es válido para hombres y mujeres de edades entre 40-90 años.
- Resulta simple y asequible para el médico general por la disponibilidad tanto de tablas para descargar de la web como de una calculadora on-line que en unos pocos segundos permite obtener el valor del riesgo absoluto.
- La incorporación de la DMO para el cálculo del riesgo es opcional.
- El modelo FRAX contempla además todas las causas de muerte así como el impacto de los factores de riesgo de osteoporosis sobre otras causas de muerte (por ejemplo: el tabaco y la muerte cardiovascular).

Sin embargo, también tiene limitaciones; entre ellas destacaremos:

- Identifica como sujetos de alto riesgo (y por tanto candidatos a tratamiento farmacológico) a pacientes en los que no existe o hay evidencia científica limitada de la eficacia de los fármacos disponibles (por ejemplo osteopenia y no-osteoporóticos).
- Sólo tiene en cuenta la DMO del cuello femoral, a pesar de que en algunos pacientes la DMO de otra zona del esqueleto puede correlacionarse mejor con el riesgo de fractura (por ejemplo una baja DMO de la columna lumbar se asocia con un mayor riesgo de fractura a dicho nivel, incluso cuando la DMO del cuello femoral no es baja). Esto fue así, al parecer, porque la mayoría de las cohortes en las que se fundamentó el estudio tenían sólo DXA de esta región.
- En un intento de simplificar el modelo no incluye otros FR de fractura importantes, tales como: deficiencia de vitamina D, caídas y marcadores bioquímicos del remodelado óseo, entre otros. Otros autores han señalado que no incluye el denominado síndrome del anciano frágil, con

alta repercusión en este aspecto. La razón para su no inclusión ha sido que son de difícil reducción y mejoría, y que las terapias anti-osteoporóticas sirven de poca protección.

- Algunos FR sólo pueden ser introducidos como variables dicotómicas (sí/no). Es el caso del tratamiento con corticoides, donde no se tiene en cuenta el efecto de la dosis y de la duración del tratamiento, que influyen también en el riesgo de fractura. Tampoco se cuantifica si se tiene más de una fractura.
- No está universalmente validado y no es aplicable en las siguientes situaciones clínicas: adultos jóvenes, pacientes que ya están recibiendo tratamiento farmacológico o para valorar la efectividad de dicho tratamiento. Tampoco se aconseja en situaciones donde se anticipa una pérdida rápida de masa ósea (menopausia precoz, tratamiento de deprivación hormonal, por ejemplo agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina en el tratamiento del cáncer de próstata, etc.).
- El FRAX® no establece el umbral de riesgo a partir del cual es necesaria la intervención farmacológica. Este debe establecerlo las agencias de salud, las sociedades científicas y los clínicos, basándose en la eficacia, los efectos secundarios y el coste de los fármacos, así como quien reembolsa el coste de dichos fármacos teniendo en cuenta el lugar que ocupa la osteoporosis en los planes de salud.

7.3. 2 Escala QFracture®

Posteriormente, se publicó otro algoritmo para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años: la escala Qfracture®, cuyo modelo matemático es público, a diferencia del de la escala FRAX® (105).

A partir de los datos de 357 consultorios de atención primaria en Inglaterra y Gales se generó un modelo validado en otros 178 consultorios. La cohorte incluyó 1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años. En esta cohorte se identificaron una serie de variables en su mayoría clínicas altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (edad, sexo, raza,

peso, talla, consumo de tabaco y alcohol, diabetes, antecedentes familiares de fractura, necesidad de cuidados, antecedentes de fractura de muñeca, vértebras, cadera u hombro, historia de caída, demencia, cáncer, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad isquémica cerebral o coronaria, enfermedades hepáticas o renales crónicas, Parkinson, artritis reumatoide o lupus, malabsorción, enfermedades endocrinas, epilepsia o tratamiento anticomicial, tratamiento antidepresivo, glucocorticoides y terapia hormonal sustitutiva o estrógenos) aunque no valora la DMO .

Algunas de esas variables, sólo resultaron predictivas en mujeres, a pesar de que el algoritmo de riesgo de fractura de cadera mostró un mejor rendimiento en varones que en mujeres y explicó un 63,94% de la variabilidad en mujeres y un 63,19% en varones.

La herramienta está también disponible de manera general y gratuita en internet (<http://www.qfracture.org/>) (figura 12).

Figura 12. Página Web. Escala Qfracture

http://www.qfracture.org/

QFracture-2013

About you

Age (30-99): 64

Sex: Male Female

Ethnicity:

Clinical information

Smoking status:

Alcohol status:

diabetes:

Do either of your parents have osteoporosis/hip fracture?

Do you live in a nursing or care home?

Have you had a wrist spine hip or shoulder fracture?

History of falls?

Dementia?

Cancer?

Asthma or COPD?

Heart attack, angina, stroke or TIA

Chronic liver disease?

Chronic kidney disease?

Parkinson's disease?

Rheumatoid arthritis or SLE?

Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea or blind loop syndrome?

Endocrine problems eg thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome?

Epilepsy or taking anticonvulsants?

Taking antidepressants?

Taking steroid tablets regularly?

Welcome to the QFracture®-2013 risk calculator

Welcome to the QFracture®-2013 Web Calculator. You can use this calculator to work out your risk of developing any osteoporotic (i.e. hip, wrist, shoulder or spine) fracture or hip fracture alone by answering some simple questions.

The QFracture®-2013 algorithms have been developed by Julia Hippisley-Cox and Carol Coupland and are based on routinely collected data from many thousands of GPs across the country who have freely contributed data to the QRsearch database for medical research.

QFracture®-2013 has been developed for the UK population, and is intended for use in the UK. All medical decisions need to be taken by a patient in consultation with their doctor. The authors and the sponsors accept no responsibility for clinical use or misuse of this score.

The science underpinning the latest QFracture® equations was published in the BMJ online at <http://www.bmj.com> on the 22nd May 2012.

Comparado con FRAX™, los estadísticos de contraste resultaron similares o mejores con este nuevo algoritmo frente al FRAX™.

Tanto este algoritmo como el previo permiten calcular el riesgo absoluto a 10 años en ambos sexos aunque mientras que QFracture es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX lo es para 40-90 años.

Otra diferencia es que la escala QFracture® fue validada con una amplia y representativa cohorte de un solo país (Reino Unido), mientras que FRAX® lo fue a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. La escala QFracture®, además, recoge factores de riesgo no recogidos en FRAX® (algunos de importancia, como las caídas), o lo hace más detalladamente (cantidad de consumo de tabaco y alcohol, tipo de terapia hormonal sustitutiva), y recoge los antecedentes de fractura de manera más específica.

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 solo validada en el Reino Unido, y requiere de una calibración o ajuste en poblaciones del resto de países. Esto último es de gran peso en la comunidad científica a la hora de decantarse por una u otra escala de riesgo, en perjuicio de QFracture®.

Las principales críticas a estos modelos de valoración del riesgo de fractura van dirigidas a su uso como herramienta para establecer criterios de indicación de tratamiento o de evaluación densitométrica. 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 (106-109).

No obstante, teniendo conocimiento de los pros y los contras de 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 DXA, que tiene un alto peso específico como factor riesgo de fractura y sigue siendo la única herramienta diagnóstica de la osteoporosis (110), o la indicación de tratamiento, sin perder nunca de vista el buen juicio clínico, que debe primar en las decisiones.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

8. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variedad de su expresión clínica es debida en parte, a la etiopatogenia, estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión.

Según la guía KDIGO 2012 (Kidney Disease Improving Global outcomes) (111) la ERC se define como la presencia, independientemente del diagnóstico clínico, durante al menos tres meses de:

- Filtrado Glomerular (FG) inferior a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- O lesión renal definida como la presencia de anomalías estructurales o funcionales del riñón, que puedan provocar potencialmente un descenso del FG. La lesión renal se pone de manifiesto directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas o de otro tipo secundarias a patología tubular a través de técnicas de imagen.

La ERC es un problema emergente en todo el mundo. En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC, siendo del 6'8% para los estadios 3-5 aunque existían diferencias importantes con la edad (3'3% entre 40-64 años y 21'4% para mayores de 64 años) (112).

La ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes o la enfermedad cardiovascular.

9. DIAGNÓSTICO DE LA ERC

9.1) Estimación del FG

La estimación del FG se basa en el concepto de aclaramiento plasmático de una sustancia en su paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min). La mejor estimación del FG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel del túbulo renal y no presente eliminación extrarrenal.

Clásicamente se ha utilizado la concentración sérica de creatinina para evaluar la función renal, pero se ha visto que incluso cifras de creatinina dentro del intervalo de referencia pueden corresponder a $FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Por lo tanto, la creatinina sérica no se debe utilizar como única prueba para el estudio de la función renal.

El FG es una manera más precisa para evaluar la función renal. Dicho valor varía en relación con la edad, sexo y masa corporal del individuo, siendo el valor normal entre 90 y 140 ml/min/1.73 m^2 en personas adultas jóvenes y sanos.

Aunque el "gold standard" para medir el FG es la depuración renal de diversas sustancias exógenas, no son utilizadas en la práctica diaria por su complejidad. Clásicamente se ha utilizado el aclaramiento de la creatinina corregido por la superficie corporal (1.73 m^2) por la medición de la concentración de creatinina en suero y orina de 24 horas. Sin embargo, esta medición presenta una serie de inconvenientes como son:

- La sobreestimación del FG ya que en la orina se detecta la creatinina que procede del filtrado glomerular más la que se secreta en los túbulos renales
- El problema que supone la recogida de orina de 24 horas tanto para los pacientes como para los laboratorios.

La clásica ecuación de Cockcroft-Gault (C-G), aunque se ha utilizado en muchas ocasiones en el ajuste de fármacos, y ha sido referencia para la valoración de

estado de hiperfiltración, en el momento actual se desaconseja ya que los valores resultan entre un 10-20% más elevados por lo que se sobreestima el FG.

Actualmente las distintas guías como las KDQI, las KDIGO o las Guías de la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular recomiendan la estimación del FG mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la etnia. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada.

Aunque existen muchas ecuaciones publicadas para la estimación del filtrado glomerular, las más usadas son las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4 o MDRD-IDMS) (113-115). Estas ecuaciones también se han usado para valorar la prevalencia de ERC en estudios epidemiológicos y de salud pública.

• **MDRD**

$186 \times \text{creatinina en plasma}^{-1.154} \times \text{edad}^{0.203} \times 1.21 \text{ (sí raza negra)} \times 0.742 \text{ (sí es mujer)}$

No obstante, estas ecuaciones se han obtenido en individuos con cierto grado de insuficiencia renal y existen diferencias en los métodos de medida de creatinina utilizados en los laboratorios. Como consecuencia presentan mayor incertidumbre en los valores de FG elevados, con una infraestimación sistemática del FG en valores altos (116). Por este motivo, sólo se puede informar con el valor numérico exacto los valores menores de 60 ml/min/1.73 m². Dicha infraestimación podría ocasionar exploraciones innecesarias en algunos individuos, o infradosificación de fármacos, evitar procedimientos diagnósticos o recibir terapias más agresivas para control de factores de riesgo. Por otro lado, la prácticamente nula presencia de etnias distintas a la caucásica

o la negra en la población a partir de la cual se originaron estas ecuaciones originó la publicación de ecuaciones con factores de ajuste específicos para etnias distintas.

Por dicho motivo, desde hace tiempo se intenta desarrollar nuevas fórmulas para mejorar la exactitud y precisión de las estimaciones del FG y la predicción de acontecimientos adversos. En el año 2009, el grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) publicó una nueva ecuación elaborada a partir de una población con valores de FG más elevados y métodos de creatinina estandarizados (ecuación CKD-EPI).

• **CKD-EPI**

$$141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \times 1.018$$

(sí es mujer) $\times 1.159$ (sí es negro)

Donde k es 0.7 para mujeres y 0.9 para hombres,
 α es -0.329 para mujeres y -0.411 para hombres,
min indica el mínimo de SCr/k o 1 y
máx. indica el máximo de SCr/k o 1.

Esta ecuación presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina (tabla 8). Según el mismo estudio, la comparación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que la primera produce mejores resultados, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m² mejorando la imprecisión y la exactitud frente a la medida directa del FG, motivo por el cual KDIGO la recomienda en la guía 2012 (111, 117).

Actualmente se están estudiando nuevas fórmulas más precisas que puedan sustituir a las actuales vigentes.

**Tabla 8. Ecuación de estimación del filtrado glomerular. CKD-EPI
(Fuente: Bermúdez Montañés, Nefrología 2010)**

Etnia negra
<p>Mujeres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si creatinina ≤ 62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'7}] - 0^{329}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$ - Si creatinina >62: FG estimado = $166 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'7}] - 1^{209}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$ <p>Hombres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si creatinina ≤ 80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'9}] - 0^{411}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$ - Si creatinina >80: FG estimado = $163 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 1^{209}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$
Etnia blanca y otras
<p>Mujeres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si creatinina ≤ 62: FG estimado = $144 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'7}] - 0^{329}) \times 0,993^{\text{edad}}$ - Si creatinina >62: FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}/88^{4/0'7}] - 1^{209}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$ <p>Hombres</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si creatinina ≤ 80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'9}] - 0^{411}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$ - Si creatinina >80: FG estimado = $141 \times ([\text{creatinina}/88^{4/0'7}] - 1^{209}) \times 0^{993^{\text{edad}}}$
<p>FG: filtrado glomerular expresado en ml/min/1'73 m² Creatinina expresada en micromoles/l Edad expresada en años</p>

10. CLASIFICACIÓN DE LA ERC

La ERC se clasifica en los siguientes estadios según el valor del FG (tabla 9)

Tabla 9. Clasificación de la ERC.

ESTADIO ERC	FG (ml/min/1'73m ²)	DESCRIPCIÓN
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG
3	45-59	Descenso ligero-moderado del FG
3B	30-44	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	<15	Prediálisis
5D	Diálisis	Diálisis

Fuente: documento de consenso Sobre la Enfermedad Renal Crónica. Noviembre 2012.

Es importante la confirmación de las alteraciones en un periodo de al menos 3 meses para distinguir problemas renales agudos. Un FG < 60 ml/min/1'73 m² confirmado durante dicho intervalo de tiempo, con o sin lesión renal, es siempre diagnóstico de ERC, especialmente si hay factores de riesgo de enfermedad renal asociados y habiéndose descartado previamente fármacos o factores agudos que puedan inducir a una disminución transitoria del FG.

11. ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En condiciones normales, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) los mecanismos homeostáticos están seriamente comprometidos, dando lugar a diversos cambios adaptativos en los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23).

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral generan un impacto significativo en la morbilidad y en la mortalidad en los pacientes con ERC. Tradicionalmente, estas anormalidades se englobaban dentro de la expresión «osteodistrofia renal» (118).

Recientemente, la Fundación KDIGO ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, quedando el término de osteodistrofia renal restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC cuyo diagnóstico se basa en la biopsia ósea (119).

Al conjunto de anormalidades bioquímicas como trastornos en el calcio, fósforo, vitamina D y PTH; las alteraciones morfológicas del hueso consistentes en variación del remodelado, volumen y mineralización ósea, y las calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos han sido incluidas en la expresión «alteraciones minerales y óseas-enfermedad renal crónica» o CKD-MBD por sus siglas en inglés. (120,121).

Las manifestaciones clínicas son variadas, aunque destacan el hiperparatiroidismo secundario (HPTs), las fracturas, dolores óseos, calcificaciones vasculares y los eventos cardiovasculares, causantes de una menor calidad de vida con una alta morbimortalidad (122).

Los factores más importantes que regulan el metabolismo óseo y mineral son PTH, Ca, P, FGF-23 (fibroblast growth factor-23) y el complejo hormonal de la vitamina D.

Estos factores están totalmente interrelacionados entre sí y sus efectos son variados en función del órgano diana estudiado. Las distintas alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal.

Moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC (123).

El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas. Es posible que el aumento precoz de FGF-23 en el plasma pueda ser un indicador de retención de fósforo, como también lo puede ser un aumento de la fracción excretada de fósforo urinario.

En pacientes con ERC, se observa también de forma precoz un discreto descenso pero significativo del calcitriol (1'25 (OH) D3) secundario al descenso de la masa renal que ocasiona una menor disponibilidad de 1 alfa hidroxilasa, a la disminución de la 25 (OH) D3 a nivel tubular al descender el FG y al aumento de fósforo, que disminuye la síntesis renal de calcitriol, directa o indirectamente, a través del aumento del FGF-23.

El descenso de calcitriol afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, favorece el descenso de éste y estimula la PTH (124), produciendo un hiperparatiroidismo secundario (HPTS). Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC.

En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Además, la PTH aumenta la expresión de 1-alfa-hidroxilasa, favoreciendo así la síntesis de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de Ca y P (125). Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P sérico (126).

El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1'73 m².

Además del déficit de calcitriol, la hipocalcemia y la retención de fósforo, en el hiperparatiroidismo secundario a la ERC, puede intervenir también moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo o bien por alteración debido a la

disminución, a la falta de afinidad o a la infrarregulación de receptores, factores correguladores, etc. También, el déficit de 25 (OH) D3 puede contribuir al desarrollo de HPTS y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces.

La glándula paratiroides es el principal órgano responsable de la homeostasis de Ca en el organismo, detectando cambios mínimos en la concentración de Ca sérico a través del receptor de Ca (CaR). También posee receptores de vitamina D (VDR) y su principal acción es la producción de PTH (127). Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece y este déficit de VDR produce resistencia a la acción de la vitamina D sobre la síntesis de PTH. Por otro lado, las glándulas hiperplásicas también tienen una menor densidad de receptores de VDR.

El principal regulador de la paratiroides es el Ca iónico extracelular; los niveles bajos estimulan la secreción de PTH en cuestión de minutos, mientras que niveles elevados inhiben la liberación de la hormona y, además, favorecen su degradación (128, 129).

La respuesta de la glándula paratiroides es de tipo sigmoidal, en la que pequeños cambios en el Ca iónico extracelular provocan grandes variaciones en la PTH, consiguiéndose su máxima inhibición en la hipercalcemia.

En las formas leves y moderadas de HPTS, la glándula paratiroides es todavía capaz de responder a sus principales reguladores como Ca, P y FGF-23 (130, 131). En cambio, en estadios más avanzados, especialmente en el HPT terciario, una forma de HPT irreversible (frecuente en pacientes que llevan mucho tiempo en diálisis y en pacientes con trasplante renal) la glándula paratiroides tiene una escasa o nula respuesta a los estímulos habituales y presenta un elevado grado de autonomía, constituyendo un hiperparatiroidismo terciario (132).

En resumen, los factores patogénicos de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC se exponen en la tabla 10.

Tabla 10. Factores patogénicos de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC.

<ol style="list-style-type: none">1. Incremento precoz del Fibroblast Growth Factor (FGF-23)2. Descenso de la resorción tubular de fosfato, retención de fósforo3. Déficit de Calcitriol por disminución de la masa renal4. Disminución de receptores de Vitamina D fundamentalmente a nivel paratiroideo5. Disminución de la expresión del sensor de calcio en paratiroides6. Hiperfosfatemia secundaria a descenso del filtrado7. Resistencia esquelética a la acción de la PTH8. Hipocalcemia debido a la disminución de la absorción de calcio por déficit de calcitriol9. Crecimiento (proliferación) irreversible (no suprimible) de la glándula paratiroides

11.1 Lesiones asociadas

Como consecuencia de estas alteraciones se producirá un daño en los tejidos diana. Los tejidos principalmente afectados son el esqueleto y el sistema cardiovascular. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son también complicaciones de gran importancia, pues se asocian con un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC (figura 13).

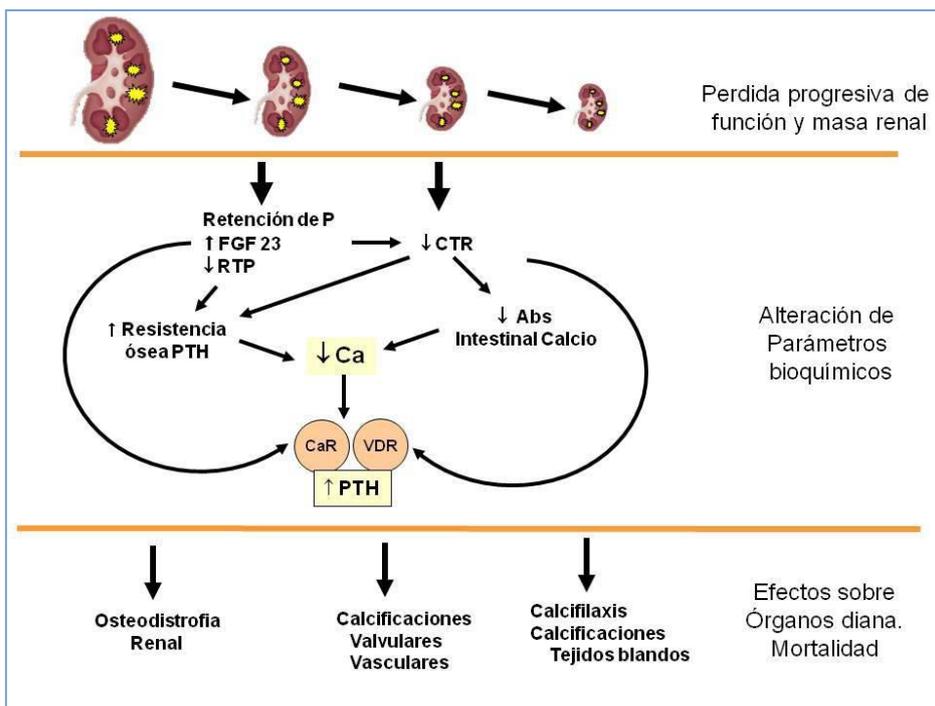
Otros procesos relacionados con la edad, como el incremento de fragilidad ósea, la debilidad muscular y propensión a las caídas o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la ERC, pero sí coexistir con ella.

Es probable que estos efectos deletéreos se deban a efectos que trascienden las alteraciones óseas. La hiperfosfatemia se ha asociado con aumento del grosor íntima-media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad (133), entre otras, además de con la progresión de la ERC.

La hormona paratiroidea (PTH) se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado con distintos efectos sistémicos (134). Más recientemente, ha adquirido importancia el déficit de vitamina D, también frecuente en la población general, que se asocia a alteración en la inmunorregulación, respuesta inflamatoria, regulación de proliferación celular,

secreción de insulina y producción de renina. Además, la 25(OH)D (calcidiol) tiene una acción directa sobre el metabolismo óseo y es sustrato para la generación de calcitriol. Como consecuencia de estos efectos, las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictoras independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular (135).

Figura 13. Lesiones asociadas a la ERC



Fuente: doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2806

A nivel óseo, la ODR se ha clasificado de forma clásica en dos tipos: la de alto remodelado (AR) y la de bajo remodelado (BR).

El patrón histológico de las formas de AR es la Osteítis fibrosa y la causa en la ERC es el hiperparatiroidismo secundario.

Las forma de BR se han dividido en dos tipos: osteomalacia (déficit de mineralización) y hueso adinámico, con mineralización normal.

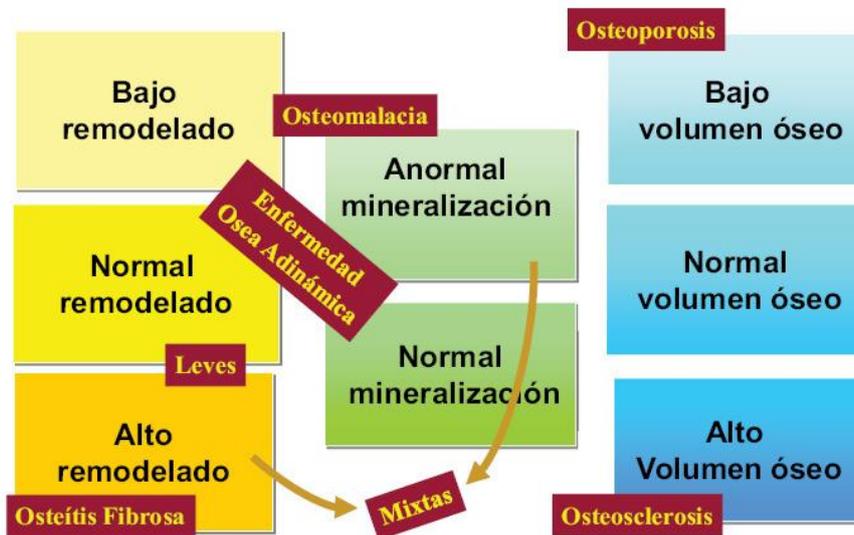
Por otro lado, la osteosclerosis, osteoporosis y osteopenia no se consideran lesiones específicas de ODR, sino que pueden acompañar en grado variable a las lesiones de AR y BR.

La nueva clasificación publicada por las Guías KDIGO (136, 137) tiene como principal objetivo alcanzar una armonía de criterios diagnósticos. De esta forma, el informe de las biopsias óseas deben evaluar tres parámetros histológicos:

1. Remodelado o “turnover”
2. Mineralización
3. Volumen óseo.

En la Figura 14 se muestra la nueva propuesta de clasificación KDIGO y las lesiones clásicas sobreimpuestas.

Figura 14.



Fuente: doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2806

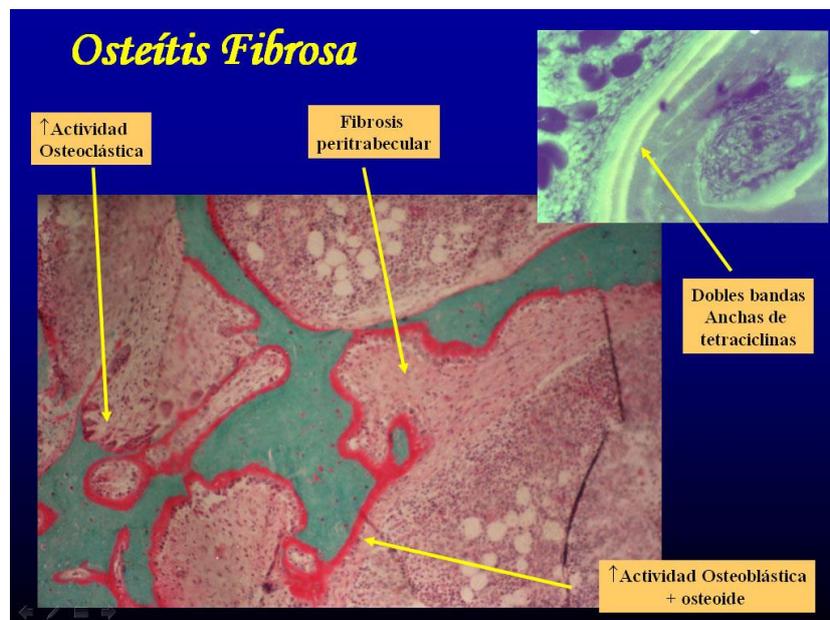
11.2 Formas de presentación

11.2.1 Formas de AR: se debe a la pérdida progresiva de la función renal (138, 139). La única causa conocida en la ERC es el hiperparatiroidismo. En general, las formas de AR son más frecuentes en jóvenes, en la raza negra y en pacientes con mayor tiempo en diálisis. Aunque varía entre series, su prevalencia está en torno al 50%. En esta forma hay un aumento del número y

actividad de los osteoclastos con un aumento de la resorción ósea y fibrosis de la médula ósea. El alto remodelado evoluciona con un aumento del osteoide. Dicho osteoide se mineraliza pero el calcio depositado es una sal amorfa de fosfato de calcio en vez de hidroxapatita (figura 15).

Las formas leves cursan de forma asintomática. Las formas más avanzadas de osteítis fibrosa suelen mostrar alguna de las siguientes manifestaciones: dolores óseos, prurito, deformidades esqueléticas (tórax en tonel, genu valgo), desinserciones y rupturas tendinosas, calcifilaxis, fracturas patológicas.

Figura 15. Formas de alto remodelado óseo



Fuente: Nefrología digital. Atlas de osteodistrofia Renal. Sociedad Española de Nefrología.

11.2.2 Formas de BR: se describieron posteriormente a las de AR, y no aparecen directamente como consecuencia de la progresión de la ERC (140, 141). La causa más frecuente de este tipo de alteración del remodelado ha sido a lo largo de las dos últimas décadas la intoxicación por aluminio; sin embargo, últimamente ésta ha disminuido en frecuencia y en la actualidad existe un número importante de pacientes con enfermedad ósea de bajo remodelado no inducida por el aluminio. Los posibles factores que pueden contribuir al desarrollo de este último tipo de enfermedad son, además del aluminio, todas

aquellas situaciones en las que exista un exceso de supresión de parathormona debido a un aporte excesivo de calcio o de vitamina D, la diabetes, la edad avanzada, los corticoides, el hierro, etc. Las formas de BR han pasado a ser la forma histológica más frecuente (aproximadamente 50%), presentándose en su gran mayoría como Hueso Adinámico (figura 16). Se presenta como un hipoparatiroidismo relativo (valores orientativos de PTH: <120 pg/mL), es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en la ERC. Se ha observado una mejoría del hueso adinámico al reducir la concentración de calcio en el dializado, estimulando la producción de PTH. La acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica ósea.

En general suele ser asintomática. Dado que cursan con masa ósea baja, se considera que estos huesos tienen una mayor fragilidad y en consecuencia, un mayor riesgo de fracturas.

Es notable que tanto las formas de AR como las de BR faciliten el depósito extraesqueléticos de Ca y P. En las formas de AR, el hiperparatiroidismo, favorece el balance negativo de calcio y fósforo en el hueso, especialmente hueso cortical. En las formas de BR, Ca y P no se incorporan al hueso, que no cumple sus funciones metabólicas para mantener la homeostasis mineral. Este exceso de Ca y P disponible, muy probablemente va a parar a tejidos blandos, facilitando del desarrollo de las calcificaciones cardiovasculares.

Figura 16. Forma de bajo remodelado óseo



Fuente: Atlas de osteodistrofia Renal. Sociedad Española de Nefrología.

OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

12. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades óseas. En pacientes con función renal normal, el estudio se ha enfocado fundamentalmente en la osteoporosis mientras que en pacientes con afectación renal dicho estudio se centra en la osteodistrofia renal o en CKD. Además, ambas enfermedades tienen una alta prevalencia, especialmente en pacientes mayores de 65 años. Aunque estos avances han ido en paralelo, existe en la actualidad una escasa integración entre ambos (142) y ante una fractura en un paciente con ERC, nos podemos preguntar: ¿la fractura por fragilidad se debe a la CKD-MBD o a la osteoporosis?

De esta manera en el consenso de la NIH apenas se hace referencia de la CKD como causa secundaria de osteoporosis. Por otra parte, la interpretación de la DMO en pacientes con CKD puede ser difícil y confusa.

En la práctica habitual, para medir DMO se utiliza la DXA; no obstante diversos estudios han demostrado resultados contradictorios sobre la utilidad de dicha método para el diagnóstico de osteoporosis en los pacientes con deterioro de la función renal. Esto se debe al hecho de que las alteraciones producidas en estos pacientes producen una alteración de la calidad del hueso con o sin cambios en la cantidad ósea (143, 144). Otro motivo por el que no parece útil la DEXA, sobre todo a nivel vertebral se debe a la sobreestimación de dicho valor debido a la presencia de calcificación aórtica y la escoliosis. La DXA puede dar resultados más bajos, iguales o incluso aumentados (145). La utilidad del QUS en pacientes con afectación renal tampoco está definida.

Actualmente se está evaluando el uso de la tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución (HRpQCT) para determinar el estudio de la microestructura del hueso en pacientes con y sin enfermedad renal crónica (146). Según el estudio realizado por Miller and Jamal, el HrpQCT demostró diferencia en la microarquitectura del hueso cortical y trabecular en los pacientes con ERC respecto a aquellos con función renal normal, no siendo útil para predecir el riesgo de fracturas.

Sin embargo, la relación entre osteoporosis y enfermedad renal crónica ha sido ampliamente estudiada en los últimos 5-10 años en pacientes en programa de hemodiálisis así como en pacientes transplantados. No obstante, en pacientes con ERC estadios 1, 2 y 3, las manifestaciones óseas y en concreto la osteoporosis no ha sido objeto de muchos estudios. En ambas situaciones no hay que olvidar la dificultad de discriminar la enfermedad ósea relacionada con la ERC de la osteoporosis como enfermedad, así como la relación entre ambas. Parece claro que la afectación ósea debido a la ERC ocurre ya desde estadios tempranos, incluso previamente a la aparición de manifestaciones clínicas. La presentación inicial de la CKD-BMD es bioquímica, frecuentemente asintomática.

La manifestación inicial suele ser una elevación de la PTH y disminución de los niveles de 1'25 dihidroxi vitamina D desde estadios tempranos, sobre todo esta última debido al aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23, que es un fuerte inhibidor de la 1 alfa hidroxilasa (147). Por otro lado, el déficit de Vitamina D es muy frecuente en la población senil y puede constituir un factor adicional de deterioro de la resistencia ósea y de incremento de caídas que es preciso prevenir. Por ello, desde los estadios 1 y 2 de ERC se deben medir la PTH y los niveles de calcidiol, para corregirlos en caso necesario. La hiperfosfatemia y la hipocalcemia aparecen en estadios más tardíos de la enfermedad renal.

Estas alteraciones en el metabolismo mineral y en la microarquitectura ósea se produce en el curso de la enfermedad crónica renal y empeora a medida que lo hace la función renal. No obstante, como se ha mencionado previamente dichos estudios son en la mayoría de los casos realizados en pacientes con filtrados glomerulares menores a 60/ml/min. En estos pacientes parece existir un aumento de la incidencia de fracturas respecto a pacientes con función renal normal. Así, en el momento de iniciar la diálisis, un 50% de los pacientes tienen o han tenido alguna fractura.

La prevalencia de fracturas en los pacientes con enfermedad renal terminal es superior a la de la población general, con aumento de la morbilidad y mortalidad (148-150).

Dukas *et al* (2005) mostraron que los niveles de aclaramiento de creatinina (Ccr) inferiores a 65 ml/min era un factor de riesgo para las fracturas vertebrales, de cadera y radiales en una población de ancianos con tratamiento para la osteoporosis (151). Thomas Nickolas *et al* (2006) encontró asociación significativa entre fractura de cadera y enfermedad renal crónica moderada-severa (<60 ml/min), no encontrando dicha asociación en los pacientes con FG > de 60 ml/min. (152).

Sin embargo, los estudios realizados para valorar el efecto de la ERC en estadios leves o moderados en la DMO son contradictorios.

Jassal *et al* (2007) llevaron a efecto un estudio transversal y prospectivo entre 1992 y 1995, el cual incluyó un total de 1713 participantes. Estos fueron clasificados en cuatro grupos de acuerdo con las tasas de aclaramiento de creatinina evaluadas por MDRD. En el análisis transversal encontraron asociación lineal significativa entre los niveles de MDRD y la DMO en cadera. Sin embargo, en el análisis prospectivo no encontraron asociación significativa entre los niveles iniciales de MDRD y la pérdida de DMO, así como tampoco encontraron asociación entre la prevalencia e incidencia de fracturas con la función renal (153). En un estudio con 659 mujeres japonesas postmenopausicas, Kaji *et al* (2010) encontraron que en un grupo de 659 mujeres con enfermedad renal crónica en estadio tres o mayor tenían una tasa de fracturas vertebrales (45.3%) significativamente mayor que las que estaban en estadio uno (154).

No obstante, existen estudios con resultados contradictorios a los previamente descritos. Así, en el estudio de Hsu *et al* no se encontró asociación entre enfermedad renal y DMO cuello del fémur (155). Tampoco, Yuki Fujita en 2013 en un estudio realizado con 1477 varones japoneses mayores de 65 años encontró asociación entre disminución de la función renal con una disminución del DMO y una elevación del turnover óseo (156). Mc Carthy *et al* en un estudio prospectivo con 427 mujeres postmenopáusicas objetivaron en el análisis multivariante que la disminución de la función renal no estaba asociada a un mayor riesgo de fracturas (157).

En un reciente estudio realizado con 24.002 pacientes de la población china concluye que existe una disminución de DMO en pacientes con peor función renal pero al realizar el estudio ajustado por diferentes factores de confusión la Enfermedad renal crónica moderada (FG 30-60 ml/mn) no es un factor independiente para la DMO (158).

Es cierto que diversos estudios han demostrado que la afectación ósea en los pacientes con ERC comienza desde estadios tempranos, objetivando cambios en el hueso cortical y trabecular con HrpQCT (159) y la existencia de una disminución de la formación ósea con incremento de FGF-23 en pacientes con ERC estadio 2 (160), por lo que cabría esperar que dicha alteración en la calidad ósea supusiera también un aumento del riesgo de fracturas desde estadios tempranos. No obstante, estos efectos de la ERC leve-moderada en la DMO y riesgo de fracturas como se ha explicado previamente son confusos.

A pesar de los escasos y contradictorios estudios, en general, se acepta que la medida de DXA podría ser útil en la ERC en los estadios 1-3; de hecho en los criterios de la WHO sobre osteoporosis están incluidos aquellos pacientes con ERC en los estadios 1-3 siempre y cuando no presentes alteraciones metabólicas propias de la enfermedad ósea relacionada con la ERC (CKD-MBD).

Debido a esta discrepancia de resultados, hemos realizado un estudio para valorar la relación entre Enfermedad Renal Crónica en estadios iniciales y la osteoporosis.

AFECTACIÓN DEL METABOLISMO ÓSEO EN ERC ESTADIO 1-3

13. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tal y como establece el Método Científico, partimos de la hipótesis nula, según la cual, la alteración de la función renal leve-moderada NO produce ninguna alteración en el metabolismo mineral óseo.

13.1 OBJETIVOS

13.1.1) Objetivo general

El objetivo del presente trabajo consiste en estudiar las posibles alteraciones en el Metabolismo Mineral Óseo producidas en pacientes de ambos sexos afectados de Enfermedad Renal Crónica estadios 1, 2 y 3.

13.1.2) Objetivos específicos:

1. Estudiar las posibles modificaciones en los marcadores bioquímicos del remodelado óseo en los distintos estadios de la ERC
2. Analizar los posibles cambios en las hormonas calciotropas (PTH y Vitamina D) según los distintos grados de deterioro de la función renal.
3. Determinar los valores de Densidad Mineral Ósea, medidos tanto por densitometría (absorciometría radiológica dual, DXA) en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur como por ultrasonografía del calcáneo en los pacientes en los diferentes estadios de ERC .
4. Valorar la prevalencia de las fracturas en su conjunto por fragilidad, y las fracturas específicas vertebrales, no vertebrales o los que presentan varias fracturas según el grado de Enfermedad renal crónica.

13.2 Diseño

Estudio transversal en el que se incluyeron 887 personas de ambos sexos, 124 varones y 763 mujeres.

13.3 Material y Métodos

13.3.1) Sujetos

Se estudiaron 887 pacientes ambulatorios, 124 varones y 763 mujeres residentes en Canarias. Los criterios de inclusión fueron la mayoría de edad.

Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades que podían potenciar un aumento de la pérdida de masa ósea como la Artritis reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Hiperparatiroidismo primario, toma crónica de corticoides, etc.

A los pacientes se les informó de los objetivos del estudio y se les solicitó su consentimiento. A todos se les realizó un cuestionario sobre datos clínicos en osteoporosis, previamente validado y utilizado en otros estudios clínicos similares (161- 163).

En el cuestionario realizado, se recogieron datos como edad, sexo, lugar de residencia, nivel socioeconómico, grado de actividad física, ingesta habitual de calcio, consumo de alcohol y tabaco, edad de la menarquia y de la menopausia; se preguntó por Antecedentes familiares de primer grado de fracturas por fragilidad y se realizó Historia con Antecedentes personales de HTA, DM, urolitiasis, cáncer y otras enfermedades; tratamiento habitual domiciliario y antecedentes de fracturas.

Se llevó a cabo una exploración física elemental, incluyendo talla y peso con ropa ligera.

13.3.2) Determinaciones analíticas

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 a 1.500 g 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, 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 por medio de la fórmula:

$$\text{Calcio corregido: } \text{Calcio previo (mg/dl)} / [0.55 + \text{proteínas totales (g/L)} / 16]$$

A todos los pacientes se le determinó la función renal. A partir de valores de creatinina sérica (mg/dL), edad (años) y sexo (población caucásica se obtuvo la tasa de filtrado glomerular a través de la fórmula abreviada MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\text{MDRD} = 186 \times (\text{Creatinina})^{-1.154} \times (\text{Edad})^{-0.203} (\times 0.742 \text{ si Mujer})$$

El estadio de la Enfermedad Renal Crónica se clasificó según la guía KDIGO (tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de la ERC. KDIGO.

<ul style="list-style-type: none">• Estadio 1: MDRD >90 ml/min• Estadio 2: MDRD 60-89 ml/min• Estadio 3 A: MDRD 45- 59 ml/min• Estadio 3B: MDRD 30- 44 ml/min	<ul style="list-style-type: none">• Estadio 4: MDRD entre 15 y 29 ml/min• Estadio 5: MDRD < 15 ml/min• Estadio 5D: diálisis
---	---

Un marcador alternativo para definir la ERC viene dado por la ecuación CKD-EPI, la cual tiene la forma:

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Creatinina}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Creatinina}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}} \quad (\times 1.018 \text{ si mujer})$$

En la figura 17 y 18 se representan gráficamente los valores de ambos marcadores en función de los valores de la creatinina sérica.

Figura 17. Relación de los marcadores de filtrado glomerular la MDRD y GFR con la creatinina sérica

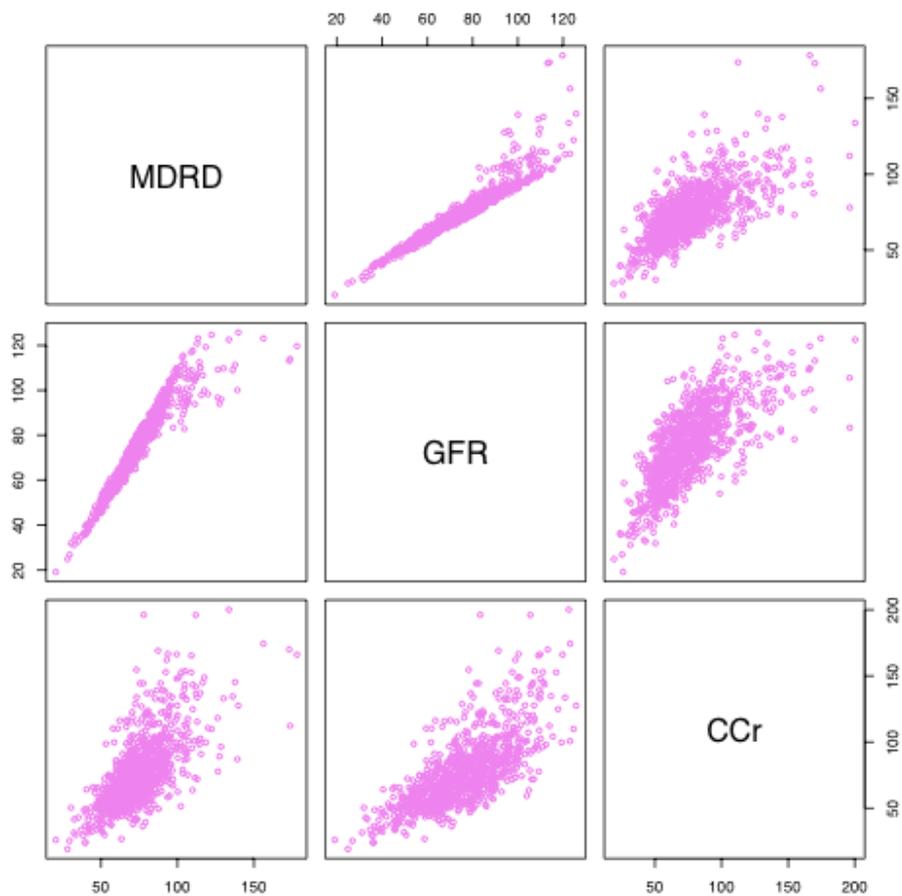
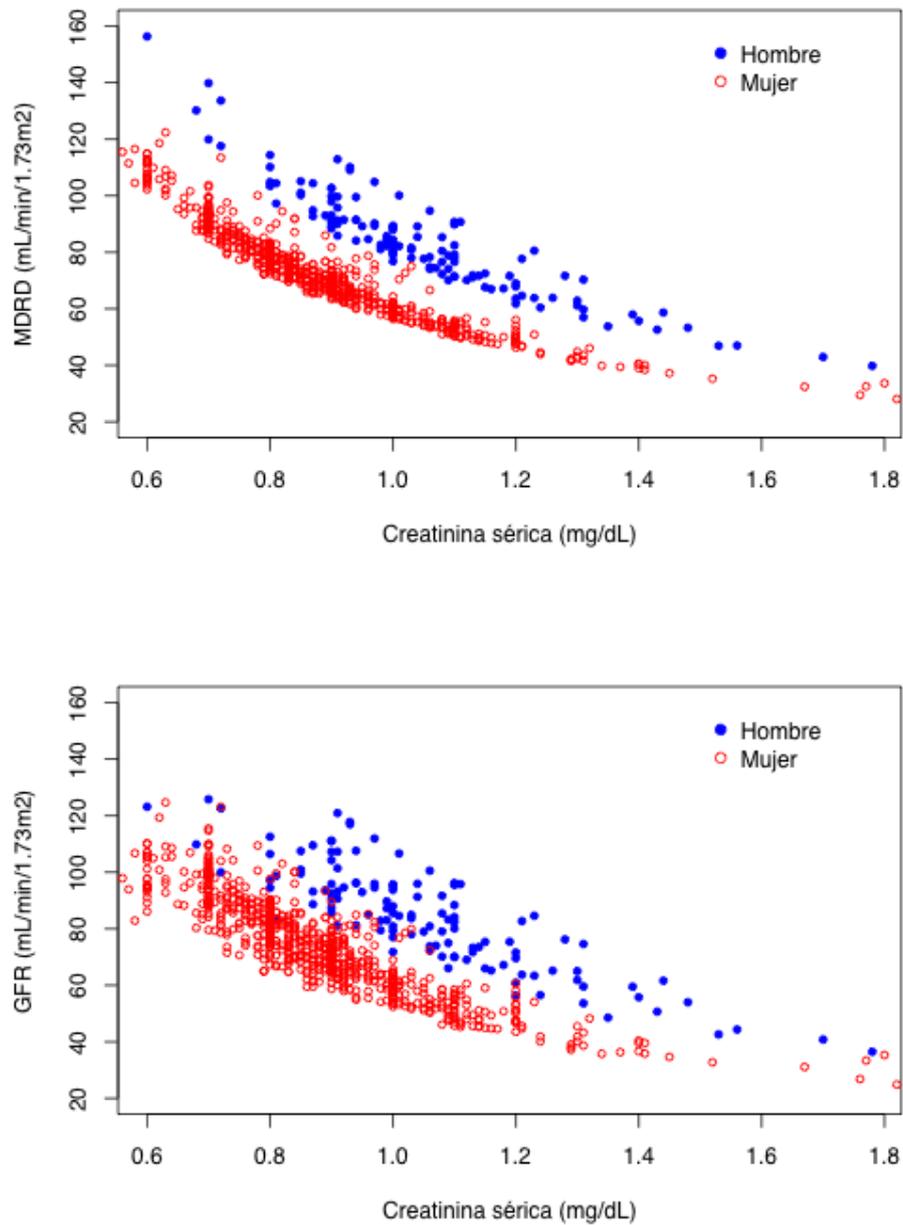


Figura 18. Asociación entre los tres marcadores de la función renal



Entre los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) se determinó por espectrofotometría, mientras que la beta-crosslaps, la osteocalcina, y el PINP se efectuó por inmunoquimioluminiscencia.

Respecto al estudio hormonal calciotropo se estudió la PTH y la 25-HCC por inmunoquimioluminiscencia

13.3.3.) Radiología

A todos los pacientes se les realizó una Rx de columna dorsal y lumbar lateral. Todas las radiografías fueron centralizadas y valoradas por un especialista en metabolismo mineral óseo (MSH). Para el diagnóstico de la FV se aplicaron los criterios de Genant (164). El estudio contó con la aprobación del Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Los sujetos del estudio fueron clasificados en: a) ninguna fractura, b) sólo fracturas no vertebrales, c) sólo fracturas vertebrales y d) varias fracturas.

13.3. 4.) Medidas de Densidad Mineral ósea: DXA y QUS

La densidad mineral ósea (DMO) se midió en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur con un densitómetro Hologic QDR 1000 (Hologic Inc. Waltham, USA). Todas las mediciones fueron efectuadas por el mismo técnico por lo que no existen variaciones interobservador. El coeficiente de variación en nuestro centro es del $0,75 \pm 0,16\%$ con un rango que oscila entre $0,6-1,13\%$ ²². Los valores de T-score fueron calculados a partir de los valores de normalidad previamente establecidos para la población española (165).

Así mismo se determinó ultrasonidos en el calcáneo a todos los pacientes.

Se estimaron los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo del pie dominante, por medio de un ultrasonógrafo Sahara© Hologic©, Bedford, MA, USA). Este aparato mide tanto la atenuación ultrasónica de banda ancha, (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA), como la velocidad del sonido (Speed Of Sound, SOS) en la región de interés del calcáneo.

El BUA y el SOS se combinan en un único parámetro denominado: Índice Cuantitativo Ultrasónico (Quantitative Ultrasound Index, QUI), conocido también como índice de consistencia, que se obtiene por medio de la fórmula:

$$\text{QUI} = 0,41(\text{SOS}) + 0,41 (\text{BUA})$$

13.4. Análisis estadístico.

En cada uno de los grupos de MDRD (estadios 1, 2 y 3), las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) o en medianas y rangos intercuartílicos (IQR) según se dieran o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon con el test χ^2 , las medias con el t-test y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes.

Para los marcadores de metabolismo óseo (DXA y QUS) se obtuvieron los valores esperados ajustados por edad y sexo, los cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%. Para los marcadores que mostraron diferencias significativas entre los tres grupos de estudio se obtuvieron modelos de regresión cuyas covariables fueron los dos marcadores de la ERC (MDRD y GFR), sexo, edad, BMI, enfermedad diabética, PTH y la 25-HCC.

Inicialmente se realizó una selección de variables mediante el método del mejor subconjunto de variables utilizando para ello el algoritmo de enumeración completa (166). Posteriormente, las variables se exploró la no linealidad de los variables numéricas mediante los modelos de regresión aditivos (167).

Para la clasificación basada en las fracturas, las variables se resumieron en el mismo modo que se hizo para la clasificación para la ERD. En orden a identificar a los factores que mantienen asociación independiente con los distintos tipos de fracturas, se realizaron tres análisis logísticos. *En todos los análisis se consideró como grupo de control el formado por los sujetos que no tenían ninguna fractura.* En el primer análisis se realizó con el grupo de las *fracturas totales* (cualquier tipo de fractura), el segundo con el grupo de *varias fracturas* y el tercero con el de *fracturas vertebrales* frente a fracturas no vertebrales.

En todos los análisis se realizó una selección de variables mediante el método del mejor subconjunto de variables utilizando el algoritmo de enumeración completa (166) y el criterio de Akaike (AIC). El modelo logístico obtenido se resumió en p-valores (correspondientes al test de razón de verosimilitudes) y en odd-ratios ajustadas por el resto de covariables del modelo logístico, las

cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%. Un contraste de hipótesis se consideró significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

14. RESULTADOS

14.1 Descripción de la población estudiada

La población se clasificó según la función renal. Se dividió en 3 grupos:

- a) El primero de ellos con un MDRD mayor o igual a 90 o estadio 1 de ERC integrado por 151 pacientes
- b) El segundo grupo o estadio 2 de ERC formado por 571 pacientes;
- c) El tercer grupo o estadio 3 constituido por 165 pacientes, de los cuales 140 individuos pertenecían al grupo 3A .

La edad media fue de 50.3, 59.0 y 66.7 años respectivamente, mostrando una mayor edad con una diferencia significativa de los dos últimos grupos respecto al primero. La relación mujer/hombre fue claramente mayor en los 3 grupos.

El índice de masa corporal también fue mayor en el grupo con peor función renal, que como se ha comentado previamente eran los de mayor edad.

Los pacientes pertenecientes al estadio 3 de ERC pertenecían a un nivel socioeconómico más bajo y presentaban un mayor sedentarismo si se comparaba con los estadios más leves de enfermedad renal. El lugar de residencia (rural o ciudad) y el consumo de alcohol no mostró diferencia significativa entre los distintos grupos.

Respecto al tabaquismo, el grupo donde existía un mayor número de fumadores activos fue el grupo con FG mayor de 90.

Estos hallazgos se reflejan en la tabla 12.

Tabla 12. Descripción de la población

	MDRD (ml/min/1.73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
Edad, años, media ± SD	50'3 ± 14'7	59'0 ± 13'1	66'7 ± 11'9	< .001
Hombres / Mujeres, %	28'5 / 71'5	12'1 / 87'9	7'3 / 92'7	< .001
Indice de masa corporal, kg/m²	26'4 ± 5'4	27'2 ± 5'6	28'5 ± 5'0	< .001
Nivel socioeconómico, n (%)				< .001
Bajo	67 (45'0)	205 (36'5)	80 (49'7)	
Medio	72 (48'3)	255 (45'5)	54 (33'5)	
Alto	10 (6'7)	101 (18'0)	27 (16'8)	
Sedentarismo, n (%)	96 (64'0)	359 (63'2)	122 (75'3)	.015
Residencia en zona rural, n (%)	40 (26'8)	127 (22'4)	37 (22'7)	.518
Consumo actual de alcohol, n (%)	63 (41'7)	272 (47'7)	75 (45'5)	.410
Tabaquismo, n (%)				.040
Fumador actual	39 (25'8)	99 (17'3)	21 (12'7)	
No fumador	87 (57'6)	361 (63'2)	107 (64'8)	
Ex – fumador	25 (16'6)	111 (19'4)	37 (22'4)	

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR), frecuencias (%).

Respecto a los Antecedentes personales, tanto la HTA como la DM fueron más prevalentes en los pacientes con estadio 3 de ERC respecto a los estadios 1 y 2 con una p <0'01. El antecedente de urolitiasis fue más frecuente en aquellos pacientes con ERC estadio 3 (tabla 13)

Tabla 13. Antecedentes Personales médicos.

	MDRD (ml/min/1'73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
Hipertensión arterial, n (%)	50 (33'1)	213 (37'3)	96 (58'2)	< .001
Diabetes mellitus, n (%)	22 (14'6)	62 (10'9)	39 (23'6)	< .001
Urolitiasis, n (%)	29 (19'2)	81 (14'2)	37 (22'4)	.027

Los datos son medias \pm SD, medianas (IQR), frecuencias (%).

Los resultados de la bioquímica de los pacientes según el estadio de la función renal se expresan en la tabla 14. Cabe destacar un aumento significativo de la glucosa, triglicéridos y ácido úrico de los pacientes con estadio 3 respecto a los de estadio 1 y 2.

Tabla 14 . Marcadores Bioquímicos básicos

	MDRD (ml/min/1'73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
Glucemia, mg/dL	93 (87 ; 100)	95 (88 ; 1039)	101 (91 ; 114)	< '001
Colesterol sérico total, mg/dL	209 (176; 229)	213 (187; 239)	199 (166 ; 229)	.001
LDL, mg/dL	130 (105; 152)	129 (110 ; 155)	117 (96 ; 138)	.001
Triglicéridos, mg/dL	94 (75 ; 131)	104 (78 ; 138)	131 (90 ; 167)	< .001
HDL bajo, n (%)	36 (24'0)	126 (22'1)	49 (30'4)	.094
Colesterol no HDL	130 (108; 162)	148 (125 ; 176)	138 (116 ; 158)	.010
Urea (mg/dl)	30 (24 ; 34)	33 (28 ; 39)	43 (34 ; 53)	< .001
Ácido úrico (mg/dl)	4'1 (3'6 ; 4'9)	4'3 (3'6 ; 5'2)	5'2 (4'5 ; 6'3)	< .001
Proteínas totales (g/L)	7'2 (6'9 , 7'5)	7'1 (6'9 ; 7'5)	7'2 (6'9 ; 7'5)	.662
TSH (mUI/L)	2'00 (1'3 ; 2'3)	1'96(1'28; 2'63)	2'01(1'50;3'03)	.034

Los datos son medianas (IQR), frecuencias (%).

Respecto a los datos bioquímicos de remodelado óseo existe un aumento de los niveles de calcio y de la fosfatasa ácido tartrato resistente en los pacientes estadio 3 respecto a los estadios previos, así como de la osteocalcina en los estadios 2 y 3 respecto al 1 como muestra la tabla 15.

Tabla 15 . Marcadores Bioquímicos de remodelado óseo

	MDRD (ml/min/1'73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
Calcio, mg/dL	9'7(9'3; 10'1)	9'8 (9'5 ; 10'3)	10'0 (9'6 ; 10'5)	< .001
Fósforo sérico (mg/dl)	3'5 (3'0 ; 3'8)	3'5 (3'0 ; 3'8)	3'4 (3'1 ; 3'8)	.770
Fosfatasa alcalina (U/l)	85 (70 ; 109)	82 (63 ; 102)	76 (62 ; 94)	.186
Fosfat. ácida tartrato resistente (U/L)	2'6 (2'2 ; 3'2)	2'5 (2'1 ; 3'0)	2'7 (2'3 ; 3'2)	.025
Osteocalcitona, ng/mL	14'7 (8'1; 23'7)	20'8(14'0; 29'6)	21'4 (14'4;34'6)	< .001
Beta-crosslaps, ng/mL	0'42 (0'25;0'64)	0'40(0'24; 0'61)	0'40(0'24; 0'67)	.806
PINP procolágeno (ng/dl)	49'0 (32'1; 62'1)	42'1(29'8; 58'6)	42'7(26'5; 60'2)	.404

Los datos son medianas (IQR), frecuencias (%).

Por último, las hormonas calciotropas medidas en estos grupos de pacientes demuestran el aumento de los niveles de PTH en los pacientes con peor función renal con una $p < 0'001$. La vitamina D no muestra diferencias significativas (tabla 16).

Tabla 16. Hormonas calciotropas

	MDRD (ml/min/1'73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
25-HCC, (ng/mL)	20'0 (16'0 ; 28'1)	23'0 (16'8 ; 31'0)	21'9 (15'0 ; 31'0)	.182
PTH sérico (pg/dl)	41'5 (31'0 ; 61'2)	45'2 (34'5 ; 66'4)	57'2 (39'5 ; 89'6)	< .001

Los datos son medianas (IQR), frecuencias (%).

Los resultados de DXA en L2-L4, total de cadera y trocánter, muestran de manera paradójica un aumento de sus valores en los pacientes con ERC estadio 3 respecto a los pacientes con FG mayor de 90 ml/min. En cuello femoral e intertrocánter también hay un aumento de la DMO en este grupo de pacientes pero con diferencias no significativas como muestra la tabla 17.

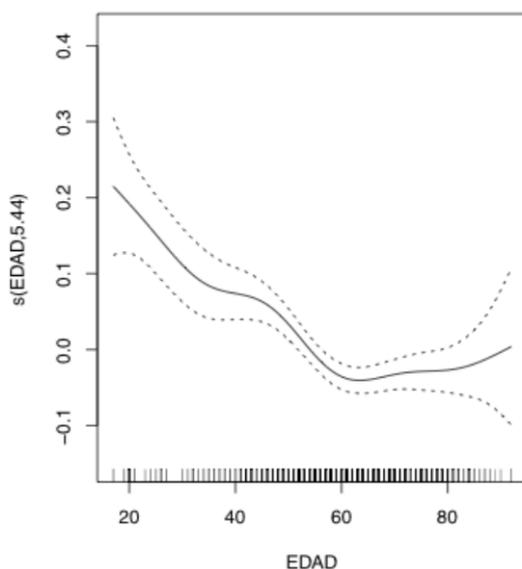
Respecto a los Ultrasonidos, y también de forma paradójica existe un aumento de los parámetros de BUA y SOS en los pacientes con estadio 3A respecto al estadio 1, no demostrándose dicha diferencia en el QUI Stiffness (tabla 17).

Tabla 17. Valores DXA y ultrasonidos ajustados por edad y sexo

	MDRD (ml/min/1.73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
L2-L4, g/cm²	0'826 (0'798 ; 0'855)	0'871 (0'857 ; 0'885)	0'909 (0'882 ; 0'936)	< .001
Cuello femoral, g/cm²	0'678 (0'655 ; 0'701)	0'699 (0'688 ; 0'710)	0'708 (0'686 ; 0'730)	.178
Total de cadera, g/cm²	0'789 (0'763 ; 0'816)	0'827 (0'814 ; 0'840)	0'835 (0'810 ; 0'860)	.027
Trocánter, g/cm²	0'586 (0'563 ; 0'609)	0'620 (0'609 ; 0'631)	0'624 (0'603 ; 0'646)	.026
Intertrocánter, g/cm²	0'930 (0'899 ; 0'962)	0'969 (0'954 ; 0'984)	0'981 (0'951 ; 1'010)	.057
BUA, dB/MHz	58'8 (54'9 ; 62'8)	65'1 (63'4 ; 66'8)	65'2 (61'9 ; 68'5)	.017
SOS, m/s	1520 (1513 ; 1527)	1529 (1527 ; 1532)	1526 (1521 ; 1532)	.030
Qui-Stiffness	76'6 (72'1 ; 81'0)	82'5 (80'6 ; 84'3)	81'3 (77'6 ; 84'9)	.057

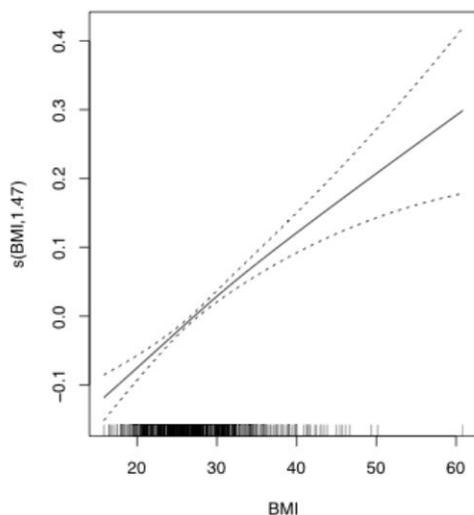
Si valoramos los factores asociados con **DXA en L2-L4** observamos como la edad tiene un efecto no lineal sobre los valores como se muestra en la figura 19.

Figura 19. Efectos no lineales de la edad sobre la DXA en L2-L4



También observamos como el IMC presenta un efecto casi lineal, a mayor IMC mayor valor en la DMO (figura 20).

Figura 20. Efectos no lineales del IMC sobre la DXA en L2-L4



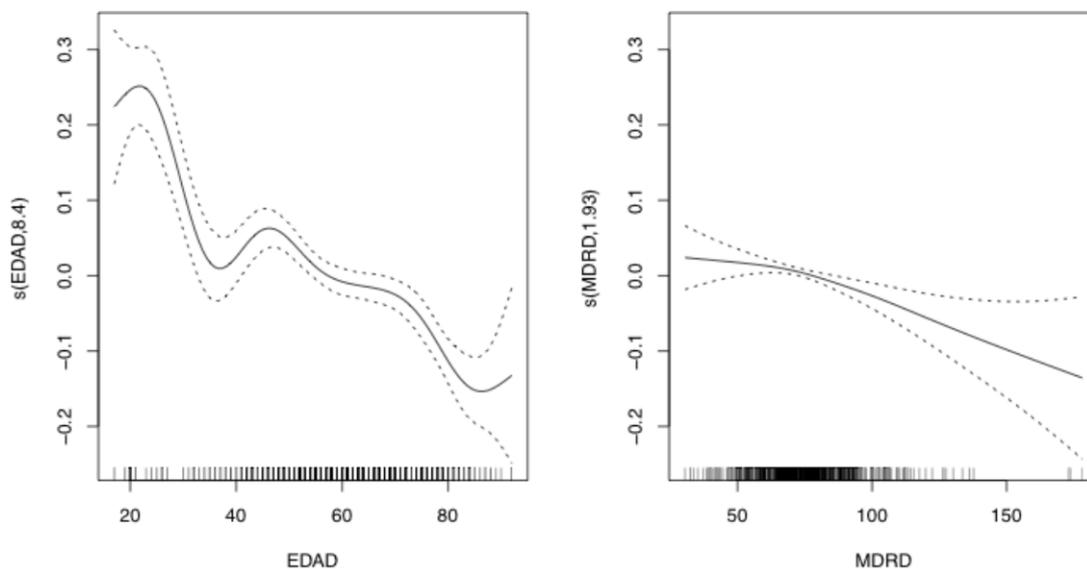
El resto de las variables se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Relación entre distintas variables con la DMO.

Variable	Coeficiente (SE)	P
Edad, años	Efecto no lineal	< .001
Índice de masa corporal, Kg/m ²	Efecto no lineal	< .001
Sexo femenino	-0.091 (0.017)	< .001
MDRD, ml/min/1.73m ²	-0.0016 (0.004)	< .001
25-HCC, ng/mL	0.0013 (0.0005)	0.008

Los factores asociados con la **DXA de cadera** muestran un efecto no lineal de la edad y la vitamina D, así como un efecto no lineal del MDRD como se muestra en la figura 21, con una tendencia a estabilizarse a partir de FG menor de 60.

Figura 21. Efectos no lineales de la edad y MDRD sobre la DXA el total de cadera



Si valoramos los factores asociados con el qui-stiffness observamos que la edad y el sexo femenino influyen de manera negativa y el IMC de forma positiva. De forma paradójica, los pacientes con menor filtrado glomerular presentaban de forma significativa un mayor valor de Qui Stiffness como refleja la tabla 19.

Tabla 19. Factores asociados al qui-stiffness

Variable	Coeficiente (SE)	P
Edad, años	-0'6354 (0'0578)	< .001
Índice de masa corporal, Kg/m ²	0'7235 (0'1469)	< '001
Sexo femenino	-10'3 (2'22)	< .001
MDRD, ml/min/1.73m ²	-0'1241 (0'0497)	0.013

La presencia de fracturas entre los diferentes grupos no presenta diferencias significativas según muestra la tabla 20 aunque existe una mayor prevalencia de fracturas no vertebrales y una menor prevalencia de las vertebrales en el grupo de peor función renal, ambas sin significancia estadística y sin ajuste por edad.

Tabla 20. Prevalencia de fracturas según MDRD

	MDRD (ml/min/1'73m ²)			P
	≥ 90 n = 151	60 – 90 n = 571	30 – 59 n = 165	
Fracturas, n (%)				.144
No fracturas	103 (68'2)	404 (70'8)	106 (64'2)	
Sólo no vertebrales	23 (15'2)	103 (18'0)	39 (23'6)	
Vertebrales	25 (16'6)	64 (11'2)	20 (12'1)	

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR), frecuencias (%).

La descripción de la población según el tipo de fracturas se refleja en la tabla 21.

Tabla 21. Descripción de la población según grupo de fractura

	Fracturas				P
	No fracturas N = 613	Sólo vertebrales N = 134	Sólo vertebrales N = 74	Varias fracturas N = 66	
Edad, años,	56'6± 13'8	62'0 ± 13'2	65'0 ± 13'4	67'2 ± 13'3	< .001
Hombres/Mujeres, %	15'0 / 85'0	10'4 / 89'6	16'2 / 83'8	9'1 / 90'9	.314
IMC, kg/m ²	27'1 ± 5'4	28'1 ± 6'2	26'7 ± 4'0	28'3 ± 5'7	.064
HTA, n (%)	242 (39'5)	68 (50'7)	27 (36'5)	22 (33'3)	.046
DM, n (%)					.014
Tipo I	8 (1'3)	4 (3'0)	4 (5'4)	0	
Tipo II	68 (11'1)	21 (15'7)	5 (6'8)	13 (19'7)	
No DM	537 (87'3)	109 (81'3)	65 (87'8)	53 (80'3)	
Urolitiasis, n (%)	102 (16'6)	28 (20'9)	9 (12'2)	8 (12'1)	.284
Glucemia, mg/dL	95(88; 103)	95 (89; 105)	97 (90 ; 105)	97 (88; 112)	.423
Bajo HDL, n (%)	142 (23'3)	34 (25'4)	24 (33'3)	11 (16'9)	.137
Triglicéridos, mg/dL	102 (77;142)	115(80; 152)	106 (84 ; 138)	122 (92; 142)	.056
MDRD mL/min/1'73m ²	73'7(65'0;84'1)	71'9(60'5;82'7)	73'7(67'2;88'2)	69'9(56'8;86'9)	.192
MDRD , n (%)					.147
≥ 90 (1)	103 (16'8)	20 (14'9)	17 (23'0)	11 (16'7)	
60-90 (2)	404 (65'9)	84 (62'7)	47 (63'5)	36 (54'5)	
30-59 (3)	106 (17'3)	30 (22'4)	10 (13'5)	19 (28'8)	
GFR	76'3(64'8;88'8)	73'4(61'6;85'1)	73'5(66'6; 88'9)	67'8(55'5;85'4)	.040
CCr (ml/mn)	75'2(61'8;16)	71'8(56'5;87'4)	68'4(54'1; 85'8)	67'3(50'2;80'3)	.001
PTH (pg/dl)	45'9(34'2;72'5)	51'4(36'0;74'6)	41'9(31'8; 54'9)	51'0(36'5;63'3)	.123
Urea (mg/dl)	33 (27; 40)	34 (28 ; 41)	35 (27 ; 45)	35 (29 ; 42)	.053
Ácido úrico (mg/dl)	4'4 (3'7; 5'3)	4'7 (4'0; 5'4)	4'1 (3'5 ; 5'2)	4'4(3'6; 5'2)	.169
Calcio, mg/dL	9'9 (9'5; 10'3)	9'9 (9'5; 10'2)	9'8 (9'4 ; 10'3)	9'6 (9'3; 10'1)	.029
Fosfatasa alcalina tartrato resistente (U/L)	2'6 (2'2; 3'0)	2'6 (2'3; 3'0)	2'6 (2'4 ; 3'3)	2'6 (2'1; 3'3)	.222
TSH (mUI/L)	1'97(1'31;2'60)	2'03(1'20;2'94)	1'98(1'27;2'30)	2'10(1'41;3'00)	.394
25-HCC (ng/mL)	23 (16; 31)	18'7(15; 30)	20 (16 ; 26)	23 (16 ; 32)	.022

Los datos son medias ± SD, medianas (IQR), frecuencias (%)

Si realizamos un análisis logístico para fracturas, teniendo al grupo no fractura como el referencial observamos como para todas las fracturas, la edad es un factor de riesgo como era de esperar. Como factores protectores encontramos la 25 HCC, el calcio y la PTH y paradójicamente también se detecta como factor protector el estadio 3 de la ERC como muestra la tabla 22.

Tabla 22. Análisis logísticos para fracturas; en todos los modelos, no fractura es el grupo referencial

Modelo	VARIABLES	P	OR (95% CI)
Fracturas totales	Edad, por año	< .001	1'056 (1'042 ; 1'071)
	Estadio 3 (30 < MDRD < 60)	.036	0'616 (0'392 ; 0'969)
	25-HCC, por ng/mL	.028	0'984 (0'971 ; 0'998)
	Log-PTH, por unidad	< .001	0'523 (0'388 ; 0'704)
Varias fracturas	Edad	< .001	Efecto no lineal
	Diabetes mellitus tipo 2	.049	2'188 (1'004 ; 4'769)
	Hipertensión arterial	.002	0'350 (0'181 ; 0'676)
	Calcio, por unidad	.001	0'459 (0'284 ; 0'741)
Fracturas vertebrales	Edad (por año)	< .001	1'069 (1'049 ; 1'089)
	Hipertensión arterial	.002	0'485 (0'305 ; 0'722)
	MDRD, por unidad	.006	Efecto no lineal (ver fig 22)
	Log-PTH, por unidad	.001	0'531 (0'363 ; 0'788)

El efecto no lineal de la MDRD se refleja en la figura 22.

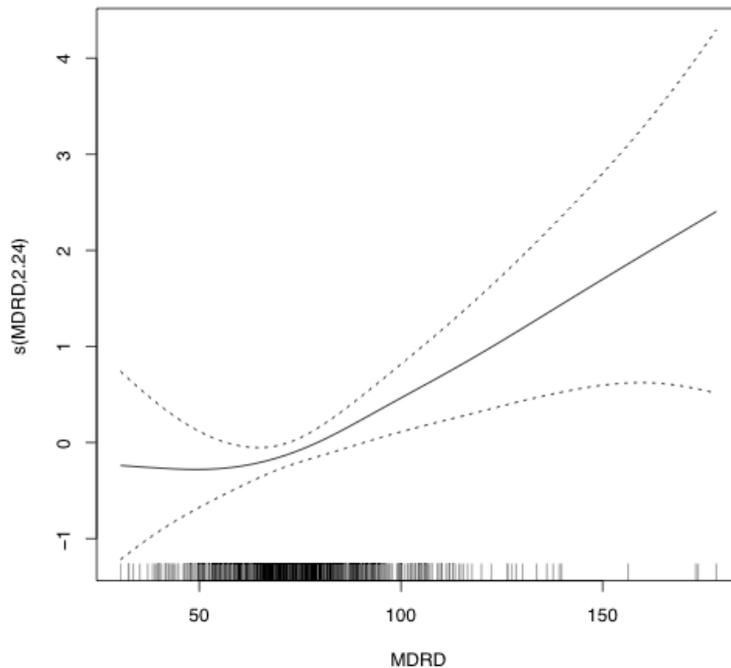


Figura 22. Nótese que a partir del valor de MDRD = 60, se produce un incremento en el riesgo de **fractura vertebral**. El efecto protector hay que analizarlo vía marcadores DXA y QUS

La regresión logística multidimensional para el total de las fracturas, para varias fracturas y para fracturas vertebrales se reflejan en las tablas 23- 28.

a) Total de fracturas

Tabla 23. Regresión logística multidimensional para: *total de fracturas*

	P	OR (95% CI)
Edad	< .001	Efecto no lineal (ver figura)
IMC, Kg/m ²	< .001	1'096 (1'058 ; 1'135)
Log-PTH, por unidad	< .001	0'566 (0'425 ; 0'754)
Total de cadera, por g/cm ²	< .001	0'008 (0'003 ; 0'029)

La selección de variables se llevó a efecto utilizando el procedimiento bestglm y el criterio AIC

Algoritmo bestglm para la selección de variables: incluyendo marcadores DX y QUS

Tabla 24. Total de fracturas

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.622448568	0.1843684048	3.376113	7.711898e-04
EDAD	0.006024768	0.0012922828	4.662113	3.674886e-06
BMI	0.014478117	0.0033196052	4.361397	1.463955e-05
MDRD	0.001329988	0.0009361047	1.420769	1.557795e-01
vitad	-0.001908765	0.0013355523	-1.429195	1.533445e-01
log.pth.	-0.131622663	0.0283887645	-4.636435	4.148190e-06
total	-0.740154429	0.1075781322	-6.880157	1.219159e-11

b) Varias fracturas

Tabla 25. Regresión logística multidimensional para *varias de fracturas*

	P	OR (95% CI)
Edad	< .001	Efecto no lineal (ver figura)
IMC, por kg/m ²	< .001	1.181 (1.104 ; 1.262)
Hipertensión arterial	< .001	0.303 (0.153 ; 0.601)
Log-PTH, por unidad	.014	0.507 (0.294 ; 0.872)
Total de cadera, por g/cm ²	< .001	Efecto no lineal (ver figura)

La selección de variables se llevó a efecto utilizando el procedimiento bestglm y el criterio AIC

BICq equivalent for q in (0.900938679673309, 0.952913753740318) Best Model:

Tabla 26. Varias fracturas.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.437493527	0.1783805344	2.452586	1.446466e-02
EDAD	0.002938329	0.0009295561	3.161002	1.650863e-03
BMI	0.009571634	0.0025114569	3.811188	1.524505e-04
DM	0.063722755	0.0341669839	1.865039	6.265984e-02
HTA_OMS	-0.077181139	0.0253342450	-3.046514	2.415953e-03
calcio	-0.023914176	0.0169947994	-1.407147	1.598974e-01
log.pth.	-0.040345034	0.0231300614	-1.744268	8.162015e-02
total	-0.423383771	0.0772141323	-5.483242	6.140382e-08

c) Fracturas vertebrales

Tabla 27. Regresión logística multidimensional para *fracturas vertebrales*

	P	OR (95% CI)
Edad, por año	< .001	1'048 (1'028 ; 1'070)
IMC, por kg/m ²	< .001	1'097 (1'041 ; 1'155)
Hipertensión arterial	.003	0'467 (0'283 ; 0'769)
MDRD, por unidad considerada	.020	1'014 (1'002 ; 1'025)
Log-PTH, por unidad	< .001	0'459 (0'305 ; 0'692)
Total de cadera, por g/cm ²	< .001	0'003 (0 : 0'019)

La selección de variables se llevó a efecto utilizando el procedimiento bestglm y el criterio AIC

BICq equivalent for q in (0.74393562732856, 0.951803514034058). Best Model:

Tabla 28. Fracturas vertebrales.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.241405208	0.1281137807	1.884303	5.989185e-02
EDAD	0.004750253	0.0009404658	5.050958	5.465896e-07
BMI	0.005204706	0.0023976827	2.170723	3.024998e-02
HTA_OMS	-0.060725715	0.0240326846	-2.526797	1.170546e-02
MDRD	0.001498330	0.0006642475	2.255680	2.436418e-02
log.pth.	-0.077795835	0.0201389338	-3.862957	1.212247e-04
total	-0.400196353	0.0761242532	-5.257147	1.885787e-07

15. DISCUSIÓN

Parece existir una relación clara entre osteoporosis, fracturas y enfermedad renal crónica en pacientes con ERC estadios 4 y 5, pacientes en diálisis y pacientes con trasplante renal. No obstante, existen pocos estudios y además contradictorios sobre la osteoporosis en pacientes con ERC en los estadios iniciales (I-III).

En nuestro estudio, hemos incluido un total de 887 pacientes que fueron atendidos en la UMO del Hospital Universitario Insular como parte de varios estudios epidemiológicos en los que hemos participado (162, 168-172). La edad media estuvo entre los 50,3 años del grupo I y los 66.7 años del grupo III. Es razonable que los pacientes con más edad sean los que tengan un mayor deterioro de la función renal, como se ha descrito desde hace más de 60 años (173).

Además, había un mayor número de mujeres que de varones, concretamente el 86% de las participantes. Esto es debido a que los estudios epidemiológicos a partir de los cuales obtuvimos a los pacientes, estaban dirigidos fundamentalmente hacia las mujeres.

Todos los pacientes tenían una media de sobrepeso, oscilando el IMC entre 26,4 Kg/m² del grupo I y los 28,5 Kg/m² del grupo III. Creemos que estos datos simplemente reflejan la realidad existente en nuestra población, ya que el sobrepeso y la obesidad están ampliamente difundidos en la sociedad occidental, constituyendo un problema de salud pública de primer orden (174-176). Aunque no profundizaremos en ello, por salirse de los objetivos de nuestro estudio, merece la pena destacar que los pacientes con mayor deterioro de la función renal, aquellos incluidos en el grupo III, presentaron un IMC superior al de los otros dos grupos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,001$), lo cual ya ha sido previamente descrito por otros autores (177).

Los pacientes con peor función renal, eran asimismo más pobres que los pacientes de los otros dos grupos, como se observa en la tabla 12. La asociación entre pobreza y distintas enfermedades ha sido ampliamente descrita. Así, nuestro grupo de trabajo, ha encontrado asociación entre pobreza y osteoporosis (178) y con otras patologías (179, 180). Centrándonos en la insuficiencia renal, algunos autores han descrito la asociación entre pobreza y enfermedad renal crónica, coincidiendo con nuestros resultados. Así, Crews y col (181) en un estudio realizado en más de 23.000 pacientes norteamericanos, encontró una prevalencia de pobreza de más del doble entre los pacientes que tenían una IRC terminal. Otros autores, han publicado resultados en la misma línea (182-185), aunque en algunas de estas series, el factor racial puede jugar un papel importante, como ocurre con los afroamericanos de Estados Unidos.

Un hallazgo que no nos sorprendió fue el encontrar que los pacientes más enfermos, con peor función renal, fueran más sedentarios, ya que pensamos que la propia enfermedad, con la uremia que produce cierto grado de debilidad, astenia, etc. , contribuye a que estos pacientes deambulen menos (186), habiéndose incluso publicado una escala diseñada para valorar la actividad física de estos pacientes con función renal deteriorada (187).

Otro aspecto interesante fue el área en la que vivían los pacientes de nuestro estudio. La población que habita en las Islas Canarias lo hace sobre todo en ciudades, en áreas urbanas (188). Se ha descrito la asociación entre diversas patologías y el área urbana (189-195) y también en el área rural (196-200). Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambas áreas.

Respecto a los antecedentes personales, la HTA y la DM eran más prevalentes en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3. Este resultado es lógico ya que como sabemos, la DM es una de las principales causas de enfermedad renal crónica. De hecho, se ha estimado que en nuestro país existe más de un 35% de pacientes con DM tipo 2 que presentan microalbuminuria, proteinuria o ERC. Si extrapolamos estos datos a las últimas

cifras de población (46,5 millones de habitantes), podríamos estar hablando de más de un millón de diabéticos con afectación renal de diverso grado. El riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el diabético con respecto a la población no diabética (201). También, los datos del registro SEN-Organización Nacional de Trasplantes (ONT) correspondiente a 2010 (XL Congreso de la SEN, Sevilla, octubre de 2011) han puesto en evidencia que la DM continua siendo la primera etiología “indiscutible” de ERC estadio 5. En dicho año, la DM fue la causa de que el 24,7% de los pacientes iniciaran Terapia renal sustitutiva (202).

Entre los antecedentes personales, en nuestra investigación también pudimos observar que los pacientes con ERC estadio 3 también tenían de forma más significativa más prevalencia de urolitiasis, asociación descrita ya desde hace ya muchos años (203).

A los pacientes de nuestro estudio se les efectuó estudio de perfil lipídico. La enfermedad renal crónica como es bien sabido, produce alteración del metabolismo lipídico, y de forma inversa, la dislipemia acelera a su vez la progresión de la enfermedad renal crónica (204,205). En nuestros pacientes se objetivaron cifras de colesterol total menores en los pacientes con ERC grado III respecto a los estadios I y II, pero no así con las cifras de triglicéridos. Cabría pensar que en nuestro estudio, los pacientes con peor función renal probablemente tuvieran como tratamiento hipolipemiantes, motivo que justificaría cifras de colesterol más bajo; no obstante este dato no está recogido en el actual estudio. Sin embargo hubiera sido interesante ya que existen diversos estudios que demuestran el efecto protector de la atorvastatina sobre el hueso (206-208).

Respecto a los niveles de ácido úrico, se objetivó que los niveles son significativamente más elevados en los pacientes con ERC estadio III respecto a los estadios I y II. Este dato también es interesante ya que existen muchos estudios que demuestran un efecto protector de la hiperuricemia sobre el hueso (209, 210). Así, Li y colaboradores, en un estudio reciente a 365 mujeres peri y

postmenopáusicas se les realizó estudio DXA basal y 9 años más tarde. Se tomaron otras medidas como marcadores de remodelado óseo y peso corporal. Tras estudio de regresión multivariante concluyeron que la elevación del ácido úrico era un factor protector óseo independiente del peso e IMC (211). Existe otro estudio similar realizado con 17735 pacientes en China con resultados similares al previo, demostrando un efecto protector de cifras de ácido úrico sobre el hueso (212).

En nuestro estudio también se llevaron a cabo estudios de parámetros bioquímicos de remodelado óseo. Los niveles de PTH fueron superiores en el grupo de peor función renal de forma significativa al igual que se ha demostrado en otros estudios. También en este grupo se objetivó un aumento de los niveles de calcio (pero dentro de límites normales) probablemente secundario a la elevación de la PTH, sin embargo los niveles de fósforo y la vitamina D no mostraron diferencias en los distintos grupos.

Como sabemos, en individuos sanos, los riñones regulan la homeostasis del calcio y del fósforo a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En los pacientes con enfermedad renal crónica se producen cambios adaptativos en los niveles de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico.

El descenso de calcitriol afecta significativamente a la absorción intestinal de Ca, favorece el descenso de éste y estimula la PTH. La PTH comienza a elevarse desde los estadios iniciales. En el hueso, la PTH estimula la liberación de Ca y P, mientras que en el riñón estimula la reabsorción de Ca e inhibe la reabsorción de fosfato. Como resultado de estos cambios, aumenta el Ca y disminuye el P séricos (213, 214). Pero estos niveles de Ca y P séricos suelen mantenerse normales hasta valores de FG por debajo de 40, lo que concuerda con nuestros resultados. Estudios en animales urémicos han demostrado que no se necesita un descenso de la calcemia para que se desarrolle hiperparatiroidismo secundario. Esto quiere decir que en estadios iniciales de la

insuficiencia renal hay otros factores, además de la hipocalcemia, que son responsables del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario (215).

Este dato también se demuestra en un estudio realizado por Levin y colaboradores de 1814 pacientes (48% diabéticos) donde objetivó una disminución de $1,25 \text{ OH}_2 \text{ D}_3$ en el 13% de los pacientes con FG de $>80 \text{ ml/min}$, $>60\%$ en aquellos con $\text{GFR} <30 \text{ ml/min}$ (216). La elevación de la PTH ($>65 \text{ pm/dl}$) ya estaba presente en el 12% de pacientes con $\text{eGFR} >80 \text{ ml/min}$. Los niveles de Ca y fósforo estaban normales en los pacientes con filtrado $> 40 \text{ ml/min}$ como también se refleja en nuestra investigación.

Los marcadores óseos como la osteocalcina y la fosfatasa ácido-tartrato resistente mostraron cifras superiores en estadio III de la enfermedad, no obstante hay que tener en cuenta que los biomarcadores séricos de remodelado óseo, por su bajo peso molecular, se eliminan por orina, por lo que su uso en ERC está limitado debido a que se acumulan en suero (217, 218). Sin embargo, hay estudios que demuestran su utilidad y relación con la densidad mineral ósea en paciente con ERC, especialmente osteocalcina y PINP (219). Otro estudio liderado por Liu H et al recientemente demuestra un aumento de los niveles de osteocalcina, PINP y telepéptico C terminal en los pacientes en diálisis respecto a los que presentaban estadios menores de ERC (220). No obstante, éste y el resto de los estudios están realizados en la mayoría de los casos en pacientes con estadios avanzados de ERC (221, 222). Respecto a las pruebas diagnósticas de la osteoporosis en pacientes con ERC en estadios tempranos (I-III) se recomienda que se lleve a cabo de la misma manera que los pacientes con función renal normal (223) aunque nosotros no hemos encontrado suficientes estudios realizados sobre marcadores de remodelado óseo en los estadios iniciales de enfermedad renal que avalen dicha recomendación.

Los hallazgos de la densitometría y los ultrasonidos en los distintos grupos según la función renal fueron sorprendentes.

Los resultados de DXA en L2-L4, total de cadera y trocánter mostraron un aumento de sus valores en los pacientes con ERC estadio III, respecto al estadio I. También se objetivó un aumento de la DMO en cuello femoral e intertrocánter como muestra la tabla 17, pero con diferencia no significativa. Nuestro estudio, como otros, pondría en entredicho la utilidad de dicha prueba en los pacientes con Enfermedad Crónica.

La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC es inconsistente y contradictoria. Hay que tener presente que las diferentes formas de afectación ósea asociadas a la ERC pueden cursar con valores de volumen óseo normal, alto o bajo (además de la posibilidad de estar afectada o no la mineralización), y que, por lo tanto, la cuantificación de la masa ósea desempeña un papel sólo complementario en la valoración del riesgo de fractura y en la capacidad de evaluar, de forma precisa y no invasiva, la evolución de la misma.

Por tanto, existe la preocupación de que los resultados de la DMO de cadera o lumbar pudieran ser malinterpretados. Sin embargo, varios estudios han mostrado que su medición en el radio distal es predictiva del riesgo de fractura y se correlaciona (negativamente) con la PTH en pacientes en hemodiálisis (224, 225); por lo tanto, el radio distal sería el lugar preferido de medida en los pacientes con ERC, evitando brazo de fístula A-V funcional.

Así mismo, algunos autores o sociedades como la SEN y KDIGO no recomienda realizar la medición de la DMO de modo sistemático en pacientes con ERC en estadio 3-5D (118); en cambio, si ha demostrado ser de gran utilidad para el seguimiento de la masa ósea postransplante o para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo enfermo .

Por otro lado, y en contra de lo comentado previamente, recientemente Bucur et al realizaron un metaanálisis escogiendo 13 publicaciones acerca de la utilidad de la DXA para estimar el riesgo de fractura en pacientes con ERC en

prediálisis, estableciendo que dicha técnica era útil en los enfermos renales (226).

Nickolas y colaboradores en un estudio realizado en el año 2008 demostraron que pacientes con afectación ósea y enfermedad renal presentaban alto riesgo de fracturas a pesar de presentar DXA normal o elevada (227) . En la misma línea, Lima et al recientemente, en un grupo de pacientes con enfermedad renal grado 3-4 presentaban osteoporosis por DXA en 3'9% y sin embargo la prevalencia de fracturas por osteoporosis fue del 31'4% (228). Por esta misma razón, se estudian otros métodos diagnósticos que sean más precisos en los pacientes con enfermedad renal crónica como HR-pQCT (229, 159).

Respecto a los pacientes con ERC estadio I-III, se acepta que la DXA tiene una utilidad similar a la de la población general (223). Pero al igual que en el caso de los biomarcadores óseos, nosotros, sin poner en duda la validez de dicha recomendación, no encontramos muchos estudios al respecto.

Los resultados de los Ultrasonidos cuantitativos demostraron de forma paradójica, al igual que la DXA, un aumento de los parámetros de BUA y SOS en los pacientes con ERC estadio 3A como se observa en la tabla 17. La utilidad de dicha técnica en la ERC no está bien estudiada. Un estudio realizado en 2012 por Aucella y colaboradores (230) concluye en los pacientes con ERC la combinación de la realización de QUS falángica con biomarcadores óseos en los pacientes en diálisis y transplantados renales es útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea. En otro estudio, Kuo y colaboradores objetivaron una disminución de los valores de QUS en pacientes en hemodiálisis (231). Otro estudio realizado con 15 pacientes (7 con enfermedad renal crónica moderada-grave y 8 en hemodiálisis) concluyen que los Ultrasonidos cuantitativos son especialmente útiles en pacientes en hemodiálisis (232).

Hay pocos estudios y éstos además, se han llevado a cabo principalmente en pacientes en programa de hemodiálisis y en pacientes con trasplante renal.

No hemos encontrado en la literatura muchos estudios de los ultrasonidos cuantitativos en ERC estadios iniciales o ERC moderada para poderlo comparar con el nuestro.

En nuestro estudio, si parece que exista correlación de la DXA y los ultrasonidos en los pacientes con estadio III A.

Con respecto a los factores asociados con DXA, como es lógico, observamos una relación con la edad con un efecto no lineal y un efecto casi lineal con el IMC, a mayor IMC mayor valor de DMO como se puede observar en las figuras 19 y 20.

Se ha demostrado desde hace ya muchos años que la edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar una OP, pero está intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico y de hecho, en edades por encima de los 75 años tiende a igualarse la proporción mujer/hombre con OP que pasa a ser de 2:1 cuando, en edades más jóvenes esta proporción es de 8/1.

Así también está más que demostrado la influencia del IMC en la osteoporosis, las pacientes con un IMC bajo ($<19 \text{ Kg/m}^2$) tienen menor DMO lo cual, parece estar en relación, por una parte, con un menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y por otra, con un menor freno de la actividad osteoclástica derivado de la menor producción de estrona por falta de panículo adiposo (9, 21, 29, 233).

A pesar de las diferencias significativas mencionadas previamente de DXA y QUS en los pacientes con ERC, en el estudio descriptivo sobre fracturas no se objetivó diferencia significativa entre los diferentes grupos como se puede objetivar en la tabla 20.

En la descripción de la población según el grupo de fractura observamos acorde a lo publicado en la literatura y como ya se ha explicado previamente, un aumento de fracturas en pacientes de mayor edad. Este dato se confirma

además cuando hacemos un análisis logístico para fracturas teniendo al grupo de no fractura como referencia.

De los pacientes estudiados, 359 presentaban HTA, lo que constituye un 40% del total. Dentro de este grupo, 22 presentaron varias fracturas, 27 fracturas vertebrales y 68 fracturas no vertebrales lo que supone un 33'3, 36'5 y 50'7% respectivamente de los pacientes que presentaban dichas fracturas. 242 pacientes con HTA no presentaban ninguna fractura, lo que significa que del grupo de los no fracturados el 40% eran hipertensos. Cuando se realiza el análisis logístico como se objetiva en la tabla 22 y la regresión logística multidimensional nos sorprendemos al detectar que la HTA aparece como factor protector de fracturas cuando se estudian varias fracturas o las fracturas vertebrales.

Los estudios realizados con el objetivo de valorar las relaciones entre masa ósea u osteoporosis e HTA son escasos; además utilizan distintas metodologías y presentan resultados contradictorios.

Han sido publicados importantes estudios sobre factores de riesgo para fracturas osteoporóticas en los que la HTA no se revelaba como tal (234-236).

Un estudio reciente liderado por Caglayan en 2015 compararon la densidad mineral ósea medida por DXA a 50 pacientes con DM e HTA y 51 pacientes sanas y concluyen que no existe diferencia significativa entre ambos grupos (237). Otro estudio con similares resultados fue el realizado por con 113 mujeres afroamericanas por Javed en 2012 donde no objetivan correlación entre HTA tras realizar estudio multivariante con la DMO en columna lumbar y cuello femoral (238).

Existen otros estudios que apoyan la existencia de una asociación positiva entre masa ósea y cifras de presión arterial (239). Con un diseño de estudio de cohortes fueron estudiadas 1.222 mujeres de 70 a 73 años de edad. La masa ósea fue analizada mediante densitometría a nivel del radio y mediante

de ultrasonidos de banda ancha (BUA) a nivel del calcáneo; antecedentes y estilo de vida fueron recogidos mediante un cuestionario. Entre los resultados obtenidos se evidenció una asociación entre HTA y mayor densidad ósea a nivel del calcáneo (RR: 0,5; 0,3 a 0,8).

Otro estudio en el que se investigó la relación entre osteoporosis e HTA fue publicado por Hanley et al en el año 2003 (240) como resultado del *Canadian Multicentre Osteoporosis Study*. Con un diseño de estudio de cohorte estos autores incluyeron una muestra de 5.566 mujeres de 50 a 103 años (media: 67) y 2.187 hombres de 50 a 97 años de edad (media: 66). En este estudio la prevalencia de HTA (el 29,9 % en hombres y el 33,8 % en mujeres) se asoció a mayores medidas de masa ósea medida mediante DEXA. Este estudio apoya la asociación de HTA con un incremento de la masa ósea y la disminución del riesgo de fractura lo corrobora.

En contra de estos resultados también existen muchos estudios (241-244). Así por ejemplo, en un trabajo realizado en año 2006 por García Testal y colaboradores se estudiaron mujeres de entre 40 y 70 años, con menopausia documentada, normotensas (n = 53) y con HTA de diagnóstico reciente (n = 51); se descartaron factores de riesgo para osteoporosis segunda o uso de fármacos que afectaran a masa ósea. Se realizó densitometría ósea y clasificación según parámetros de la Organización Mundial de la Salud. Entre el grupo de mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas no había diferencias en la masa ósea determinada. Pero tras comparar la masa ósea de las pacientes con el valor del pico de masa ósea esperado en la población joven (de 20 a 30 años) de su mismo sexo y raza, siguiendo parámetros diagnósticos de osteoporosis de la OMS, el grupo de mujeres menopáusicas hipertensas presentaba mayor prevalencia de osteoporosis (245).

En un trabajo más reciente Lee y colaboradores estudian 8439 pacientes coreanos y concluyen que la HTA está relacionada directamente con osteoporosis en cuello femoral (246).

Lo que parece claro con los resultados contradictorios es que hacen falta más estudios que clarifiquen dicha asociación. Además en nuestro trabajo no está recogido el dato del tratamiento utilizado para la hipertensión, dato de importancia dado el efecto protector de determinados antihipertensivos sobre el hueso, como es el caso de las tiazidas (247-249).

En el estudio descriptivo, en el grupo de pacientes diagnosticados de DM tipo 2, un 37% presentaban algún tipo de fractura frente a un 30% de los pacientes no diabéticos. En el análisis logístico para fractura, la DM tipo 2 tiene un efecto negativo para el grupo de varias fracturas teniendo como referencia al de no fracturas; sin embargo, al realizar regresión logística multidimensional no parece tener influencia.

Es bien conocida la asociación entre la Diabetes Mellitus, la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas. En la DM tipo 1, la osteopenia es un hallazgo muy frecuente. Además, numerosos estudios casos-control llevados a cabo en estos pacientes han demostrado un riesgo de fracturas óseas, sobre todo de cadera, significativamente mayor en individuos diabéticos que en no diabéticos (250). No obstante, la relación de la osteoporosis con la DM tipo 2 no está tan clara.

Diferentes estudios han encontrado tanto DMO por debajo como por encima de la media respecto a sujetos sin DM. Un metanálisis realizado por Vestergaard en 2007 concluye que existe un aumento de la DMO en pacientes con DM tipo 2 y que el aumento de la prevalencia de fracturas y disminución de DMO en aquellos que presentaban además complicaciones metadiabéticas (251).

En un estudio realizado en sujetos con edad avanzada y con diabetes tipo 2, se encontró una correlación entre concentraciones elevadas de glucosa y de insulina en el plasma con una elevada DMO, asociada a una disminución en el porcentaje de fracturas (252). Recientemente, en la tercera fase de un estudio multicéntrico de osteoporosis en la población iraní, se dividió 110 mujeres postmenopáusicas en 2 grupos según padecieran o no Diabetes Mellitus. Los valores de DMO fueron más elevados en el grupo de DM pero no de forma

significativa y no hubo diferencias en los marcadores de remodelado óseo ni en la prevalencia de osteoporosis (253).

En otros muchos estudios, sin embargo, se demuestra un aumento de fracturas en pacientes con DM tipo 2 en comparación con pacientes sin DM independientemente de la DMO, tanto de fracturas de cadera como fracturas vertebrales (254, 255). En un estudio reciente se concluye que existe alteración de la microarquitectura ósea en pacientes con DM independientemente del aumento de la DMO, demostrado en técnicas como TC de alta resolución tridimensional y RM (256).

Esta discrepancia entre resultados puede ser debido a múltiples factores asociados y a las diferentes metodologías utilizadas. No hay que olvidar que la DM presenta otras complicaciones como la retinopatía, neuropatía, episodios de hipoglucemias, etc. que pueden favorecer un mayor riesgo de fracturas. También hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones la DM tipo 2 se asocia a obesidad, factor protector de la osteoporosis. También los niveles de insulinemia son diferentes en los pacientes con DM, siendo la insulina una hormona anabólica del hueso.

En la tabla 21, en la descripción de la población según el grupo de fracturas también se detecta diferencias significativas con los niveles de calcio y la vitamina D, siendo menores las cifras en los pacientes que presentaban fracturas. Ambos factores influyen positivamente y de forma protectora al realizar el análisis logístico pero desaparece cuando se lleva a cabo la regresión logística multidimensional. El efecto de la vitamina D y el calcio en el metabolismo óseo está ampliamente estudiada y no parece existir dudas sobre el efecto deletéreo sobre el hueso en caso de déficit (30, 257-259).

En nuestro trabajo tras realizar el estudio descriptivo de la población en relación con las fracturas, realizamos los análisis logísticos y multidimensional.

Alteración del Metabolismo Mineral Óseo en ERC 1-3

En este análisis nos encontramos los niveles de PTH como factor protector de las fracturas. La PTH como explicamos en el apartado de la fisiopatología, juega un papel importante en la homeostasis del calcio, aumentando la absorción renal e intestinal del mismo. Además se ha demostrado que cuando la PTH se administra de forma intermitente vía subcutánea tiene un efecto anabólico, actuando directamente sobre el osteoblasto e indirectamente por factores de crecimiento (260, 261), por tanto parece lógico y coherente que en nuestro estudio aparezca como efecto protector para las fracturas.

Por último, de forma muy sorprendente, en las tablas 22 y 27 se refleja como en la regresión multidimensional para las fracturas vertebrales el estadio III de la ERC aparece como factor protector para las fracturas, quedando muy bien reflejado en la figura 22. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes estudiados en ERC estadio III pertenecen al estadio III A. Ya hemos explicado en el apartado de Osteoporosis y Enfermedad Renal Crónica numerosos estudios describiendo la asociación entre ambas enfermedades concluyendo que los efectos de la ERC leve-moderada sobre la DMO y el riesgo de fracturas son confusos y que la inmensa mayoría están realizados en pacientes con ERC con MDRD menor de 45. Lo que es novedoso ya que no lo que no hemos encontrado en la literatura descrito previamente, es el hallazgo del efecto protector sobre el hueso de la ERC en estadio IIIA.

Si observamos la figura 22 observamos una disminución de la fractura vertebral en pacientes con peor MDRD representada por una curva pero que a partir del MDRD < 50 la curva tiende a estabilizarse pero que dado que no se estudiaron pacientes en estadios IV no sabemos si a partir de dicho estadio los valores cambian.

Concluyendo con los resultados finales, los factores protectores para fracturas realizados en el estudio multidimensional fueron la PTH, el estadio III de la ERC, el aumento de la DMO en cadera y la HTA, y como factor negativo, la edad. Además, en nuestro estudio, como se ha expuesto previamente, en este estadio de la enfermedad renal nos encontramos una mayor proporción de pacientes con DM e HTA, un aumento del ácido úrico, de la PTH,

Alteración del Metabolismo Mineral Óseo en ERC 1-3

(estos últimos factores como hemos visto, son protectores). También presentaban de forma significativa un aumento de la DMO medida por DXA y por Ultrasonidos. Por tanto, estos resultados son congruentes entre sí.

Los factores asociados a la ERC estadio III podrían influir en el resultado como el IMC, la HTA o la DM. Otro factor a tener en cuenta son los efectos que sobre el hueso producen los distintos Antidiabéticos orales. Así parece que las tiazolidenionas producen un efecto negativo (262) mientras que el uso de sulfonilureas y la metformina está asociado a un menor riesgo de fractura (263, 264). Este dato hay que tenerlo en cuenta en nuestro trabajo, ya que quizás gran parte de nuestros pacientes estaban tratados con dicho medicamento (por ser el fármaco de primera elección en la DM tipo 2 y que nuestros pacientes tenían FG mayor de 30), dato no recogido en el estudio.

Como hemos visto, en la ERC desde estadios tempranos comienzan a existir una serie de cambios en el metabolismo óseo poniéndose en marcha mecanismos compensatorios para intentar evitar los efectos deletéreos que se puedan producir. En los pacientes con ERC grave existen alteraciones del metabolismo óseo (CKD- MBD) que además ya son evidentes clínicamente con un aumento de las fracturas en estos pacientes, probablemente secundario a una alteración tanto de la calidad como de la cantidad ósea.

Según el resultado de nuestro estudio en los estadios iniciales existe un aumento de la DMO con una disminución de las fracturas. Esto se podría explicar por la puesta en marcha antes mencionada de los mecanismos de compensación como el aumento de la PTH y vitamina D, hormonas anabólicas para el hueso, como se observó en nuestro estudio y reflejado también con el aumento de DMO medido por DXA y ultrasonidos. También se detectó un aumento de la osteocalcina como marcador de formación ósea. Quizás, en la ERC en estadios más avanzados, los mecanismos terminan fracasando inclinándose la balanza hacia el deterioro del metabolismo óseo y su temida consecuencia, las fracturas, como se intuye en la figura 22.

Por tanto, en parte, justificamos los hallazgos como el resultado de la puesta en marcha de un sistema de protección del hueso cuando comienza a disminuir el filtrado glomerular, llegando probablemente a un punto de inflexión donde comenzaría el deterioro.

Por lo tanto, en nuestro estudio hubiera sido interesante continuar este trabajo de manera prospectiva para ver la evolución de los pacientes a medida que empeoraba su función renal o en su defecto, haber ampliado el estudio con más pacientes con ERC en estadio IIIB o IV y de esta manera comprobar los mismos valores en una situación de mayor deterioro renal.

Así también, como hemos reflejado a lo largo de la discusión, entre los factores analizados no está recogido el tratamiento, dato interesante ya que al realizar el estudio logístico multidimensional hubiéramos comprobado su influencia real en los resultados.

No obstante, consideramos que en el trabajo se recogieron múltiples variables, lo que le da solidez a la investigación, ya que se analizaron posibles factores de confusión que pudieran poner en entredicho los resultados. A este dato debemos añadir que el estudio estadístico está realizado de forma concienzuda y utilizando máximo rigor científico, y dado los resultados sorprendentes obtenidos fueron comprobados por varias fórmulas estadísticas que confirmaron sin lugar a dudas los resultados expuestos. Además, el tamaño muestral también fue lo suficientemente grande como para brindarnos precisión en las estimaciones estudiadas.

El trabajo realizado es novedoso ya que en los estadios tempranos de la ERC, la alteración del metabolismo óseo está poco estudiada y los pocos estudios son confusos y contradictorios. Se asume que en los estadios I-III de la ERC sirven los mismos métodos diagnósticos y terapéuticos que en los enfermos sin enfermedad renal pero nosotros consideramos que este tema debe ser estudiado con más profundidad.

El objetivo de nuestro estudio, relación entre metabolismo óseo y ERC en estadios iniciales, nos deja como fruto un resultado diferente al sospechado, que no pretende ser dogmático y que debe ser contrastado con más estudios. No obstante, no deja de ser un resultado que por sí mismo rompe una lanza a favor del debate y de la investigación, un resultado, que como todos los descubrimientos, agranda la fronteras de nuestra ignorancia.

16. CONCLUSIONES

1. Respecto al estudio realizado con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo observamos como los niveles de calcio eran mayores en el grupo que presentaban un filtrado glomerular entre 30 y 59 respecto al del FG mayor de 90 ml/min así como los valores de osteocalcina, como marcador de formación presentado diferencia significativa si lo comparamos con el grupo perteneciente al estadio 1. También existe un discreto aumento de la fosfatasa ácido tartrato-resistente en este grupo. El resto de los parámetros bioquímicos no mostraron diferencias en los distintos estadios de Enfermedad Renal Crónica. Según estos datos no podemos concluir que exista claras diferencias en los parámetros de remodelado óseo entre los grupos, observando solamente el aumento de uno de los parámetros de formación ósea en el grupo con peor función renal estudiado.
2. Al estudiar las hormonas calciotropas 25 HCC y la PTH observamos un claro efecto protector para las fracturas en los pacientes con niveles más altos de ambas hormonas. Además, estas hormonas están más elevadas cuanto peor función renal presente el paciente, probablemente debido al hiperparatiroidismo secundario propio de la Enfermedad Renal Crónica.
3. Los valores de la Densidad Mineral Ósea medidos por DXA en los pacientes con ERC estadio 3 eran significativamente mayores que los pacientes con estadio 1 ó 2. Esta diferencia, aunque menos marcada, también se pudo observar en las mediciones realizadas con QUS.
4. Por último, respecto a las fracturas también se observó que no existía un aumento en la prevalencia de fracturas en aquellos pacientes con peor función renal. Además, al realizar el análisis logístico, de forma paradójica el estadio 3 de la ERC constituye un factor protector para las fracturas totales y las vertebrales.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Baltimore, Williams & Wilkins 1948.
2. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement 1984;5:p6.
3. World Health Organization. Assessment of fractures risk in screening osteoporosis. Who technical report series 843. Geneva:WHO, 1994.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
5. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. Rheumatology (Oxford) 2008;47(Suppl 4):iv9-16.
6. Sosa Hernández M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término de osteopenia y el riesgo de fractura. Ann Med Innt , 2006; 23: 151-2.
7. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 2003;18:1947-54.
8. Rodríguez García I, Rodríguez Pérez M. Epidemiología de la osteoporosis. Ann Med Inter. 2007; 24: 2-6.
9. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001; 116: 86-8.
10. Looker AC, Johnston C, Wahner HW, Dunn W, M, Harris TB, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. J Bone Miner Res 1995; 10: 796-802.

11. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone* 1993;14(Suppl 1):89-97.
12. 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.
13. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992; 13: S1-S10
14. Cabasés JM, Carmona G. Impacto económico de la fractura osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria*. 1998; 7:5-8.
15. O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Int J Epidemiol* 1994;23:559-65.
16. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291-7.
17. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
18. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andia JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 5: 650-3.

19. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 4: 82-8
20. Knobel H, Díez A, Arnau D, Alier A, Ibáñez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 441-4.
21. Sosa M. Fractura de cadera: la realidad española en: Díaz Curiel M, editos. Actualización de osteoporosis. Madrid: fondo editorial de FHOE-MO; 2001. p. 13-23.
22. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ (eds.) *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press, New York, NY, USA, 1988;133-54.
23. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: A study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int* 1992;2:298-302.
24. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby P, et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-42.
25. Serra JA, Garrida G, Vidan M, Maramon E, Branas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en la ancianidad en España. *An Med Interna* 2002; 9: 389-95.
26. Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.

27. Melton LJ, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.) Osteoporosis, 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, USA, 2001;pp.557-67.
28. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-22.
29. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al; investigadores del Proyecto ECPSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: 85-9..
30. Rapado A, Díaz M. Manual práctico de osteoporosis en Atención Primaria de Salud. Madrid: FHOEMO (Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas), 1996.
31. Melton LJ III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspective. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 2309-15.
32. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int* 2001;12:559-64.
33. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of Prevalent Fractures on Quality of Life: Baseline Results From the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Mayo Clin Proc* 2010;85:806-13.
34. Hallberg I, Ek AC, Toss G, Bachrach-Lindstrom M. A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. *BMC Nurs* 2010;9:7.

35. Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int* 2002;13:768-76.
36. Lydick E, Martin A, Yawn B. Impact of fears on quality of life in patients with a silent disease: osteoporosis. *Clin Ther* 1996;1:1307-15.
37. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:367-73.
38. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
39. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375-82.
40. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
41. 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.
42. 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.
43. Sosa M, Saavedra P, en nombre del grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con fractura de cadera. *Rev Clin Esp* 2007;207:464-8.

44. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
45. Melton LJ, 3rd. Excess mortality following vertebral fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:338-9. 152:380-90.
46. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:111-7.
47. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez M, Liminana Canal J, Hernández Hernández D, González Pacheco A, Betancor León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993;101:481-3.
48. Brossa Torruella A, Tobías Ferrer J, Zorrilla Ribeiro J, López Borrás E, Alabart Teixido A, Belmonte Garrido M. [Mortality after hip fracture: a three year follow-up study]. *Med Clin* 2005;124:53-4.
49. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;35:878-82.
50. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 152:380-90.
51. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1092:385-96.
52. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect* 1996;45:387-99.

53. Heino TJ, Kurata K, Higaki H, Väänänen HK. Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. *Technol Health Care* 2009;17:49-56.
54. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.
55. Kobayashi Y, Udagawa N, Takahashi N. Action of RANKL and OPG for osteoclastogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:61-72.
56. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
57. Humphrey MB, Lanier LL, Nakamura MC. Role of ITAM-containing adapter proteins and their receptors in the immune system and bone. *Immunol Rev* 2005;208:50-65.
58. Baron R, Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signaling: a key regulator of bone mass. *Curr Top Dev Biol* 2006;76:103-27.
59. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:112-6.
60. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
61. Tarantino U, Cannata G, Lecce D, Celi M, Cerocchi I, Iundusi R. Incidence of fragility fractures. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(4 Suppl):7-11.
62. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007.

63. Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *Jama* 2004;292:2890-900.
64. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone* 1993;14 (Suppl 1):S89-S97.
65. 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.
66. Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M y el grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:9-13.
67. Sosa Henríquez M. Osteoporosis: el dilema de su definición. *Med Clin*. 2005;124:259-60.
68. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991;105:443-6.
69. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 (Suppl 2):S3-S7.
70. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
71. Sosa Henriquez M. Osteoporosis: factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Errazti A, Díaz-Curiel M, eds. *Manual práctico de osteoporosis en atención primaria*. FHOEMO, 1996, 35-44.

72. The use of biochemical markers of bone turnover to monitor response to therapy: statistics and logic. En: Eastell R, editor. Bone Markers. London: Martin Dunitz; 2001. p. 159-66.
73. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Díez-Pérez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res*, 19 (2004), pp. 394-40.
74. Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D, Castro Medina R, Travesí García I, Sablón González N, Sarmiento Santana J. Las mujeres postmenopáusicas con osteopenia densitométrica tienen una elevada prevalencia de fracturas. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2005; 14: 110.
75. Sosa Henríquez M., Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. *An Med Interna* 2006; 23: 1-3.
76. Bioeffects considerations for the safety of diagnostic ultrasound. American Institute of Ultrasound in Medicine. Bioeffects Committee. *J Ultrasound Med* 1988; 7 (Supl. 9): S1-38.
77. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez-Alonso C, González-Macías J, et al. for the GIUMO Study Group. Quantitative Ultrasound Calcaneus Measurements: Normative Data and Precision in Spanish Population. *Osteoporos Int* 2002; 13: 487-92.
78. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with Dual X-Ray Absorptiometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 354-69.
79. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11: 321-30.

80. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Los ultrasonidos, la densitometría, el T-score y los criterios de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2002; 11: 165-6.
81. Hernández JL, Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Vila J, Giménez S, et al. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 357-65.
82. Marín F, González-Macías J, Díez-Pérez A, Palma S, Delgado-Rodríguez M. Relationship between bone quantitative ultrasound and fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1126-35.
83. Sosa M, Saavedra P, Del Pino-Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Martínez Díaz Guerra G, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured with Quantitative Ultrasound and Densitometry. *J Clin Densitom* 2005; 8: 430-5.
84. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1-15.
85. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int* 2005; 16: 963-8.
86. Peretz A, De Maertelaer V, Moris M, Wouters M, Bergmann P. Evaluation of quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements in women with and without fractures. *J Clin Densitom* 1999; 2: 127-33.

87. Díez-Pérez A, Marín F, Vila J, Abizanda M, Cervera A, Carbonell C, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2003; 6: 237-45.
88. Boutroy, M.L. Bouxsein, F. Munoz, P.D. Delmas. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography *J Clin Endocrinol Metab*, 90 2005, pp. 6508-6515
89. Boutroy, B. Van Rietbergen, E. Sornay-Rendu, F. Munoz, M.L. Bouxsein, P.D. Delmas. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women *J Bone Miner Res*, 23, 2008, pp. 392-399
90. Bauer, R. Monetti, R. Krug, M. Matsuura, D. Mueller, F. Eckstein. Advances of 3T MR imaging in visualizing trabecular bone structure of the calcaneus are partially SNR-independent: analysis using simulated noise in relation to micro-CT, 1.5T MRI, and biomechanical strength *J Magn Reson Imaging*, 29, 2009, pp. 132-140
91. Graeff, W. Timm, T.N. Nickelsen, J. Farrerons, F. Marín, C. Barker, EUROFORS High Resolution Computed Tomography Substudy Group. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT. *J Bone Miner Res*, 22 (2007), pp. 1426-1433.
92. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;20(Supl 1):S1-S24.

93. Comité de Expertos de la SEIOMM. Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Osteopor Meb Min 2009;1:53-60.
94. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:529-41.
95. Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. Rev Osteoporos Metab Miner., 2010, pp. S12-S21.
96. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. CMAJ 2000;162:1289-94.
97. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. Am J Manag Care 1998;4:37-8.
98. Martínez-Aguilá D, Gomez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. J Rheumatol 2007;34:1307-12.
99. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001;12:519-28.
100. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, Abbott TA, Chen YT, Barrett-Connor E, et al. An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. Arch Intern Med 2004;164:1113-20.

101. Albrand G, Muñoz F, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85.
102. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Bréart G. EPIDOS Study Group. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2002;13:593-9.
103. E. McCloskey. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. *Practitioner.*, 257, 2013, pp. 19-21
104. Kanis,O. Johnell,A. Oden,H. Johansson,E. McCloskey FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK *Osteoporos Int*, 19, 2008, pp. 385-397.
105. Hippisley-Cox, C. Coupland Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of Qfracture Scores *BMJ.*, 339, 2009, pp. B4229.
106. Kanis, E.V. McCloskey,H. Johansson,C. Cooper,R. Rizzoli,J.Y. Reginster,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 *Osteoporos Int.*, 24 (2013), pp. 23-57.
107. Compston,C. Bowring, A. Cooper,C. Cooper,C. Davies,R. Francis. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*, 75, 2013, pp. 392-396.

108. Khan, L. Craig, R. Wild. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol., 56, 2013, pp. 694-702 National Clinical Guideline Centre (UK).
109. Osteoporosis: Fragility Fracture Risk Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guidelines, No. 146. Royal College of Physicians (UK), 2012.
110. Schousboe, J.A. Shepherd, J.P. Bilezikian, S. Baim. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. J Clin Densitom., 16, 2013, pp. 455-466.
111. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Disease. Kidney Int (Suppl) 2013; 3, 1: 1-308.
112. Otero, de FA, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrología 2010; 30: 78-86.
113. Gracia-García S, Montanes Bermúdez R, Morales-García LJ et al. Current use of equations for estimating glomerular filtration rate in Spanish laboratories. Nefrología 2012; 324: 508-516.
114. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130 6: 461-470.
115. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006; 145: 247-54.

116. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 2749-57.
117. Montañés-Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gracia-García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología* 2010; 30: 185-94.
118. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). Introduction. *Nefrología*. 2011;31 Suppl 1:1-2.
119. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1-201.
120. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
121. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008;35:215-237.
122. KBS. Calcium and Phosphorus Homeostasis. In: Avner ENP (ed.). *Pediatric Nephrology*, 5 ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005. p.1347-73.
123. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Supl 3):22-8.

124. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:342-6.
125. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1141-52.
126. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y. Targeted ablation of Fgf 23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004;113:561-8.
127. Durán CE, Torregrosa JV, Almadén Y. Dynamics of calcium-regulated PTH secretion in secondary hyperparathyroidism: comparison between "in vivo" vs. "in vitro" responses. *Nefrologia* 2010;30:73-7.
128. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A. Regulation of the parathyroid hormone gene by vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S2-7.
129. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;S8-12.
130. Rodríguez M, Canadillas S, López I. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006;24:164-8.
131. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
132. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-35.

133. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2004;90:S8-S12.
134. Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney* (6th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;2103-186.
135. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD: En: Olgaard K (ed). *Clinical Guide to the Basics of Bones and mineral metabolism in CKD*. New York. National Kidney Foundation, 2006; 4:77-92.
136. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1-130.
137. Lorenzo V, Rodríguez PM, Perez GR, Cannata JB. From renal osteodystrophy to bone and mineral metabolism lesions associated to renal chronic disease. *Nefrologia* 2007;27, 5:527-33.
138. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21.
139. Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrologia* 2012 14;32:275-8.
140. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De BE et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:517-23.

141. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-42.
142. Cunningham J, FRCP, Stuart M. Sprague DO, on behalf of the Osteoporosis Work Group (Jorge Cannata-Andia, María Coco, Martine Cohen-Solal, et al). *Am J of Kidney Dis* 2004; 43:566-571.
143. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J: Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 674-681.
144. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2000; 54: 218-226.
145. Morrow B, Qunibi W. Specific and mineral disorders in patients with chronic kidney disease. *Clin Rev Bone Mineral* 2012; 10: 184-208.
146. Miller P, Jamal S, West S. Bone mineral density in chronic kidney disease use and misuse. *Clin Rev Bone Mineral Metab*, 2010; 10: 163-173.
147. Ranch D, Zhang MY, Portale AA, Perwad F. Fibroblast growth factor 23 regulates renal 1'25 (OH) (2) D and phosphate metabolism via the MAP kinase signaling pathway in Hyp mice. *J Bone Miner Res*. 2011.
148. Jamal S. Fractures in men and women with dialysis-dependente renal failure. *Endocrinol Rounds*. 2003; 3:1-6
149. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical PQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 543-548.

150. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis en end-state renal disease. *Semin Nephrol.* 1999;19: 115-122.
151. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of < 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1638-1690.
152. Nickolas T, McMahon D, Shane E. Relationship between Moderate to Severe Kidney Disease and Hip Fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223-3232.
153. Jassal SK, von Muhlen D, Barret-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 203-10.
154. Kaji H, Yamahuchi M, Yamaguchi T, Shigematsu T, Sugimoto T. Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4635-42.
155. Hsu CY, Cumming SR, McCulloh CE, Chertow GM. Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1814-20.
156. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E et al. Renal function and bone mineral density in community-dwelling elderly Japanese men: The Fujiwara-Kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone* 2013;56: 61-66.
157. Mc Carthy J, Rule A, Achenbach S, Bergstralh E, Khosia S, Melton J. Use of Renal Function Measurements for Assessing Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 1231-1239.

158. Kong X, Tang L, Ma X, Liu W, Wang Z, Cui M, Xu D. Relationship between mild-to-moderate chronic kidney disease and decreased bone mineral density in Chinese adult population. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1547-53.
159. Bacchett J, Boutroy S, VilayphiouN, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, Sornay-Rendu et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR p QCT in patientes with stage II-IV chronic Kidney disease. *J Bone Miner Res* 25: 849-857.
160. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor 23 and early decrements in kidney function: the Heart And Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 993-997.
161. Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Perez-Cano R, Guerra GM, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by Quantitative Ultrasound and densitometry. *J Clin Densitom* 2005;8:430-5.
162. 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;9:154-8.
163. Sosa M, Saavedra P. En nombre del grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con fractura de cadera. *Rev Clin Esp* 2007;207:464-8.
164. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137

165. Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
166. Morgan JA and Tatar JF. (1972). Calculation of the Residual Sum of Squares for All Possible Regressions. *Technometrics*, 14:317-325.
167. Hastie, TJ and Tibshirani, RJ. (1990). *Generalized Additive Models*. Chapman & Hall.
168. 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 ;21:27-32.
169. 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;203:329-33.
170. Sosa M, Jodar E, Saavedra P, Navarro MC, Gomez de Tejada MJ, Martin A, et al. Postmenopausal Canarian women receiving oral glucocorticoids have an increased prevalence of vertebral fractures and low values of bone mineral density measured by quantitative computer tomography and dual X-ray absorptiometry, without significant changes in parathyroid hormone. *Eur J Intern Med*. 2008;19:51-6.
171. Sosa M, Hernandez D, Estevez S, Rodriguez M, Liminana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom*. 1998r;1:385-93.

172. Sosa M, Jodar E, Arbelo E, Dominguez C, Saavedra P, Torres A, et al. Bone mass, bone turnover, vitamin D, and estrogen receptor gene polymorphisms in male to female transsexuals: effects of estrogenic treatment on bone metabolism of the male. *J Clin Densitom.* 2003 ;6:297-304.
173. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496-507.
174. Aranceta J, Moreno B, Moya M, Anadon A. Prevention of overweight and obesity from a public health perspective. *Nutr Rev.* 2009 ;67 Suppl 1:S83-8.
175. Campos P, Saguy A, Ernsberger P, Oliver E, Gaesser G. The epidemiology of overweight and obesity: public health crisis or moral panic? *Int J Epidemiol.* 2006 ;35:55-60
176. Weal WA. Obese and overweight: a public health epidemic. *W V Med J.* 2002 ;98:244.
177. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1695-702.
178. Navarro MC, Sosa M, Saavedra P, Lainez P, Marrero M, Torres M, et al. Poverty is a risk factor for osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2009;20:393-8.
179. Navarro MC, Saavedra P, E DEM, Castro R, Bonet de La NM, Sosa M. Morbidity in postmenopausal women with poverty. *Rev Med Chil.* 2010;138:188-95.

180. Navarro MC, Sosa M, Saavedra P, Gil-Antullano SP, Castro R, Bonet M, et al. Anthropometric and gynaecological history according to the socioeconomic status of postmenopausal women: poverty and the menopause. *Menopause Int.* 2010;16:12-7.
181. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, Luthi JC, Shoham D, Judd SE, et al. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2014;15:192.
182. Plantinga LC, Kim M, Goetz M, Kleinbaum DG, McClellan W, Patzer RE. Pre-end-stage renal disease care not associated with dialysis facility neighborhood poverty in the United States. *Am J Nephrol.* 2014;39:50-8.
183. Hall YN, O'Hare AM, Young BA, Boyko EJ, Chertow GM. Neighborhood poverty and kidney transplantation among US Asians and Pacific Islanders with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2008 ;8:2402-9.
184. Press R, Carrasquillo O, Nickolas T, Radhakrishnan J, Shea S, Barr RG. Race/ethnicity, poverty status, and renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2005. 15;80:917-24.
185. Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, Barber WH. Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal allograft survival. *Transplantation.* 2001. 27;72:261-6.
186. Julius M, Hawthorne VM, Carpentier-Alting P, Kneisley J, Wolfe RA, Port FK. Independence in activities of daily living for end-stage renal disease patients: biomedical and demographic correlates. *Am J Kidney Dis.* 1989 ;13:61-9.
187. Durstine I, Patricia Painter, Barry A. Franklin, Morgan D, Kenneth H, Scotto, O. Don Morgan , Physical Activity for the Chronically Ill and Disabled. *Sport Med.* 2000_Vol 30, pp 207-219.

188. Díaz Hernández R. Caracterización de la población canaria a comienzos del siglo XXI. Una perspectiva de la sociedad insular desde la demogeografía Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. 2003:1-55. Disponible en http://acceda.ulpgc.es/xmlui/bitstream/10553/2020/2/caracterizacion_poblacion_canaria.pdf.
189. Walia R, Bhansali A, Ravikiran M, Ravikumar P, Bhadada SK, Shanmugasundar G, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Asian Indians: a community survey - Chandigarh Urban Diabetes Study (CUDS). Indian J Med Res. 2014;139:252-9.
190. Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. J Diabetes Investig. 2014;5:507-12.
191. Pradeepa R, Chella S, Surendar J, Indulekha K, Anjana RM, Mohan V. Prevalence of peripheral vascular disease and its association with carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetes: the Chennai urban rural epidemiology study (CURES 111). Diab Vasc Dis Res. 2014;11:190-200.
192. Kingue S, Ngoe CN, Menanga AP, Jingi AM, Noubiap JJ, Fesuh B, et al. Prevalence and Risk Factors of Hypertension in Urban Areas of Cameroon: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17:819-24.
193. Almeida RC, Dias DJ, Deguchi KT, Spesia CH, Coelho OR. Prevalence and treatment of hypertension in urban and riverside areas in Porto Velho, the Brazilian Amazon. Postgrad Med. 2015;127:66-72.

194. Luksiene D, Tamosiunas A, Baceviciene M, Radisauskas R, Malinauskiene V, Peasey A, et al. Trends in prevalence of dyslipidaemias and the risk of mortality in Lithuanian urban population aged 45-64 in relation to the presence of the dyslipidaemias and the other cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2014;9:e100158.
195. Fernandez-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Sole-Agusti M, Ruiz-Sanchez A, Gomez-Marin J. [Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk in an urban area of Murcia]. *Nutr Hosp*. 2014;30:1077-83.
196. Gomez-de-Tejada Romero MJ, Navarro Rodriguez MD, Saavedra Santana P, Quesada Gomez JM, Jodar Gimeno E, Sosa Henriquez M. Prevalence of osteoporosis, vertebral fractures and hypovitaminosis D in postmenopausal women living in a rural environment. *Maturitas*. 2014 ;77:282-6.
197. Zhao X, Zhu X, Zhang H, Zhao W, Li J, Shu Y, et al. Prevalence of diabetes and predictions of its risks using anthropometric measures in southwest rural areas of China. *BMC Public Health*. 2012;12:821.
198. Safraj S, Anish T, Vijayakumar K, Kutty VR, Soman CR. Socioeconomic position and prevalence of self-reported diabetes in rural Kerala, India: results from the PROLIFE study. *Asia Pac J Public Health*. 2012 ;24:480-6.
199. O'Connor A, Wellenius G. Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and coronary heart disease. *Public Health*. 2012 ;126:813-20.
200. Bhowmik B, Binte Munir S, Ara Hossain I, Siddiquee T, Diep LM, Mahmood S, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired glucose regulation with associated cardiometabolic risk factors and depression in an urbanizing rural community in bangladesh: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Metab J*. 2012 ;36:422-32.

201. Martinez-Castelao A, De Alvaro F, Gorriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl.* 2005:S20-4.
202. Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Portoles JM, De Alvaro F, Cases A, Luno J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011;12:53.
203. Revusova V, Zvara Z, Kridl J, Borosova E, Pribylincova V, Reznicek J, et al. Chronic renal insufficiency (CRI) in urolithiasis. *Int Urol Nephrol.* 1980;12:325-30.
204. Brunskill NJ. Albumin signals the coming of age of proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:504-5.
205. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 ;290:F262-72.
206. Rajamannan NM. Atorvastatin Attenuates Bone Loss and Aortic Valve Atheroma in LDLR Mice. *Cardiology.* 2015;132:11-5.
207. Thabit A, Alhifany A, Alsheikh R, Namnqani S, Al-Mohammadi A, Elmorsy S, et al. Effect of simvastatin and atorvastatin on serum vitamin d and bone mineral density in hypercholesterolemic patients: a cross-sectional study. *J Osteoporos.* 2014;2014:468397.
208. de Araujo Junior RF, Souza TO, de Moura LM, Torres KP, de Souza LB, Alves Mdo S, et al. Atorvastatin decreases bone loss, inflammation and oxidative stress in experimental periodontitis. *PLoS One.* 2013;8(e75322).

209. Makovey J, Macara M, Chen JS, Hayward CS, March L, Seibel MJ, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal study. *Bone*. 2013 ;52:400-6.
210. Ahn SH, Lee SH, Kim BJ, Lim KH, Bae SJ, Kim EH, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24:2961-70.
211. Li HZ, Chen Z, Hou CL, Tang YX, Wang F, Fu QG. Uric Acid Promotes Osteogenic Differentiation and Inhibits Adipogenic Differentiation of Human Bone Mesenchymal Stem Cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015;29:382-7.
212. Lin X, Zhao C, Qin A, Hong D, Liu W, Huang K, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study. *Oncotarget*. 2015 19.
213. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004 113:561-8.
214. Mejia N, Roman-Garcia P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andia JB. Chronic kidney disease--mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia*. 2011;31:514-9.
215. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest*. 1986 ;78:1097-102.

216. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-8.
217. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:1084-93.
218. Alvarez L, Torregrosa JV, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Martinez De Osaba MJ, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab.* 2004;22:254-9.
219. Tsuchida T, Ishimura E, Miki T, Matsumoto N, Naka H, Jono S, et al. The clinical significance of serum osteocalcin and N-terminal propeptide of type I collagen in predialysis patients with chronic renal failure. *Osteoporos Int.* 2005 ;16:172-9.
220. Liu Y, He Q. Alkaline Phosphatase, iPTH and Bone Turnover Markers in Chinese Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Clin Lab.* 2015;61:839-43.
221. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1254-62.
222. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al ; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1542-51.

223. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton Bone Res. 2014 23;2:14044
224. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. Bone. 1996;19:549-55.
225. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003 ;18:2325-31.
226. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2015 ;26:449-58.
227. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. Kidney Int. 2008 ;74:721-31.
228. Lima GA, Paranhos Neto Fde P, Pereira GR, Gomes CP, Farias ML. Osteoporosis management in patient with renal function impairment. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58:530-9.
229. Dalzell N, Kaptoge S, Morris N, Berthier A, Koller B, Braak L, et al. Bone micro-architecture and determinants of strength in the radius and tibia: age-related changes in a population-based study of normal adults measured with high-resolution pQCT. Osteoporos Int. 2009;20:1683-94.
230. Aucella F, Gesuete A, Cicchella A, Granata A, Fiorini F, Guglielmi G. In nephrology the combined use of phalangeal QUS and biochemical markers of bone turnover allows adequate follow-up of patients on dialysis and renal transplant recipients with alterations or disorders of the bone. G Ital Nefrol. 2012 ;29 Suppl 57:S65-73.

231. Kuo CW, Ho SY, Chang TH, Chu TC. Quantitative ultrasound of the calcaneus in hemodialysis patients, *Ultrasound Med Biol.* 2010 ;36:589-94
232. da Costa JA, de Castro JA, Foss MC. The evaluation of renal osteodystrophy with cortical quantitative ultrasound at various bone sites. *Ren Fail.* 2004 ;26:237-41.
233. Pérez-Ochagavía, de Pedro, JA, de Cabo A, Blanco J, Borrego D, Zan J. Epidemiological study of proximal fractures of the femur in a population over 69 years-old in 2000-2001. *Rev Esp de Cir y ortop* 2004, vol 48; 113-121.
234. Cummings S, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359:1761-7.
235. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int.* 1999;9:45-54.
236. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Epidemiol.* 2001;153:587-95.
237. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Sari N, Karacavus S, Seckin L, Kara M. Evaluation of Bone Density Measurement in Type 2 Diabetic Postmenopausal Women with Hypertension and Hyperlipidemia. *J Menopausal Med.* 2015 ;21:36-40
238. Javed F, Khan SA, Ayers EW, Aziz EF, Akram MS, Nadkarni GN, et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. *J Natl Med Assoc.* 2012;104:172-178

239. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int.* 2003;14:34-43.
240. Hanley DA, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the canadian multicentre osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2003;18:784-90.
241. Morikawa H, Chough SY, Ohara N, Yamasaki M, Ueda Y, Deguchi M, et al. Pregnancy induced hypertension (PIH) and osteoporosis. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi-Folia Endocrinologica Japonica.* 1989;65:1123-34.
242. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:971-5.
243. Orwoll ES, Bevan LT, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporosis International.* 2000;11:815-21.
244. Jankowska EA, Susanne C, Rogucka E, Medras M. The inverse relationship between bone status and blood pressure among Polish men. *Ann Hum Biol.* 2002;29:63-73.
245. García-Testal A, Monzó A, Rabanaque G, González A, Romeu A. Relationship between arterial hypertension and osteoporosis in menopause. *Hypertension.* 2006; 23: 41–48
246. Lee HT, Shin J, Min SY, Lim YH, Kim KS, Kim SG, Kim JH, Lim HK. The relationship between bone mineral density and blood pressure in the

- Korean elderly population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(3):212-7.
247. Solomon DH, Ruppert K, Zhao Z, Lian YJ, Kuo IH, Greendale GA, Finkelstein JS. Bone mineral density changes among women initiating blood pressure lowering drugs: a SWAN cohort study. *Osteoporos Int*. 2015 Oct 8.
248. Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Continuous and long-term treatment is more important than dosage for the protective effect of thiazide use on bone metabolism and fracture risk. *J Intern Med*. 2015, 30.
249. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis and fractures associated with drugs. *Ugeskr Laeger*. 2008. 28;170:1550-5.
250. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:920-5.
251. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and 2 diabetes a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-44
252. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burguer H, Hofman A, Birkenhager JC, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: the Rotterdam Study. *Bone*. 1996; 18: 545-9.
253. Razi F, Esmaili M, Esfahani EN, Yaghnaei P, et al. Bone structure and turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause*. 2015
254. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2001; 24: 1192-7.

255. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:32-8.
256. Wongdee K, Charoenphandhu N. Update on type 2 diabetes-related osteoporosis. *World J Diabetes*. 2015 10;6:673-8.
257. M.F. Holick . Vitamin D deficiency . *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 266-281
258. Sosa M, Láinez P, Arbelo A, Navarro MC. The effect of 25 dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1263-8.
259. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, Sosa M, Quesada-Gómez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem*. 2010 ;43(13-14):1064-8
260. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone*. 2007;40:1434–1446
261. Montagnani A. Bone anabolics in osteoporosis: Actuality and perspectives. *World J Orthop*. 2014 18;5:247-54
262. Mancini T, Mazziotti G, Doga M, Carpinteri R, Simetovic N, Vescovi PP, et al. Vertebral fractures in males with type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Bone* 2009; 45: 784-8.
263. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetología* 2005; 48: 1292-9.

264. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 554-60

