Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral

ISSN 1889-836X
Volumen **2**
Número **1**
Marzo **2010**

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Editorial

5 El debate sobre la escala FRAX
Díez Pérez A

Originales

9 Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna
Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M y el Grupo de Trabajo en Osteoporosis de la SEMI (GTO-SEMI)

15 Prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo
Abad Manteca L, Izquierdo Delgado E, Andres Calvo M, Vega Tejedor G, Mendo González M, Pérez Castrillón JL

23 Puntos de cribado de un densitómetro periférico de calcáneo para el diagnóstico de osteoporosis
Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández-Llanio Comella N et al

Revisiones

31 Vertebroplastia: ¿Alternativa terapéutica para las fracturas vertebrales osteoporóticas dolorosas que no responden a tratamiento conservador? Revisión y puesta al día
Amérigo-García MJ, Antolín-Arias J

37 Enfermedad ósea postrasplante hepático
Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F

Notas Clínicas

51 Diagnóstico diferencial y manejo del dolor asociado a hemangiomas vertebrales múltiples. A propósito de un caso
Moro-Álvarez MJ, Sanz Baena S, Lacasa Marzo J, Albéniz Aguiriano L, Sanz Continente MJ, Sarró Cañizares M

55 Patrón tomográfico de permeabilidad ósea sugestivo de osteoporosis secundaria
Delgado Casado N, Tirado Miranda R, Aranda Valle C, Guisado Espartero E, Mejías Real I, Navarro Hidalgo D

Documento Especial

61 Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Recker RR, Cannata Andía JB, Del Pino Montes J, Díaz Curiel M et al

Noticias de la SIBOMM

75 XVI Congreso Panamericano de Reumatología PANLAR 2010

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)

Presidente
Manuel Sosa Henríquez

Vicepresidente
Javier del Pino Montes

Tesorero
Esteban Jódar Gimeno

Secretaria
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero

Avda. Capitán Haya, 60 (1ª planta)
28020 Madrid

Telf: +34-917499512
Fax: +34-915708911

e-mail: seiomm@seiomm.org

http://www.seiomm.org

Edición
Ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)
28003 Madrid

Telf./Fax 915 537 462
e-mail: ediciones@ibanezyplaza.com
http://www.ibanezyplaza.com

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
Andrew Stephens

Impresión
Imprenta Narcea

Soporte Válido
32/09-R-CM

Depósito Legal
AS-4777-09

ISSN 1889-836X

® Copyright SEIOMM
Reservados todos los derechos. El contenido de la revista no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

E-mail: revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com
Versión on-line: **http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com**

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
Javier Alegre López
María José Amérigo García
Abdón Arbelo Rodríguez
Miguel Arias Paciencia
Emilia Aznar Villacampa
Chesús Beltrán Audera
Pere Benito Ruiz
Santiago Benito Urbina
Miguel Bernard Pineda
Pedro Betancor León
Josep Blanch i Rubió
José Antonio Blázquez Cabrera
Javier Calvo Catalá
Mª Jesús Cancelo Hidalgo
Jorge Cannata Andía
Antonio Cano Sánchez
Cristina Carbonell Abella
Jordi Carbonell Abelló
Pedro Carpintero Benítez
Enrique Casado Burgos
Santos Castañeda Sanz
Fidencio Cons Molina
Sonia Dapia Robleda
Manuel Díaz Curiel
Bernardino Díaz López
Adolfo Díez Pérez
Casimira Domínguez Cabrera
Anna Enjuanes Guardiola
Pedro Esbrit Argüelles
Fernando Escobar Jiménez
Jordi Farrerons Minguella
José Filgueira Rubio
Jordi Fiter Areste
Juan José García Borrás
Sergio García Pérez
Juan Alberto García Vadillo
Eduardo Girona Quesada
Carlos Gómez Alonso
Mª Jesús Gómez de Tejada Romero
Jesús González Macías
Emilio González Reimers
Jenaro Graña Gil
Silvana di Gregorio
Daniel Grinberg Vaisman
Nuria Guañabens Gay
Federico Hawkins Carranza
Diego Hernández Hernández
José Luis Hernández Hernández
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca
Esteban Jódar Gimeno
Fernando Lecanda Cordero
Pau Lluch Mezquida
José Andrés López-Herce Cid
Carlos Lozano Tonkin
Mª Luisa Mariñoso Barba
Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Julio Medina Luezas
Leonardo Mellivobsky Saldier
Manuel Mesa Ramos
Pedro Mezquita Raya
Ana Monegal Brancos
Josefa Montoya García
María Jesús Moro Álvarez
Manuel Muñoz Torres
Laura Navarro Casado
Manuel Naves García
José Luis Neyro Bilbao
Xavier Nogués i Solán
Joan Miquel Nolla Solé
José Antonio Olmos Martínez
Norberto Ortego Centeno
Santiago Palacios Gil-Antuñano
Esteban Pérez Alonso
Ramón Pérez Cano
José Luis Pérez Castrillón
Luis Pérez Edo
Pilar Peris Bernal
Concepción de la Piedra Gordo
Javier del Pino Montes
José Manuel Quesada Gómez
Enrique Raya Álvarez
Rebeca Reyes García
José Antonio Riancho del Corral
Luis de Rio Barquero
Luis Rodríguez Arboleya
Minerva Rodríguez García
Antonia Rodríguez Hernández
Manuel Rodríguez Pérez
Montaña Román García
Inmaculada Ros Villamajó
Rafael Sánchez Borrego
Armando Torres Ramírez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valdés y Llorca
Carmen Valero Díaz de Lamadrid
Ana Weruaga Rey
Jaime Zubieta Tabernero

Metodología y Diseño de Datos
Pedro Saavedra Santana
José María Limiñana Cañal

ISSN 1889-836X
Volume **2**
Number **1**
March 2010

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Editorial

5 The debate over the FRAX scale
Díez Pérez A

Original articles

9 The prevalence of vertebral fractures in patients attending Internal Medicine outpatient clinics
Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M and the Work Group in Osteoporosis of SEMI (GTO-SEMI)

15 Prevalence of osteoporosis in patients with acute coronary syndrome
Abad Manteca L, Izquierdo Delgado E, Andres Calvo M, Vega Tejedor G, Mendo González M, Pérez Castrillón JL

23 Screening points for a peripheral densitometer of the calcaneum for the diagnosis of osteoporosis
Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández-Llanio Comella N et al

Reviews

31 Vertebroplasty: An alternative therapy for painful osteoporotic vertebral fractures which do not respond to conservatory treatment? Review and update
Amérigo-García MJ, Antolín-Arias J

37 Bone disease following liver transplant
Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F

Clinical notes

51 Differential diagnosis and management of pain associated with multiple vertebral hemangiomas. A case report
Moro-Álvarez MJ, Sanz Baena S, Lacasa Marzo J, Albéniz Aguiriano L, Sanz Continente MJ, Sarró Cañizares M

55 Tomographic pattern of bone permeability suggestive of secondary osteoporosis
Delgado Casado N, Tirado Miranda R, Aranda Valle C, Guisado Espartero E, Mejías Real I, Navarro Hidalgo D

Special document

61 Role of calcium and vitamin D in the treatment of osteoporosis
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Recker RR, Cannata Andía JB, Del Pino Montes J, Díaz Curiel M et al

SIBOMM news

75 16th Pan-American Congress of Rheumatology PANLAR 2010

El debate sobre la escala FRAX

Díez Pérez A
Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas - Hospital del Mar-IMIM-UAB - Barcelona

El juicio clínico, empírico, intuitivo y basado en la experiencia, es uno de los pilares de las decisiones clínicas. Junto con las pruebas clínicas ("evidencias") y en pie de igualdad, sirve para adaptar lo que ofrece la ciencia al paciente individual. La osteoporosis no es una excepción. Durante años, los clínicos hemos utilizado una larga lista de factores clínicos de riesgo, unos modificables, otros no, para evaluar en cada paciente cuanto riesgo tenemos que contrarrestar con nuestras intervenciones en el típico análisis de riesgo-beneficio.

El problema es que la cuantificación de dicho riesgo ha sido difícil. Otros campos de la patología nos han precedido en la búsqueda de fórmulas que nos permitan calcular el riesgo de enfermar del paciente individualizado, atribuyendo su peso relativo, si es que lo tienen, a cada uno de los factores que desempeñan un papel en la determinación del riesgo. En el caso de la osteoporosis, del riesgo de fractura.

Numerosas escalas se han venido construyendo con esta intención en los últimos años. Escalas como ORAI, *Fracture Index*, etc. han gozado de limitado predicamento bien porque su utilización era compleja, bien porque su capacidad predictiva era (o se ha percibido) como limitada.

Tras una larga gestación, se ha puesto a disposición de los clínicos la escala FRAX. Su inmediato éxito queda certificado porque ha suscitado un intenso debate desde el principio. Otras razones explican el porque de su impacto. Basada en un amplio mega-análisis de estudios de cohorte prospectivos, de varios países, ha sido capaz de tener un rigor metodológico y una representatividad internacional como ninguna otra antes había tenido. Avalada por la etiqueta de la OMS y por el prestigio de sus creadores, ha sido adaptada por numerosos países y traducida a los respectivos idiomas. Además, es clínicamente plausible ya que introduce varios de los elementos demostrados como clave en la determinación del riesgo de fractura, y permite cuantificar el riesgo absoluto a diez años en cada caso tanto para la fractura de fémur como para las principales fracturas derivadas de la osteoporosis.

Sin embargo, ya desde el principio se han señalado carencias en el cálculo de riesgo que ofrece. Aunque permite estimaciones independientes de la medición de la densidad ósea, su adición es importante para refinar el cálculo. En este caso, sin embargo, se limita a la medida en cuello femoral, muchas veces disociada de deterioros más importantes en otras localizaciones como la columna, y menos robusta para la misma región que la medición de fémur total. Hay potentes predictores independientes de riesgo que no son tenidos en cuenta, como por ejemplo la presencia de caídas frecuentes o las alimentaciones muy deficientes en calcio. La estimación de algunos factores es muy aproximativa. Así, por ejemplo, se valora igual haber padecido una o varias fracturas, el haber tomado dosis muy altas o muy bajas de corticoides, o la existencia de algunas enfermedades fuertemente asociadas a osteoporosis, por poner tres ejemplos. Además, su aplicabilidad queda limitada a mujeres no previamente tratadas, excluyendo a un gran número de casos que diariamente afrontamos. También es cierto que la base epidemiológica de incidencias de fracturas es aproximativa para la mayoría de países a los que se ha adaptado la herramienta.

Dos recientes publicaciones, basadas en el SOF *(Study of Osteoporotic Fractures)* y en el análisis de la rama placebo del estudio pivotal de alendronato (estudio FIT) han venido a abrir una vía de agua en su credibilidad. En ambos estudios se ha constatado que la capacidad predictiva de utilizar simplemente edad + DMO o edad + fractura previa[1] en un estudio o de edad + DMO + fractura vertebral[2] en otro es igual de acertada que la de utilizar la escala FRAX.

En España estas limitaciones han sido asimismo detectadas a partir del análisis de un amplio estudio prospectivo de cohorte. Tanto por su sobre como por su infravaloración del riesgo, en los casos extremos de riesgo de fractura observado, la linealidad del instrumento es limitada[3].

¿Qué podemos concluir? Ante todo hay que felicitarse de que la escala FRAX se haya creado. Sin ninguna duda es un avance crucial en nuestro análisis clínico de la osteoporosis. Imperfecta, de validez limitada, con defectos metodológicos, con carencias llamativas. Y, sin embargo, representa la

primera escala global; va a marcar un nuevo paradigma en el abordaje de la osteoporosis, ya que será, sin duda, la columna vertebral sobre la que vamos a trabajar en los próximos años. Perfeccionarla y mejorarla en su aplicabilidad a países concretos va a ser una tarea inmediata a desarrollar. Mientras tanto, su uso juicioso, consciente de sus limitaciones, va a ser una ayuda en nuestra práctica clínica. Como siempre, volviendo al juicio clínico.

Jesús Hurtado

Es inevitable no dedicar unas palabras de recuerdo a Jesús. Nadie que lo conociese puede disputar sus cualidades. Persona terriblemente humana, discreto, trabajador, sencillo, afectuoso, clarividente, sagaz científico y médico… Todos estos tópicos que se aplican a los que han muerto de forma rutinaria, la mayoría de veces simplemente porque ya han muerto, son rigurosamente aplicables a Jesús. Ejemplar en su vida y en su discurrir hacia la muerte, constituía un punto de referencia para todos los que le conocían y, por tanto, querían. Por su inmutable sonrisa y por la paz que irradiaba. Disfrutemos todos de su recuerdo.

Bibliografía

1. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med 2009;169:2087-94.
2. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2009;24:1793-9.
3. González-Macías J, Vila J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX® en la cohorte de 5.201 mujeres del estudio ECOSAP. 14 Congreso de la SEIOMM. Santander 27-30 Octubre 2009.

Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M
En nombre del grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (Ver Anexo 1)

Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Resumen

Fundamento: Las fracturas constituyen la complicación clínica de la osteoporosis y, entre ellas, la fractura vertebral (FV) es la más frecuente. En ocasiones, la FV es asintomática o bien pasa desapercibida y no es diagnosticada.
Objetivo: Estudiar cuál es la prevalencia de fracturas vertebrales sin diagnosticar en una población de mujeres postmenopáusicas de más de 50 años que son atendidas por dolor crónico de espalda en la consulta externa de Medicina Interna.
Material y métodos: Estudio de casos y controles. Participaron 273 mujeres. Formaron el grupo de casos 202 mujeres postmenopáusicas que tenían dolor crónico de espalda en el momento de acudir a la consulta externa de Medicina Interna. Como controles incluimos a 71 mujeres que no tenían dolor de espalda. Participaron 13 centros de toda España. A todas las mujeres se les realizó un cuestionario diseñado al efecto, modificado de la historia clínica de la SEIOMM, y una radiografía lateral de columna dorso-lumbar. La lectura de las radiografías fue centralizada. Se aplicaron los criterios de Genant para el diagnóstico de la fractura vertebral.
Resultados: Las mujeres postmenopáusicas con dolor crónico de espalda tienen menos talla que las que no tienen dolor de espalda (154 ± 7,7 cm frente a 157 ± 7,7 cm, p= 0,005), mayor prevalencia de cifosis (54% *vs.* 32,4%) y mayor prevalencia de FV (15,8% *vs.* 2,8%, p= 0,004). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la prevalencia de las fracturas consideradas en su totalidad, las fracturas de cadera, las fracturas de Colles y otras fracturas. El índice de masa corporal (IMC), las FV y la cifosis mostraron una asociación independiente y estadísticamente significativa con el dolor de espalda.
Conclusiones: Un 15,8% de las mujeres postmenopáusicas con dolor crónico de espalda tienen al menos una FV. Además, presentan una mayor prevalencia de cifosis y una media de 3 cm menos que las mujeres sin dolor de espalda. Dado que estas fracturas estaban sin diagnosticar previamente, sugerimos realizar una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en estas pacientes, con el objeto de establecer un diagnóstico y tratamiento lo más precoz posible.

Palabras clave: *Fractura vertebral, Osteoporosis, Prevalencia, Dolor de espalda.*

The prevalence of vertebral fractures in patients attending Internal Medicine outpatient clinics

Summary

Background: Fractures are a clinical complication of osteoporosis, and among them vertebral fractures (VF) are the most frequent. This type of fracture is often asymptomatic or happens unnoticed and is not diagnosed.

Objective: To study the prevalence of previously non-diagnosed vertebral fractures in a population of post menopausal women over 50, who have attended an Internal Medicine outpatient clinic because of chronic back pain.

Material and methods: 273 women participated in the study, which comprised a group of cases (Group I) and a control group (Group II). Group I consisted of 202 post-menopausal women who had chronic back pain at the time they attended one of 13 Internal Medicine outpatient clinics across Spain. Group II was made up of 71 women who did not have back pain, and who were used as controls. To register any risk factors for osteoporosis, and any clinical symptoms, a questionnaire, previously validated and used in other similar clinical studies by SEIOMM members, was completed for all the female patients. A lateral thoracic and lumbar X-ray was also carried out on all female patients. The interpretation of the X-rays was done centrally. The Genant criteria for vertebral deformity were used for the diagnosis of the vertebral fractures.

Results: The post-menopausal women with chronic back pain were shorter in height than those who did not have back pain (154 ± 7.7 cm compared with 157 ± 7.7 cm, p= 0.005), they had a greater prevalence of kyphosis (54% vs 32.4%) and a higher prevalence of VF (15.8% vs 2.8%, p= 0.004). No statistically significant differences in the prevalence of fractures in total, hip fractures, Colles fractures and other fractures, were found between the two groups. BMI, VFs and kyphosis showed an independent and statistically significant association with back pain.

Conclusions: At the time of the study 15.8% of post-menopausal women with chronic back pain presented with at least one VF. In addition, they had a higher prevalence of kyphosis, and were on average 3 cm shorter, than the women without back pain. Given that these fractures were not previously diagnosed, we suggest carrying out a lateral thoracic-lumbar X-ray on these patients, in order to establish a diagnosis and to start treatment as soon as possible.

Key words: *Vertebral fracture, Osteoporosis, Prevalence, Back pain.*

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente que afecta predominantemente a las mujeres de edad avanzada, aunque puede afectar a ambos sexos[1,2]. Se estima que, a partir de los 50 años, las mujeres de raza blanca tienen un riesgo de sufrir una fractura osteoporótica de casi el 50% durante el resto de su vida[3].

Las fracturas constituyen la complicación clínica de la osteoporosis[4], y entre ellas destaca, por su frecuencia, la fractura vertebral (FV), y por su gravedad, la fractura de la extremidad proximal del fémur o fractura de cadera[3,5].

La FV con mucha frecuencia pasa desapercibida y no es diagnosticada, ya que, por una parte, se precisa una radiografía lateral de la columna para su diagnóstico, con la aplicación de unos criterios de deformidad vertebral que a menudo no son coincidentes[6,7]; por otra, porque, en ocasiones, la FV cursa de manera asintomática[8]; y por último, puede ocurrir que el dolor de espalda sea atribuido a otras enfermedades o incluso, erróneamente, a la edad.

Por ello, hemos realizado el presente estudio en una población de mujeres que acuden a una consulta de Medicina Interna por sufrir dolor crónico de espalda, con el objetivo de estudiar en estas pacientes cuál es la prevalencia de FV sin diagnosticar.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, de casos y controles, en el cual los casos fueron mujeres postmenopáusicas de más de 50 años, que acudieron a la consulta externa de un internista por presentar dolor crónico de espalda. Como criterios de inclusión se consideraron: a) tener dolor de espalda, localizado en la columna dorsal y/o lumbar, b) que el dolor se prolongase un mínimo de 3 meses, y c) que no existiese una causa ya conocida. Se consideró el dolor de espalda, como el localizado en la columna dorsal y lumbar. Se excluyo el dolor en la columna cervical. El grupo control estuvo formado por mujeres de la misma edad, amigas, sin vínculo familiar, invitadas por las propias pacientes y que no habían tenido dolor de espalda, dorsal o lumbar en al menos 6 meses antes de la consulta.

A las pacientes se les informó de los objetivos del estudio y se les solicitó su consentimiento. A todas se les realizó un cuestionario sobre datos clínicos en osteoporosis, previamente validado y utilizado en otros estudios clínicos similares[9-11], así como una exploración física elemental, incluyen-

do talla y peso en ropa ligera. Por último, se les realizó una Rx de columna dorsal y lumbar lateral.

Todas las radiografías fueron centralizadas y estudiadas por 2 radiólogos (PA y RFP, ver Anexo 1). En caso de discrepancia se solicitó la valoración por un especialista en metabolismo mineral óseo (MSH). Para el diagnóstico de la FV se aplicaron los criterios de Genant[12]. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos previamente elaborada en el programa estadístico SPSS *(Statistical Package for the Social Sciences)*, para el que contamos con las oportunas licencias legales. Para el análisis de los datos se procedió a la aplicación de la prueba de Kolmogorov-Smirnoff para establecer la bondad del ajuste a la normalidad de las variables estudiadas. En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de la ji-cuadrado y las medias a través del t-test. Aquellas variables que mantuvieron asociación significativa con el objetivo final se introdujeron en un análisis logístico multidimensional. Se llevó a efecto una selección retrospectiva de variables basada en el test de razón de verosimilitudes. La asociación de cada variable seleccionada con el objetivo final se expresó mediante el p-valor deducido del modelo logístico final y la *odds-ratio*, la cual se estimó mediante un intervalo de confianza al 95%. Un contraste de hipótesis se consideró significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,05.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 273 mujeres postmenopáusicas, 202 casos y 71 controles que fueron reclutados por un total de 13 grupos de trabajo de toda España.

En la Tabla 1 se muestran las características basales de la población estudiada. La edad media de las participantes se situó en torno a los 70 años (69,7 ± 11 años en los casos y 71,3 ± 11,3 años en los controles) sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco se apreciaron diferencias en el peso (66,3 ± 14 kg frente a 65,5 ± 12,6 kg, p= 0,687) ni en el índice de masa corporal (28 ± 5,5 kg/m^2 frente a 26,7 ± 4,8 kg/m^2 p= 0,081). Las mujeres que tenían dolor de espalda tenían menos talla que las controles (154 ± 7,7 cm frente a 157 ± 7,7 cm, p= 0,005).

En la Tabla 2 se recoge la prevalencia de otras enfermedades concomitantes y de determinados estilos de vida en ambos grupos de estudio. Se observa que más de la mitad de las mujeres (54%) que tenían dolor de espalda presentaban cifosis, signo que se observa en menos de la tercera parte de las mujeres que no referían dolor de espalda (32,4%), p= 0,002. La distribución de las demás enfermedades: diabetes, insuficiencia renal crónica, obesidad y dislipemia, así como de algunos estilos de vida y factores de riesgo (consumo de alcohol y tabaco y antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas), fue similar en ambos grupos.

En la Tabla 3 se observa la distribución de las fracturas en ambos grupos. En el 15,8% de las mujeres postmenopáusicas con dolor de espalda existe al menos FV, mientras que en el grupo control se observa la prevalencia es del 2,8%, p= 0,004. La distribución de las demás fracturas fue similar en ambos grupos: todas las fracturas, fractura de Colles, fractura de cadera y otras fracturas.

Tabla 1. Características basales de la población estudiada

	Dolor de espalda		
	Sí N = 202	**No N = 71**	**Valor de p**
Edad (años)	69,7 ± 11,0	71,3 ± 11,3	0,294
Peso (kg)	66,3 ± 14,0	65,5 ± 12,6	0,687
Talla (cm)	154 ± 7,7	157 ± 7,7	0,005
IMC (kg/m^2)	28,0 ± 5,5	26,7 ± 4,8	0,081

Índice de masa corporal (IMC): Peso (kg)/talla^2 (cm)

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades concomitantes en los grupos de estudio

	Casos Número (%)	**Controles Número (%)**	**Valor de p**
Número total	202 (100)	71 (100)	
Diabetes	37 (18,3)	18 (25,7)	0,184
Obesidad	65 (32,3)	16 (22,9)	0,136
Insuficiencia renal crónica	19 (9,9)	4 (6,1)	0,340
Tabaco	13 (6,4)	6 (8,5)	0,566
Alcohol	6 (3,0)	3 (4,3)	0,601
Dislipemia	76 (38,4)	27 (39,7)	0,847
Historia familiar de fracturas osteoporóticas	44 (22,0)	16 (20,6)	0,807
Cifosis	107 (54,0)	22 (32,4)	0,002

Tabla 3. Prevalencia de fracturas por grupo de estudio

	Casos Número (%)	Controles Número (%)	Valor de p
Presencia de cualquier fractura	90 (44,6)	28 (39,4)	0,454
Fractura vertebral	32 (15,8)	2 (2,8)	0,004
Fractura de cadera	16 (7,9)	11 (15,5)	0,066
Fractura de Colles	20 (9,9)	10 (14,1)	0,332
Otras fracturas	32 (15,8)	12 (16,9)	0,835

Tabla 4. Análisis logístico multidimensional: factores con asociación independiente con el dolor de espalda

Factor	Valor de p	*Odds Ratio* (IC – 95%)
IMC (Por kg/m^2)	0,030	1,066 (1,005;1,130)
FX vertebral	0,014	6,325 (1,450;27,6)
Cifosis	0,008	2,246 (1,237;4,077)

Finalmente, se realizó un análisis logístico multidimensional para reconocer que factores presentaron una asociación independiente con el dolor de espalda. Sus resultados se muestran en la Tabla 4, y dichos factores fueron el índice de masa corporal, la existencia de FV y la cifosis, siendo la FV la variable que mostró una asociación independiente más potente (OR 6,325, IC: 1,450;27,6, p= 0,014).

Discusión

Las fracturas por fragilidad constituyen la principal complicación clínica de la osteoporosis[2]. En un estudio epidemiológico realizado en Europa, se observo que el 20-25% de la población de más de 50 años de ambos sexos tienen una FV[13], la cual a menudo pasa desapercibida. La FV puede consistir en una deformidad o aplastamiento de su morfología, precisando para su diagnóstico la realización de una radiografía de columna lateral dorsal y lumbar y la aplicación de los criterios de deformidad vertebral[6], de los cuales existen muchos y a menudo no coincidentes[7,12]. Esto se observó en el estudio EVOS, donde se obtuvo casi el doble de prevalencia de FV según se aplicara el criterio de deformidad de Eastell o de McCloskey[13]. Otro factor más que ayuda a que las FV sean infravaloradas, es el hecho de que, en ocasiones, curse de manera asintomática o como dolor de espalda autolimitado en el tiempo[4,14].

La FV constituye en sí misma un riesgo para sufrir una nueva fractura, ya sea vertebral o de cadera[15,16]. Se ha publicado que el 20% de las mujeres afectas de FV sin tratamiento sufren una nueva FV al cabo de un año[17], y además tienen una elevada morbilidad[5] y un incremento de la mortalidad[18,19]. De ahí la importancia de su reconocimiento.

Nuestro estudio fue realizado en una población de pacientes que acudían a la consulta externa de Medicina Interna por presentar dolor de espalda crónico o que el mismo fuera constatado en el momento de realizar la historia clínica, aunque no fuera éste explícitamente el motivo de la consulta. Nuestro objetivo fue realizar una primera aproximación al conocimiento de la prevalencia de la FV en estas pacientes de consultas ambulatorias, estudio que fue motivado por los resultados que obtuvimos en otro trabajo efectuado por el grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) donde encontramos una elevada prevalencia de FV, el 62,6%, en aquellas pacientes que eran ingresadas e intervenidas por una fractura de cadera[11]. En el presente estudio, el 15,8% de las mujeres postmenopáusicas con dolor de espalda crónico tienen al menos una FV, mientras que en el grupo control esta prevalencia fue del 2,8%. Previamente, en otro estudio cooperativo europeo se constató que hasta el 25% de las mujeres postmenopáusicas tienen al menos una FV[13], pero en el mismo se puso de manifiesto que muchas de estas fracturas eran asintomáticas y a la totalidad de las pacientes de nuestro estudio debemos considerarlas como fracturas sintomáticas, ya que consultaban precisamente por dolor de espalda. Desconocemos las razones por las que en el grupo control la prevalencia de fracturas vertebrales fuese tan baja.

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de otras enfermedades como la diabetes, obesidad, insuficiencia renal crónica y dislipemia, y tampoco en la distribución de algunos estilos de vida y factores de riesgo como el consumo de tabaco, de alcohol o la historia familiar de fracturas osteoporóticas. Como era de esperar, las mujeres con FV tenían una mayor prevalencia de cifosis que las controles. Por otra parte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de otras fracturas por fragilidad, ni en su totalidad, ni independientemente las fractura de cadera, de Colles ni otras fracturas, entre las que se recogían las de húmero, tibia y costillas.

En conclusión, en las mujeres postmenopáusicas que tienen dolor de espalda, se observa la existencia de una FV en el 15,8%, así como una mayor prevalencia de cifosis. Dado que hasta el 20% de las mujeres que tienen una FV y no reciben tratamiento sufren una nueva FV al cabo de un año[17], es aconsejable tener en cuenta este hecho de cara a indicar las medidas terapéuticas que se consideren oportunas a tiempo.

Anexo 1: Miembros del grupo de trabajo en osteoporosis de la SEMI (GTO-SEMI)

Albacete: José Antonio Blázquez Cabrera; **Barcelona:** Raimon Camps Salat; **Granada:** Norberto Ortego Centeno, Cristina Tomás; **Gran Canaria:** Rosa Castro Medina, Diego Hernández Hernández, Glenda Bautista; **Madrid:** Rosa Serrano Morales, Francisco Jiménez Morillas, María Jesús Moro Álvarez, José Andrés López-Herce Cid, Teresa Fernández Amago, Ana Torres Dorrego, Carmen Valdés LLorca, Alejandro del Castillo Rueda; **Mallorca:** Lourdes Vich Martorell, Francesc Alberti Homar, Antoni Truyols Bonet; **Sevilla:** Rosa Moruno García, Ramón Pérez Cano y Mª Ángeles Vázquez Gámez; **Zaragoza:** Isabel Martín Algora, Pilar Lamban Aranda, Begoña de Escalante Yanguela.
Análisis de datos: Pedro Saavedra Santana.
Informe centralizado de las radiografías: Patricia Alemán y Rafael Fuentes Pavón.
Coordinadores del estudio: Manuel Sosa Henríquez y Manuel Díaz Curiel.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J 2001;94:569-73.
2. Melton LJ, 3rd. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. Calcif Tissue Int 2001;69:179-81.
3. Melton LJ, 3rd. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. J Bone Miner Res 2000;15:2309-14.
4. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. Clin Cornerstone 2006;8:19-27.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359:1761-7.
6. Grados F, Roux C, de Vernejoul MC, Utard G, Sebert JL, Fardellone P. Comparison of four morphometric definitions and a semiquantitative consensus reading for assessing prevalent vertebral fractures. Osteoporos Int 2001;12:716-22.
7. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. ¿Qué queremos decir exactamente con "fracturas no vertebrales"? (O ¿por qué no llamar a las cosas por su nombre?). Rev Esp Enf Metabol Oseas 2005;14:39-40.
8. Wark JD. Osteoporosis: a global perspective. Bulletin of the World Health Organization 1999;77:424-6.
9. 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.
10. 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.
11 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.
12 Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993;8:1137-48.
13. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. Bone 1993;14 Suppl 1:S89-97.
14. Ferrar L, Jiang G, Armbrecht G, Reid DM, Roux C, Gluer CC, et al. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). Bone 2007;41:5-12.
15. Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos Int 1999;10:214-21.
16. 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.
17. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001;285:320-3.
18. Melton LJ, 3rd. Excess mortality following vertebral fracture. J Am Geriatrics Soc 2000;48:338-9.
19. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-21.

Abad Manteca L, Izquierdo Delgado E, Andrés Calvo M, Vega Tejedor G, Mendo González M, Pérez Castrillón JL
Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Río Hortega - Valladolid

Prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo

Correspondencia: José Luis Pérez Castrillón - Hospital Universitario Río Hortega - Dulzaina, 2 - 47012 Valladolid
Correo electrónico: castrv@terra.es

Resumen

Objetivos: Valorar la relación entre osteoporosis y síndrome coronario agudo.
Material y métodos: En este estudio se incluyeron 163 pacientes con edades comprendidas entre 39 y 79 años, con una edad media de 62. De éstos, 83 eran pacientes con síndrome coronario agudo (90% infarto agudo de miocardio; 10% angina inestable). Los otros 80 pacientes pertenecían a un grupo control sin enfermedad cardiovascular.
Se obtuvieron medidas antropométricas y se realizaron densitometrías tanto de columna lumbar como de cuello femoral. Consideramos osteoporosis un *T-score* < -2,5 DE.
Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a densidad mineral ósea entre grupo de casos y controles. Estratificando los datos por enfermedad osteoporótica, observamos que la prevalencia es mayor, de forma estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con síndrome coronario agudo. Al analizar los datos por sexo, sólo en el grupo de mujeres con síndrome coronario agudo se observó mayor prevalencia de osteoporosis; no observamos la misma relación en el grupo de hombres.
Conclusiones: En nuestro estudio observamos una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: *Osteoporosis, Densidad mineral ósea, Síndrome coronario agudo.*

Prevalence of osteoporosis in patients with acute coronary syndrome

Summary

Objectives: To assess the relationship between osteoporosis and acute coronary syndrome.
Materials and Methods: This study involved 163 patients aged between 39 and 79 years, with an average age of 62 years. Of these, 83 were patients with acute coronary syndrome (90% acute myocardial infarction; 10% unstable angina). The other 80 patients belonged to a control group without cardiovascular disease. Anthropometric measures were taken and densitometry carried out in both the lumbar spinal column and femoral neck. We considered a T-score < -2.5 DE as osteoporosis.
Results: No statistically significant differences were found regarding bone mineral density between the group of cases and the control group. Stratifying the data by osteoporotic disease, we observed that the prevalence is greater, to a statistically significant extent, in the group of patients with acute coronary syndrome. In analysing the data by sex, a greater prevalence of osteoporosis was found only in the group of women with acute coronary syndrome; the same relationship was not found in the group of men.
Conclusions: In our study we observed a greater prevalence of osteoporosis in patients with acute coronary syndrome.

Key words: *Osteoporosis, Bone mineral density, Acute coronary syndrome.*

Introducción

Aterosclerosis y osteoporosis son enfermedades crónicas degenerativas con una alta incidencia en la población general, representando dos importantes problemas de salud cuya prevalencia se irá incrementando a medida que aumente la edad media de la población[1,2]. Son procesos silentes con un elevado coste económico que se manifiesta a partir de sus complicaciones, accidentes vasculares agudos y fracturas osteoporóticas. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación de ambos procesos de forma independiente a la edad[3,4].

La aterosclerosis que aparece en la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, es responsable de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares. Se caracteriza por una inflamación arterial crónica ocasionada y exacerbada por desordenes del metabolismo lipídico y otros factores de riesgo claramente identificados[5]. Un fenómeno característico de la aterosclerosis es la calcificación que se pone en marcha por un proceso activo en el que intervienen citocinas inflamatorias y otros mediadores que regulan el metabolismo fosfocálcico[6]. Estos mismos mecanismos pueden intervenir en un fenómeno opuesto que se produce a nivel óseo caracterizado por una disminución del contenido mineral óseo y alteraciones de la microarquitectura que definen a la osteoporosis. Llama la atención la asociación de ambos procesos, que comparten mecanismos, pero tienen una expresión diferente.

Existen numerosos estudios que valoran la relación entre enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Hay dos tipos diferentes de estudios, trasversales y longitudinales siendo estos últimos los que tienen mayor interés. Estos estudios habitualmente utilizan marcadores subrogados para valorar la asociación de ambos procesos, calcificación vascular en la aterosclerosis y densidad mineral ósea en la osteoporosis. Tienen más valor aquellos estudios que emplean la presencia de enfermedad cardiovascular y de fractura como marcadores de enfermedad. Magnus *et al.*[7] utilizando la base de datos NHANES III encontraron una relación independiente y estadísticamente significativa entre infarto de miocardio previo y baja masa ósea. El efecto era observado únicamente en varones y era independiente de la edad, raza, consumo de alcohol, actividad física e índice de masa corporal. También en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II/III se encontró una menor masa ósea, ajustada por edad y sexo, que en el grupo control[8]. Farhat *et al.*[9] observaron que la DMO volumétrica en columna lumbar estaba disminuida en individuos con enfermedad cardiovascular, siendo el efecto independiente de la edad y de los niveles de citocinas inflamatorias, IL-1 e IL-6. En la población española no se ha analizado este aspecto.

El objetivo del presente estudio es valorar la prevalencia de osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo en nuestro medio.

Material y métodos

Se realizó un estudio trasversal casos controles en el área sanitaria oeste de Valladolid. Durante el periodo 2001-2003 se analizaron 163 pacientes, 83 hospitalizados por infarto agudo de miocardio y

angina instable y 80 controles. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de alcoholismo, neoplasia, hiper o hipocalcemia y que recibieran tratamiento con fármacos que modificaran el metabolismo óseo. Además de recoger datos antropométricos, a todos los pacientes se les realizó una densitometría en las 4 semanas posteriores a su ingreso. El grupo control estaba constituido por individuos de la misma edad y sexo sin cardiopatía isquémica.

Tabla 1. Características de casos-controles

	Casos	Controles	
Edad años	61 ± 10	64 ± 8	0,044
Sexo	31M, 52V	52M, 28V	
DMO L2-L4 g/cm²	1,136 ± 0,22	1,122 ± 0,16	0,457
Cuello femoral g/cm²	0,920 ± 0,15	0,933 ± 0,12	0,882

La densitometría se realizó en columna lumbar (L2-L4) y cuello femoral empleando un densitómetro de doble fotón (DXA, *Lunar Corporation, Madison,* Wisconsin, USA). La DMO (Densidad Mineral Ósea) se expresó en g/cm² y se determinó el *T-score*, según los valores de referencia aportados por el fabricante del densitómetro. Pacientes con un *T-score* < -2,5 eran considerados osteoporóticos.

Los resultados se expresaron como media ± desviación standar. La comparación de medias se realizó mediante una t de Student y las variables cualitativas se compararon por una chi-cuadrado. La correlación entre variables se realizó con la r de Pearson. El programa estadístico empleado fue SPSS (SPSS, Chicago, Ill; Base 11.4 for Windows).

Resultados

Se estudiaron 163 pacientes de los que 83 tenían síndrome coronario agudo y 80 eran controles. La edad media de los pacientes (61 ± 10 años) era inferior a los controles (64 ± 8 años), habiendo un predominio de varones en los individuos con síndrome coronario agudo. Las características de los casos y controles se observan en la Tabla 1.

No había diferencias en la densidad mineral ósea en columna lumbar (1,136 ± 0,22 g/cm² *vs.* 1,122 ± 0,16 g/cm², p= 0,457) y cuello femoral (0,920 ± 0,15 g/cm² *vs.* 0,933 ± 0,12 g/cm² p= 0,882). En los pacientes con síndrome coronario agudo había un 31% de osteoporóticos frente al 14% del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa, p= 0,017. Al analizarlo por sexos, en las mujeres la diferencia permanecía significativa (48% *vs.* 17%, p= 0,007), mientras que en los varones no lo era (21% *vs.* 7%, p= 0,183), (Figuras 1 y 2). Había 15 mujeres con osteoporosis en pacientes con síndrome coronario agudo frente a 9 mujeres en el grupo control. En los varones, 11 pacientes presentaban osteoporosis frente a 2 controles.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con síndrome coronario agudo tienen una mayor prevalencia de osteoporosis que la población control, aunque sólo en el grupo de mujeres es estadísticamente significativo. Nuestros resultados muestran algunas diferencias con relación al NHANES III. Este estudio encuentra una menor masa ósea en la población con infarto de miocardio y específicamente en varones. En nuestro estudio no encontramos diferencias en la masa ósea, aunque sí en la prevalencia de osteoporosis y específicamente en el sexo femenino. Nuestras pacientes eran todas postmenopáusicas, por lo que probablemente haya elementos comunes que actúen sobre ambas enfermedades. Éstos podrían ser genéticos, factores de riesgo vascular que ejerzan un efecto perjudicial sobre la masa ósea, o mecanismos fisiopatológicos compartidos por ambas entidades.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la osteoporosis. Estudios en gemelos y familias han estimado que entre el 50 y el 85% de la masa ósea está genéticamente determinada[10]. Las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas son procesos multifactoriales con un importante componente genético. En ambas enfermedades el número de genes que intervienen es amplio con una contribución pequeña de cada uno de ellos.

La vía metabólica Wnt-LPR es clave en la formación ósea[11]. Recientemente en una familia iraní se ha descrito una mutación missense en LPR6 que codifica un correceptor. Se sustituye cisteina por arginina dañándose la señalización de Wnt *in vitro*. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria, de densidad mineral ósea baja y de fractura osteoporótica, sugiriendo que ambas enfermedades pueden ser consecuencias pleotrópicas de alteración de la vía metabólica Wnt[12].

El sistema RANKL/OPG es el principal mecanismo regulador de la resorción ósea, habiéndose implicado polimorfismos que regulan osteoprotegerina (OPG) en ambos procesos[13]. Polimorfismos dentro del promotor del gen de la OPG (A163G y T245G) son detectados más frecuentemente en pacientes con fractura vertebral[14], mientras que otros polimorfismos localizados en el promotor T950C y en el exon 1, G1181C, se asocian a mayor riesgo de cardiopatía isquémica, especialmente la unión de ambos polimorfismos[15].

El polimorfismo en el codon 986 (A986S) del receptor sensor del calcio (CASR) se ha asociado a niveles elevados de calcio e incremento de prevalencia de osteoporosis[16,17]. Este mismo polimorfismo puede ser un predictor de cardiopatía isquémica, infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular[18]. Sin embargo, la relación con osteoporosis

Figura 1. Mujeres con osteoporosis

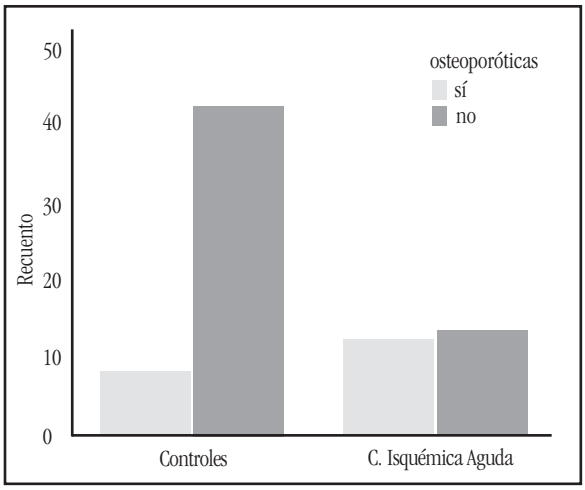
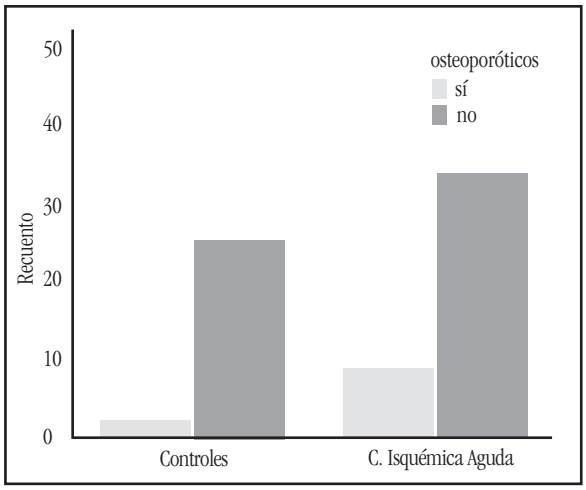


Figura 2. Varones con osteoporosis



aparecía únicamente en población joven pero no en mujeres postmenopáusicas ni en hipertensos[19,20]. El gen klotho se asocia a la pérdida de masa ósea relacionada con la edad tanto en mujeres postmenopáusicas como en varones[21]. En una población japonesa se observó que el alelo A del polimorfismo G395A era más frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica que en el grupo control, con una OR de 1,82 (p= 0,004)[22].

Todos estos datos señalan un posible papel de los mecanismos genéticos en la asociación entre osteoporosis y cardiopatía aunque la contribución de cada uno de estos polimorfismos posiblemente sea pequeña.

Hay factores de riesgo vascular que determinan una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Estos elementos pueden influir sobre el metabolismo óseo reduciendo la masa ósea y facilitando la aparición de osteoporosis.

El tabaco es un factor de riesgo de aterosclerosis. Sus efectos sobre el metabolismo óseo han sido menos estudiados. En las mujeres actúa a nivel de los estrógenos disminuyendo sus niveles y perdiéndose el papel protector de los mismos. Además, produce un descenso de los niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D que no se acompaña de niveles elevados de paratohormona (PTH)[23]. Estas alteraciones pueden provocar un descenso de la DMO, que se ha descrito predominantemente a nivel lumbar, de forma dosis dependientes, aunque no todos los estudios son concordantes.

La relación entre osteoporosis e hipertensión no está claramente establecida, aunque se han descrito numerosas alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes hipertensos que pueden ocasionar un descenso de la masa ósea. Entre estas alteraciones incluimos un descenso del calcio iónico, incremento de la calciuria y del AMPc urinario, niveles elevados de PTH y calcitriol e incremento de la absorción intestinal de calcio[24]. De todas ellas, únicamente la hipercalciuria se ha asociado a un descenso de la masa ósea. La mayor parte de los estudios no encuentran relación entre cifras de tensión arterial y densidad mineral ósea[24]. En nuestra población encontramos resultados similares, sin existir mayor riesgo de osteoporosis en la población hipertensa[25]. Sin embargo, en un estudio retrospectivo que incluyó 998 pacientes con fractura de cadera la presencia de hipertensión incrementaba el riesgo de fractura (1,49 OR, 95% CI 1,3-1,8)[26].

La homocisteína es uno de los nuevos marcadores de riesgo vascular que se ha asociado a un incremento del riesgo de fractura osteoporótica. Estudios prospectivos realizados en una población europea y americana mostraron que niveles elevados de homocisteína se asociaban a mayor riesgo de fractura[27,28]. Sin embargo, no todos los estudios obtienen estos resultados, y los de intervención que descienden los niveles séricos de homocisteina no han disminuido el número de fracturas[29].

No existen muchos estudios que relacionen lípidos plasmáticos, marcador subrogado de aterosclerosis, con densidad mineral ósea y/o fractura osteoporótica. Broulik *et al.*[30] mostraron que las mujeres osteoporóticas tenían niveles de colesterol superiores a los controles. Yamaguchi *et al.*[31] encontraron que el colesterol-LDL estaba relacionado negativamente con la DMO mientras que el colesterol-HDL lo estaba positivamente. Se observó que los pacientes con masa ósea baja tenían concentraciones más elevadas de lípidos plasmáticos con mayor severidad de enfermedad vascular. En población asiática se han obtenido datos similares[32]. Otros estudios aportaron resultados diferentes. *The Framinghan Osteoporosis Study* no mostró asociación entre niveles de colesterol y la aparición posterior de osteoporosis[33]. Tampoco Tanko *et al.*[34] en un estudio realizado en 340 mujeres postmenopáusicas, menores de 76 años, encontraron relación. Por otra parte, en la población diabética no se ha

demostrado influencia de los lípidos plasmáticos sobre la densidad mineral ósea periférica[35].

Al igual que sucede con los factores genéticos, los factores de riesgo vascular pueden contribuir al descenso de masa ósea que aparecen en la cardiopatía isquémica aguda, aunque no todos los estudios son consistentes. Recientemente se ha intentado valorar el efecto de varios de estos factores agrupados en el síndrome metabólico sobre la masa ósea y fracturas osteoporóticas. La presencia de síndrome metabólico se asocia a masa ósea elevada, pero también a un mayor riesgo de fracturas[36].

La inflamación desempeña un papel central en la aparición de aterosclerosis y su desarrollo posterior. Células del sistema inmune se encuentran en las fases iniciales de la lesión aterosclerótica, ateroma, y aceleran su progresión posterior. Los linfocitos T siempre están presentes en la lesión aterosclerótica, predominando los linfocitos CD4. Estos son capaces de reconocer antígenos y diferenciarse al tipo 1 helper (TH1). A su vez las citocinas liberadas por macrófagos facilitan la diferenciación hacia estas células. Las células TH1 van a liberar determinadas citocinas, γ-interferón, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa[37]. En la osteoporosis la actividad de los osteoclastos puede ser modulada por la acción de interferón gamma (INF-γ) actuando sobre el *necrosis factor-receptor-associated factor 6* (TRAF-6)[38]. De tal manera que los mismos mecanismos que intervienen en la estimulación de la resorción ósea y facilitan el descenso de la densidad mineral ósea facilitan la progresión de la placa de ateroma.

La osteoporosis más frecuente es la postmenopáusica, que es iniciada por una caída de estrógenos. El descenso de los mismos va a provocar un desequilibrio de la relación TH1/TH2 con un predominio de los TH1 de manera similar a lo descrito en la aterosclerosis[39]. Esto se produce por un incremento de los niveles locales de IL-7 que van a provocar un incremento de concentraciones de citocinas inflamatorias, de RANKL y un descenso de TGF-β. Esta citocina ejerce un efecto beneficioso en el hueso ya que produce un incremento de la actividad osteoblástica y un descenso de su apoptosis[38]. Existen numerosas similitudes en los mecanismos locales, de naturaleza inflamatoria, que intervienen en la osteoporosis y la aterosclerosis. Estos mecanismos fueron valorados por Farhat *et al.*[9] en un amplio estudio de pacientes con enfermedad cardiovascular donde se valoró el efecto de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF-α) sobre la densidad mineral ósea. Los pacientes presentaban niveles más elevados de citocinas que los controles, pero éstas no tenían relación con la densidad mineral ósea medida en varias localizaciones. Hay que tener en cuenta que los niveles de citocinas sistémicos pueden no reflejar lo que sucede localmente.

Como conclusión, podemos decir que los pacientes con síndrome coronario agudo constituyen una población de riesgo para la aparición de osteoporosis, existiendo mecanismos que nos ayudan a explicar esta asociación.

Bibliografía

1. Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rates of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. J Bone Miner Res 2000;15:1974-80.
2. Bauer DC, Palermo L, Black D, Cauley JA. Quantitative ultrasound and mortality: a prospective study. Osteoporosis Int 2002;13:606-12.
3. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schopper M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis, from clinical observation towards molecular understanding. Osteoporosis Int 2007;18:251-9.
4. Bagger YZ, Rasmunssen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tankó LB. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se?. Osteoporosis Int 2007;18:505-12.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
6. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Quiao JH, Fishbein MC, Detrano RC, et al. Molecular, endocrine and genetic mechanisms of arterial calcification. Endocr Rev 2004;25:629-72.
7. Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. Osteoporos Int 2005;16:2053-62.
8. Kenny AM, Boxer R, Walsh S, Hager WD, Raisz LG. Femoral bone mineral density in patients with heart failure. Osteoporos Int 2006;17:1420-7.
9. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. Osteoporos Int 2007;18:999-1008.
10. Livshits G. Quantitative genetics of circulating molecules associated with bone metabolism: A review. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006;6:47-61.
11. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. Nat Med 2007;13:792-801.
12. Mani A, Radhakrishnan J, Wang HE, Mani A, Mani M, Nelson-Williams C, et al. LPR6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. Science 2007;315:1278-82.
13. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005;115:3318-25.
14. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are assiated with osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2002;17:1744-51.
15. Soufi M, Schoppet M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC, et al. Osteoprotegerin gene polymorphisms in men with coronary artery disease. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3764-8.
16. Lorentzon M, Lorentzon R, Lerner UH, Nordström P. Calcium sensing receptor gene polymorhism, circulating calcium concentrations and bone mineral density in healthy adolescent girls. Eur J Endocrinol 2001;144:257-61.
17. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. Bone 1997;20:303-9.
18. März W, Seelhorst U, Wellnitz B, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Boehm BO, et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2363-9.
19. Cetani F, Pardi E, Borsari S, Vignali E, Dipollina G, Berge V, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorhism is not associated with bone mineral density in italian postmenopausal women. Eur J Endocrinol 2003:148:603-7.
20. Perez-Castrillon JL, Sanz A, Silva J, Justo I, Velasco E, Dueñas A. Calcium-sensing receptor gene A986S polymorphism and bone mass in hypertensive women. Arch Med Res 2006;37:607-11.
21. Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Valero C, Zarrabeitia AL, Ortiz F, Gonzalez–Macias J, et al. Klotho gene poly-

morphism and male bone mass. Calcif Tissue Int 2007;80:10-4.
22. Imamura A, Okumura K, Ogawa Y, Murakami R, Torigoe M, Numaguchi Y, et al. Khloto gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. Clin Chim Acta 2006;371:66-70.
23. Supervía A, Nogues X, Enjuanes A, Villa J, Mellibovsky L, Serrano S, et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006;6:234-41.
24. Perez-Castrillon JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Dueñas A. Effect of the Antihypertensive Treatment on the Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture. Current Hypert Rev 2005;1:61-6.
25. Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Martin-Escudero JC, Igea R, et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2003;16:233-5.
26. Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, Alvarez-Manzanares P, Cortes Sancho R, Iglesias Zamora S, García Alonso M. Hypertension as a risk factor for hip fracture. Am J Hypertens 2005;18:146-7.
27. Van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, Van der Klift M, De Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med 2004;350:2033-41.
28. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med 2004;350:2033-41.
29. Sawka AM, Ray JG, Yi Q, Josse RG, Lonn E. Randomized clinical trial of homocysteine level-lowering therapy and fractures. Arch Intern Med 2007;167:2136-9.
30. Broulik PD, Kapitola J. Interelations between body weight, cigarette smoking and spine mineral density in osteoporotic Czech women. Endocr Regul 1993;27:57-60.
31. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J 2002;49:211-7.
32. Cui LH, Shin MH, Chung EK, Lee YH, Kweon SS, Park KS, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre and post-menopausal rural women in South Korea. Osteoporos Int 2005;16:1975-81.
33. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PWF, Williams SA, Vaccarino VZ, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: The Framingham Osteoporosis Study. Bone 2004;34:557-61.
34. Tanko LB, Bagger YZ, Nielsen SB, Christiansen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women? Bone 2003;32:8-14.
35. Pérez-Castrillón JL, De Luis D, Martín-Escudero JC, Asensio T, Del Amo R, Izaola I. Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. J Diabetes Complications 2004;18:317-21.
36. Von Muhlen D, Safii S, Jassal SK, Svartberg J, Barret-Connor E. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study. Osteoporos Int 2007;18:1334-7.
37. Kuiper J, Van Puijvelde G, Van Wanrooy E, Van Es T, Habets K, Hauer AD, et al. Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2007;18:521-6.
38. McCormick RK. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. Alternative Medicine Review 2007;12:113-45.
39. Weitzmann MN, Pacifici R. The role of T lymphocytes in bone metabolism. Immunol Rev 2005;208:154-68.

Ivorra Cortés J, Román-Ivorra JA, Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández-Llanio Comella N, Muñoz Gil S
Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Valencia

Puntos de cribado de un densitómetro periférico de calcáneo para el diagnóstico de osteoporosis

Correspondencia: José Ivorra Cortés - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia
Correo electrónico: ivorra_jos@gva.es

Resumen

Objetivo: Determinar los *T-score* de un densitómetro periférico de calcáneo para obtener una especificidad del 90% en el diagnóstico de osteoporosis y densidad mineral ósea (DMO) normal.
Material y métodos: Se realizaron densitometrías por absorciometría dual de rayos X (DXA) en calcáneo (PIXI-LUNAR) y central (HOLOGIC) a 693 mujeres remitidas para estudio de osteoporosis. Se calculó mediante curvas ROC (*receiver operator characteristic curve*) la sensibilidad y especificidad de los distintos *T-scores* del densitómetro periférico para el diagnóstico de osteoporosis y normalidad.
Resultados: La edad media era de 58,2 ± 9,6 años (30 y 93 años). Los *T-score* del PIXI para detectar osteoporosis y normalidad con una especificidad del 90% fueron -1,3 y + 0,6 respectivamente.
Conclusión: Un *T-score* inferior a -1,3 o superior a +0,6 a nivel del calcáneo indican alta probabilidad de osteoporosis y normalidad respectivamente. Sólo debería realizarse densitometría central cuando la DMO periférica se encontrase entre estos valores.

Palabras clave: *Densidad mineral ósea, Osteoporosis, Densitometría periférica.*

Proyecto financiado por la Generalitat Valenciana - Conselleria de Sanitat - DOGV 5337 - 1.09.2007 - Resolución 20.10.2007

Screening points for a peripheral densitometer of the calcaneum for the diagnosis of osteoporosis

Summary

We calculate specific triage thresholds for the PIXI-LUNAR heel densitometer to give a 90% specificity for osteoporosis and normal bone mineral density (BMD) at the hip or spine.

693 women aged 30-93 years (mean age 58.2 ± 9.6 years) referred for osteoporosis study, underwent hip and spine BMD measurements (HOLOGIC) by dual energy X-ray absortiometry (DXA), also had a peripheral heel DXA densitometry (PIXI-LUNAR). The os calcis T-scores for all woman were subjected to a receiver operator characteristic (ROC) analysis with the definition of osteoporosis (T-score ≤ -2.5) and BMD normal (T-score > -1) made at the the lumbar spine or femoral neck.

Patients with a heel T-score of above +0.6 are very likely to have normal bone density on axial densitometry, whilst patients with heel T-score of below -1.3 are very likely to have osteoporosis at the hip or spine. Only patients whose measurements lie between the thresholds should be referred for axial DXA.

Key words: *Bone mineral density, Osteoporosis, Peripheral x-ray absorptiometry.*

Project financed by the Generalitat Valenciana - Conselleria de Sanitat - DOGV 5337 - 1.09.2007 - Resolution 20 10 2007

Introducción

La prevalencia de la osteoporosis en mujeres de raza blanca mayores de 50 años es elevada, de hecho el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica en cadera, columna vertebral o muñeca a lo largo de su vida es del 40%[1]. Estas cifras hacen de la osteoporosis un auténtico problema de salud. La densidad mineral ósea (DMO) es el mejor factor pronóstico del riesgo de fractura osteoporótica, por ello la densitometría es la técnica fundamental para el diagnóstico de la osteoporosis antes de que aparezcan fracturas.

Disponemos de varias técnicas para medir la DMO, como la tomografía computerizada y los ultrasonidos, pero la más utilizada en la actualidad es la absorciometría radiológica de doble energía (DXA). La medida de la DMO mediante un aparato DXA a nivel central (cadera y columna) se considera el estándar oro para el diagnóstico de osteoporosis. La OMS elaboró unos criterios diagnósticos[2] basados en el menor de los resultados de la densitometría realizada en cadera y columna lumbar.

La medición de la DMO a nivel del esqueleto periférico se relaciona con un aumento del riesgo de fracturas a cualquier nivel[3]. Los densitómetros periféricos tienen como ventajas su menor coste de compra, necesitan menos espacio para su instalación, las pruebas de medición se realizan con mayor rapidez, y, además, por sus escasas dimensiones y peso son fáciles de transportar. Se ha observado que los puntos de corte para el diagnóstico de osteoporosis con los densitómetros axiales no son los mismos que para los densitómetros periféricos[4-6]. La NOS (*National Osteoporosis Society*) recomienda que los densitómetros periféricos se utilicen como instrumento de cribado con dos puntos de corte que identifiquen a los pacientes con osteoporosis en columna y/o cadera con una sensibilidad y especificidad del 90%[7]. De tal forma los pacientes con DMO periférica con un *T-score* por debajo del punto de corte inferior tendrán una alta probabilidad de tener osteoporosis en cadera o columna, y los que tengan *T-score* por encima del punto de corte superior será poco frecuente que tengan osteoporosis en columna o cadera. Sin embargo los puntos de corte son diferentes para los distintos densitómetros periféricos[8]. No se conoce si los puntos de corte pueden cambiar según la población estudiada o dependiendo del modelo de densitómetro central con el que se compara.

El objetivo del presente trabajo es encontrar un algoritmo diagnóstico para la osteoporosis posmenopáusica en nuestra población, combinando un densitómetro periférico DXA de calcáneo (PIXI-LUNAR) y un densitómetro central HOLOGIC.

Material y métodos

Se realizó una densitometría central (de cadera y columna) y otra periférica (calcáneo) de forma consecutiva a 693 mujeres remitidas a reumatología para estudio de osteoporosis posmenopáusica. El estudio fue aprobado por el comité científico de nuestro hospital. La densidad mineral ósea central se midió con un densitómetro *Hologic Explorer TM Explorer Series* a nivel del fémur izquierdo y en las vértebras lumbares de L1 a L4. La densidad mineral ósea en el calcáneo se midió en el pie izquierdo con un densitómetro PIXI-Lunar. Se consideró que un paciente tenía osteoporosis si el *T-score* en cadera total o lumbar (L1-L4) era ≤ -2,5.

Tabla 1. Características demográficas de las distintas poblaciones en las que se ha estudiado los puntos de corte para diferentes modelos de densitómetros periféricos

Densitómetro periférico	Centro	n	Edad (años)	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m²)
Osteometer DTX-200	Londres	393	62,6 (4,6)	160,8 (6,4)	66,2 (11,6)	25,6 (4,5)
Schick AccuDEXA	Londres	300	62,3 (4,7)	161,4 (6,5)	66,9 (12,5)	25,7 (4,9)
GE Lunar PIXI	Middlesbrough	213	62,8 (4,8)	158,1 (6,6)	64,1 (12,1)	25,6 (4,3)
Alara MetriScan	Hull	170	62,6 (4,5)	159,4 (6,5)	64,4 (10,8)	25,3 (3,9)
Demetech Calscan	Hull	140	62,2 (4,3)	159,3 (6,1)	65,1 (12)	25,7 (4,4)
Lunar PIXI	Valencia	693	57,9 (9)	155,8 (6,2)	65,4 (10,7)	26,9 (4,5)

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del PIXI de calcáneo para establecer el diagnóstico de osteoporosis y normalidad

***T score* PIXI**	**Osteoporosis**		**Normal**	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
-2,5	8% ± 2%	99% ± 0,3%	100%	4% ± 2%
-1,6	36% ± 4%	95 % ±2%	99% ± 0,3%	20% ± 3%
-1,3	55% ± 4%	90% ± 2,5%	96% ± 2%	30% ± 4%
-1,0	66% ± 4%	82% ± 3%	94% ± 2%	40% ± 4%
-0,6	80% ± 3%	66% ± 4%	82% ± 3%	58% ± 4%
-0,2	90% ± 2%	51% ± 4%	68% ± 4%	70% ± 4%
0	94% ± 2 %	45% ± 4%	63% ± 4%	76% ± 3%
0,2	95% ± 2%	38% ± 4%	74% ± 3,3%	81% ± 3%
0,6	97% ± 1,5%	25% ± 3,2%	45% ± 4%	90% ± 2%
1	97,5% ± 1%	16% ± 3%	30% ± 4%	94% ± 2%

Tabla 3. Puntos de corte de diferentes modelos de densitómetros periféricos

Densitómetro Periférico	Lugar medición	*T-score* Mayor	*T-score* Menor	Densitómetro Axial	% remitido DMO axial
Osteometer DTX-200	Antebrazo	-1,4 (-0,9 a -1,6)	-2,6 (-2,5 a -3)	Hologic	39% (34-44%)
Schick AccuDEXA	Mano	0,1 (0,9 a -0,2)	-1,6 (-1,4 a -2)	Hologic	44% (38-50%)
GE Lunar PIXI	Talón	-0,4 (0,2 a -0,6)	-2,0 (-1,6 a -2,6)	Lunar	49% (42-56%)
Alara MetriScan	Mano	-0,6 (0,1 a -1,1)	-2,4 (-2,1 a -2,7)	Lunar	48% (40-56%)
Demetech DXL Calscan	Talón	-1,4 -0,9 a -1,6)	-2,7 (-2,5 a -3,5)	Lunar	50% (41-59%)
Lunar PIXI (Valencia)	Talón	-0,2 (-0,1 a -0,3) 0,6 (0,8 a 0,45)*	-1,3 (-1,1 a -1,4)	Hologic	37% (33-41%) 57% (53-61%)*

* 90% de especificidad para detectar densidad mineral ósea normal

Se clasificó al paciente como DMO normal si el *T-score* era > 0 tanto en cadera total como a nivel lumbar. Mediante el paquete estadístico SPSS 15.1 se calculó la sensibilidad y especificidad de los diferentes *T-score*s, obtenidos mediante el densitómetro periférico, para el diagnóstico de osteoporosis y normalidad mediante curvas ROC (*receiver operator characteristic curve*), así como el coeficiente de correlación de Pearson entre los *T-score*s periféricos y los obtenidos en cadera total y lumbar. Con ello se escogerían los puntos de corte óptimos para el cribado. Dichos puntos tendrían que cumplir al menos las recomendaciones de la NOS[7,8], es decir una especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de osteoporosis del 90%, con un intervalo de confianza que no sobrepasase el límite inferior del 80%. En nuestro algoritmo diagnóstico consideramos importante detectar las densitometrías clasificadas como normales, por ello para el punto de corte superior consideraríamos el *T-score* que tuviese una especificidad del 90% para clasificar a un paciente con densitometría normal central. También se calcularían el valor predictivo positivo y negativo de los puntos de corte obtenidos para osteoporosis y normalidad en nuestra población.

Resultados

Las mujeres estudiadas tenían una edad media ± desviación estándar (DE) de 58,19 ± 9,61 años (30 y 93 años). La talla de la población estudiada era de 155,8 ± 6,2 cm, el peso de 64,5 ± 10,7 kg y el IMC de 26,9 ± 4.5 kg/m^2 (Tabla 1). El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,616 entre los *T-score*s obtenidos a nivel del calcáneo y en cadera total, y de 0,535 con los obtenidos a nivel lumbar. Según los resultados del densitómetro axial (DXA), el 29% de las mujeres eran osteoporóticas, el 47% osteopénicas y un 27% tenían valores de masa ósea normal. Mediante curvas ROC se calculó la sensibilidad y especificidad de los *T-score* obtenidos con el densitómetro periférico para establecer el diagnóstico de osteoporosis y normalidad (Tabla 2). Si se utiliza el *T-score* de -2,5 DE en la densitometría periférica para el diagnóstico de osteoporosis la especificidad es alta pero la sensibilidad es sólo del 8%, por lo que sólo se evitaría realizar un 3% de las densitometrías. La especificidad sigue siendo superior al 90% hasta un punto de corte de *T-score* de -1,3 DE, a partir de ahí la pérdida de especificidad es importante (Figura 1A y Tabla 2). Con este punto de cribado sólo un 4% de pacientes con densitometría axial normal serían clasificados como osteoporóticos. Siguiendo el mismo criterio un *T-score* con el PIXI igual o superior a 0,6 tiene una especificidad del 90% para identificar las densitometrías centrales normales, y una sensibilidad del 97% para detectar osteoporosis (Figura 1B y Tabla 2). Con un algoritmo basado en dichos puntos de corte, los valores predictivos positivos para el diagnóstico de osteoporosis y normalidad serían del 80% y del 78%, respectivamente, en nuestra población. El valor predictivo negativo para el diagnóstico de osteoporosis es del 98%, y para el diagnóstico de normalidad es del 98%. Con ello se evitarían un 43% ± 4% de densitometrías centrales. Si considerásemos las recomendaciones de la NOS, el punto de corte superior sería un *T-score* -0,2 y el inferior de -1,3 (Tablas 2 y 3).

Discusión

La escasez de densitómetros axiales ha favorecido la utilización de densitómetros periféricos en la práctica clínica, sobre todo en el ámbito de la atención primaria. Sin embargo, los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de los distintos fármacos en el tratamiento de la osteoporosis, se han basado en una selección de pacientes con densidad mineral ósea baja medida a nivel de columna o cadera. Por ello es importante analizar la utilidad de los densitómetros periféricos en el diagnóstico de la osteoporosis. La NOS[8] (Tabla 3) evaluó diferentes modelos de densitómetros periféricos y calculó los puntos de corte *T-score* con los que se conseguía una sensibilidad y especificidad del 90% para el diagnóstico de osteoporosis con un densitómetro axial (Tabla 3). Para cada modelo se establecieron dos puntos de corte, un *T-score* por debajo del cual se clasificaban el 90% de los pacientes con osteoporosis a nivel central y otro *T-score* por encima del cual se encontraban todos los pacientes sin osteoporosis densitométrica, es decir, con *T-score* por encima de -2,5 en el densitómetro central. Sólo se realizarían densitometrías centrales en aquellos casos situados entre ambos puntos de corte. Los resultados de dicho trabajo mostraron que cada modelo de densitómetro periférico tenía puntos de corte diferentes y que, además variaban con la edad. Posteriormente, otros autores han publicado resultados con otros modelos de densitómetros periféricos siguiendo la misma metodología. McCauley y cols.[9] determinaron los puntos de cribado del densitómetro de calcáneo Apollo Norland respecto a un densitómetro central lunar DPX-IQ. Los valores de los *T-score* fueron -1,2 y -2,2.

Nuestros resultados muestran puntos de corte diferentes respecto a un densitómetro similar (PIXI-Lunar) analizado en el trabajo de la NOS[8] (Tabla 3), sobre todo en el punto de corte inferior, que en nuestro caso se sitúa en -1,3 frente a -2 obtenido en el trabajo de la NOS. Existen varias diferencias entre ambos trabajos que podrían explicar las discrepancias encontradas. Las mujeres de nuestro trabajo tienen una edad media de 58 ± 9 años (Tabla 1), sensiblemente inferior a los 62 años del grupo Pixi-Lunar analizado en el trabajo de la NOS. En su trabajo comprueban que a medida que aumenta la edad de la población los puntos de corte tienden a situarse en un *T-score* inferior[8]. Por otra parte los densitómetros centrales eran diferentes, un HOLOGIC en nuestro trabajo y un Lunar en el trabajo de la NOS. Forham y cols.[4] utilizando una metodología similar a la nuestra mediante curvas ROC llegan a un punto de corte para detectar osteoporosis idéntico al nuestro, es decir, un *T-score* de -1,3 con una sensibilidad del

Figura 1A. Curva ROC para diagnóstico de osteoporosis. Sensibilidad (% de pacientes con osteoporosis detectados por el PIXI) frente a 1- especificidad (1- % de pacientes sin osteoporosis clasificados como tales). Área bajo la curva 0,816 (0,782-0,850)

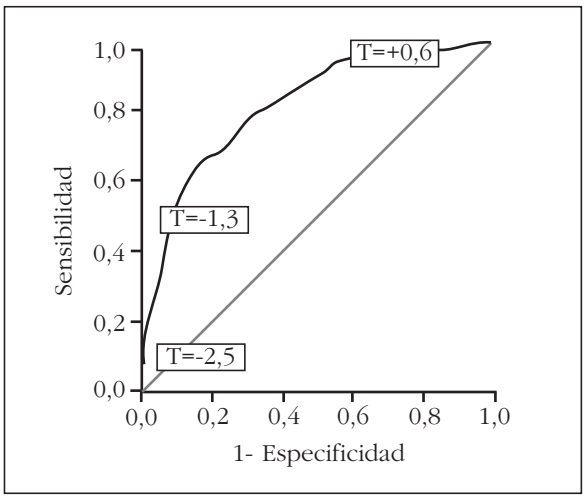
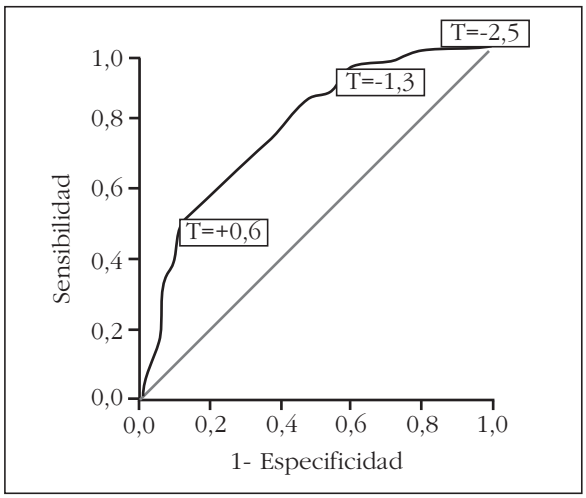


Figura 1B. Curva ROC para el diagnóstico de densidad mineral ósea normal. Sensibilidad (% de pacientes normales detectados como tales por el PIXI), 1- especificidad (1- % de pacientes con osteopenia/osteoporosis detectados como tales por el PIXI). Área bajo la curva 0,773 (0,735-0,811)



69,6% para detectar osteoporosis y una especificidad del 82,6%. No investigan el punto de corte superior. Pérez-Castrillón y cols.[5] en una población española llegan a la conclusión de que el mejor punto de corte para el diagnóstico de osteoporosis con un densitómetro de calcáneo PIXI-LUNAR es un *T-score* de -1,6 DE, si bien sus resultados están basados en 58 pacientes a las que se realizó densitometría central y periférica.

Las discrepancias que se observan entre los diferentes estudios, además de explicarse por las diferencias en los modelos de densitómetro periférico y central utilizados en cada trabajo, pueden obedecer a otras variables como la edad, número de pacientes incluidos o prevalencia de osteoporosis en la población estudiada[10]. Por ello, deberían calcularse puntos de cribado para diferentes rangos de edad para cada población donde vaya a utilizarse un densitómetro periférico.

Por otra parte, hemos preferido cambiar el criterio para determinar el punto de corte superior respecto al utilizado por la NOS[7]. El riesgo de fractura no es una variable dicotómica sino continúa y la tendencia actual es calcular el riesgo absoluto de fractura, siendo la densitometría una prueba más, tal y como se valora en el índice FRAX[11]. Con el algoritmo propuesto por la de la NOS[7,8] el punto de corte con un *T-score* de -0,2 en nuestro densitómetro periférico, tiene una especificidad para normalidad del 70%, es decir, que se clasificarían como no osteoporóticas a un 30% de pacientes con osteopenia y osteoporosis, hecho que puede restar credibilidad a la prueba entre los clínicos y pacientes. Además, un alto porcentaje de fracturas se produce en pacientes osteopénicas y es importante tener bien clasificado a este grupo de pacientes[12]. Con nuestro punto de corte en un *T-score* de +0,6, menos del 10% de pacientes de los pacientes con DMO disminuida se clasificarían como normales. Con este algoritmo diagnóstico se evitan un 43% de las densitometrías centrales.

La *National Osteoporosis Foundation*[13] recomienda tratar a aquellos pacientes con osteoporosis diagnosticada por densitometría central, y utilizar el riesgo de fractura calculado mediante el FRAX para seleccionar los pacientes con osteopenia que son subsidiarios de tratamiento. Nuestro algoritmo se adapta a este esquema porque sirve para detectar con alta sensibilidad y especificidad a los pacientes con osteoporosis central mediante densitometría periférica, mientras que la mayoría de los que tienen osteopenia son evaluados mediante densitometría central.

Una limitación en nuestro estudio, igual que en la mayor parte de los estudios publicados hasta el momento, es que no se ha valorado la densidad mineral ósea a nivel del cuello femoral, además de la de cadera total, y no conocemos en qué medida puede modificar los resultados.

La *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomienda que el uso de la densitometría periférica se limite a aquellos casos en los que el acceso a la densitometría central sea deficitario[10]. No hay prácticamente estudios sobre su utilidad en la osteoporosis del varón y no es válida para valorar la eficacia del tratamiento[10]. Este hecho contrasta con su amplia utilización; por ello, la NOS[7] y la ISCD[10] han difundido la metodología a aplicar para asegurar su fiabilidad como técnica de cribado en el diagnóstico de la osteoporosis y en este contexto se debe situar nuestro trabajo.

Como conclusión, en nuestra población de pacientes posmenopáusicas remitidas para estudio de osteoporosis, un algoritmo diagnóstico de DMO basado en dos densitómetros, uno periférico PIXI-LUNAR y otro central HOLOGIC permite que se realicen un 43% menos de densitometrías centrales. Se remitirían aquellas pacientes con un *T-score* en el densitómetro periférico situado entre –1,3 DE y +0,6 DE. La sensibilidad del algoritmo para detectar osteoporosis densitométrica es del 97% y la normalidad del 96%. Con una especificidad para ambas del 90%.

Bibliografía

1. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995;10:175-7.
2. World Health Organisation 1994 Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Oteoporosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland, pp. 1-129.
3. Van der Klift M, Laet CDE, Pols HAP. Assessment of fracture risk: Who should be treated for osteoporosis? Beast Practice & Research Clinical Rheumatology 2005; 19:937-50.
4. Fordham JN, Chinn DJ, Kumar N. Identification of Women with Reduced Bone Density ar the Lumbar Spine and Femoral Neck using BMD at the Os Calcis. Osteoporos Int 2000;11:797-802.
5. Pérez-Castrillón JL, Martín-Escudero JC, del Pino-Montes J, et al. Prevalence of Osteoporosis Using DXA Bone Mineral Density Measurements at the Calcaneus. J Clin Densitom 2005;8:404-8.
6. Faulkner KG, Von Stetton, Miller P. Discordance in patient classification using T–scores. J Clin Densitom 1999;2:343-50.
7. National Osteoporosis Society (2004). Position statement on the use of peripheral x-ray absortiometry in the management of osteoporosis. National Osteoporosis Society, Bath, England.
8. Blake GM , Chin DJ, Steel SA, Patel R, Panayiotou E, Thorpe J, et al. A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral x-ray absorptiometry examinations. Osteoporos Int 2005;16:2149-56.
9. McCauley E, Mackie A, Elliot D, Chuck A. Heel Bone densitometry: device specific thresholds for the assessment of osteoporosis. Br J Radiol 2006;79:464-7.
10. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blacke GM, Fordham JN, et al. Peripheral Dual-Energy X- ray Absortiometry in the management of osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions. J Clin Densitom 2008;11:188-206.
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 2008;19:385-97.
12. Siris E, Miller PD, Barret-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbot TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001;286:2815-22.
13. NOF's New Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. www.nof.org/professionals/Clinicians _Guide.htm Accessed April 18, 2008.

Amérigo-García MJ, Antolín-Arias J
Hospital Clínico San Carlos - Servicio de Medicina Interna I - Unidad de Metabolismo Óseo - Madrid

Vertebroplastia: ¿Alternativa terapéutica para las fracturas vertebrales osteoporóticas dolorosas que no responden a tratamiento conservador? Revisión y puesta al día

Correspondencia: María José Amérigo-García - Servicio de Medicina Interna I - Unidad de Metabolismo Óseo - Hospital Clínico San Carlos - Profesor Martín Lago, s/n - 28040 Madrid
Correo electrónico: mjamerigo@gmail.com

Resumen

Objetivos: Realizar una actualización y revisión de la vertebroplastia como alternativa terapéutica para las fracturas vertebrales osteoporóticas dolorosas que no responden a tratamiento conservador.
Materiales y métodos: Revisión de la literatura sobre procedimiento, indicaciones, complicaciones y resultados en PubMed y Google académico utilizando las palabras clave: vertebroplastia, fractura por compresión vertebral, polimetilmetacrilato (PMMA) y osteoporosis.
Resultados: Descripción del procedimiento, indicaciones y complicaciones. Diversos estudios con número limitado de pacientes indicaban alta tasa de éxitos y baja de complicaciones. Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos a doble ciego, randomizados, comparando la vertebroplastia con una simulación de ésta. Los resultados de estos ensayos no avalan la realización de la vertebroplastia como tratamiento del dolor en las fracturas osteoporóticas por compresión.
Conclusiones: Los resultados clínicos de la vertebroplastia eran prometedores. La reciente publicación de dos ensayos clínicos randomizados, con mayor grado de evidencia que los anteriores, los contradicen. Surgen preguntas pendientes de contestar: ¿Esta técnica puede ser efectiva en un subgrupo de pacientes? ¿Podría ser efectiva a medio-largo plazo? ¿Qué otras alternativas terapéuticas nos quedan para pacientes no respondedores a tratamiento convencional?

Palabras Clave: *Vertebroplastia, Fractura por compresión vertebral, Polimetilmetacrilato PMMA y Osteoporosis.*

Vertebroplasty: An alternative therapy for painful osteoporotic vertebral fractures which do not respond to conservatory treatment? Review and update

Summary

Purpose: To review and update the available literature of vertebroplastia: a procedure for treating painful compression fractures of the thoracic and lumbar spine that don't have responded to a conservative treatment.

Materials and methods: A review of the literature was performed about the procedure, indications, complications and results based on PubMed and academic Google using the following keywords: vertebroplasty, compression vertebral fractures, polimetilmetacrilato, PMMA and osteoporosis.

Results: Description of the procedure, indications and complications. Several studies with few number of patients have indicated a high rate of successes and a low rate of complications. Recently, two double blind, randomized clinical trials have been published, comparing vertebroplasty with a simulation of it. The results of these studies don´t support the realization of vertebroplasty for the treatment of pain in osteoporotic compression fractures.

Conclusions: The clinical results of vertebroplasty were promising. Recently, the publication of two randomized clinical trials with greater evidence than previous ones, contradicts it.

Several questions without answer arise: Can this procedure be effective in a subgroup of patients? Could be effective in medium-long term? Are there other options to treat patients that don´t respond to conventional treatment?

Key words: *Vertebroplasty, Vertebral compression fractures, Polimetilmetacrilato, PMMA and Osteoporosis.*

Introducción

La osteoporosis se ha denominado la epidemia silenciosa del siglo XXI.

Las fracturas representan su complicación más frecuente. Pueden producirse en cualquier localización. Las de mayor importancia por sus consecuencias, costes y grado de discapacidad son las vertebrales, las del fémur proximal y las del radio distal. Todas aumentan los índices de morbimortalidad, producen siempre algún grado de discapacidad y, en algunos casos, incrementan la mortalidad.

La prevalencia de esta enfermedad supone que un 40% aproximadamente de las mujeres mayores de 50 años de raza blanca y un 13% de los varones sufrirán alguna fractura osteroporótica a lo largo de su vida.

La localización vertebral es la más frecuente. Así, el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*, estudio multicéntrico europeo), constató que en la población europea de más de 50 años, una de cada 5 mujeres y 1 de cada 8 varones tenían una fractura vertebral[1]. Resultados similares se obtienen en diversos estudios epidemiológicos de diferentes áreas de España.

Alrededor del 60% de las fracturas vertebrales (FV) son asintomáticas, por lo que se desconoce con exactitud la epidemiología. Sin embargo, el estudio EVOS reveló que la incidencia de FV es cuatro veces mayor que la de cadera. Se estima que en el año 2000 ocurrieron en el mundo 9 millones de fracturas osteoporóticas, de las cuales 1,4 millones fueron FV clínicas. El 34,8% del total de fracturas ocurrió en Europa, donde la prevalencia de FV es del 12% a los 60 años y del 25% en mujeres y 17% en varones a los 75 años[2].

La prevalencia de FV morfométrica en población mayor de 50 años de España oscila entre el 15 y el 27% en mujeres[3-5]. Uno de cuatro pacientes con FV sufrirá una segunda FV durante los dos años siguientes y el 26% sufrirá una fractura no vertebral durante el año siguiente.

Diversos estudios han demostrado que las fracturas vertebrales osteoporóticas por compresión representan una causa importante de morbilidad en los pacientes afectos de osteoporosis. Se estima que en Estados Unidos la sufren unos 700.000 pacientes al año, y se espera que esta incidencia aumente paralelamente al aumento de la edad en la población. Representa un coste económico importante cercano a los 700 millones de dólares al año[6].

Si bien, como se ha comentado antes, alrededor del 60% de las fracturas vertebrales pueden ser asintomáticas, también es cierto que una de las consecuencias fundamentales de estas fracturas es

el dolor, que puede ser intenso, con incapacidad funcional invalidante y que puede ser difícilmente controlable mediante tratamientos no invasivos (analgesia convencional, reposo, fisioterapia…).

Como alternativa terapéutica fiable y mínimamente invasiva, se viene desarrollando desde 1987 la vertebroplastia (VP).

La vertebroplastia es una técnica mínimamente invasiva que consiste en la inyección de un material (polimetilmetacrilato, trifosfato cálcico u otro) en el cuerpo de una vértebra, con el objetivo de disminuir el dolor y aumentar la resistencia mecánica vertebral.

No está claro el mecanismo de acción de su efecto analgésico. Hay diversas hipótesis entre las que destacan el que la restauración de la integridad mecánica de la vértebra supusiera una disminución en los "micromovimientos" a través del segmento alterado, o el resultado de los efectos térmicos, químicos o vasculares locales del cemento sobre las terminaciones nerviosas libres.

La sustancia utilizada con mayor frecuencia es el polimetilmetacrilato (PMMA), un polímero sintético, utilizado para la cementación de las prótesis al hueso[7].

Procedimiento y técnica

Se realiza mediante punción del cuerpo vertebral afecto con control fluoroscópico o mediante TAC (Tomografía Axial Computarizada), o ambos al mismo tiempo.

Hay 4 vías de acceso a los cuerpos vertebrales: anterolateral (para la columna cervical), parapedicular, lateral (para la columna lumbar solamente) y transpedicular. Esta última es la que más se usa.

Se efectúan generalmente con anestesia local y sedación, pero puede emplearse anestesia epidural, raquianestesia o anestesia general (muy ocasionalmente). En la VP se realiza la punción del cuerpo vertebral con agujas, por alguna de las vías de acceso enumeradas anteriormente, guiada mediante fluoroscopia digital o TAC. A veces se puede aprovechar la técnica para realizar una biopsia si no está clara la etiología de la fractura vertebral. Cuando la aguja alcanza el tercio anterior vertebral, se inyecta la mezcla de cemento bajo control fluoroscópico estricto de la extensión posterior del cemento con ayuda de un inyector mecánico[8] (Figura 1). Existen diversos dispositivos de inyección y cementación en el mercado que, habitualmente mezclan el cemento en su interior, conectándose directamente a la aguja (Figura 2).

La técnica se completa habitualmente en media hora por nivel vertebral; no se recomienda consolidar más de tres vértebras en una sola sesión.

Las indicaciones y contraindicaciones de esta técnica se enumeran en las Tablas 1 y 2.

Resultados

Hay diversos estudios con un número limitado de pacientes que, en general demuestran una alta tasa de éxitos y baja tasa de complicaciones[9].

Sin embargo, una revisión sistemática publicada en 2006 para evaluar la eficacia y seguridad de la técnica en las fracturas vertebrales osteoporóticas, incluyó 1.136 intervenciones en 793 pacientes, concluye que, para evaluar la eficacia de la vertebroplastia percutánea, se requieren ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo.

Figura 1. Vertebroplastia percutánea en el manejo del dolor de las fracturas vertebrales por compresión (De Asenjo JF, Brecha KM)

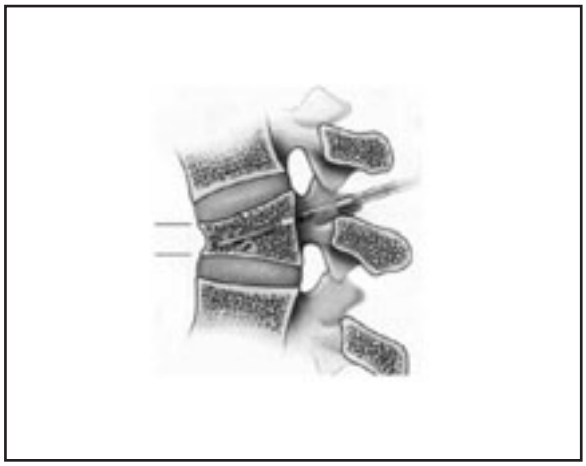


Figura 2. Dispositivos de inyección y cementación

La tasa de dolor medida mediante el VAS *(Visual Analogue Scale) score* de 0 a 10 mejoró significativamente, de 7,8 a 3,1 (60,3%), inmediatamente tras la vertebroplastia.

Las complicaciones a corto plazo variaron entre un 0,4% y un 75,6%. La más frecuente fue el escape de cemento fuera del cuerpo vertebral (del 3,3% al 75,6%). Si bien la mayoría fueron asintomáticas, en un 2,4% fueron devastadoras.

Tras la revisión sistemática, concluyen que hay insuficientes datos para asegurar la eficacia. El procedimiento tiene una baja tasa de complicaciones, pero éstas pueden ser muy severas. De los 15 estudios revisados, 11 eran prospectivos, 3 retrospectivos y sólo un ensayo clínico[10].

Otro estudio publicado recientemente compara los efectos del tratamiento óptimo convencional para el dolor frente a la vertebroplastia en pacientes con fracturas vertebrales por compresión[11]. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado que evalúa a los pacientes en el día 1 y 2 semanas des-

pués, mediante escalas de calidad de vida (QUALEFFO) y cuestionario de discapacidad (*Roland-Morris Disability* (RMD). Incluyen 18 pacientes tratados por vertebroplastia y 16 pacientes con tratamiento convencional. Aquellos pacientes a los que se les realizó vertebroplastia tuvieron una mejoría del dolor, la movilidad y la funcionalidad significativamente mayor que los que recibieron un tratamiento conservador.

Actualmente está en marcha el ensayo clínico VERTOS II[12] que pretende estimar el coste efectividad de la vertebroplastia comparada con la terapéutica conservadora en términos de reducción del dolor, calidad de vida, complicaciones, fracturas secundarias y mortalidad. Se trata de un estudio multicéntrico en el cual se pretenden reclutar 100 pacientes de cada grupo, haciendo seguimiento a 12 meses. Se espera que este estudio aclare muchas de las preguntas actuales al respecto.

Los Departamentos de radiología de la *Mayo Clinic College of Medicine* y del *Baylo University Medical Center* realizaron una revisión retrospectiva de los primeros 1.000 pacientes a los que se les había realizado vertebroplastia percutánea (independientemente de la causa subyacente por la que fuera indicada), con la finalidad de realizar una base de datos prospectiva.

Se recogieron diferentes variables incluyendo estudios de imagen y visitas clínicas y se realizaron entrevistas telefónicas con cada paciente. Se evaluó la respuesta al dolor con escala subjetiva y visual, cambios en la movilidad, en el uso de medicación analgésica y cuestionarios de discapacidad (*Roland Morris Questionarie*). Encontraron una dramática mejoría en todos los parámetros evaluados tras la vertebroplastia. La mejoría del dolor, movilidad, uso de analgesia y *score* del Roland-Morris fueron evidentes inmediatamente tras la vertebroplastia, y persistían hasta dos años después de seguimiento. Hubo una baja tasa de complicaciones tras el procedimiento. La más frecuente fue la fractura costal. De acuerdo con estos resultados, concluyen que los profesionales, al recomendar este tratamiento para el dolor de las fracturas por compresión, pueden informar a los pacientes de que es una técnica con una alta tasa de éxitos y una baja tasa de complicaciones[13].

A pesar de que estos estudios sugieren un efecto positivo del tratamiento con vertebroplastia, comparada con otros tratamientos conservadores, no existían ensayos clínicos doble ciego y randomizados publicados.

Muy recientemente se han publicado los dos primeros ensayos clínicos a doble ciego, randomizados, comparando la vertebroplastia con inyección de polimetilmetacrilato, con pacientes control a los que se les realizaba el procedimiento, pero sin inyección de este material.

En el estudio INVEST de Kallmes *et al.*[14] se incluyeron 131 pacientes (vertebroplastia en 68 y simulación de vertebroplastia en 63). Los resultados sobre el dolor y la capacidad funcional al cabo de 1 mes eran similares en el grupo tratado y en el control, con una tendencia hacia la mejoría del dolor en el grupo de vertebroplastia, aunque no significativa. En ambos grupos se observó mejoría 3 días después del procedimiento, pero eran similares a los 3 meses. Los autores concluyeron que la mejoría en el dolor y la capacidad funcional asociadas con fracturas osteoporóticas por compresión en pacientes tratados con vertebroplastia eran similares a las del grupo control.

En otro ensayo, Buchbinder *et al.*[15] incluyen 71 pacientes (realizando a 35 vertebroplastia y simulación a 36). Los resultados sobre el dolor, calidad de vida y capacidad funcional a la semana y a 1, 3 y 6 meses, son similares en los dos grupos. Al igual que el anterior, en los dos grupos de pacientes mejoró el dolor.

Estos dos ensayos tienen algunas limitaciones, fundamentalmente que no tienen en cuenta otros tratamientos médicos que recibieron y que podrían haber afectado a los resultados.

Estos hallazgos cuestionan la indicación de la vertebroplastia en el tratamiento de los pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas recientes.

Complicaciones

Las tasa de complicaciones descritas en la literatura, en el caso de vertebroplastia en fracturas osteoporóticas es baja, entre un 1 y 3%. La más frecuente es el escape de cemento fuera de la vértebra, la mayoría de las veces sin repercusión clínica. En ocasiones se han descrito complicaciones severas, como infección, déficit neurológico tras escape de cemento al canal medular[16], embolia pulmonar y neumotórax, todas ellas con una frecuencia muy baja[17].

Se han descrito ocasionalmente hipotensión y arritmias, atribuibles a la polimerización del polimetilmetacrilato, por lo que es necesaria la monitorización cardiovascular continua durante el procedimiento.

En los ensayos clínicos recientemente publicados, la tasa de complicaciones no difiere de lo descrito previamente.

Conclusiones

Las diferentes series publicadas avalaban esta técnica como eficaz y segura, con nivel de evidencia científica grado III.

A pesar de que los resultados clínicos de la vertebroplastia eran prometedores, la reciente publicación de dos ensayos clínicos randomizados, con mayor grado de evidencia que los anteriores, los contradicen.

La enorme incidencia de fracturas vertebrales osteoporórticas que causan dolor e incapacidad importante en los pacientes es un hecho constatado en numerosos estudios. El manejo del dolor supone un problema en la práctica clínica diaria. Confiábamos en la efectividad y escasa tasa de complicaciones de esta técnica. Tras la publicación de estos ensayos clínicos, surgen preguntas pendientes de contestar: ¿el efecto placebo de la simulación de la vertebroplastia mediante la punción y/o el efecto anestésico local podrían ser los

Tabla 1. Indicaciones de vertebroplastia

- Fracturas vertebrales osteoporóticas con dolor moderado a severo que no responden a tratamiento analgésico habitual
- Metástasis vertebrales dolorosas
- Mieloma múltiple con fracturas de cuerpo vertebral
- Hemangiomas dolorosos del cuerpo vertebral
- Osteonecrosis dolorosas del cuerpo vertebral
- Refuerzo del cuerpo vertebral patológico antes de una cirugía de estabilización

Tabla 2. Contraindicaciones

1. Absolutas: a. Fracturas vertebrales asintomáticas b. Mejoría con terapia conservadora c. Infección local o sistémica d. Coagulopatía no corregible e. Mielopatía por fragmento óseo intracanal que comprime médula f. Alergia al cemento o al contraste contenido en el cemento
2. Relativas: a. Fractura de la pared posterior del cuerpo vertebral b. Tumor que invade el espacio epidural sin causar síntomas neurológicos c. Fractura por compresión con disminución de altura vertebral 0 ó > de 75-80% d. Fracturas de más de un año de antigüedad

responsables de los resultados similares en ambos grupos? ¿y de la superioridad de la intervención, ya sea con cementación o simulada sobre el tratamiento conservador? ¿Podría ser esta técnica efectiva en un subgrupo de pacientes como sugieren Kallmes *et al.*? Si esto fuera así, ¿en qué subgrupo de pacientes? Tenemos evidencia de su falta de efectividad a corto-medio plazo, pero, ¿y a largo plazo? Ante la morbilidad y discapacidad que con frecuencia produce el dolor secundario a estas fracturas, ¿qué otras alternativas terapéuticas nos quedan para pacientes no respondedores a tratamiento convencional?

Es ahora más importante, aún si cabe, continuar y/o realizar los ensayos clínicos que nos contesten a estas preguntas.

¿Y mientras tanto? Se hace aún más importante una aproximación especializada y multidisciplinar acerca del manejo del dolor. Asimismo, una adecuada información y comunicación entre el médico y el paciente para evaluar las opciones terapéuticas disponibles, la situación actual del conocimiento acerca de esta técnica invasiva y de los posibles riesgos y beneficios, permitirá individualizar la indicación de las diversas alternativas terapéuticas.

Bibliografía

1. Bernard Pineda M, Garcés Puentes MV, Fernández Prieto A, Frutos Martinez R, Marin Aguilera B. Fractura vertebral aguda y técnicas de refuerzo vertebral. Reumatol Clin 2009;5(S2):32-5.
2. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ y el European Vertebral Osteoporosis Study Group The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1997;11:1010-8.
3. Díaz López B, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía J. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. Méd Clin (Barc) 2000;115:326-31.
4. Naves M, Día-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Cannata-Andia J. Determinants of incidente of osteoporotic fractures in female Spanish population older than 50. Osteoporosis Int 2005;16:2013-7.
5. Naves Díaz M, Díaz López B, Gómez Alonso C, Altadit Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía J. Estudio de incidentic defracturas osteoporóticas em uma cohorte mayor de 50 años durante um período de 6 años de seguimiento. Méd Clin (Barc) 2000;115-650-3.
6. Kerr SM, Liechty B, Patel R, Harrop JS. Percutaneous vertebral compression fracture management with polyethylene mesh-contained morcelized allograft bone. Curr Rev Musculoskelet Med 2008;1:84-7.
7. Nicolás Macchiavello C, Ronald Schulz I, Marcos Ganga V. Vertebroplastia: puesta al día. Reumatología 2006;22(1):25-9.
8. Asenjo JF, Brecha KM. Vertebroplastia percutánea en el manejo del dolor de las fracturas vertebrales por compresión. Boletín El Dolor 2005;14:8-12.
9. Aslam E, Muhammad T, Sharif S. Percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: our initial experience. Percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: our initial experience. J Pak Med Assoc 2008;58(9):498-501.
10. Ploeg WT, Veldhuizen AG, The B, Sietsma MS. Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review. Eur Spine J 2006;15(12):1749-58.
11. Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, Fransen H, Lampmann LE, van der Graaf Y, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. AJNR 2007; 28(3):555-60.
12. Klazen CA, Verhaar HJ, Lampmann LE, Juttmann JR, Blonk MC, Jansen FH, et al. VERTOS II: percutaneous vertebroplasty versus conservative therapy in patients with painful osteoporotic vertebral compression fractures; rationale, objectives and design of a multicenter randomized controlled trial. Trials 2007:8:33.
13. Layton KF, Thielen KR, Koch CA, Luetmer PH, Lane JI,

Wald JT, et al. Vertebroplasty, First 1000 Levels of a Single Center: Evaluation of the Outcomes and Complications. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:683–9.
14. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med 2009;361:569-79.
15. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med 2009;361:557-68.
16. Yang SC, Chen WJ, Yu SW, Tu YK, Kao YH, Chung KC. Revision strategies for complications and failure of vertebroplasties Eur Spine J 2008;17:982–8.
17. Contreras O, Huete I. Vertebroplastia percutanea: nueva alternativa en el tratamiento del dolor de origen vertebral. Revista Chilena de Radiología 2003;9(2):45-50.

Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F
Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid

Enfermedad ósea postrasplante hepático

Correspondencia: Sonsoles Guadalix Iglesias - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Avda. Córdoba, s/n - 28041 Madrid
Correo electrónico: sonsoguadalix@gmail.com

Resumen
El trasplante hepático se ha consolidado en el manejo de las hepatopatías crónicas terminales. Con el seguimiento de estos pacientes, van conociéndose patologías derivadas de sus enfermedades previas y del trasplante de órgano, entre ellas las producidas por la inmunosupresión necesaria en su tratamiento. Entre las complicaciones que afectan a la calidad de vida de estos pacientes están la osteoporosis y las fracturas, que pueden presentarse en mayor proporción en los primeros 6-12 meses postrasplante, pero que puede continuar en menor cantidad en los siguientes años. Las fracturas vertebrales y de las costillas, son las más frecuentes en un 65% y 24% de los pacientes, con factores pronósticos negativos como la edad y la cirrosis biliar primaria. Se trata pues, de una forma severa de osteoporosis, que es analizada en este trabajo, aportando nuestra experiencia terapéutica. Con fármacos antirresortivos se han descrito resultados positivos en la prevención y tratamiento de esta perdida ósea.

Palabras Clave: *Osteoporosis, Trasplante hepático, Bisfosfonatos, Esteroides.*

Bone disease following liver transplant

Summary

Liver transplant is now well established in the management of chronic terminal hepatopathy. With the follow up of these patients, we are getting to know pathologies derived from their earlier diseases and those from the organ transplant, among which are those produced by the immunosuppression (cyclosporine, FK506, sirolimus, glucocorticoids) necessary for their treatment. Among these complications with affect the quality of life in these patients are osteoporosis and fractures, which can appear mainly in the first 6-12 months after transplant, but which can continue to a lesser extent in the following years. Vertebral fractures, and those of the ribs, are the most frequent, in 65% and 24% of patients, with negative prognostic factors such as age and primary biliary cirrhosis. So, it is a severe form of osteoporosis which is analysed in this work, and to which we bring our therapeutic experience. With antiresorptive drugs, positive results have been reported for the prevention and treatment of this bone loss.

Key words: *Osteoporosis, Liver transplant, Biphosphonates, Steroids.*

Introducción

En esta revisión se aborda los factores que pueden influir en la pérdida de masa ósea asociada al trasplante hepático. En primer lugar hay que tener en cuenta la patología ósea que, antes del trasplante, a menudo presentan los pacientes con hepatopatías crónicas. A continuación se estudian los factores que intervienen en la pérdida de masa ósea postrasplante y en la aparición de fracturas. Finalmente analizaremos el manejo de los pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante y revisaremos las evidencias científicas actuales del tratamiento antiresortivo en este escenario.

Patología ósea pretrasplante

La pérdida ósea es una complicacion frecuente de la hepatopatía crónica, siendo su prevalencia elevada entre los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, especialmente en las hepatopatías colestásicas[1-3]. Existen múltiples factores de riesgo asociados, entre ellos: hipogonadismo, déficit de vitamina D, malabsorción, bajo peso, actividad física disminuida y, en algunos casos, tratamiento esteroideo previo.

En las últimas dos décadas, se han producido cambios importantes en el manejo de la hepatopatía crónica, de los regímenes inmunosupresores, del tiempo de espera para el trasplante hepático y del *estatus* nutricional de los pacientes. Algunos autores han observado una mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) lumbar con *T-scores* pretrasplante que aumentaron de -2,5 antes de 1990 a -1,7 después de 1996[2].

Masa ósea en el periodo postrasplante

Después del trasplante tiene lugar una pérdida acelerada de hueso en los primeros 3-6 meses aumentando considerablemente la incidencia de osteoporosis y osteopenia[2,4-7]. Varios estudios indican que a esta temprana pérdida de hueso le sigue una recuperación del metabolismo óseo que se inicia ya pocos meses después del trasplante[8,9]. Aunque los primeros estudios postrasplante mostraron un predominio de pérdida ósea a nivel lumbar y fracturas vertebrales[10], estudios más recientes refieren mayor pérdida de hueso a nivel femoral[11]. Además, a diferencia de la masa ósea de la región lumbar, la pérdida de hueso femoral persiste después de los tres primeros años del trasplante[2,7]. Otros trabajos encuentran este descenso en la DMO a nivel de cuello femoral a los 6 y 12 meses, incluso a pesar del tratamiento con bisfosfonatos, lo que sugiere un menor efecto de estos fármacos a nivel de hueso cortical[12].

Factores implicados en la pérdida de masa ósea

Glucocorticoides

Puesto que la pérdida temprana de masa ósea se ha observado en todos los trasplantes de órgano sólido, tradicionalmente se ha asumido que las elevadas dosis de glucocorticoides (GC) necesarias para la inmunosupresión desempeñan un papel principal en dicha pérdida[5,6].

El impacto potencial de la dosis de GC como determinante de la pérdida de hueso se apoya por la ausencia de pérdida de hueso a nivel lumbar y de fémur proximal encontrada en pacientes con trasplante renal tratados con bajas dosis de esteroides y tacrolimus[13]. Además, en el trabajo de Martínez y cols.[14], la retirada de GC después del trasplante aceleró la recuperación de la DMO lumbar (*Z-score* -0,44 en grupo con retirada precoz de prednisona *vs. Z-score* -0,99 en los pacientes en

los que se mantenía prednisona; p< 0,05), sin efectos adversos en la tolerancia del injerto. Por otra parte, las tasas más elevadas de fractura que se presentan después del trasplante cardíaco y de pulmón[15,16], en los que se emplean dosis mayores de esteroides, serían consistentes con el papel que éstos desempeñan en la patogénesis de la osteoporosis postrasplante.

A pesar de que pocos trabajos han logrado demostrar asociación entre la dosis acumulada de GC y la pérdida de masa ósea en el periodo postrasplante[17,18], Guichelaar y cols.[8] confirmaron dicha relación por medio de análisis histomorfométrico. En este trabajo, la dosis acumulada de esteroides al mes y a los 4 meses postrasplante se correlacionó positivamente con la pérdida de volumen óseo e inversamente con los parámetros de formación. Además, este estudio histomorfométrico indicó que el insulto principal que conduce a la pérdida de masa ósea ocurre muy tempranamente en el período postrasplante y, probablemente, se encuentra en relación con una disminución de la formación ósea. Estos hallazgos son consistentes con el conocido efecto de los esteroides sobre los osteoblastos y la formación ósea. Por tanto, la inhibición transitoria de la formación ósea puede desempeñar un papel clave en la pérdida de hueso que se produce después del trasplante.

El mismo grupo[19], en un estudio de 33 pacientes con hepatopatía colestásica crónica, encontró que, a pesar de un descenso en la DMO 4 meses después del trasplante, las biopsias de cresta iliaca a los 4 meses mostraron mejoría histomorfométrica, aumentando los parámetros de formación ósea estáticos y dinámicos de forma significativa desde valores bajos en el momento del trasplante hasta valores en el rango de la normalidad 4 meses después del trasplante. Al mismo tiempo, las medidas a los 4 meses de los parámetros de resorción ósea mostraron un aumento de la misma, pero en rango similar a los valores obtenidos inmediatamente postrasplante. Estos hallazgos histomorfométricos indican que, a pesar de la pérdida de hueso postrasplante, a los 4 meses el metabolismo óseo ha mejorado, con aumento de la formación ósea y un balance más acoplado de formación y resorción.

La evidencia actual, por tanto, sugiere que la pérdida de hueso después del trasplante hepático está causada por un aumento inicial en la resorción ósea, junto a una disminución en la formación. Después, la formación ósea aumenta y podría superar a la resorción. Estos cambios serían consistentes con la rápida disminución de la DMO observada en los primeros meses postrasplante y la recuperación posterior hacia valores basales, encontrada en la mayoría de estudios.

Otros fármacos inmunosupresores

No se conoce bien el papel desempeñado por otros fármacos inmunosupresores en la pérdida de masa ósea postrasplante. El tacrolimus induce una severa pérdida de hueso trabecular en ratas, aunque parece ser menos severa en humanos[20]. Con respecto a la ciclosporina A (CyA), algunos estudios en humanos indican un efecto similar al observado en modelos murinos en pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco[17,21,22]. El mofetil micofenolato no ha mostrado efectos a nivel óseo en modelos murinos[23].

En un estudio de 360 pacientes con trasplante hepático por hepatopatía colestásica crónica, la ganancia de hueso postrasplante fue menor y el número de fracturas fue mayor en los pacientes tratados con CyA que en los que recibieron tacrolimus[24]. Otros autores han mostrado que los pacientes que reciben CyA tienen más fracturas que los pacientes con tacrolimus, pero este efecto puede reflejar las diferencias en la dosis media de esteroides entre los dos grupos[18].

En otro estudio, aunque las pérdidas de masa ósea fueron similares en los pacientes tratados con CyA que en los tratados con tacrolimus, los cambios histomorfométricos después del trasplante sugieren que los pacientes que recibieron tacrolimus pueden tener una recuperación más rápida del metabolismo óseo después de la fase inicial de pérdida de hueso en comparación con los pacientes con CyA[8]. En los estudios *in vivo*, tanto la CyA como el tacrolimus alteran el balance del remodelado óseo, excediendo la resorción sobre la formación, con la consecuente pérdida de masa ósea. Por otro lado, en relación a la CyA, esta pérdida ósea se podría ver potenciada por la disminución de los valores séricos de testosterona que provoca en los pacientes[20].

Vitamina D

Numerosos trabajos de la literatura encuentran niveles bajos de 25-OH vitamina D en pacientes hepatópatas. Aunque se ha sugerido que los niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con hepatopatías se deberían en parte a una menor producción de proteínas trasportadoras (DBP y albúmina)[25,26], a una alteración de la 25 hidroxilación de la vitamina D[27-29] o a la malabsorción de vitaminas liposolubles en hepatopatías colestásicas[30], parece que los niveles disminuidos de vitamina D en las hepatopatías crónicas, se relacionan con mayor probabilidad con un aporte deficitario de vitamina D, por factores ambientales y dietéticos.

Algunos autores encuentran que los niveles de 25-OH vitamina D son predictores independientes de la DMO en cadera en pacientes con cirrosis[31]. Crosbie y cols. encontraron correlación entre los niveles de 25-OH vitamina D a los 3 meses del trasplante hepático y el aumento de la DMO a los 6 meses, lo que sugiere que la normalización de los niveles de vitamina D puede ejercer un efecto positivo sobre la DMO[9].

Fracturas en el periodo postrasplante

En pacientes receptores de trasplante hepático, las fracturas más frecuentes son las vertebrales. Se han identificado como factores de riesgo de fractura incidente en el postrasplante: edad avanzada[7], fracturas vertebrales pretrasplante[31] hepatopatías y

colestásicas crónicas[10]. Al igual que sucedía con la masa ósea, pocos autores han encontrado relación entre la dosis de glucocorticoides y el riesgo de fractura en pacientes receptores de trasplante hepático[24].

Guichelaar y cols. estudiaron en 360 pacientes con hepatopatías colestásicas crónicas trasplantados entre 1985 y 2001, la incidencia y variables predictoras de fracturas (vertebrales y no vertebrales) pre y postrasplante desde el período pretrasplante hasta 8 años después[24]. La incidencia acumulada de fracturas fue del 30% el primer año postrasplante y del 46% ocho años después del trasplante. A diferencia de estudios previos, hubo una incidencia similar de fracturas vertebrales y no vertebrales postrasplante. La mayoría de fracturas ocurrieron en hueso trabecular, representando la columna y las costillas más del 90% del total de fracturas. Los factores de riesgo principales para la aparición de fracturas postrasplante fueron la presencia de fracturas pretrasplante, una menor DMO, la dosis de glucocorticoides postrasplante y la cirrosis biliar primaria. Ni la pérdida de hueso en los primeros 4 meses postrasplante ni la ganancia ósea posterior se correlacionaron con las fracturas.

Las estimaciones de fractura por fragilidad postrasplante varían ampliamente según los estudios. En varios trabajos los porcentajes de fracturas referidas oscilan entre 25-35%, principalmente en los primeros 6 meses después del trasplante[4,7,32,33], mientras que otros autores encuentran una menor tasa de fracturas (6-8%)[11,34,35]. Estas diferencias en la incidencia de fracturas referidas en los diferentes estudios puede deberse a varios factores: selección de pacientes, tratamientos inmunosupresores, criterios diagnósticos empleados para fractura vertebral. Sin embargo, en general las tasas de fracturas más elevadas aparecen en la literatura en los primeros trabajos, reportando los estudios más recientes tasas más bajas. Compston encontró una incidencia del 27% de fracturas vertebrales en los primeros tres meses después del trasplante en un estudio de 37 pacientes receptores de trasplante hepático entre 1993 y 1995[31]. En un estudio posterior del mismo grupo, desarrollado entre 1995 y 1998, la incidencia de fracturas en el primer año fue de sólo un 5%[11]. Entre ambos estudios se produjo una considerable reducción en la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque el uso de ciclosporina y tacrolimus apenas se modificó.

Por tanto, parece que la historia natural de la osteoporosis postrasplante está mejorando en los últimos años. Otros factores que podrían explicar esta aparente disminución en la frecuencia de fracturas osteoporóticas postrasplante además de la disminución en las dosis de glucocorticoides (y posiblemente del uso de ciclosporina A, que se ha sustituido por otros fármacos inmunosupresores), serían que en algunos países actualmente el trasplante se lleva a cabo en un estadio más temprano de la hepatopatía, lo que disminuye la prevalencia de patología ósea pretrasplante. Además, el espectro de hepatopatías en las que se realiza trasplante ha cambiado con los años. Así, en Europa, la cirrosis biliar primaria representaba el 57% de los trasplantes en 1983, mientras que en 1999 sólo suponía el 20%, aumentando el porcentaje de pacientes trasplantados por hepatitis virales (principalmente VHC) y cirrosis alcohólica.

Evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante

El manejo adecuado de la patología ósea postrasplante implica tanto optimización de la salud ósea antes del trasplante como prevención de la pérdida de hueso después del trasplante. En resumen, se recomiendan las siguientes lineas de intervención[10,36].

1.- Período pretrasplante

En la Tabla 1 se resume la valoración inicial del paciente con hepatopatía crónica en lista de espera para trasplante hepático. Realizar las siguientes determinaciones bioquímicas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, calcidiol, PTH, TSH, proteinograma, testosterona total, testosterona biodisponible y LH o estradiol y FSH, así como calciuria en orina de 24 h. Densitometría ósea anualmente antes del trasplante. Radiografía lateral de columna dorsolumbar. Recomendar ejercicio físico moderado. Mantener un buen estado nutricional. Asegurar una ingesta adecuada de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día) (asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D). Prevenir hipercalciuria (si un paciente que no toma diuréticos de asa tiene hipercalciuria, añadir hidroclorotiazida 25 mg/d). Tratar el hipogonadismo si está presente y no contraindicado.

Tras una primera valoración, el seguimiento del paciente se orientará en función de los resultados de la DMO, la existencia o no de fracturas así como de otros factores de riesgo asociados.

2.- Prevención de la pérdida de hueso postrasplante:

En general, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postrasplante se recomienda el uso de bisfosfonatos[36]. Aunque hay datos contradictorios, tanto los bisfosfonatos orales como los intravenosos parecen ser efectivos en este tipo de pacientes, si bien muchos de los estudios con resultados favorables para los bisfosfonatos se realizaron sin aleatorización, sin grupo control y con un escaso número de pacientes, por lo que el efecto beneficioso puede atribuirse incorrectamente al tratamiento y deberse a la mejoría del estado general que tiene lugar después del trasplante.

Dada la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre inmediatamente después del trasplante, muchos expertos recomiendan tratamiento preventivo para todos los pacientes que reciben trasplante de órgano sólido, independientemente de la DMO pretrasplante[23,33,36,37]. Esta aproximación se apoya en datos observacionales que muestran un

solapamiento en los valores de DMO pretrasplante entre los pacientes que presentan fractura postrasplante y los que no[15]. Otra aproximación al manejo de pacientes que reciben un trasplante es aplicar las guías clínicas empleadas para la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Medidas preventivas y tratamiento antiresortivo en el postrasplante hepático. Evidencia actual

Los estudios acerca de la eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con cirrosis tienen varias carencias: falta de aleatorización y de grupo control, escaso número de pacientes, predominio de cirrosis biliar primaria, pobre representación de hepatitis viral, y ausencia de datos de fracturas[38]. Aunque los trabajos publicados hasta el momento no permiten extraer la conclusión de que el tratamiento con vitamina D influya en la progresión de la enfermedad ósea en pacientes con cirrosis, casi todos los autores, incluyendo la Asociación Americana de Gastroenterología, recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D en este tipo de pacientes[26,30]. Igualmente se recomienda suplementación con calcio y vitamina D en el periodo postrasplante[33]. En la Tabla 2 resume las características y los resultados de los principales estudios que vamos a comentar.

Hay y cols. encontraron que la calcitonina subcutánea (100 UI/día) no logró prevenir la pérdida de hueso ni las fracturas en pacientes con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria receptores de trasplante hepático[39]. En otro trabajo de Guichelaar y cols. en trasplantados hepáticos el análisis histomorfométrico mostró que calcitonina (n= 14 calcitonina, n= 19 control) no tuvo efecto, ni directo (número de osteoclastos, superficie de erosión) ni indirecto (grosor, número y separación trabecular), sobre los parámetros de resorción ósea[8].

Valero y cols. estudiaron los efectos de calcitonina *vs.* Etidronato cíclico en la DMO lumbar en 40 pacientes con trasplante hepático. Hubo un aumento significativo de la DMO en ambos grupos, pero mayor en el grupo con Etidronato[40]. Otro estudio con Etidronato cíclico combinado con alfacalcidiol y calcio realizado en 53 pacientes no encontró prevención de la pérdida de hueso a nivel lumbar ni femoral, aunque tampoco hubo grupo control[41].

Con respecto al Pamidronato, los resultados son contradictorios. Un estudio no aleatorizado encontró un efecto positivo en la reducción de fracturas vertebrales en 13 pacientes con trasplante hepático[42]. Dodidou y cols., estudiaron a 21 pacientes con trasplante hepático y 13 pacientes con trasplante cardiaco con pérdida de masa ósea elevada o fracturas osteoporóticas incidentes en los 2 primeros años después del trasplante, y que recibieron 30 mg de Pamidronato i.v./3 meses durante dos años, junto con calcio 1.000 mg y vitamina D 1.000 UI/día[43]. Emplearon un grupo control histórico de 58 pacientes tratados con calcio y vitamina D. La DMO aumentó significativamente en columna lumbar y cuello femoral entre los pacientes tratados, a pesar de que el tratamiento no se inició inmediatamente después del trasplante. Otro estudio no aleatorizado con Pamidronato realizado por Pennisi y cols. se llevó a cabo en 85 pacientes receptores de trasplante hepático. De ellos, 47 que presentaban osteopenia u osteoporosis pretrasplante, recibieron Pamidronato 30 mg i.v. cada 3 meses después del trasplante durante 1 año. El resto de pacientes se emplearon como grupo control. Se observó un aumento significativo de la DMO lumbar en los pacientes tratados con Pamidronato frente al grupo control. La DMO en cuello femoral disminuyó en ambos grupos. Los autores concluyen que Pamidronato parece tener efecto limitado al hueso trabecular sin modificar la estructura cortical del fémur[44]. Ninkovic y cols., en un estudio controlado y aleatorizado en 99 pacientes con trasplante hepático, una infusión i.v. de Pamidronato, 60 mg, administrada preoperatoriamente, no tuvo ningún efecto significativo en la pérdida de masa ósea ni en la tasa de fracturas un año después del trasplante[11]. Un hallazgo inesperado de este estudio fue la ausencia de pérdida de masa ósea lumbar y la baja tasa de fracturas (8%) en los pacientes no tratados, aunque sí hubo pérdida de hueso significativa a nivel de cuello femoral, que tampoco Pamidronato pudo prevenir. Un trabajo multicéntrico reciente de Monegal y cols. con 79 pacientes, dos infusiones de Pamidronato 90 mg i.v. (en las dos primeras semanas y 3 meses

Tabla 1. Valoración inicial del paciente con hepatopatía crónica en lista de espera para trasplante hepático

Valoración inicial pretrasplante
Determinaciones bioquímicas: - calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, 25-OH vitamina D, PTH, TSH, proteinograma - testosterona total y biodisponible y LH/estradiol y FSH - calciuria orina 24 h
DMO lumbar y de cadera anualmente
Radiografía lateral de columna dorsolumbar
Ejercicio físico moderado
Mantener buen estado nutricional y asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D
Prevenir hipercalciuria
Tratar el hipogonadismo si está presente y no contraindicado
Iniciar tratamiento antirresortivo en función de la DMO, fracturas y demás factores de riesgo

Tabla 2. Resumen de los principales estudios con bisfosfonatos en el trasplante hepático

	n	Diseño	Tipo de pacientes	Inicio tratamiento	Duración tratamiento	Grupo bisfosfonato	Grupo control	DMO	Fracturas incidentes*
Alendronato Milonig, 2005 (46)	136 98 ALN (OP u op) 38 cont	no controlado no aleatorizado	55±9 años pacientes con OP u op reciben ALN OP 23,5% op 48,5%	0-4 meses postx	media 27,6 meses	ALN 70 mg/sem v.o. 1.000mg calcio/d 400 UI vitD/d	(pacientes sin OP u op) 1.000mg calcio/d 400 UI vitD/d	aumento DMO CL en osteoporóticos a los 24 meses (no especifican %) aumento DMO CF en osteoporóticos entre 4 y 12 meses en osteopénicos entre 24 y 36 meses (no especifican %)	total 5,8% (no especifican por grupos)
Alendronato Atamaz, 2006 (47)	98 49 ALN 49 cont	controlado aleatorizado abierto	44±10 años ALN *T-score* CL: -1,6±0,9 CF: -1,3±0,8 cont *T-score* CL: -1,5±0,8 CF: -1,2±0,7	primer mes postx	24 meses	ALN 70 mg/sem v.o. 1.000mg calcio/d 0,5mcg calcitriol/d	0,5mcg calcitriol/d	ALN *vs.* control CL 24 meses 8,9±5,7% *vs.* 1,4±4,9% p<0,05 CF 24 meses 8,7±4,8% *vs.* 0,6±4,5% p<0,05	ALN 3 cont 11 n.s.
Pamidronato Ninkovic, 2002 (11)	99 45 PM 54 cont	controlado aleatorizado abierto	52±11 años OP 34%	pretx- 3 meses postx	12 meses	PM 60 mg i.v. dosis única	no tratamiento	no diferencia entre grupos CL (*vs.* basal) con +1,9% p<0,01 CF (*vs.* basal) PM -5,2% p<0,01 con -2,3% p<0,01	PM 4 cont 2 n.s.
Pamidronato Pennisi, 2006 (45)	85 47 PM (OP u op)	controlado no aleatorizado	54±10 años pacientes con OP u op reciben PM no especifican %	no especifican	12 meses	PM 30 mg i.v./3 meses calcio 1.000mg/d	calcio 1.000mg/d vit D 800 UI/d	CL *T-score* (*vs.* basal) PM +1,07 p<0,01	PM 1

Tabla 2. Resumen de los principales estudios con bisfosfonatos en el trasplante hepático (cont.)

	n	Diseño	Tipo de pacientes	Inicio tratamiento	Duración tratamiento	Grupo bisfosfonato	Grupo control	DMO	Fracturas incidentes*
	38 cont					vit D 800 UI/d		CF *T-score* (*vs.* basal) PM -0,20 con -0,35 p<0,01	cont 3 n.s.
Pamidronato Monegal, 2008 (12)	79 38 PM 41 cont	controlado aleatorizado doble ciego multicéntrico	53±11 años PM 55%op 31%OP con 59%op 37%OP	2 sem postx	12 meses	PM 90 mg i.v. (2 sem postx 3 meses postx) calcio 1.000mg/d 25OHD 16.000 UI/15d	calcio 1.000mg/d 25OHD 16.000 UI/15d	CL DMO *vs.* basal PM +2,9% p<0,02 CF DMO *vs.* basal PM -3,2% con -3,1% p<0,01	PM 7 con 3 n.s.
Zoledronato Crawford, 2006 (37)	62 32 ZLN 30 cont	controlado aleatorizado doble ciego 2 centros	47±10 ZLN 32%op 18%OP control 50%op 10%OP	1 sem postx	12 meses	ZLN 4 mg i.v. (1 sem, meses 1,3,6,9) calcio 600 mg/d vit D 1.000 UI/d	calcio 600 mg/d vit D 1.000 UI/d	% cambio DMO ZOL-con CL n.s CF n.s FT +2,4% p<0,05	ZLN 2 cont 2 n.s.
Zoledronato Bodingbauer, 2007(48)	96 47 ZOL 49 cont	controlado aleatorizado abierto	52±8 ZOL *T-score* CL -1,29 CF -1,23 cont *T-score* CL -1,12 CF -1,41	1 mes postx	24 meses	ZLN 4 mg i.v. (meses postx 1,2,3,4,5,6,9 y 12) calcio 1.000mg/d vit D 800 UI/d	calcio 1.000mg/d vit D 800 UI/d	Objetivo 2º no diferencia entre grupos	Objetivo 1º ZLN 4 con 11 p=0,05

DMO: densidad mineral ósea; OP: osteoporosis; op: osteopenia; ALN: alendronato; PM: pamidronato; ZLN: zoledronato; con: control; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; FT: fémur total;
*fracturas vertebrales y no vertebrales por fragilidad

después del trasplante hepático) previnieron la pérdida de masa ósea a nivel lumbar durante el primer año. Pamidronato no consiguió reducir la pérdida de hueso a nivel de cuello femoral ni la incidencia de fracturas postrasplante[13].

En cuanto a los datos con Alendronato, Millonig y cols. estudiaron durante una media de 27,6 meses a 136 pacientes receptores de trasplante hepático. Todos los pacientes recibieron 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. Además, aquéllos que presentaban osteopenia u osteoporosis tomaron Alendronato semanal. La DMO lumbar y en cuello femoral aumentó en los pacientes con osteoporosis[45]. Atamaz y cols., en el primer estudio aleatorizado y con grupo control realizado con Alendronato semanal, en 98 pacientes con trasplante hepático, durante 24 meses de seguimiento, observaron que Alendronato (70 mg semanal) aumentaba de forma significativa la masa ósea a nivel lumbar, de cuello femoral y de cadera total frente a calcio (1.000 mg) y calcitriol (0,5 μg); sin embargo, no pareció ejercer efecto protector contra las fracturas[46].

Por lo que a Zoledronato se refiere, en un estudio de Crawford, 62 pacientes con trasplante hepático fueron aleatorizados para recibir ác. Zoledrónico (4 mg i.v.) o placebo 7 días después del trasplante y 1, 3, 6 y 9 meses postrasplante. Todos los pacientes recibieron carbonato cálcico 600 mg/d y vitamina D 1.000 U/d. El grupo con zoledrónico perdió significativamente menor masa ósea en cadera. A nivel lumbar, el grupo con zoledrónico perdió menos masa ósea a los tres meses, pero la diferencia significativa entre los dos grupos desapareció a los 12 meses. Un hallazgo notable de este estudio fue la recuperación de la DMO lumbar a los 6 meses en el grupo placebo, que alcanzó casi los niveles basales, tras una disminución transitoria a los 3 meses. A los 12 meses, los valores de DMO superaban los basales tanto en el grupo placebo como en el grupo que recibió Zoledronato[35]. Esta mejoría espontánea en la DMO en el grupo placebo puede estar en relación con la mejoría del estado general, movilidad, masa muscular y nutrición como consecuencia de una mejoría en la función hepática[7,10]. En este mismo estudio de Crawford se observó mayor pérdida de masa ósea en cadera que a nivel lumbar en el grupo placebo, alcanzando el nadir 6 meses después del trasplante, con recuperación parcial posterior[35]. Los pacientes que recibieron tratamiento con Zoledronato no mostraron pérdida de masa ósea en cadera. En otro estudio de Bodingbauer, los pacientes recibieron tratamiento con 8 infusiones de 4 mg de zoledrónico i.v. a lo largo de los 12 primeros meses postrasplante hepático (1 infusión por mes en los 6 primeros meses, otra a los 9 y otra a los 12 meses), además de carbonato cálcico (1.000 mg/d) y vitamina D (800 UI/d). El objetivo primario de fractura en los primeros 24 meses postrasplante se presentó en 4 pacientes (8,5%) del grupo con Zoledronato (n= 47) y en 11 pacientes (22,5%) en el grupo control (calcio+vitamina D) (n= 49) (p= 0,050). Los parámetros densitométricos fueron significativamente mejores a nivel de cuello femoral en el grupo con Zoledronato sólo a los 6 meses, siendo similares en ambos grupos después. A nivel de columna lumbar no se encontraron diferencias entre ambos grupos ni a los 6 ni a los 12 meses[47]. El mismo grupo publicó un trabajo posteriormente, realizado en los mismos pacientes que el estudio previo en el que analizaban por histomorfometría los parámetros de distribución de la densidad de mineralización ósea en el momento del trasplante. Se estudiaron 39 pacientes, 21 en el grupo Zoledronato y 18 en el grupo control. Seis meses después del trasplante, el tratamiento con 4 mg Zoledronato i.v./mes, mostró una reducción significativa del *turnover* óseo comparado con los pacientes tratados con Calcio y vitamina D (n= 18) así como una cierta restauración de la mineralización[48]. Esta mejoría en las propiedades de la microarquitectura ósea podría explicar el efecto beneficioso del tratamiento con Zoledronato en el riesgo de fractura observado dos años después del trasplante, a pesar de no lograr mejoría en la DMO respecto al grupo control.

En conclusión, aunque el trasplante de órganos, y en particular el trasplante hepático, han contribuido a resolver el problema vital de hepatopatias crónicas terminales, la combinación de la enfermedad previa, la intervención con medidas inmunosupresoras, pueden facilitar el desarrollo de un pérdida ósea acentuada, que va a impactar en la calidad de vida futura de estos pacientes. En la actualidad contamos con fármacos efectivos en la prevención y tratamiento de esta osteoporosis. Nuevos fármacos anti-osteoporóticos que estimulan la masa ósea, deben ser estudiados y ensayados en esta patología. Por último, un mejor conocimiento de los mecanismos de inducir esta pérdida ósea por los inmunosupresores va a ser impotante para su mejor prevención y tratamiento etiopatogénico.

Bibliografía

1. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. Calcif Tissue Int 2001;69(6):321-6.
2. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. Liver Transpl 2006;12(9):1390-402.
3. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. Osteoporos Int 2001;12(9):749-54.
4. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1991;14(2):296-300.
5. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. Am J Med 1998;104(5):459-69.
6. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D,

Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. Lancet 2001;357(9253):342-7.
7. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. Osteoporos Int 2001;12(6):484-92.
8. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. Liver Transpl 2004;10(5):638-47.
9. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. Gut 1999;44(3):430-4.
10. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. Liver Transpl 2003;9(4):321-30.
11. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. J Hepatol 2002;37(1):93-100.
12. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. Transpl Int 2009; 22(2):198-206.
13. Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y. Osteoporosis after organ transplantation. Lancet 2001;357(9268):1623.
14. Mart G, Gomez R, Jodar E, Loinaz C, Moreno E, Hawkins E. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. Osteoporos Int 2002;13(2):147-50
15. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(5):1740-6.
16. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. Transplantation. 1999;68(2):220-7.
17. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Dalle Carbonare L, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. Osteoporos Int 2000;11(5):417-24.
18. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. Calcif Tissue Int 2001; 68(2):83-6.
19. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. J Bone Miner Res 2003;18(12):2190-9.
20. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. J Bone Miner Res 1996;11(1):1-7.
21. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. Lancet 1988;1(8593):1048-9.
22. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. Eur J Clin Invest 1996;26(7):549-55.
23. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(4):2456-65.
24. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. Hepatology 2007;46(4):1198-207.
25. Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. J Clin Invest 1986;78(3):748-52.
26. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(12):689-99.
27. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. Gut 1986;27(9):1073-90.
28. Skinner RK, Sherlock S, Long RG, Wilis MR. 25-Hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. Lancet 1977;1(8014):720-1.
29. Plourde V, Gascon-Barre M, Coulombe PA, Vallieres S, Huet PM. Hepatic handling of vitamin D3 in micronodular cirrhosis: a structure-function study in the rat. J Bone Miner Res 1988;3(4):461-71
30. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003;125(3):937-40
31. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(8):931-5.
32. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. J Gastroenterol Hepatol 1999;14(6):547-52.
33. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(5):1483-90.
34. Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. Hepatogastroenterology 1994;41(2):158-61.
35. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2006; 144(4):239-48
36. Shane E RH. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. UpToDate. Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA ed; 2009.
37. Cohen A, Ebeling P, Sprague S, and Shane E. Transplantation Osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition. American Society of Bone and Mineral Research 2006;56:302.
38. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. J Gastroenterol Hepatol 1999;14(6):547-52.
39. Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2001;34(2):292-8.
40. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. Calcif Tissue Int 1995;57(1):15-9.
41. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, Thijn CJ, Drent G, Piers DA, et al. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. Osteoporos Int 1996;6(3):213-8.
42. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. Liver Transpl Surg 1998;4(5): 404-9.
43. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, et al. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. Osteoporos Int 2003;14(1):82-9.
44. Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. Rheumatol Int 2007; 27(3):251-6.
45. Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllechner P, et al. Alendronate in

combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. Liver Transpl 2005;11(8):960-6.
46. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. Osteoporos Int 2006;17(6):942-9.
47. Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. Am J Transplant 2007;7(7):1763-9.
48. Misof BM, Bodingbauer M, Roschger P, Wekerle T, Pakrah B, Haas M, et al. Short-term effects of high-dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. Calcif Tissue Int 2008;83(3):167-75.

Moro-Álvarez MJ[1], Sanz Baena S[1], Lacasa Marzo J[1], Albéniz Aguiriano L[2], Sanz Continente MJ[2], Sarró Cañizares M[2]
1 Servicio de Medicina Interna - Hospital Central de la Cruz Roja - Madrid
2 Servicio de Radiodiagnóstico - Hospital Central de la Cruz Roja - Madrid

Diagnóstico diferencial y manejo del dolor asociado a hemangiomas vertebrales múltiples. A propósito de un caso

Correspondencia: Mª Jesús Moro Álvarez - Unidad de Metabolismo Mineral Óseo - Servicio de Medicina Interna - Hospital Central Cruz Roja - Avda. Reina Victoria, 22-26 - 28003 Madrid
Correo electrónico: mjmoro.hccruzr@salud.madrid.org

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 71 años de edad con antecedentes de epilepsia, hiperlipemia mixta, síndrome depresivo y osteoporosis establecida, con fractura previa de Colles izquierda a los 52 años. Seguía tratamiento con Ácido Valproico 750 mg/día, Atorvastatina 40 mg/día, Trazodona 100 mg/día, Omeprazol 20 mg/día, Risedronato semanal (35 mg) y suplementos de calcio y vitamina D (500 mg de calcio elemento y 400 UI de vitamina D).

Desde al menos hacía 10 años presentaba dolores de espalda, que mejoraban sólo parcialmente con el reposo y en ocasiones la despertaban en la noche, tanto de localización dorsal como lumbar. Que habían aumentado progresivamente de intensidad, con lo que le interferían con las actividades básicas de la vida diaria. Estudiada cinco años antes en otro Centro por este motivo, no se había llegado a un diagnóstico concluyente. Se había realizado una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna donde se describían varias lesiones de carácter lítico sugerentes de metástasis a nivel D6-D8. No obstante, tras un estudio exhaustivo que incluía gammagrafía ósea, tomografia axial computerizada (TAC) toracoabdominal, mamografía, marcadores tumorales, proteinograma y ecografía tiroidea, no se encontró tumor primario y se prescribió sólo tratamiento analgésico. Por ello utilizaba habitualmente Fentanilo transdérmico (TTS) 100 μg/h cada 72 h, Metamizol 575 mg (3 caps./día) y Gabapentina 300 mg/día.

Acude a nuestra consulta por aumento en la intensidad de estos mismos dolores de espalda, fundamentalmente en los últimos meses, sin claro síndrome constitucional asociado ni trauma previo, así como disminución del ánimo. No tenía fiebre termometrada, conservaba fuerza y movilidad, pudiendo caminar sin ayuda, y no presentaba trastornos sensitivos a ningún nivel.

En la exploración física no existía nada reseñable, salvo el dolor a la percusión de apófisis dorsales medias irradiado a costado derecho, sin masa de partes blandas palpable. La exploración neurológica era rigurosamente normal.

En los análisis realizados presentaba discreta anemia normocítica normocrómica (hemogobina 10,8 g/dL, hematócrito 31,7%, VCM 91,8 fL), con normalidad en el resto de las series del hemograma y con una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 35 mm (no hace falta poner la segunda hora). Los tiempos de coagulación y la bioquímica (que incluía metabolismo del hierro, perfil hepático y lipídico, proteinograma, hormonas tiroideas y niveles de vitamina B12) eran norma-

les. Lo mismo ocurría con el análisis elemental de orina. Se realizó Mantoux y serología de *Salmonella* y *Brucella*, siendo ambas pruebas negativas. Así mismo, los niveles de antiestreptolisina-O (ASLO) eran menores de 200.

Se realizaron las siguientes pruebas de imagen: 1. Una radiografía de tórax, sin patología mediastínica aparente, con múltiples opacidades lineales pulmonares basales en ambos campos pulmonares compatibles con atelectasias laminares por hipoventilación. A nivel óseo, en la Rx simple de columna existía una afectación D6-D7-D8 con colapso parcial de cuerpos vertebrales y esclerosis, con erosiones, de las superficies de los platillos vertebrales. 2. TAC de columna dorsolumbar, donde se observaba una lesión lítica, de borde bien definido, en la porción lateral derecha del cuerpo de D8, con algún punto de grasa en su interior que sugería la posibilidad de hemangioma vertebral (Figura 1). Así mismo existían otras imágenes compatibles con hemangiomas vertebrales en D12 y L1, en concreto en la porción lateral derecha del cuerpo vertebral, rodeadas de esclerosis (Figura 2). Llamaba la atención una masa de partes blandas, en el espacio paraespinal bilateral y prevertebral, en el reformateo coronal y en los cortes axiales. 3. RMN donde se observaban múltiples lesiones de hiperseñal, afectando fundamentalmente a las vértebras D5 a D9, así como a D11 y, en región lumbar, a L4 y L5. Había a su vez una afectación importante de los cuerpos D6, D7 y D8 con baja señal en secuencias T1, y discreta hiperseñal en secuencias T2, con mínimo aumento de partes blandas prevertebral y pequeño manguito epidural anterolateral derecho, sin producir compresión sobre la médula dorsal baja. Se describían, también, imágenes hiperintensas en secuencias T1 y T2 en los cuerpos vertebrales de L4, L2, D12 y D8 en la mitad derecha, que podrían estar en relación con angiomas y/o lipomas. 4. Gammagrafía ósea con HDP-Tc-99m, que mostró un incremento del depósito a nivel de vértebras D7 a D9, pudiendo tratarse de aplastamientos vertebrales, y en ambas articulaciones esternoclaviculares. Asimismo, se evidenció una hipercaptación a nivel de L4 y L5, con una posible área fría central en L5. En la exploración con Galio se puso de manifiesto una actividad fisiológica, sin evidencias de focos de hipercaptación coincidentes con los depósitos descritos en el estudio con HDP-Tc-99m. En conjunto, la exploración traducía un notable incremento de la actividad osteoblástica en las regiones señaladas, sin hiperemia ni signos inflamatorios acompañantes.

Ante las nuevas dudas planteadas, sobre un diagnóstico previo de hacía más de cinco años, se decidió realizar biopsia ósea de cuerpos vertebrales L4 y D5. En el estudio anatomopatológico se observaron trabéculas óseas engrosadas, con abundantes líneas cementantes. No se observaron atipias. Los espacios medulares estaban ocupados por un tejido conjuntivo preferentemente laxo y no existían infiltrados ni células tumorales. Se realizó también estudio microbiológico de las muestras (baciloscopia, cultivos específicos para bacterias, mycobacterias y hongos), que igualmente resultó negativo.

En resumen, tras la reevaluación del caso, el cuadro de dolor crónico de espalda de años de evolución y aplastamientos vertebrales múltiples fue catalogado como hemangiomatosis vertebral múltiple, manifestada, sobre todo, por dolor debido a la expansión ósea y/o colapso vertebral.

Una vez valoradas las distintas opciones terapéuticas se optó por la radioterapia de D8 y D12 con una dosis total administrada de 30 Gy. Con ello la paciente evolucionó favorablemente, disminuyendo el dolor y la dosis requerida de analgesia.

Discusión

Los hemangiomas son tumores benignos de origen vascular con escasa metaplasia maligna, pero en ocasiones de comportamiento agresivo. En realidad, no se trata de una neoplasia verdadera, sino de una anomalía congénita originada por el secuestro embrionario del tejido mesodérmico. Estas yemas proliferan dando lugar a masas que recuerdan el tejido neoplásico.

Los hemangiomas vertebrales tienen una incidencia del 11% en la población general. Corresponden al 1% de todas las neoplasias de hueso, su frecuencia aumenta con la edad, se diagnostican generalmente en adultos o ancianos y son más comunes en mujeres[1-3].

A menudo se trata de lesiones únicas localizadas en un solo cuerpo vertebral, aunque también pueden extenderse hacia el arco posterior. Menos frecuentemente existen casos con afectación de varios cuerpos vertebrales. El segmento torácico suele ser el más afectado. Sólo un 0,9-1,2% son sintomáticos. De éstos, el 54% cursa con dolor, y el 45% con manifestaciones neurológicas como pueden ser la compresión medular y/o radicular, generalmente de carácter subagudo. No obstante, la posibilidad de crecimiento o extensión de un hemangioma vertebral es extremadamente baja, debido a que es poco frecuente que estos tumores rompan la cortical.

El diagnóstico diferencial, sobre todo en el caso de hemangiomas vertebrales múltiples, se debe realizar con la enfermedad de Paget, metástasis óseas, tumores hematológicos como mieloma o leucemia, y otros tumores de origen vascular, como el hemangioblastoma o el hemangioendotelioma. A menudo las imágenes radiológicas son diagnósticas. Sin embargo, como existen hemangiomas con patrones de imagen distintos, ocasionalmente es necesario el diagnóstico histológico[2,3].

En nuestro caso es de destacar la orientación diagnóstica inicial que se le concedió en los primeros exámenes realizados por otro Centro. Sin embargo, en el nuestro se consideró que el tiempo transcurrido y la ausencia de datos orientadores hacia un proceso tumoral el diagnóstico más probable era el de hemangiomas múltiples.

La radiología simple de un hemangioma vertebral ofrece una imagen que depende de la localización. En la columna se observa un patrón para-

Figura 1. TAC Columna. Corte Axial a nivel D8 donde se observa lesión lítica de borde bien definido en la porción lateral derecha del cuerpo vertebral, que contiene algún punto de grasa en su interior que sugiere la posibilidad de hemangioma vertebral

Figura 2. TAC Columna dorsal. Reformateo Coronal donde se observan lesiones líticas de contornos bien definidos, rodeadas de esclerosis en múltiples cuerpos vertebrales, fundamentalmente D6-D8, D10 y D13, compatibles con hemangiomas vertebrales

lelo, vertical, de líneas estriadas que, como imagen característica, como estriaciones en "celda de cárcel", que se puede asemejar a un panal de abejas (*honey comb*). Generalmente se encuentran a nivel torácico inferior y no causan crecimiento del cuerpo vertebral[4].

En la TAC las trabéculas gruesas óseas se ven en los cortes como "espinas de hueso" muy características, siendo la técnica habitual que mejor define la arquitectura ósea y el mejor método diagnóstico de imagen[5].

En la RMN aparecen como imágenes de vacío o de hiperintensidad en relación con la presencia de tejido adiposo, vasos sanguíneos y edema. Se ha descrito la posibilidad de alteraciones en los espacios y partes blandas adyacentes cuando existen rupturas parciales con hemorragia de estos hemangiomas. Estas imágenes pueden plantear el diagnóstico diferencial incluso con una osteomielitis vertebral. La RMN es esencial en caso de existir mielopatía, ya que es posible visualizar el tejido nervioso y el tejido compresivo; además, sirve como estudio pronóstico ya que las imágenes isointensas en T1 e hiperintensas en T2 se asocian a hipervascularidad e incremento del potencial de compresión medular[6].

Las opciones terapeúticas para los casos de hemangiomas múltiples sintomáticos son: radioterapia, embolización endovascular, infiltración de cuerpo vertebral con etanol, vertebroplastia o bien procedimientos quirúrgicos como laminectomía descompresiva y resección del cuerpo vertebral, si se precisara[7,8].

La embolización es un método temporal para disminuir el riesgo de hemorragia, aunque existe riesgo de que la arteria nutricia sea común a la vertebral y se provoque isquemia medular[9]. Para ello, la angiografía puede ayudar a determinar el vaso de nutrición del hemangioma y con ello la viabilidad de practicar una embolización sin riesgo de comprometer la circulación medular.

La vertebroplastia puede prevenir el colapso del cuerpo vertebral, pero no destruye las formaciones vasculares; el hemangioma, entonces, puede seguir un proceso expansivo con la sintomatología neurológica subsiguiente y sus posibles complicaciones (embolia pulmonar, etc.)[10-12].

Fernández *et al.*[13] evaluaron los efectos de la radioterapia (20-30 Gy) en un grupo de 7 pacientes con hemangiomas vertebrales sintomáticos seguidos una media de 19 meses y encontraron que el tratamiento fue efectivo y sin ninguna recaída en 6 de ellos, además de no presentar efectos tóxicos. Más recientemente, Heyd *et al.*[14] describen 63 casos tratados exclusivamente con radioterapia (30,0 Gy) donde el 57% tuvieron una remisión completa de los síntomas, 32% una remisión parcial, y en un 11% no obtuvieron respuesta. Con ello concluyen igualmente que la radioterapia es muy útil en el manejo sintomático de estos pacientes, aunque, debido al tiempo que precisa para ser efectiva, en los casos con sintomatología neurológica (compresión medular) primero debe indicarse tratamiento quirúrgico y posteriormente radioterapia, con el fin de prevenir recidivas. Aunque la radioterapia ayuda a obliterar el hemangioma y produce mejoría de la

sintomatología dolorosa, se han descrito casos en los que puede producir complicaciones tales como necrosis medular o mielitis[15].

Los mecanismos biológicos por los cuales la sintomatología álgica se ve disminuida son controvertidos; podría tratarse de un efecto antiinflamatorio, o de destrucción de los vasos anómalos por fenómenos de fibrosis vascular[1].

En otro trabajo, aún más reciente, los mismos autores presentaron la serie más extensa hasta la fecha de casos de hemangioma vertebral tratado con radioterapia (un total de 84 pacientes con 96 lesiones sintomáticas). Los autores concluyeron que la radioterapia es un método fácil, seguro y efectivo para aliviar el dolor asociado a estas lesiones, demostraron que una dosis total de al menos 34 Gy era la ideal para alcanzar la respuesta más satisfactoria. Entre los efectos secundarios de la misma describieron ulceraciones cutáneas y riesgo de carcinogénesis en un 2,4 %[1].

La embolización, alcoholización y vertebroplastía de los angiomas vertebrales múltiples es arriesgada, y la ausencia de compromiso neurológico descartaba la cirugía como primera posibilidad; por ello se optó por la radioterapia. El tratamiento implementado fue efectivo, consiguiendo disminuir la dosis analgésica (se logró retirar el tratamiento con opiaceos mayores y gabapentina) con la consiguiente reducción de los posibles efectos secundarios.

En conclusión, creemos que el caso descrito es relevante por la presentación clínica y radiológica (hemangiomatosis múltiple), retraso y confusión inicial en el diagnóstico (que usualmente se realiza con el exámen radiológico), así como por su excelente respuesta al tratamiento radioterápico.

Aunque existen múltiples métodos para tratar los hemangiomas vertebrales, no existen guías sobre su manejo; existe dificultad para el diagnóstico en la fase asíntomática de la enfermedad, y generalmente se plantea tratamiento cuando existen ya complicaciones como fractura o compresión secundaria. A pesar de ello, hay que recalcar la importancia de un diagnóstico preciso y un seguimiento oportuno para evitar secuelas severas y permanentes.

Bibliografía

1. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, Winkler C, Eich HT, Bruns F, et al. German Cooperative Group on Radiotherapy for Bening Diseases: Radiotherapy for Symptomatic Vertebral Hemangiomas: Results of a Multicenter Study and Literature Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 Aug 20. [Epub ahead of print].
2. Pastushyn AI, Slin´Ko EI, Mirzoyeva. Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicalpathological correlates in 86 patients. Surg Neurol 1998;50:535-47.
3. Korres DS, Karachalios T, Roidis N, Bargiotas K, Stamos K. Pain pattern in multiple hemangiomas involving non adjacent levels: report of two cases. Eur Spine J 2000;9:256-60.
4. Alonso G, Reyes García R, Fernández García D, Muñoz Torres M. Hemangioma vertebral. Rev Esp Enf Metab Óseas 2008;17(3):49-50.
5. Rudnick J, Stern M. Symptomatic thoracic vertebral hemangioma: A case report and literature review. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1544-7.
6. Cross JJ, Antoun NM, Laing RJ, Xuereb J. Imaging of compressive vertebral haemangiomas Eur Radiol 2000;10:997-1002.
7. Acosta FL Jr, Sanai N, Chi JH, Dowd CF, Chin C, Tihan T, et al. Comprehensive management of symptomatic and aggressive vertebral hemangiomas. Neurosurg Clin N Am 2008;19:17-29.
8. Bremnes RM, Hauge HN, Sagsveen R. Radiotherapy in the treatment of symptomatic vertebral hemangiomas: technical case report. Neurosurgery 1996;39:1054-8.
9. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and symptomatic vertebral hemangiomas. J Neurosurg 1993;78:36-45.
10. Deramond H, Damasson R, Galibert P. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of aggressive spinal angiomas. Rachis 1989;1:143-53.
11. Galibert P, Deramond H. Percutaneous acrylic vertebroplasty as a treatment of vertebral angioma as well as painful and debilitating diseases. Chirurgie 1990;116:326-34.
12. Ide C, Gangi A, Rimelin A, Beaujeux R, Maitrot D, Buchheit F. Vertebral hemangiomas with spinal cord compression: the place of preoperative percutaneous vertebroplasty with methyl methacrylate. Neuroradiology 1996;38:585-9.
13. Fernández F, Moreno A, Quiles JC, Yacer C, Andreu FJ. Hemangiomas vertebrales. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Papel de la radioterapia. Clin Transl Oncol 2001;3:151-4.
14. Heyd R, Strassmann G, Filipowicz I, Borowsky K, Martin T, Zamboglou N. Radiotherapy in vertebral hemangioma. Rontgenpraxis 2001;53:208-20.
15. Guedea F, Majo J, Guardia E, Canals E, Craven-Bartle J. The role of radiation therapy in vertebral hemangiomas without neurologic signs. Int Orthop 1994;118:77-9.

Delgado Casado N, Tirado Miranda R, Aranda Valle C, Guisado Espartero E, Mejías Real I, Navarro Hidalgo D
Servicio de Medicina Interna - Hospital Infanta Margarita - Cabra (Córdoba)

Patrón tomográfico de permeabilidad ósea sugestivo de osteoporosis secundaria

Correspondencia: Raimundo Tirado Miranda - José de la Peña y Aguayo, 21 (bloque 1º-3ºA) - 14949 Cabra (Córdoba)
Correo electrónico: subbetica2007@gmail.com

Introducción

La OP es una enfermedad generalizada del esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura del hueso, con aumento de la fragilidad del mismo y consecuentemente una mayor tendencia a fracturarse[1]. La OP primaria es aquélla en la que la disminución de la masa ósea puede ser explicada por los cambios involutivos del envejecimiento, así como por los cambios hormonales que se producen en la menopausia; reservándose el concepto de OP secundaria para la que puede ser causada o exacerbada por otras patologías o medicaciones[2]. La prevalencia de OP secundaria es muy variable, dependiendo de la edad, sexo, grupo racial, etc. Además, no siempre se puede hablar de una causa aislada como origen de muchos casos de osteoporosis, sino que es relativamente frecuente encontrar una etiología multifactorial. Así, mientras la prevalencia de casos de OP secundaria en los varones alcanza el 64%[3], en mujeres perimenopáusicas la prevalencia está próxima al 50%, disminuyendo después de la menopausia hasta un nivel no desdeñable del 20 al 30%[2].

La OP es una enfermedad multifactorial a cuya génesis contribuyen numerosos factores genéticos y ambientales; cada factor posee un peso relativamente pequeño en el desarrollo de la enfermedad, a excepción del envejecimiento y la menopausia. Las causas de OP secundaria son múltiples, y abarcan desde enfermedades genéticas, endocrinológicas, gastrointestinales y hematológicas hasta nutricionales y farmacológicas.

Aunque el diagnóstico de OP se establece mediante criterios densitométricos, apoyado en ocasiones por criterios clínicos[4], existen alteraciones en otras pruebas de imagen –radiología convencional, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)– que deben hacernos sospechar dicho diagnóstico. Así, muchos casos de OP pueden ser sospechados de manera casual mediante una exploración radiológica por otra causa o en sujetos con fracturas y factores de riesgo para la enfermedad.

El hecho que impulsa a la publicación de este caso clínico en nuestro medio se basa en tres aspectos fundamentales: 1) la importancia de determinadas exploraciones radiológicas distintas a la densitometría ósea en el diagnóstico de la OP y 2) revisión, en términos prácticos, de la epidemiología de la OP secundaria y 3) la necesidad de mantener una alta sospecha clínica en pacientes seleccionados, con negatividad en las pruebas de cribaje habituales, que nos permitan establecer un diagnóstico precoz de enfermedades potencialmente curables y cuyo retraso diagnóstico puede conllevar una alta morbimortalidad.

Caso clínico

Paciente varón de 46 años de edad, alérgico a penicilina y roxitromicina, empresario de profesión, con gran parte de su tiempo laboral en sedestación. Comienza dos meses previos al inicio del estudio con dolor en región dorsal baja de características mecánicas, con irradiación hacia

Figura 1. RM de columna dorso-lumbar. Acuñamiento vertebral anterior de D7

Figura 2. TC torácica. Patrón permeativo óseo vertebral

región abdominal, que fue tratado con analgesia y relajantes musculares con mejoría parcial. Meses antes había sufrido traumatismo accidental de intensidad moderada en zona costal derecha, con dolor intenso de tipo lancinante que se autolimitó en unas semanas.

Exploración física

El paciente presentaba un buen estado general, se encontraba orientado sin referir sintomatología neurológica alguna, buena hidratación y perfusión cutáneo-mucosa, eupneico en reposo, con unas cifras tensionales de 140/70 mmHg y una frecuencia cardiaca de 80 lpm, afebril, peso 60 kg, talla 180 cm, IMC 19 kg/cm^2. La región cervical era normal. Los tonos cardiacos eran rítmicos, sin soplos y el murmullo vesicular estaba conservado. Sin alteraciones a la exploración abdominal y en los cuatro miembros. Discreta cifosis dorsal, con dolor a la palpación en la musculatura paravertebral derecha baja, pero no reproducible en las apófisis espinosas. La maniobra de Lassegue fue negativa. Los genitales externos y caracteres sexuales secundarios eran normales. Adoptaba una postura antiálgica.

Exploraciones complementarias

El hemograma presentaba una hemoglobina de 11,2 g/dL (valores normales 13-18), hematócrito 31,9% (valores normales 39-54%), volumen corpuscular medio 93,5 fL (valores normales 80-99), con plaquetas y serie blanca dentro de la normalidad. La velocidad de sedimentación globular fue normal. En la bioquímica destacaba urato de 7,2 mg/dL (valores normales 3,40-7), fosfato 4,6 mg/dL (valores normales 2,7-4,5), alanina aminotransferasa 45 UI/L (valores normales 2-41), siendo los valores de la función renal, hormonas tiroideas, hormona paratiroidea, ácido fólico, vitamina B12, parámetros férricos, perfil lipídico, perfil hepático, lactato deshidrogrenasa, proteínas, calcio, proteína C reactiva, cortisol y testosterona normales. El estudio de coagulación fue normal así como la excreción de iones en orina. La serología para brucella y las baciloscopias de orina fueron negativas. Los marcadores tumorales digestivos, de pulmón y de próstata fueron normales. El estudio inmunoquímico mostró una hipogammaglobulinemia con valores de IgG 335 mg/dL (valores normales 700-1600), IgA 119 mg/dL (valores normales 70-400), IgM 5 mg/dL (valores normales 40-230). La intradermorreacción de Mantoux fue negativa en su lectura a las 48 y 72 horas.

En la radiografía simple de columna dorsolumbar se observaba un leve acuñamiento del cuerpo vertebral de D7. La RM dorsal mostró un acuñamiento anterior de D7 que afectaba fundamentalmente a plataforma epifisaria superior, sin afectación del muro posterior ni masa de partes blandas adyacente (Figura 1). La gammagrafía ósea evidenció un refuerzo en la captación del trazador a nivel de D7 compatible con aplastamiento vertebral. La TC tóraco-abdomino-pélvica no mostró alteraciones en ningún órgano sólido ni adenopatías en ninguna de las cadenas linfáticas estudiadas. No obstante, existía un patrón permeativo óseo prácticamente en todos los huesos, con algunas imágenes de sangrado festoneado endóstico, incluso con interrupción de la cortical (Figura 2).

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria

Estados hipogonadales	Trastornos endocrinos	Enfermedades gastrointestinales
- Insensibilidad a andrógenos - Trastornos de la conducta alimentaria - Amenorrea de las atletas - Hiperprolactinemia - Panhipopituitarismo - Menopausia precoz - Síndrome de Turner y de Klinefelter	- Acromegalia - Insuficiencia suprarrenal - Enfermedad de Cushing - Diabetes mellitus tipo I - Hiperparatiroidismo - Secreción tumoral de PTH - Hipertiroidismo - Déficits nutricionales de Ca, Mg, vit D	- Enfermedad celiaca - Gastrectomía - Malabsorción - Enfermedad inflamatoria intestinal - Cirrosis biliar primaria - Enfermedad hepática grave - Insuficiencia pancreática exocrina
Trastornos genéticos	**Trastornos hematológicos**	**Drogas**
- Hemocromatosis - Hipofosfatasia - Osteogénesis imperfecta - Síndrome de Ehler-Danlos - Síndrome de Marfan	- Mieloma múltiple - Leucemias y linfomas - Mastocitosis sistémicas - Anemia perniciosa	- Anticoagulantes: heparinas y dicumarínicos - Anticomiciales - Ciclosporina y tacrolimus - Drogas citotóxicas - Glucocorticoides y ACTH - Metotrexate
Enfermedades reumáticas	**Trasplante de órganos**	
- Artritis reumatoide - Espondilitis anquilosante	- Trasplante de médula - Trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón	

Ante los hallazgos óseos y manteniendo un alto índice de sospecha clínica, a pesar de no existir hipergammaglobulinemia de aspecto monoclonal se solicitó aspirado de médula ósea que citológicamente fue compatible con gammapatía monoclonal tipo mieloma múltiple (MM). La inmunofijacion de orina detectó proteína de Bence Jones tipo *kappa*. Con el diagnóstico de MM tipo Bence-Jones *kappa* estadio IIIB se inició tratamiento poliquimioterápico según el protocolo VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona) junto con ácido zolendrónico, durante 4 ciclos, con respuesta parcial. Precisó la colocación de corsé ortopédico para fijar la lesión dorsal, y pautas de cinesiterapia. Posteriormente se realizó autotransplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica como tratamiento de consolidación, y al contar con hermano HLA idéntico, se realizó un transplante alogénico, con muy buena repuesta, estando el paciente actualmente en remisión completa después de un seguimiento de tres años.

Discusión

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por una acumulación incontrolada de células plasmáticas clonales en la médula ósea junto con la producción de una inmunoglobulina monoclonal detectable en suero y/o orina. Clínicamente se manifiesta por signos y síntomas derivados de la afectación orgánica como son anemia por insuficiencia medular, disfunción inmune con infecciones recurrentes, lesiones esqueléticas con hipercalcemia y afectación renal[5-10]. Las lesiones óseas pueden tener varios patrones, siendo la presentación más común las lesiones osteolíticas múltiples, y mucho menos frecuente el desarrollo de una osteopenia difusa[11], debidas ambas a un aumento de la actividad osteoclástica.

El MM se presenta principalmente en sujetos mayores de 50 años (sólo un 15% en menores de 50 años), con una mediana de incidencia en 65 años, sin diferencia de sexos y siendo más frecuente en la raza negra[6]. En nuestro caso, ni los datos epidemiológicos ni los valores analíticos iniciales eran compatibles con el diagnóstico inicial de MM. La ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal o hipergammaglobulinemia, típicas en el MM, junto con una clínica anodina pueden dirigir nuestros esfuerzos diagnóstios hacia otras patologías más probables. Tan sólo el mantener una alta sospecha clínica en pacientes con fractura de baja intensidad y patrón tomográfico de permeabilidad ósea, aunque presenten otros factores para baja masa ósea o incremento del riesgo fracturario, pueden llevar a un diagnóstico correcto.

Las lesiones óseas en el MM se deben a una asincronía entre la formación y la destrucción ósea, donde el incremento de la actividad de los osteoclastos no se encuentra equilibrado por una actividad comparable de formación ósea[12,13]. Las células mielomatosas estimulan la formación y la activación de osteoclastos, debido a la interacción que sucede entre el receptor de activación del factor nuclear kB (RANK) de la superficie del osteoclasto y el ligando RANKL existente en las células estromales de la médula ósea. Las células mielomatosas aumentan la expresión del RANKL, por

mecanismo de contacto célula-célula[14,15]. La señal RANK-RANKL es normalmente contrarrestada por la osteoprotegerina, la cual disminuye por acción directa de las células mielomatosas[16]. Existe además, en estadios de enfermedad ósea avanzada, una resistencia de las células mielomatosas a algunos quimioterápicos, que en parte podría ser debido a esta misma interacción con los osteoclastos[17,18].

Los bifosfonatos son un componente esencial en el tratamiento del MM, ya que disminuyen la morbilidad esquelética. En Europa únicamente están aprobados clodronato, pamidronato y zolendronato para pacientes con MM y lesiones osteolíticas. La elección entre ellos depende fundamentalmente de la vía de administración y el tratamiento concomitante del paciente. Tanto pamidronato como zolendronato son igualmente efectivos y su uso es vía intravenosa, con menor duración del tiempo de infusión en este último. Zolendronato ha demostrado capacidad para prevenir el desarrollo de lesiones osteolíticas y disminuir la carga tumoral ósea en pacientes con MM, así como una disminución en el número de fracturas óseas en pacientes con OP[19].

La OP es una enfermedad tradicionalmente considerada propia de la mujer, pero hoy se conoce que tiene gran importancia en el sexo masculino. En los varones la OP aparece más tarde, debido a su mayor pico de masa ósea en la juventud, y la menor pérdida de masa ósea al carecer de un periodo de pérdida ósea tan marcado como la menopausia en la mujer, por lo que las complicaciones derivadas de la osteoporosis se darán mucho más tarde que en éstas. La OP causante del síndrome de aplastamiento-fractura vertebral difiere en su etiología entre sexos. Mientras que en la mujer postmenopáusica, el 70-75% de los casos se debe a la propia menopausia, en el varón las formas secundarias constituyen hasta el 50% de los casos. El resto de las formas masculinas de este síndrome se catalogan de idiopáticas[18,20]. Las tres causas más importantes de osteoporosis en el varón son el alcoholismo, el exceso de glucocorticoides (tanto el síndrome de Cushing como el tratamiento crónico con esteroides) y el hipogonadismo[18], aunque hay que tener en cuenta una larga lista de causas de OP secundaria (Tabla 1). Hay que incidir en la búsqueda de una patología malabsortiva gastrointestinal cuando no encontremos proceso causante de la OP.

En el varón a partir de 70 años, debido a la pérdida de masa ósea asociada con la edad, consideraremos la OP explicada por el mismo envejecimiento, sin incidir en la búsqueda de causas secundarias[20]. No obstante, encontraremos varones menores de 70 años con este tipo de OP y otros de mayor edad en los que la sospecha clínica nos lleve a incidir en la búsqueda de causas secundarias de OP.

En conclusión, las causas de la OP son múltiples, más aún en varones, incluido el mismo envejecimiento, por lo que hay que mantener siempre una elevada sospecha clínica para, a pesar de los datos clínicos poco específicos, poder llegar a un diagnóstico correcto de la enfermedad de base, disminuyendo así la morbimortalidad del paciente.

Bibliografía

1. NIH consensos panel: Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am 2003;32:115-34.
3. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. Endocrinol Metab Clin N Am 1998;27:325-48.
4. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002;359:1929-36.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma [published correction appears in N Engl J Med. 2005;352:1163]. N Engl J Med 2004;351:1860-73.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzing TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1207 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
7. International Myeloma working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
8. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, Lacy MQ, Geyer S, Lust JA, et al. Thalidomide for the previously untreated indolente or smoldering multiple myeloma. Leukemia 2001;15:1274-6.
9. Rajkumar SV, Greipp PR. Prognostic factors in multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13: 1295-314.
10. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and Management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2005;132:410-51.
11. Mundy GR. Myeloma bone disease. Eur J Cancer 1998;34:246-51.
12. Hjertener O, Standal T, Borset M, Sundan A, Waage A. Bone disease in multiple myeloma. Medical Oncology 2005;23:431-41.
13. Berenson JR. Myeloma bone disease. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:653-72.
14. Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liau DF, Colman N, et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:11581-6.
15. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, Lazzaretti M, Barillé S. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. Blood 2001 15;98:3527-33.
16. Toshio Matsumoto and Masahiro Abe. BoneKEy-Osteovision 2006;3:8-14.
17. Abe M, Hiura K, Wilde J, Shioyasono A, Moriyama K, Hashimoto T, et al. Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. Blood 2004;104:2484-91.
18. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3431-4.
19. E. Terpos, O. Sezer, P.I. Croucher, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. Ann Oncol 2009;20:1303-17.
20. Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation and therapy. Curr Opin Rheumatol 2002;14:421-8.

Recker RR, Cannata Andía JB, del Pino Montes J, Díaz Curiel M, Nogués i Solán X, Valdés Llorca C
Panel de Expertos
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ
Coordinadores

Papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis

Resumen

Nuestro objetivo ha sido elaborar un documento de posición sobre el papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis, identificando y valorando el grado de evidencia que apoya las recomendaciones.

Para ello, se revisaron los estudios publicados sobre aspectos de farmacocinética del calcio, y la utilidad del calcio y la vitamina D en la reducción del riesgo de fractura por fragilidad, tanto administrados solos como, más comúnmente, utilizados conjuntamente con otros fármacos, elaborándose tras su análisis las presentes recomendaciones. Éstas se efectuaron tras un proceso pre-especificado y reproducible, que incluyó un modelo aceptado para la evaluación y la cita de la evidencia que las apoyaban. El documento, una vez elaborado por los coordinadores, fue revisado y discutido por todos los miembros del panel, elaborándose las recomendaciones definitivas.

El calcio y la vitamina D por sí mismos han mostrado su utilidad en la reducción del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral y de cadera. Administrados conjuntamente con diferentes fármacos también reducen el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas. Todos los tratamientos indicados para la osteoporosis deben administrarse con un suplemento de calcio y vitamina D. Para asegurarse una absorción óptima, el calcio y la vitamina D debe administrarse en dosis divididas a lo largo del día. La sal de calcio más utilizada es el carbonato de calcio y con la que existe mayor experiencia, siendo además la más económica. El carbonato de calcio debe administrarse en mitad de las comidas para que la absorción sea mejor. No existen estudios pivotales con fármacos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, realizados con otras sales de calcio. El carbonato de calcio incrementa ligeramente el riesgo de urolitiasis. El citrato cálcico está indicado en los pacientes con aclorhidria y reduce el riesgo de urolitiasis, estando indicado como fármaco de primera elección en estos pacientes.

Role of calcium and vitamin D in the treatment of osteoporosis

Summary

Our objective has been to develop a position document on the role of calcium and vitamin D in the treatment of osteoporosis, identifying and assessing the grade of evidence which supports the recommendations.

To achieve this aim, the published studies on aspects of pharmacokinetics of calcium, and the usefulness of calcium and vitamin D in the reduction of risk of fragility-related fracture, given on its own, as well as, more commonly used in combination with other drugs, have been reviewed, developing through their analysis, the current recommendations. These have been produced through a pre-specified and reproducible process, which included an accepted model for the evaluation and citing of evidence which supports them. The document, once drafted by the co-ordinators, was reviewed and discussed by all the panel members, to produce the definitive recommendations.

Calcium and vitamin D in themselves have shown their usefulness in the reduction of risk of both vertebral fracture, and hip and non-vertebral fracture. Administered in combination with different drugs they also reduce the risk of new osteoporotic fractures. All treatments indicated for osteoporosis should be administered with a supplement of calcium and vitamin D. To ensure optimum absorption, the calcium and vitamin D should be administered in small doses throughout the day. The calcium salt most used is calcium carbonate, of which there has been the greatest experience, it being, also, the cheapest. Calcium carbonate should be administered with meals for the best absorption. There are no pivotal studies with drugs used for the treatment of osteoporosis carried out with other salts of calcium. Calcium carbonate slightly increases the risk of urolitiasis. Calcium citrate is indicated in those patients with achlorhydia and reduces the risk of urolitiasis, being indicated as the drug of first choice for these patients.

1. Introducción

La osteoporosis. Su importancia y los objetivos en su tratamiento

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en el hombre. Inicialmente fue definida por Fuller Allbright como "demasiado poco hueso". Hoy en día, la definición aceptada por consenso es "enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas"[1]. Los elementos esenciales de esta definición son la masa ósea baja y la alteración de la microarquitectura, que distinguen a la osteoporosis de otras enfermedades óseas. La alteración de la microarquitectura se caracteriza por la pérdida, adelgazamiento y falta de conexión entre las trabéculas óseas, junto con una serie de factores, como alteraciones en el remodelado óseo, la propia geometría del hueso, etc., que se han agrupado bajo el concepto de calidad ósea[2]. Todos ellos producen un deterioro de la integridad estructural del hueso y favorecen la fragilidad esquelética, lo cual lleva a un incremento del riesgo de fracturas. Precisamente, las fracturas y sus complicaciones son las manifestaciones clínicas de la osteoporosis[3,4]. Se consideran como típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, vértebra y muñeca[5], aunque, en general, cualquier hueso es susceptible de fracturarse.

Tratamiento de la osteoporosis. Objetivos

El principal objetivo en el tratamiento de la osteoporosis ha de ser evitar o reducir la aparición de fracturas osteoporóticas (ya se trate de la primera vez o con existencia ya de otras fracturas previas), puesto que constituyen su principal complicación y problema clínico[4-6]. Otros objetivos, como el aumento de la densidad mineral ósea, la modificación de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, o las complicaciones y efectos adversos, son secundarios.

Debe, así mismo, evitarse la idea de que el tratamiento de la osteoporosis consiste únicamente en la administración a largo plazo de un fármaco que reduzca el riesgo de fracturas. El tratamiento correctamente indicado requiere además de una serie de actuaciones no farmacológicas, pero igualmente importantes, como son el abandono de los hábitos tóxicos como el tabaco y el abuso de alcohol, la realización diaria de ejercicio físico, acorde al estado clínico del paciente, y llevar una dieta equilibrada[7,8].

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y los fármacos utilizados para la osteoporosis

En la actualidad disponemos de una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. La mayor parte de ellos han demostrado su efectividad mediante ensayos clínicos realizados de acuerdo a los criterios de la MBE[9-14], y cuentan

con la indicación para el tratamiento de la osteoporosis tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea.

Hoy en día, los estudios con fármacos para el tratamiento de la osteoporosis se realizan con el objetivo principal de la reducción del riesgo de fractura, ya que constituye la complicación clínica fundamental de la osteoporosis y la razón de su importancia. Desde un punto de vista práctico, se tiende a separar la reducción del riesgo de fractura vertebral del de otras fracturas, que se han agrupado empíricamente con el nombre de fracturas no vertebrales, que es una terminología muy general[15,16], puesto que, como fractura no vertebral, se agrupan fracturas muy diferentes tanto desde el punto de vista de la sintomatología como de su mortalidad, como, por ejemplo, una fractura de costilla y otra de cadera. En el pasado, los estudios se realizaban tomando como objetivo principal evaluar los cambios de la densidad mineral ósea (DMO). Actualmente, aunque se sigue haciendo, su utilidad práctica es mucho menor, ya que se ha observado repetidamente que no existe una correlación entre los incrementos en la DMO y el descenso del riesgo de fractura[17,18]. Así, con aumentos en la DMO tan discretos como un 5,4%, se ha observado un descenso en el riesgo de fractura del 41% en el caso del risedronato[19,20]. Incluso en el estudio PROOF, realizado con calcitonina[21], se observó una reducción del riesgo de fractura pese a que no se observaron modificaciones en la DMO. Estos hallazgos pondrían en evidencia el importante papel que juega la denominada calidad ósea, tanto en la fisiopatología de la osteoporosis como en la resistencia del hueso[2,5,22].

También es una norma que los pacientes sean asignados de manera aleatoria al grupo que recibe tratamiento o al de control, de manera tan rigurosa que posteriormente se comprueba que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en sus características basales, con la única excepción del tratamiento que recibe uno y otro. De esta manera, las diferencias que posteriormente observemos podemos atribuirlas al fármaco. Sin embargo, aunque metodológicamente impecable, en este tipo de estudios los pacientes del grupo control (que, al igual que los casos, presentaban alto riesgo de sufrir fracturas) recibían hasta ahora únicamente calcio y vitamina D, además del placebo. Esto ha provocado una interesante polémica desde el punto de vista ético[23-25].

Otra cuestión importante, requerida para los estudios sobre osteoporosis, es que el tamaño muestral sea grande. Ya han pasado a la historia las conclusiones tomadas en base a estudios efectuados con unas pocas decenas de pacientes. En la actualidad, los trabajos se realizan con tamaños muestrales de varios miles de pacientes, lo que, por una parte, tiene la ventaja de ofrecer un rigor estadístico mucho más sólido, pero por otra, el inconveniente de encarecer notablemente el presupuesto de los proyectos, los cuales en su práctica totalidad han de ser cooperativos multicéntricos. Cuando se manejan bases de datos con esta cantidad de pacientes, es posible efectuar estudios estadísticos robustos, que permiten alcanzar conclusiones inequívocas, y, además, permitirnos estudiar determinadas subpoblaciones que llegan a alcanzar un tamaño respetable e, incluso, realizar análisis *post-hoc*.

Los estudios suelen realizarse con una duración aproximada de 3 años. Cuando el seguimiento se prolonga más tiempo suele existir un importante número de casos perdidos, y el tamaño muestral final puede llegar a disminuir tanto que llega a dificultar la valoración de los resultados.

En la Tabla 1 se muestran los criterios propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford, con escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, así como una evaluación económica[10,26-29]. Están disponibles en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp, y se mantienen continuamente actualizadas.

2. Material y métodos

El presente documento de posición se ha elaborado siguiendo los criterios del Grupo de Trabajo de Medicina Basada en la Evidencia para la elaboración de Guías de Práctica Clínica[10,11,13,26-28,30,31], así como los criterios propuestos por el *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) de Oxford, con escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, así como una evaluación económica[32-38] (Tabla 1).

Se ha elaborado el contenido del presente documento de posición en las siguientes etapas:

a) Reunión de un grupo de expertos en osteoporosis para plantear las preguntas clínicas relevantes (Tabla 2).

b) Creación de un equipo de revisión sistemática, formado por dos expertos en metabolismo mineral óseo que realizaron la búsqueda, revisión estandarizada, análisis crítico y tabulación de los artículos relevantes que fueron publicados en castellano e inglés desde enero de 1980 hasta mayo de 2008. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH *(Medical Subject Headings)* de la *National Library of Medicine of National Institutes of Health* (EE.UU.), relacionados con el tema. Con estos términos, se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Medline Plus, Biblioteca Cochrane, Up to Date y OVID. Así mismo, se efectuó una búsqueda ascendente a partir de guías de práctica clínica previamente publicadas sobre el tema y artículos sugeridos por el grupo de expertos[11,12,39-43].

c) Se han incluido los artículos con el mejor nivel de evidencia disponible para cada pregunta planteada. Los trabajos fueron clasificados y puntuados por dos evaluadores independientes en base a los criterios anteriormente descritos. En caso de desacuerdo, se sometió a la decisión del comité de expertos.

d) Posteriormente, según los resultados obtenidos de la búsqueda y clasificación de las evidencias disponibles, se efectuó la redacción de un borrador del documento de posición por el grupo de expertos clínicos para responder a las preguntas previamente formuladas y consensuar las recomendaciones teniendo en cuenta las repercusiones sociales, económicas y sanitarias. En caso de discordancia, se formuló la opinión de la mayoría, dejando constancia de la ausencia de unanimidad.

3. Resultados

3.1. Calcio y vitamina D

Disponemos de varios estudios que compararon la reducción del riesgo de fractura cuando se utilizaba solamente calcio y vitamina D, no recibiendo nada en absoluto el grupo control, que tomaba un verdadero placebo. Aunque existen varios trabajos publicados que confirman estos hallazgos, hemos preferido referirnos a los meta-análisis (Tabla 3) porque este tipo de estudios tiene la máxima jerarquía en los niveles de evidencia establecidos por el Centro de Medicina Basado en la Evidencia de Oxford (CEBM). Así, Bischoff-Ferrari y cols.[44], publicaron un meta-análisis en JAMA en 2005 en el que analizaron el efecto del calcio y la vitamina D en la prevención de fracturas de cadera y no vertebrales. El período de revisión abarcó desde 1960 hasta 2005, y finalmente pudieron incluir 5 estudios realizados sobre fractura de cadera con un total de 9.294 pacientes, y 7 estudios para fractura no-vertebral que incluyeron a 9.820 pacientes. Los autores observaron que a dosis de 700-800 UI/día de vitamina D, la reducción del riesgo de fractura de cadera fue del 26% (riesgo relativo, RR: 0,74; IC 95%: 0,61-0,88) y para las fracturas no-vertebrales del 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,68-0,87), mientras que con dosis más bajas de vitamina D, por debajo de 400 UI/día, no se observaba protección frente a las fracturas [Nivel de evidencia 1a].

Posteriormente, Boonen y cols.[45] profundizan en el meta-análisis anterior de Bischoff-Ferrari y encuentran que en 4 estudios clínicos aleatorizados que incluyeron a 9.083 pacientes, el riesgo relativo para la fractura de cadera no fue estadísticamente significativo [RR: 1,10; IC 95%: 0,89-1,36]. En cambio, en los 6 estudios aleatorizados en los que se administró calcio y vitamina D y que incluyeron un total de 45.509 pacientes, el riesgo de fractura de cadera se redujo en un 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,71-0,94). No se observó heterogeneidad entre los estudios y una comparación indirecta ajustada del conjunto de los riesgos relativos de ambos meta-análisis obtuvo una reducción del riesgo de fractura del 25% en las pacientes que habían recibido calcio y vitamina D frente a las que sólo habían tomado vitamina D (RR: 0,75; IC 95%: 0,58-0,96) [Nivel de evidencia 1a].

Más recientemente, Tang y cols.[46], realizaron otro meta-análisis, a partir de 29 estudios aleatorizados que incluyeron a un total de 63.897 pacientes, analizando tanto la reducción en el riesgo relativo de todas las fracturas, como el incremento en la densidad mineral ósea. Estudiando las publicaciones en las que el objetivo principal fue la reducción del riesgo de fractura, se obtuvieron 17 estudios que incluyeron a un total de 52.625 pacientes. En ellas se obtuvo una reducción del 12% en el riesgo de sufrir nuevas fracturas por fragilidad (RR: 0,88; IC 95%: 0,83-0,95; p= 0,0004) y concluyeron que la evidencia apoya la utilización de calcio, o calcio combinado con un suplemento de vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis en personas de 50 y más años y que para un máximo efecto terapéutico, era necesario una dosis de 1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D [Nivel de evidencia 1a].

Por otra parte, los suplementos de vitamina D reducen el riesgo de caídas lo cual influye indirectamente en la reducción del riesgo de fractura. Así, en un meta-análisis publicado por Bischoff-Ferrari y cols.[47] basado en 5 estudios clínicos aleatorizados en los que se incluyeron a 1.237 pacientes, se observó que la vitamina D corregía el riesgo de caídas en un 22% (OR ajustado: 0,78; IC 95%: 0,64-0,92) comparado con los pacientes que habían recibido calcio solamente o placebo [Nivel de evidencia 1a].

3.2. Calcio y Vitamina D con fármacos anabolizantes

Nos referiremos para cada fármaco al estudio más representativo o estudio pivotal, el habitualmente utilizado por la industria farmacéutica para conseguir la aprobación para el tratamiento de la osteoporosis, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea.

Entre los fármacos anabolizantes, la PTH 1-34 o teriparatida mostró su capacidad de reducir la aparición de nuevas fracturas vertebrales en un estudio efectuado en 1.637 mujeres postmenopáusicas con al menos una fractura vertebral, que fueron aleatoriamente asignadas a uno de los 3 siguientes grupos de tratamiento: PTH 1-34 (20 β) ó 40 μg), o placebo, diariamente por vía subcutánea y durante 3 años. En todos los casos se administró también 1.000 mg diarios de calcio y 400-1.200 UI/día de vitamina D. Se observó una reducción del riesgo relativo de sufrir nuevas fracturas vertebrales del 65% en aquellas mujeres que recibieron 20 μg de teriparatida, comparadas con el grupo placebo (RR: 0,35; IC 95%: 0,22-0,55) y del 69% en el grupo que recibió 40 μg frente al placebo (RR: 0,31; IC 95%: 0,19-0,50)[48] [Nivel de evidencia 1b].

Otro estudio fue realizado con la molécula intacta de la PTH (1-84), llamado TOP *(Treatment of Osteoporosis with PTH)*, en el que se demostró una reducción del riesgo de fractura vertebral con este fármaco. Realizado en 2.532 mujeres con osteoporosis postmenopáusica, se trata, igual que los anteriores, de un estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego. Las pacientes fueron asignadas a uno de los 2 grupos siguientes de tratamiento: PTH (1-84) 100 μg/día, o placebo, por vía subcutánea. El estudio se prolongó durante 18 meses. Una vez más, a todas las pacientes del estudio se les administró 700 mg diarios de

citrato de calcio y 400 UI de vitamina D. Se obtuvo una reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 61% en las mujeres del grupo que recibió PTH intacta al compararla con el grupo control. El riesgo relativo fue de 0,42 (IC 95%: 0,24-0,72; p< 0,001)[49] [Nivel de evidencia 1b].

3.3. Calcio y vitamina D con fármacos antirresortivos

El etidronato fue utilizado por Storm y cols. en un estudio publicado en 1990 y realizado en 66 mujeres postmenopáusicas, en el que el grupo que recibió etidronato lo tomó a razón de 400 mg diarios durante 14 días, con 13 semanas de descanso, para a continuación repetir el ciclo. Tanto el grupo que recibió etidronato como el grupo placebo recibieron un suplemento de calcio y vitamina D. El estudio se prolongó durante 150 semanas (3,1 años) y se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en la aparición de nuevas fracturas vertebrales (p< 0,02)[50] [Nivel de evidencia 1b].

Alendronato. El estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*), aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, fue diseñado para observar el efecto de alendronato sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea. La investigación se llevó a cabo en 6.459 mujeres postmenopáusicas con una densidad mineral ósea (DMO) en cuello femoral ≤ 0,68 g/cm^2 (una *T-score* equivalente de -1,6, aproximadamente), las cuales fueron distribuidas en dos ramas del estudio: en una, aquellas mujeres con fractura vertebral en el momento basal; y en la otra, las mujeres sin ella. El estudio de la primera rama fue realizado en 2.027 mujeres postmenopáusicas con al menos una fractura vertebral, que fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos siguientes grupos de tratamiento: alendronato 5 mg/día o placebo. La dosis de alendronato se incrementó en el grupo de dicho tratamiento a 10 mg/día a los 24 meses del inicio. Se realizó tratamiento complementario con carbonato cálcico (500 mg de calcio elemento) y vitamina D (250 UI) diarios a aquéllas que tenían una dieta baja en calcio (< 1.000 mg/día), las cuales fueron el 82% de las participantes en el estudio. Al cabo de 3 años de seguimiento, el 2,3% de las mujeres que tomaban alendronato sufrieron una nueva fractura vertebral clínica, frente al 5% del grupo de las mujeres con placebo, siendo el riesgo relativo igual a 0,45 (IC 95%: 0,27-0,72), es decir, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral se redujo a casi la mitad en las pacientes tratadas con alendronato al cabo de 3 años. La segunda rama del estudio se realizó en 4.432 mujeres con baja masa ósea pero sin fractura vertebral, con asignación aleatoria a los dos mismos grupos de tratamiento que en la rama anterior (con igual aumento de la dosis de alendronato a los 24 meses e iguales condiciones de suplementos de calcio y vitamina D). Los resultados mostraron que el riesgo de sufrir una primera fractura

Tabla 1. Niveles de evidencia. CEBM Oxford

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	*"Outcomes research"* (1), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios caso-control, con homogeneidad
3b	Estudio caso-control
4	Serie de casos o estudios de cohortes y caso-control de baja calidad (2)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, *"bench research"* o *"first principles"* (3)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:
- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.
(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.
(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.
(1) El término "outcomes research" hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.
(2) Estudio de cohorte: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio caso-control: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.
(3) El término "first principles" hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 2. Preguntas realizadas por el panel de expertos

1. ¿Los suplementos de calcio y vitamina D por sí mismos reducen el riesgo de fractura por fragilidad?
2. ¿Están indicados los suplementos de calcio y vitamina D con otros tratamientos farmacológicos utilizados en la osteoporosis postmenopáusica?
3. ¿Cuántas sales de calcio se usan para el tratamiento de la osteoporosis y cuánto calcio elemento contiene cada una?
4. ¿Existe diferencia en la absorción de calcio entre las distintas sales?
5. ¿Cuál sería la pauta ideal de administración de calcio?

vertebral fue significativamente menor en las tratadas con alendronato, con una reducción del 44% (p< 0,002)[51] [Nivel de evidencia 1b].

Risedronato. El estudio pivotal para el risedronato lo constituye el denominado VERT (*Vertebral Efficacy with Risedronate Treatment*). Este estudio, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, también constó de dos ramas, una norteamericana (NA) y otra europeo-australiana (EA). En la primera, se incluyeron 2.458 mujeres postmenopáusicas menores de 85 años con al menos dos fracturas vertebrales o bien una fractura vertebral y baja masa ósea (*T-score* < -2). Cada paciente fue asignada a recibir uno de los siguientes tratamientos: a) risedronato 2,5 mg/día; b) risedronato 5 mg/día; y c) placebo. Todas las mujeres recibieron un suplemento de carbonato de calcio (1.000 mg/día) en una dosis única en el almuerzo o en la cena, y las que presentaron niveles bajos de 25 (OH) vit D (< de 16 ng/ml ó 40 nmol/l) recibieron vitamina D (500 UI). El grupo que recibió 2,5 mg de risedronato dejó el estudio al año por corrección del protocolo. A los 3 años hubo una reducción significativa del riesgo relativo de fractura vertebral morfométrica del 41%; (IC 95%: 18-58%; p= 0,003) en las pacientes tratadas con risedronato 5 mg respecto al grupo placebo, y ya en el primer año se apreció una reducción del 65% (IC 95%: 38-81%) también significativa (p< 0,001). La incidencia acumulada de fracturas no vertebrales a los 3 años fue un 39% menor en el grupo tratado con risedronato (IC 95%: 6-61) de manera significativa (p= 0,02). En la rama europeo-australiana, fueron reclutadas 1.226 mujeres postmenopáusicas con al menos dos fracturas vertebrales. Los grupos de tratamiento fueron iguales, incluidos los suplementos de calcio y vitamina D, así como la duración del estudio. El grupo de risedronato 2,5 mg abandonó el ensayo a los 2 años. La reducción del riesgo de incidencia de fractura vertebral fue del 49% con el risedronato 5 mg frente al placebo a los 3 años de tratamiento (p< 0,001). También en el primer año se observó ya una reducción del riesgo con el risedronato, siendo del 61% (p= 0,001). El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo un 33% comparado con el grupo control a los 3 años (p= 0,06)[52,53] [Nivel de evidencia 1b].

Posteriormente, se publicó otro estudio cuyo objetivo principal fue analizar la reducción de la incidencia de fracturas de cadera. Fue denominado estudio HIP *(Hip Intervention Program)*, y en él se incluyó a 9.331 mujeres que cumplían uno de los dos siguientes criterios: edad de 70-79 años y osteoporosis (n= 5.445); o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de fractura de cadera (no densitométrico). Se les asignó uno de los 3 grupos de tratamiento indicados en los estudios VERT, también durante 3 años. Los resultados, analizando a todas las mujeres, demostraron que el risedronato disminuye la incidencia de las fracturas de cadera en un 30% (IC 95%: 10-40%; p= 0,02). En el grupo de mujeres con osteoporosis (70-79 años de edad) la disminución del riesgo de las tratadas con risedronato fue del 40% (IC 95%: 10-60%; p= 0,009). No fue significativa, sin embargo, la reducción en el riesgo de fractura de cadera en el grupo de mujeres con factores de riesgo no densitométrico (RR: 0,8; IC 95%: 0,6-1,2; p= 0,35). Al ser el diseño idéntico a los estudios anteriores, el suplemento de calcio y vitamina D fue también de carbonato de calcio (1.000 mg/día) en una dosis única en el almuerzo o en la cena, y las que presentaron niveles bajos de 25 (OH) vit D (< de 16 ng/ml ó 40 nmol/l) recibieron vitamina D (500 UI/día)[54] [Nivel de evidencia 1b].

El ibandronato tiene como estudio de referencia el denominado BONE (*Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe*). Se trata de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que se realizó en 2.946 mujeres postmenopáusicas con una *T-score* en la DMO ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar (L1-L4) y entre 1 y 4 fracturas vertebrales (T4-L4). Cada paciente se asignó a uno de los siguientes grupos de tratamiento: a) ibandronato oral 2,5 mg diarios; b) ibandronato oral 20 mg/día en días alternos hasta tomar 12 dosis y repetir cada 3 meses; y c) placebo. Todas las pacientes recibieron calcio diario (500 mg de calcio elemento) y suplementos de vitamina D (400 UI). Tras un seguimiento de 3 años, se apreció una reducción significativa del riesgo de incidencia de nuevas fracturas morfométricas en las mujeres que tomaron ibandronato oral, tanto diaria (reducción de un 62%; p= 0,0001; IC 95%: 43-75) como intermitentemente (un 50%; p= 0,0005; IC 95%: 26-65), comparados con el grupo placebo. Respecto a las fracturas vertebrales clínicas, se produjo una reducción del riesgo relativo del 45% en el grupo de ibandronato 2,5 mg y del 48% en el de 20 mg[55] [Nivel de evidencia 1b].

Tabla 3. Meta-análisis que analizan el efecto de la vitamina D y el calcio, sólos o conjuntos, sobre el riesgo de fractura

Meta-análisis Primer autor (Cita)	Año	Nº de estudios analizados	Grupo tratado	Fármaco analizado	% reducción del riesgo de Fx	Valor de p
Bischoff-Ferrari (44)	2005	5 (Fx cadera) 7 (Fx NV)	> 60 años	Vitamina D *vs.* calcio o placebo	> 700-800 UI/día: Fx cadera: 26% Fx NV: 23%	---
Boonen (45)	2007	10 (Fx cadera)	Mujeres postmenopáusicas y/u hombres > 50 años	Vitamina D, con o sin calcio	Vitamina D + calcio: Fx cadera: 18%	p= 0,0005
Tang (46)	2007	29 aleatorizados	Hombres y mujeres > 50 años	Calcio, con o sin vitamina D	12%	p= 0,0004

Fx: fractura; NV: no vertebral

Zoledronato. El último bifosfonato que ha sido aceptado para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis es el zoledronato, y su estudio de referencia se denomina HORIZON (*The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly*). En él se demostró la reducción de fracturas vertebrales y de cadera en las mujeres postmenopáusicas tratadas con zoledronato 5 mg anuales por vía intravenosa, junto con un suplemento de calcio diario (1.000 a 1.500 mg) y vitamina D (400 a 1.200 IU). Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en el cual 3.889 mujeres, con una edad media de 73 años, recibieron 5 mg de zoledrónico intravenoso, mientras que 3.876 mujeres formaron el grupo control. El estudio se prolongó durante 3 años y los objetivos principales fueron la reducción del riesgo de fractura vertebral y fractura de cadera. Los resultados mostraron un descenso del riesgo de fractura vertebral a los 3 años del 70% (3,3% en el grupo tratado frente al 10,9% en el grupo placebo), lo cual mostró un riesgo relativo de 0,30 con un IC 95% de 0,24 a 0,38, y una reducción del riesgo de fractura de cadera del 41% (1,4% en el grupo tratado con zoledrónico frente al 2,5% en el grupo placebo; *hazard ratio* de 0,59 con un IC al 95% de 0,42 a 0,83). Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en un 25%, 33% y 77%, respectivamente, siendo p< 0,001 en todos los casos[56] [Nivel de evidencia 1b].

Raloxifeno. El estudio principal que mostró la eficacia de raloxifeno es el MORE (*Multiple Outcome Research*): multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, fue realizado en 7.705 mujeres de al menos 2 años de menopausia y que cumplían criterio densitométrico de osteoporosis. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de tratamiento: a) raloxifeno 60 mg/día; b) raloxifeno 120 mg/día; y c) placebo, y se les realizó un seguimiento de 3 años. Todas las mujeres recibieron, además, un suplemento de calcio (500 mg/día) y de vitamina D (400-600 UI/día de colecalciferol). Al final del estudio, el riesgo de fractura vertebral morfométrica se redujo en ambos grupos tratados con raloxifeno frente al placebo (raloxifeno 60 mg, RR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,8; raloxifeno 120 mg, RR: 0,6; IC 95%: 0,4-0,7; lo que supuso una reducción del 30% y el 40%, respectivamente)[57] [Nivel de evidencia 1b].

La calcitonina tiene su estudio de referencia en el PROOF (*Prospective Reduction of Osteoporotic Fractures*), ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que fue realizado en 1.255 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida. Los grupos de tratamiento a los que fueron asignadas eran: calcitonina de salmón intranasal, a dosis de 100, 200 y 400 UI diarias, y grupo placebo. Todas las mujeres recibieron 1.000 mg diarios de calcio elemento divididos en 2 dosis y 400 UI/día de vitamina D.

Es uno de los pocos estudios diseñados con un seguimiento de 5 años y al final del mismo se observó que la dosis de 200 UI diarias de calcitonina de salmón producía un descenso del 33% en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales frente al placebo (RR: 0,67; IC 95%: 0,47-0,97; p< 0,03)[21] [Nivel de evidencia 1b].

3.4. Calcio y Vitamina D con fármacos de acción dual.

Ranelato de Estroncio

El ranelato de estroncio es un fármaco de acción dual, anabolizante y antirresortiva, con el que se realizó el estudio TROPOS, para valorar su eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales, y el SOTI para la prevención de las fracturas vertebrales.

El estudio TROPOS *(Treatment of Peripheral Osteoporosis Study)* se realizó en 5.091 mujeres postmenopáusicas afectas de osteoporosis a las

que se les administró 2 g/día de ranelato de estroncio o placebo de forma aleatorizada. Todas las mujeres recibieron un suplemento diario de calcio (> 1.000 mg) y vitamina D (400-800 UI) antes y a lo largo del estudio. El estudio se prolongó durante 5 años, realizándose un primer estudio estadístico a los 3 años. Se observó que las mujeres que recibieron ranelato de estroncio más calcio y vitamina D presentaron un descenso del riesgo relativo para todas las fracturas no vertebrales del 16% (p= 0,04) y un descenso del 19% para las fracturas por fragilidad más importantes (cadera, muñeca, pelvis, sacro, húmero, etc.), siendo p= 0,031.[58] [Nivel de evidencia 1b].

En el estudio SOTI *(Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)*, se incluyeron 1.649 mujeres postmenopáusicas que tenían osteoporosis densitométrica y al menos una fractura vertebral. Fueron aleatorizadas y al grupo que recibió tratamiento se le administró 2 g diarios de ranelato de estroncio durante 3 años. Tanto el grupo al que se le administró el estroncio como el grupo placebo recibieron un suplemento de calcio y vitamina D de forma similar al estudio anterior: dependiendo de la ingestión de calcio de la dieta se administró al menos 1.000 mg de calcio diarios y la vitamina D se administró en dosis de 400 a 800 UI día, dependiendo de los niveles basales de 25-hidroxivitamina D. En las mujeres tratadas, se obtuvo una reducción del 41% en el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales (RR: 0,59; IC 95%: 0,48-0,73)[59] [Nivel de evidencia 1b].

En la Tabla 4 mostramos un resumen de estos estudios. Se observa que en todos ellos el fármaco estudiado se administró siempre con un suplemento de calcio y vitamina D.

3.5. Absorción y dosificación del calcio y la vitamina D

Cuanto mayor es la dosis de calcio que se administra de una sola vez, menor es su absorción fraccional. Así, Heaney y cols.[60], en voluntarios sanos, utilizando calcio radiactivo para valorar la absorción del calcio, observaron que administrando 300 mg de calcio se absorbía un 36% del mineral, mientras que si se administraban 1.000 mg de calcio su absorción disminuía al 23,5%. En el mismo estudio, los autores comprobaron que administradas con las comidas, la absorción de las sales de calcio (carbonato y citrato) era similar.

Los mismos autores realizaron un estudio similar en 24 mujeres postmenopáusicas, a las que se les administró una sobrecarga oral de calcio, tanto citrato como carbonato de calcio, en dosis repetidas, y analizaron los incrementos en el calcio sérico total, calcio sérico iónico, el descenso de la PTH y el aumento en la excreción urinaria de calcio, llegando a la conclusión de que la absorción y biodisponibilidad del carbonato y del citrato de calcio es similar, pero que el menor precio del carbonato lo hace más recomendable, desde un punto de visto del costo/beneficio[61].

Por otro lado, las distintas dosis de calcio también afectan de manera diferente a los cambios en los niveles de PTH; Karkkainen y cols. realizaron un estudio en 30 mujeres jóvenes sanas para estudiar esos efectos dosis-dependientes en la hormona calciotropa y no encontraron evidencia de que sea más o menos beneficioso tomarlo por la mañana o por la noche[62]. Desde el punto de vista fisiopatológico, probablemente sea más útil en personas con baja ingesta de calcio dividir las dosis diarias para reducir los niveles de PTH y la resorción ósea[63].

La absorción del calcio es similar, independientemente de la fuente. En un estudio realizado por Recker y cols. se comparó la absorción de calcio radiactivo (^{45}Ca) en un grupo de voluntarios sanos, administrando el mismo por medio de leche entera, leche con chocolate, yogur, productos de imitación de la leche (preparados a partir de derivados lácteos o no), queso y carbonato cálcico. La absorción de calcio osciló entre el 21 y el 26% y ninguna forma de administración fue significativamente superior a las otras[64].

Por ello, la Sociedad Canadiense de Osteoporosis *(Osteoporosis Society of Canada)* recomendaba que los suplementos de calcio se administraran en dosis divididas[65]. Más recientemente, la Sociedad de Menopausia de Norteamérica *(The North American Menopause Society)* en sus recomendaciones de 2006 indica que, para maximizar su absorción, los suplementos de calcio deben ser tomados en dosis de 500 mg de calcio elemento o menores a lo largo del día, y con las comidas[66]. El consumo de los suplementos de calcio con las comidas puede también minimizar los posibles, aunque infrecuentes, efectos secundarios.

Sales de calcio disponibles en el mercado español

Son varias las sales de calcio que actualmente están disponibles y aprobadas para su comercialización en nuestro país: carbonato, pidolato, fostato, acetato y lactato cálcico. Son muchos los preparados farmacéuticos que contienen dichas sales, y sus contenidos de calcio elemento varían de unos a otros, siendo las cantidades más generalizadas de 0,5 a 1 g. Según datos proporcionados por *IMS Health*, empresa encargada de hacer estudios de mercado de productos farmacéuticos referentes al 90% del territorio nacional y extrapolados al resto, es el carbonato cálcico el tipo de sal cálcica más empleada en nuestro país, con un crecimiento anual en alza y superior al resto.

3.6. La importancia del cumplimiento terapéutico en la osteoporosis

La adherencia al tratamiento ha sido reconocida recientemente como un factor clave para el éxito del tratamiento de la osteoporosis[67]. Como es de esperar, los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea, como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el descenso de la mortalidad.

Tabla 4. Estudios pivotales con fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Objetivo principal: incidencia de fracturas

Fármaco	Nombre del estudio	Año	Primer autor (cita)	Grupo tratado	Calcio y Vitamina D	Seguimiento
Etidronato	---	1990	Storm (50)	Mujeres con OP postmenopáusicas	Calcio y vitamina D (cantidades ND)	3 años
Alendronato	FIT	1996	Black (51)	Mujeres postmenopáusicas con DMO con FxV/ sin FxV	Carbonato calcio (500 mg/día de calcio elemento) y vitamina D (250 UI/día) si dieta baja en calcio (< 1000 mg/día)	3 años
Risedronato	VERT	1999/ 2000	Harris/Reginster (52/53)	Mujeres postmenopáusicas < 85 años con al menos 2 FxV o una FxV y baja DMO (*T-score* < -2)	Carbonato calcio (1.000 mg/día), y vitamina D (500 UI/día) si 25 (OH) vit D < de 16 ng/ml ó 40 nmol/l	3 años
	HIP	2001	McClung (54)	Mujeres de 70-79 años y osteoporosis; o edad ≥ 80 años con al menos un factor de riesgo clínico de Fx cadera		3 años
Ibandronato	BONE	2004	Chesnut (55)	Mujeres postmenopáusicas con *T-score* ≤ -2 en al menos una vértebra lumbar y entre 1-4 FxV	Calcio (500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	3 años
Zoledronato	HORIZON	2007	Black (56)	Mujeres con OP densitométrica con *T-score* < -2,5 sin fracturas; ó *T-score* < -2,5 y ≥ 1 FxV	Calcio (100-1.500 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años
Raloxifeno	MORE	1999	Ettinger (57)	Mujeres de ≥ 2 años de menopausia con OP densitométrica	Calcio (500 mg/día) y colecalciferol (400-600 UI/día)	3 años
Teriparatida	---	2001	Neer (48)	Mujeres postmenopáusicas con al menos una FxV	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400-1.200 UI/día)	3 años inicial (19 meses)
PTH intacta	TOP	2007	Greenspan (49)	Mujeres de 45 a 54 años postmenopáusicas con *T-score* < -3; ó *T-score* < -2,5 más 1-4 FxV	Citrato calcio (700 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	18 meses
Ranelato de Estroncio	TROPOS	2005	Reginster (58)	Mujeres postmenopáusicas con *T-score* < -2,5; ó, si > 70 años, también con 1 riesgo de Fx	Calcio (>1.000 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/ día)	5 años (preliminar 3 años)
	SOTI	2004	Meunier (59)	Mujeres postmenopáusicas (> 5 años), edad > 50 años, con al menos 1 FxV y DMO 0,840 g/cm^2	calcio (> 1.000 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día)	3 años
Calcitonina	PROOF	2000	Chesnut (21)	Mujeres postmenopáusicas con OP establecida	Calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (400 UI/día)	5 años

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; Fx: fractura; FxV: fractura vertebral; ND: no disponible

Así, en un estudio publicado por Siris y cols.[68] sobre una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se les había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, se observó que tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, del 21%, frente al 57% de pacientes que no seguían correctamente el tratamiento. Resultados similares habían sido previamente publicados por Caro y cols.[69], quienes encontraron una reducción en la aparición de nuevas fracturas del 16% entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio, el período de seguimiento fue de 2 años, y los fármacos evaluados, calcitonina, el THS y los bifosfonatos. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años[70].

Varios estudios más avalan estos resultados. Así, McCombs y cols.[71] realizaron un trabajo similar, estudiando la adherencia en una población de 58.109 mujeres postmenopáusicas de más de 55 años de edad, diagnosticadas de osteoporosis y demostrando que la adherencia al tratamiento durante el período de 1 año se traducía en una reducción mayor del riesgo de fractura, tanto de cadera como vertebral.

4. Recomendaciones del panel de expertos

1. Existe evidencia de máximo nivel (1ª, grado de recomendación A) de que los suplementos de calcio y vitamina D por sí mismos reducen el riesgo de fractura tanto vertebral, como no vertebral y de cadera, pero a una dosis mínima de 800 UI/día de vitamina D. En relación al calcio, el máximo beneficio se obtiene con dosis iguales o superiores a 1.200 mg/día.
2. Todos los estudios realizados con fármacos que han demostrado reducir el riesgo de fractura en la osteoporosis postmenopáusica han utilizado suplemento de calcio y vitamina D, por lo que es aconsejable que todos los tratamientos indicados con un fármaco, ya sea anabolizante, antirresortivo, o de acción dual, se administre con suplemento de calcio y vitamina D. Es recomendable reforzar y mejorar las medidas dirigidas a garantizar el cumplimiento del tratamiento.
3. Las sales de calcio comercializadas en nuestro país para el tratamiento de la osteoporosis son: carbonato, pidolato, fostato, acetato y lactato cálcico, siendo la más empleada el carbonato cálcico. Son muchos los preparados farmacéuticos que contienen dichas sales, y sus contenidos de calcio elemento varían de unos a otros, siendo las cantidades más generalizadas de 0,5 a 1 g.
4. La absorción de las distintas sales de calcio es similar, siempre y cuando se administren con las comidas.
5. La pauta ideal de administración de calcio es en dosis divididas y con las comidas.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. South Med J 2001;94(6): 569-73.
2. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. Curr Osteoporos Rep 2004;2(3):97-100.
3. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. Clin Cornerstone 2006;8(1):19-27.
4. Hermoso de Mendoza MT. [Classification of osteoporosis. Risk factors. Clinical manifestations and differential diagnosis]. An Sist Sanit Navar 2003;26 Suppl 3:29-52.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet 2002;359(9319):1761-7.
6. 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.
7. Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2008;20(2):213-7.
8. Odvina CV. Osteoporosis: how should it be treated? J Investig Med 2006;54(3):114-22.
9. Zarowitz BJ, Stefanacci R, Hollenack K, O'Shea T. The application of evidence-based principles of care in older persons (issue 1): management of osteoporosis. J Am Med Dir Assoc 2007;8(3 Suppl 2):51-7.
10. Guyatt GH. Evidence-based management of patients with osteoporosis. J Clin Densitom 1998;1(4):395-402.
11. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2005;16(3):239-54.
12. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006;13(3): 340-67.
13. Maxwell L, Santesso N, Tugwell PS, Wells GA, Judd M, Buchbinder R. Method guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group systematic reviews. J Rheumatol 2006;33(11):2304-11.
14. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. QJM 2005;98(6):403-13.
15. Kehoe T. Bone quality: a perspective from the Food and Drug Administration. Curr Osteoporos Rep 2006; 4(2):76-9.
16. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. ¿Qué queremos decir exactamente con “fracturas no vertebrales”? (O ¿por qué no llamar a las cosas por su nombre?). Rev Esp Enf Metabol Oseas 2005;14:39-40.
17. Small RE. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. MedGenMed 2005;7(2):3.
18. Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. Int J Clin Pract 1999;53(2):122-9.
19. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23(4):517-23.
20. Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH, 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. Aging Clin Exp Res 2005;17(2):150-6.
21. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women

with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109(4):267-76.
22. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? Osteoporos Int 2003;14 Suppl 5:S118-27.
23. Ragi-Eis S, Zerbini CA, Provenza JR, Griz LH, de Gregorio LH, Russo LA, et al. Is it ethical to use placebos in osteoporosis trials? J Clin Densitom 2006;9 (3):274-80.
24. Rosenblatt M. Is it ethical to conduct placebo-controlled clinical trials in the development of new agents for osteoporosis? An industry perspective. J Bone Miner Res 2003;18(6):1142-5.
25. Watts NB. Is it ethical to use placebos in osteoporosis clinical trials? Curr Osteoporos Rep 2004;2(1):31-6.
26. Guyatt G. Evidence-based medicine in everyday practice. Cleve Clin J Med 1999;66(8):461-4.
27. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, Cook DJ, Green L, Naylor CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 2000;284(10):1290-6.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51.
29. Rycroft-Malone J, Seers K, Titchen A, Harvey G, Kitson A, McCormack B. What counts as evidence in evidence-based practice? J Adv Nurs 2004;47(1):81-90.
30. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268(17):2420-5.
31. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. Osteoporos Int 2004;15(7):511-9.
32. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271(1):59-63.
33. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1995;274(22):1800-4.
34. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993;270(17):2093-5.
35. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. Lancet 1997;349(9051):570.
36. Sackett DL. Evidence-based medicine. Semin Perinatol 1997;21(1):3-5.
37. Sackett DL. Evidence-based medicine. Spine 1998;23(10):1085-6.
38. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312(7023):71-2.
39. Barlow DH. Osteoporosis guidelines. Climacteric 2007;10 Suppl 2:79-82.
40. Bartl R. Practical guidelines for the management of osteoporosis: evidence-based and cost-effective. Dtsch Med Wochenschr 2007;132(18):995-9.
41. Compston J. Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future. Osteoporos Int 2005;16(10):1173-6.
42. Geusens PP, Lems WF, Verhaar HJ, Leusink G, Goemaere S, Zmierczack H, et al. Review and evaluation of the Dutch guidelines for osteoporosis. J Eval Clin Pract 2006;12(5):539-48.
43. Johnston CC, Jr. Development of clinical practice guidelines for prevention and treatment of osteoporosis. Calcif Tissue Int 1996;59 Suppl 1:S30-3.
44. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005;293(18):2257-64.
45. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2007;92(4):1415-23.
46. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007;370(9588):657-66.
47. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004;291 (16):1999-2006.
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344(19):1434-41.
49. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146(5):326-39.
50. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(18):1265-71.
51. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348(9041):1535-41.
52. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999;282(14):1344-52.
53. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000;11(1):83-91.
54. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001;344(5):333-40.
55. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004;19(8):1241-9.
56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-22.
57. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282(7): 637-45.
58. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(5):2816-22.
59. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on

the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.
60. Heaney RP, Dowell MS, Barger-Lux MJ. Absorption of calcium as the carbonate and citrate salts, with some observations on method. Osteoporos Int 1999;9(1):19-23.
61. Heaney RP, Dowell MS, Bierman J, Hale CA, Bendich A. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. J Am Coll Nutr 2001;20(3):239-46.
62. Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimaki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. Am J Clin Nutr 2001; 74(3):335-42.
63. Reginster J-Y, Zegels B, Lejeune E, Michelletti, Kvsaz A, Seidel L, et al. Influence of daily regimen calcium and vitamin D supplementation on pararthyroid hormone secretion. Calcif Tissue Int 2002;70:78-82.
64. Recker RR, Bammi A, Barger-Lux MJ, Heaney RP. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. Am J Clin Nutr 1988; 47(1):93-5.
65. Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. CMAJ 1996;155(7):935-9.
66. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2006;13(6): 862-77.
67. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. Ost 18:1311-7.
68. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006;81:1013-22.
69. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. Osteoporos Int 2004;15:1003-8.
70. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone 2006; 38:922-8.
71. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. Maturitas 2004;48:271-87.

Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y desea recibir puntualmente nuestra revista rellene, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre . . . . . Apellidos . . . . . .
Especialidad . . . . . Centro de trabajo . . . . . .
Ciudad . . . . . Provincia . . . . . .
Teléfono de trabajo . . . . . E-mail . . . . . .

Dirección para envío de la revista

Nombre . . . . . Apellidos . . . . . .
Dirección . . . . . .
Ciudad . . . . . Provincia. . . . . Código postal . . . . . .

☐ **Cupón de suscripción**

Sí, deseo suscribirme a la Revista de Ostdeoporosis y Metabolismo Mineral durante un año (2 números), al precio de 15 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:
La Caixa - Oficina 2794 - Avda. Reina Victoria, 37 - 28003 Madrid
Ibáñez&Plaza Asociados, S.L. (Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral)
c/c 2100 2794 95 02001438888

Fecha y firma .....

Enviar fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral
Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.
Bravo Murillo, 81
28003 Madrid

Se celebrará en Santiago de Chile, del 25 al 28 de abril

XVI Congreso Panamericano de Reumatología PANLAR 2010

La Sociedad Chilena de Reumatología es la encargada de organizar el XVI Congreso Panamericano de Reumatología PANLAR 2010, que se celebrará en Santiago de Chile, entre los días 25 y 28 de abril de 2010. Este encuentro, que se realiza cada dos años, reúne a especialistas de 22 países de todo el continente americano miembros de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR).

TEMAS CIENTÍFICOS

Simposios plenarios
-El embarazo en pacientes con LES
-Trombofilia: SAFL y otras entidades
-Vasculitis primaria
-Síndrome de Sjögren: De los síntomas a la biología
-Artritis reumatoide y calidad de vida
-Espondiloartropatías

Mini-simposios paralelos
-Perspectiva terapéutica en LES
-Terapia génica en patología humana
-Controversias en osteoporosis
-Patología cardiovascular: ¿Un rasgo de las enfermedades reumáticas?
-Imágenes en reumatología
-Autoinmunidad: Nuevas perspectivas
-Hipermovilidad articular
-Reumatología geriátrica
-Transplante de médula ósea en enfermedades autoinmunes
-¿Puede tratarse la artrosis?
-Avances terapéuticos en esclerodermia
-Dolor lumbar: Evidencia y guías de práctica clínica

Desayuno con el profesor
-Gota en el paciente complejo
-Hombro doloroso
-Enfermedad inflamatoria muscular
-Manejo del lupus "difícil"
-¿Qué hacer con los pacientes con síndrome de Sjögren?
-Evidencia terapéutica en el SAFL
-Reumatismo de partes blandas
-Manejo de la fibromialgia
-Histopatología cutánea para el reumatólogo
-Manejo de la insuficiencia renal Crónica

Curso Reumatología pediátrica
-Vasculitis frecuente en pediatría
-Enfermedad autoinmune en niños
-Lupus eritematoso sistémico y dermatomiositis
-Enfermedades reumatológicas con compromiso cutáneo

Inscripciones
Las inscripciones se realizarán a través del formulario electrónico habilitado en el sitio web del Congreso: www.panlarchle2010.cl

Comité Organizador
Presidente: Dr. Santiago Rivero
Presidentes Honorarios Congreso PANLAR 2010: Dr. Roberto Arinoviche (Chile), Dr. Luis Espinoza (Estados Unidos)
Secretario Ejecutivo: Dr. Miguel Gutiérrez
Secretario Coordinador: Dr. Daniel Pacheco
Subsecretaria General: Dra. Marcela Cisternas
Tesorero: Dr. Pedro Miranda
Presidente Comité Científico: Dr. Fernando Figueroa
Presidente Comité de Infraestructura: Dr. Carlos Fuentealba
Presidente Comité Social: Dr. Francisco Ballesteros
Relaciones Nacionales y Prensa: Dr. Oscar Neira, Dra. Cecilia Rojas
Relaciones Internacionales: Dra. Patricia Abumohor, Dr. Sergio Iacobelli

Normas de publicación

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, es el órgano científico oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Publicará artículos científicos sobre este campo en dos lenguas, español e inglés, con una periodicidad cuatrimestral, constituyendo el tercer número de cada año un número monográfico que recogerá las comunicaciones presentadas al congreso anual de la SEIOMM. Además se podrán publicar suplementos con carácter monográfico.

Normas generales

-Todos los trabajos se presentarán en formato A-4
-Fuente: Arial
-Tamaño: 12 ptos.
-30 lineas por página (a espacio y medio).
-En su primera página deberá constar: Título del trabajo. Nombre y apellidos del autor o autores con dos apellidos y el centro de trabajo de cada uno. Datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax.

Tipos de artículos

1. Originales: Deben presentar trabajos de investigación sobre temas relacionados con el metabolismo mineral óseo en cualquiera de sus apartados: investigación básica, estudios epidemiológicos, clínicos... etc. En la primera página se mostrará el nombre de los autores con dos apellidos, el centro de trabajo de cada uno, la dirección y los datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax. Es aconsejable que el número de autores no supere los seis. A continuación debe presentarse un resumen, que debe ocupar un máximo de 1 folio y debe ir estructurado en los siguientes apartados: Fundamento, Material y Método, resultados y conclusiones. Acontinuación deben incluirse las palabras clave. El número de tablas y figuras debe de ser inferior a 6, conjuntamente. No es necesario que se presente el resumen en inglés. La revista cuenta con servicio de traducción. El número máximo de páginas no podrá exceder las 20, incluida la bibliografía, tablas y figuras. Es aconsejable que el número de citas bibliográficas no supere las 30.

2. Notas clínicas: Pueden presentarse artículos de investigación, con un contenido y extensión algo menor. El número máximo de autores es aconsejable que no pase de 5, con una extensión máxima de 15 páginas, incluidas las citas bibliográficas, que no deberían pasar de 15.

3. Discusión de casos clínicos: En este apartado se publicarán y discutirán aquellos casos clínicos que por su originalidad y curiosidad puedan tener interés para los lectores. El número máximo de autores es de 4 y las citas bibliográficas no deberían pasar de 15. Con una extensión máxima de 15 páginas es aconsejable que estos casos se acompañen de una iconografía adecuada.

4. Editoriales: Serán encargadas por el Director de la Revista. Deben tener una extensión máxima de 3 páginas. El número de citas bibliográficas no debe exceder de 10 y podrá acompañarse de una tabla o una figura.

5. Revisiones: En este apartado se recogerán revisiones realizadas sobre un tema de actualidad sobre metabolismo mineral óseo. La extensión máxima del manuscrito no debe exceder las 20 páginas, incluyendo la bibliografía y el número máximo de autores no debe superar los 4. Es aconsejable consultar con la dirección de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral antes de remitir el original.

6. Otros artículos especiales: Podrán publicarse como artículos especiales, fuera de los apartados anteriores, aquellos documentos que sean considerados de interés por ladirección de la revista.

Envío de artículos

Los manuscritos podrán ser remitidos por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com acompañando al artículo de una breve carta de presentación, en la que se resalten los aspectos que los autores consideren más importantes de cara a los revisores. Asimismo, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se debe incluir su correo electrónico y las razones por la que los autores consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

Referencias bibliográficas

La bibliografía debe incluirse en el texto como números y referenciarse en el mismo orden en el que aparecen. Deben seguirse las normas Vancouver al respecto: El nombre de los seis primeros autores, seguido de et al (si superan este número), año; volumen: primera y última página.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Las imágenes e ilustraciones se enviarán en formatos compatibles (preferiblemente JPEG o TIFF) y con la resolución adecuada (300 ppp). Se citarán en el texto por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº.

Aceptación y publicación

La Revista seguirá el sistema de evaluación por pares, anónimos, y se compromete a tener evaluados e informados con una decisión los artículos que se remitan, en el plazo máximo de 45 días.

Relación de empresas y laboratorios que han patrocinado este número:

Empresa	Producto
Amgen	Institutional
Faes Farma	Bondenza®
Ferrer	Adrovance®
Italfarmaco	Natecal D®
Medtronic	Institutional
MSD	Institutional
Nycomed	Preotact®
Novartis	Aclasta®
P&G Pharmaceuticals	Acrel®
P&G Pharmaceuticals	Ideos®
Rovi	Osseor®
Servier	Protelos®