

XI TRASTORNOS DEL METABOLISMO OSEO

DR. LEE SIMON

Remodelación ósea

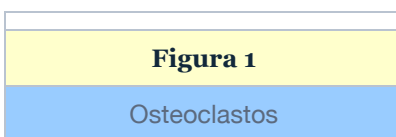
El esqueleto constituye tanto una superestructura como un reservorio de minerales para el organismo. Es un órgano dinámico, que tiene un proceso continuo de remodelación durante toda la vida, lo que mantiene la resistencia ósea una vez que el crecimiento longitudinal ha cesado.

La remodelación incluye la resorción de hueso de una superficie y el depósito de hueso nuevo en otra cercana. Esta ocurre en todas las superficies corporales, incluyendo el periostio, canales haversianos, la cortical y el endostio.¹⁻³ La constancia relativa de la masa ósea adulta (la densidad ósea parece estar determinada genéticamente) indica que la resorción y la formación están acopladas en forma estrecha tanto en tiempo como en espacio. Este equilibrio dinámico se logra por la existencia de paquetes de células óseas especializadas y que interactúan denominados unidades de remodelación.³ Las hormonas sistémicas y los factores parácrinos locales, así como la fravedad y la carga de peso, reglan el proceso de remodelación.^{1,2,4}

El hueso es una estructura compleja que consiste en el material orgánico que forma una malla, material distribuido en un patrón específico y células óseas especializadas, incluyendo osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Otras células que están en contacto con la superficie ósea interna, o endostio, y que modulan las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos incluyen a los monocitos, macrófagos y fibroblastos.

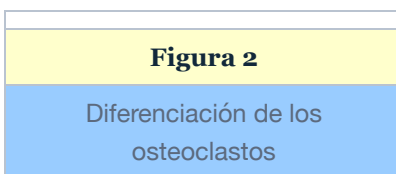
Los osteoblastos son las células formadoras de hueso. Sintetizan la matriz orgánica y son importantes en el proceso de mineralización. La matriz orgánica consiste predominantemente de colágena tipo I (95 por ciento) y proteínas no colágenas. Aunque su estructura primaria es semejante a la de la colágena tipo I que se encuentra en la piel, la del hueso tiene modificaciones secundarias postraduccionales que la distinguen químicamente de la de la piel.⁵ Las proteínas orgánicas no colágenas incluyen osteocalcina (conocida como proteína ósea GLA o POG), que es una proteína dependiente de vitamina K que contiene ácido g-carboxiglutámico (GLA, por sus siglas en inglés, n. del t.), osteonectina, trombospondina y otras proteínas sialiladas y fosforiladas con actividades aún desconocidas.^{6,7} Es probable que estas proteínas sean importantes en la quimiotaxis y adherencia celular, y su síntesis es controlada por hormonas como la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂D]. En el proceso de generación de la matriz orgánica extracelular los osteoblastos son atrapados y se convierten en osteocitos.

Los osteoclastos son las células resorbedoras de hueso [ver figura 1]. Son polarizados desde el punto de vista estructural, grandes y multinucleados. Sus membranas basolaterales están en contacto con la médula ósea y poseen bombas de sodio así como de intercambio bicarbonato-cloro.⁸ La superficie celular opuesta, que está en contacto con el hueso mineralizado, contiene proteínas contráctiles como la actina. Los bordes periféricos de un osteoclasto en contacto con esta superficie ósea forma una zona sellada, la célula se fija a la matriz por medio de la interacción entre la osteopontina y un receptor de la integrina $\alpha\text{f}\alpha\text{v}\beta\text{3}$ (vitronectina) y crea un compartimiento osteoclástico.⁹ La membrana del osteoclasto también participa en la trasducción de señales intracelulares.



La resorción ósea tiene lugar en la interfase osteoclasto-hueso en espacios abiertos (lagunas de Howship), en donde se invagina la membrana plasmática. En este borde arrugado se secretan proteínas ácidas hacia el compartimiento extracelular adyacente, que se mantiene a un pH bajo por una bomba de protones localizada en la superficie celular. Una isoforma de anhidrasa carbónica (la anhidrasa carbónica II) proporciona protones para que el osteoclasto secrete y establezca el ambiente extracelular ácido. En el espacio extracelular ácido el mineral es desprendido del hueso adyacente y las proteinasas ácidas degradan los componentes de la matriz orgánica.⁸

Los osteoclastos derivan de las mismas células tronco que los monocitos y los macrófagos [ver figura 2].⁹ Los macrófagos participan directamente en el proceso de resorción ósea al fagocitar detritos reabsorbidos y producir citocinas como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-11, que participan en el reclutamiento, diferenciación y función de los osteoclastos.¹⁰⁻¹² En el borde arrugado se ha encontrado la proteína codificada por el oncogén *c-src*, también importante en la diferenciación y función de los osteoclastos.^{9,13} La eliminación del gen *c-src* en ratones transgénicos produce osteoclastos defectuosos e inhibe la resorción ósea en estos animales, que pueden presentar osteopetrosis o enfermedad de huesos de mármol.¹³



El hueso consiste en dos tipos de tejidos: el hueso tejido y el laminar.^{1,2,4} El hueso teido es el característico en el embrión en desarrollo. En los adultos el hueso tejido se deposita en el esqueleto en respuesta a una lesión, infección o neoplasia, eventos que inducen una respuesta tisular que causa

formación rápida de hueso. El hueso laminar es el componente característico del esqueleto normal del adulto. Ambos se identifican con facilidad bajo microscopio de luz polarizada. El arreglo de las fibras de colágena en cada uno produce un patrón característico de birrefringencia y probablemente determina los efectos estructurales específicos de los dos tipos tisulares.² El hueso tejido contiene fibras de colágena no paralelas colocadas en un patrón irregular y fortuito. Existe gran concentración de células por unidad de matriz, las células tienen tamaño y forma semejantes, y se encuentran en lagunas que se alinean en paralelo al eje largo de las fibras de colágena. En el hueso laminar la mayoría de la fase mineral se localiza en orificios creados por el arreglo específico de las moléculas de colágena. El componente mineral en el hueso tejido se encuentra dentro o entre las fibrillas de colágena y en vesículas unidas a la membrana.

Las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos son reguladas por hormonas sistémicas y factores locales (v.gr., factores de crecimiento, citocinas del sistema inmune y hematológico y eicosanoides como prostaglandinas y leucotrienos), que modifican el reclutamiento y función de replicación de las células óseas. Las hormonas actúan en las células del esqueleto en forma directa e indirecta al modificar la síntesis, activación y unión a receptores de los factores localmente activos o al regular las concentraciones de proteínas fijadoras específicas, que a su vez modulan los efectos de estos factores.^{3,10}

Una de las hormonas sistémicas con efectos importantes en la función de las células óseas es la PTH, que estimula la resorción ósea. Sin embargo, no existen receptores de PTH en los osteoclastos. En lugar de ello, la PTH actúa sobre el linaje de los osteoblastos o células del estroma, estimulando la producción de factores solubles que comunican con y estimulan a los osteoclastos para aumentar la resorción ósea.¹⁴ La PTH inhibe en forma directa la síntesis de colágena en los osteoblastos. También estimula la producción local de factor de crecimiento semejante a insulina-1 (FGF-1), que tiene el efecto paradójico de aumentar la síntesis de la matriz.¹⁵ Los efectos inhibitorios de la PTH sobre la síntesis de matriz colágena se observan después de la exposición continua a la hormona, mientras que la exposición intermitente estimula la síntesis de matriz nueva.¹⁶ Estas acciones opuestas de la PTH están mediadas a través de un solo receptor acoplado a diferentes proteínas reguladoras (G).

La calcitonina es otra hormona importante que afecta al hueso. A través de la unión a receptores de alta afinidad en los osteoclastos, la calcitonina inhibe la resorción ósea en forma directa. Existen pocas evidencias de que la calcitonina tenga efecto sobre la función de los osteoblastos.¹⁷

Aunque la remodelación es crucial para la función ósea normal, el proceso nunca es uniforme en todo el esqueleto. La histomorfometría revela que la mayoría de las superficies óseas en el esqueleto normal no participan en forma activa en la resorción o formación.¹⁸ Ocurre formación ósea en el borde osteoide, que consiste en osteoblastos activos a lo largo de una superficie de matriz relativamente hipomineralizada que tiene en forma típica 10 a 12 μm de ancho. Las superficies de resorción activa son irregulares o festoneadas y están cubiertas por osteoclastos con apariencia activa. Los estudios cinéticos usando isótopos radioactivos de calcio demuestran que hasta 500 mg de calcio entran o dejan el esqueleto adulto cada día.

Los indicadores bioquímicos se emplean para calcular la magnitud del recambio óseo. El grado de elevación de los índices de resorción y formación reflejan la magnitud de recambio anormal. Aunque los valores absolutos de los indicadores individuales varían cuando se comparan entre sí, su cambio neto relativo a la basal parece ser útil para vigilar el éxito terapéutico. Los indicadores bioquímicos de síntesis que pueden ser clínicamente útiles incluyen la fosfatasa alcalina sérica, la fosfatasa alcalina específica de hueso, el péptido carboxiterminal de procolágena I y la osteocalcina.¹⁹⁻²³ El aumento en la concentración de fosfatasa alcalina refleja mayor actividad osteoblástica. Los nuevos ensayos disponibles para fosfatasa alcalina sérica específica de hueso no proporcionan más información, excepto en los pacientes con hepatopatía concomitante.²⁴ Se ha demostrado por histomorfometría que los niveles la porción carboxi terminal de la procolágena tipo I humana correlacionan con la formación de hueso trabecular.^{21,22} Sin embargo, este marcador no es totalmente específico para hueso, puede usarse como indicador de respuesta al tratamiento en padecimientos como la enfermedad de Paget, aunque no como una herramienta diagnóstica.¹⁹ Se ha comprobado que la osteocalcina sérica es menos útil que la fosfatasa alcalina y se asocia con cambios no predecibles en la enfermedad de Paget.^{19,29,22,23} No existen indicadores urinarios de formación de hueso nuevo.

La resorción ósea general varios productos derivados de la colágena que se excretan en la orina. Entre éstos se incluyen péptidos que contienen hidroxiprolina, hidroxilisina o hidroxilisina glucosilada, que están presentes en la colágena tipo I de cualquier origen, y los compuestos de enlace cruzado 3-hidroxipiridinio, que son únicos de la colágena tipo I ósea.^{19,20,22,25-27} Típicamente estos indicadores urinarios de resorción sirven como predictores rápidos de los cambios en la actividad osteoclástica, y los niveles de péptidos de resorción en la orina pueden disminuir en horas después de la exposición a un agente de resorción. Antes el marcador urinario usado con más frecuencia era la hidroxiprolina, corregida para 24 horas y según los miligramos de creatinina excretados. La hidroxiprolina no es única de la colágena ósea y, una vez liberada de la colágena, se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que no es un indicador perfecto de resorción ósea. Los nuevos indicadores de enlace cruzado piridinio son muy reproducibles y se relacionan directamente con la resorción de colágena ósea, en especial en enfermedades activas.^{19,23} En la actualidad se desarrollan mejores métodos para medir enlaces cruzados de piridinio en orina, y los que existen en el comercio han sido autorizados para uso diagnóstico en los Estados Unidos.

Medición de la masa esquelética

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo no pueden emplearse para determinar la masa ósea o la calidad del hueso, ni para predecir el riesgo de fracturas. Las técnicas radiológicas estándar permiten la definición de la estructura esquelética, pero permiten solo una evaluación semicuantitativa de la masa esquelética. En ciertos estudios epidemiológicos, la corteza de un hueso específico se midió con exactitud empleando densitometría radiográfica, siendo el área evaluada con más frecuencia la diáfisis del segundo metacarpiano.²⁸ Sin embargo, esta técnica proporciona poca información sobre el hueso trabecular, que es el más activo desde el punto de vista metabólico.

Se han desarrollado métodos exactos y reproducibles para cuantificar tanto la masa ósea cortical como trabecular, y algunas de estas técnicas se emplean también para determinar el riesgo de fracturas.²⁹⁻³² La densitometría de fotón único se realiza usando una técnica de absorciometría de yodo-125, y en ella una fuente de radiación con un detector fijo se dirige sobre un hueso o hueso. Este método es el mejor para determinar la densidad mineral del radio distal, que consiste predominantemente de hueso cortical. El hueso trabecular en el radio distal es menos activo metabólicamente que el de los cuerpos vertebrales o el cuello femoral.^{29,32} Por lo tanto, las mediciones del cambio en el contenido de hueso mineral en el esqueleto apendicular distal no reflejan con exactitud los cambios en el contenido de mineral óseo en el esqueleto axial, la región en la que son más evidentes los efectos clínicos de la osteoporosis.

La absorciometría dual de fotones (ADF),^{29,30,32} la absorciometría dual de rayos X (ADX),^{29,32} y la tomografía computada cuantitativa (TCC)^{32,34} proporcionan una medición exacta y reproducible del contenido mineral de las vértebras y del cuello femoral. Dos energías de fotones independientes obtenidas de una fuente de gadolinio-153 se usan en la ADF para distinguir entre el contenido mineral de hueso y el de los tejidos blandos. La precisión de corto término varía de uno a dos por ciento.³² En forma semejante, La ADX puede proporcionar un cálculo del contenido mineral total del esqueleto y determinar la densidad de los tejidos blandos adyacentes [*ver figura 3*]. El examen de los diferentes sitios esqueléticos por ADX puede proporcionar un cálculo del contenido mineral total y los rangos de precisión corto término varían de 0.5 a 1.2 por ciento.³² La TCC usa una dosis ligeramente mayor de radiación por estudio y es la más cara de estas técnicas. Las mediciones de densidad más sensibles se realizan en el hueso cortical. La diáfisis del radio, que está compuesta casi en su totalidad de hueso cortical, puede medirse con la misma exactitud con ADX, ADF y TCC periférica (TCCp). El método usado depende del tiempo, costo y la duda clínica. En general, la ADX es más barata, rápida y reproducible que la ADF. La ADX periférica (ADXp), en la que la prueba se realiza en el antebrazo, es más práctica que la tradicional, pero no ha demostrado poder predecir fracturas. Sin embargo, algunos datos demuestran que el ultrasonido del calcáneo puede ser tan útil como la ADX de columna para predecir el riesgo de fracturas de hueso trabecular.³¹

Figura 3
Medición de la densidad mineral ósea

La histomorfometría sigue siendo el estándar de oro para determinar el estado de recambio óseo, así como para diagnosticar las enfermedades. Además, las biopsias de hueso se emplean para predecir la calidad del hueso, que puede ser un componente importante de su resistencia. Las muestras para histomorfometría se toman de biopsias transilíacas de hueso, que se obtienen con un trépano con diámetro interno de 7 a 8 mm.^{35,36} Las muestras no se desmineralizan en el proceso de fijación del tejido, se incluyen en plástico y se realizan cortes delgados con un microtomo.

Puede usarse marcaje con tetraciclinas como un indicador in vivo para determinar la velocidad de formación del hueso.³⁷ El antibiótico se absorbe en forma selectiva en las regiones del hueso en las que se deposita mineral nuevo, y permanece ahí hasta que esa región se resorbe. Bajo microscopía de luz ultravioleta, una dosis de tetraciclina o un antibiótico relacionado proporciona una señal fluorescente en un área de depósito mineral activo. Cuando se administran dos antibióticos diferentes en momentos independientes, la biopsia demostrará bandas separadas de fluorescencia. Si la velocidad de depósito es semejante, la distancia entre las dos bandas fluorescentes será proporcional a la cantidad de hueso depositado durante ese periodo. En los adultos normales se deposita alrededor de 1 µm de hueso diario dentro de las áreas activas de remodelación.³⁷ Aunque la marca con tetraciclina proporciona gran cantidad de información, no se usa mucho en la práctica clínica por ser una prueba invasora.

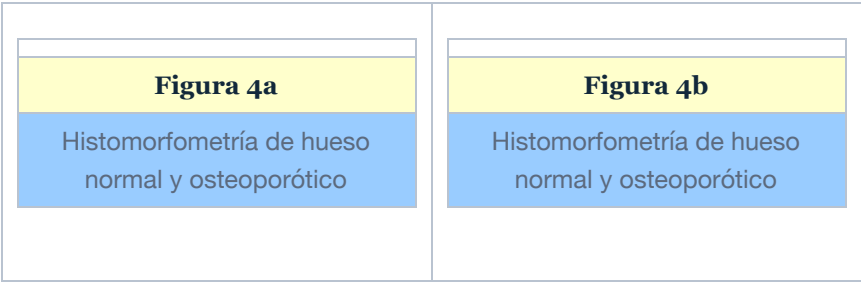
Trastornos del metabolismo óseo

Las enfermedades metabólicas óseas son trastornos causados por una alteración generalizada de los proceso que controlan la remodelación ordenada del hueso. La alteración metabólica es causada por anomalías en los procesos celulares fundamentales que alteran la velocidad de resorción y formación ósea o la velocidad con la que se deposita el mineral en relación con la síntesis de matriz orgánica. Los eventos celulares pueden modificarse también por las acciones de hormonas sistémicas y factores parácrinos de regulación local. Los trastornos del recambio oseo incluyen a la osteoporosis, la osteomalacia y la enfermedad de Paget del hueso. Esta última tiende a ser un trastorno focal, mientras que la osteoporosis y la osteomalacia son generalizadas en todo el esqueleto. La enfermedad tiroidea es un ejemplo de un padecimiento causado por la regulación alterada de una hormona sistémica, que modifica el control de recambio del hueso y causa una alteración generalizada en el metabolismo óseo.

OSTEOPOROSIS

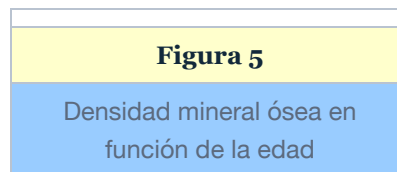
Definición

La osteoporosis es un grupo de trastornos caracterizados por remodelación ósea anormal. En el hueso normal la formación y la resorción se encuentran en equilibrio dinámico; en la osteoporosis la tasa neta de resorción ósea excede la de formación [ver figura 4]. Ocurre reducción en la masa ósea sin un defecto en la mineralización ósea,^{38,39} y el hueso que permanece es más frágil que antes, pero no es suave (u osteomalácico). Sin embargo, la osteoporosis y la osteomalacia pueden coexistir.



En la histomorfometría el hueso osteoporótico muestra menor grosor de la corteza, menor número y tamaño de trabéculas en el hueso esponjoso, menor conexiones trabeculares y mayor número de perforaciones en las placas trabeculares.⁴⁰ El tamaño de la matriz osteoide permanece normal. Al final, la mayor resorción de hueso provoca pérdida de la resistencia tensil, lo que aumenta la probabilidad de fracturas. En algún momento la cantidad de hueso disponible para el apoyo mecánico falla por debajo de cierto umbral (el umbral de fractura), y el paciente puede sufrir una fractura con un traumatismo mínimo o en ausencia de éste. El umbral de fractura es diferente para cada persona.

La masa ósea máxima es alcanzada por hombre y mujeres a mediados de la tercera década de la vida [ver figura 5]. Después de un periodo de meseta, durante el cual las velocidades de formación y resorción ósea son aproximadamente iguales, comienza un periodo de pérdida neta de hueso (alrededor de 0.3 a 0.5 por ciento por año). Al comenzar la menopausia las mujeres tienen un periodo acelerado de pérdida ósea, que puede aumentar en 10 veces, de modo que durante cinco a siete años pueden perder hueso a una velocidad de tres a cinco por ciento por año. La pérdida de hueso afecta tanto el hueso cortical como trabecular, aunque la pérdida de hueso trabecular es la predominante en la osteoporosis posmenopáusica típica.



Etiología y clasificación

Puede ocurrir osteoporosis como un trastorno primario o como una alteraciones asociada con diversas enfermedades [ver tabla 1]. La osteoporosis idiopática o la osteoporosis juvenil se han descrito en raros casos en personas jóvenes y en ocasiones en personas menores de 60 años. La osteoporosis primaria es un padecimiento de ancianos, en especial mujeres, y la mayoría de los casos ocurren en la sexta década de la vida o después. Esta forma de osteoporosis en ocasiones se conoce como osteoporosis involutiva.

Tabla 1 Clasificación de la osteoporosis

Trastornos de causa desconocida en los que la osteoporosis es la principal alteración clínica

- Osteoporosis idiopática: juvenil, del adulto
- Osteoporosis involutiva

Trastornos que contribuyen a la osteoporosis en los que el mecanismo se comprende en parte

- Hipogonadismo
- Hiperadrenocorticismo: primario, iatrogénico
- Hipertiroidismo
- Síndromes de malabsorción intestinal
- Escorbuto
- Deficiencia de calcio
- Inmovilidad prolongada
- Mastocitosis sistémica
- Trastornos causados por administración de heparina a largo plazo
- Trastornos causados por ingestión de anticonvulsivantes a largo plazo
- Hipofosfatasa del adulto
- Trastornos asociados con otras enfermedades metabólicas: osteomalacia (de diversas causas), hiperparatiroidismo
- Hipercalciuria

Trastornos hereditarios del tejido conectivo asociados con osteoporosis

- Diversas formas de osteogénesis imperfecta
- Homocistinuria causada por deficiencia de cistationina b-sintetasa
- Síndrome de Menkes

Otros trastornos sistémicos o estados que en ocasiones se asocian con osteoporosis

- Artritis reumatoide
- Diabetes mellitus
- Enfermedad hepática crónica
- Alcoholismo
- Síndrome de Down
- Enfermedad pulmonar crónica
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Trastornos inducidos por metotrexate

Los estados patológicos asociados con osteoporosis incluyen trastornos endócrinos, enfermedad inflamatoria sistémica, defectos del mineral óseo y metabólicos y otras enfermedades crónicas [ver tabla 1]. Son trastornos endócrinos comunes el hipertiroidismo (causado por enfermedad tiroidea primaria o tiroxina suplementaria excesiva), el hiperadrenocorticismo (primario o iatrogénico) y el hiperparatiroidismo. Ejemplos de enfermedades inflamatorias sistémicas asociadas con osteoporosis son la enfermedad inflamatoria del intestino, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado. La

osteoporosis puede ser también resultado de intervenciones iatrogénicas como tratamiento farmacológico con metotrexate, heparina, glucocorticoides (> 7.5 mg/día) o anticonvulsivantes.⁴¹⁻⁴³ Otras enfermedades que se asocian comunmente con una mayor incidencia de osteoporosis incluyen diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alcoholismo.⁴⁴⁻⁴⁵ Aunque no es común, la osteoporosis puede deberse a homocistinuria y asociarse con osteogénesis imperfecta.⁴⁶

Tanto la formación como la resorción óseas pueden aumentar en pacientes con hipertiroidismo. De hecho, el aumento en la resorción ósea en estos pacientes puede ser más severa de lo observado en pacientes con osteoporosis involutiva y puede asociarse con hipercalcemia significativa y aumento en la excreción urinaria de hidroxiprolina.⁴⁷ La histomorfometría de una biopsia ósea revela lesiones mixtas, con grados diferentes de osteítis fibrosa, osteomalacia y osteoporosis. Con la pérdida significativa de hueso, los datos radiológicos son típicos de osteoporosis, no se observan la resorción ósea subperióstica típica de la osteítis fibrosa o las pseudofracturas típicas de osteomalacia. Es probable que los cambios esqueléticos sean causados por un aumento en la resorción ósea inducido por la hormona tiroidea con un aumento concomitante en la formación de hueso.

Los problemas evidentes desde el punto de vista clínico suelen restringirse a los pacientes con hipertiroidismo prolongado no tratado, en especial en mujeres posmenopáusicas. Además, las mujeres premenopáusicas que reciben dosis comunes de tiroxina (dosis diaria promedio de 0.171 ± 0.035 mg) para disminuir el bocio o para prevenir el crecimiento anormal del tejido tiroideo pueden presentar un aumento significativo en la pérdida ósea. Es probable que estas pacientes sean hipertiroideas leves.⁴⁸ Puede ser necesario tratar el hipertiroidismo o reducir la dosis de tiroxina. Cuando existe osteoporosis, deberá tratarse.

Patogenia

Los osteoblastos y los osteoclastos se encuentran bajo el control de hormonas sistémicas y citocinas y de factores locales como PTH, calcitonina, estrógenos y 1,25-dihidroxitamina D₃ [$1,25-(OH)_2D_3$].^{12,14,15,49-}

⁵¹ La deficiencia de estrógenos es una causa significativa de pérdida acelerada de hueso.^{11,12} La deficiencia de estrógenos eleva los niveles circulantes de citocinas específicas, incluyendo IL-1, factor de necrosis tumoral-*alfa* (FNT-*alfa*), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) e IL-6, que aumentan la resorción ósea a través de un mayor reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos [*ver figura 2*].^{41,50,52-57} Los niveles de calcitonina son menores en mujeres que en hombres, pero la deficiencia de calcitonina no tiene función en la osteoporosis relacionada con la edad.⁵⁸

Otros factores afectan también la masa ósea.^{41,44,45,59-67} El estrés físico tiende a aumentar la masa ósea, mientras que la inmovilización aumenta la pérdida de hueso. La obesidad se asocia con mayor masa ósea, los pacientes con osteoporosis tienden a pesar menos y tener menos masa muscular.^{41,64} La ingesta insuficiente de calcio, fósforo y vitamina D se asocian con pérdida ósea relacionada a la edad. El equilibrio ácido-base del organismo también es importante; por ejemplo, la alcalinización de la sangre

con bicarbonato ha demostrado retardar la pérdida ósea.⁶⁸ La menarca tardía, la menopausia temprana, la ingestión de café, el uso de alcohol y el tabaquismo son también factores importantes asociados con menor masa ósea.^{41,44,45,61,65} Por último, la raza y el sexo determinan la masa ósea [ver figura 5]. Los negros y los hispanos tienen mayor masa ósea que los blancos y los asiáticos, y los varones tienen mayor cantidad que las mujeres.⁶⁷ Los factores genéticos tienen un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis; la historia familiar de fracturas en las mujeres posmenopáusicas constituye un factor predictor de osteoporosis.^{41,64,69} Algunos investigadores han demostrado correlación entre los receptores anormales de vitamina D en algunas familias y la osteoporosis en varias generaciones.⁷⁰ Esto parece ser evidente en algunas partes del mundo, pero no en otras, y es probable que sea un problema importante solo en un número pequeño de pacientes. Sin embargo, pueden existir otros tipos de alteraciones genéticas que expliquen la expresión del fenotipo de osteoporosis en ciertas familias.^{41,69}

Las alteraciones en los factores genéticos y hormonales parecen ser importantes para distinguir dos subtipos clínicos de osteoporosis relacionada con la edad. La osteoporosis tipo I se presenta en mujeres posmenopáusicas (y en varones con deficiencias de testosterona o que han sido castrados) y se relaciona directamente con la pérdida de la función gonadal.⁶⁰ La pérdida de estrógenos causa aumento en la concentración sérica de IL-6 y quizá de otras citocinas, que pueden estimular el reclutamiento y respuesta de los precursores de osteoclastos en el hueso trabecular y aumentar la resorción ósea.^{50,51} Como consecuencia, ocurren fracturas del esqueleto en los sitios en que predomina el hueso trabecular, específicamente el antebrazo distal y los cuerpos vertebrales.

La osteoporosis tipo II se asocia con el proceso normal de envejecimiento y, por lo tanto, se observa en hombres y mujeres, típicamente después de que han alcanzado los 60 a 70 años de edad.^{71,72} A diferencia de la osteoporosis tipo I, el envejecimiento normal se asocia con reducción progresiva en el número de osteoblastos y no con mayor actividad de osteoclastos.^{35,40} Las fracturas del hueso cortical, como las del fémur, el cuello femoral, la tibia proximal y la pelvis son más frecuentes en las personas con osteoporosis tipo II.

Los pacientes con aumento en la producción endógena de esteroides y los que tienen enfermedades inflamatorias que se tratan con esteroides exógenos sufren mayor pérdida ósea. La patogenia de la osteoporosis inducida por esteroides es compleja, pero parece ser causada por alteraciones en la secreción de hormonas gonadales, absorción y excreción de calcio y por los efectos directos de los esteroides sobre el hueso.^{42,43,49} Los esteroides disminuyen la secreción hipofisiaria de gonadotropinas, suprimen la producción de andrógenos adrenales y disminuye la absorción intestinal de calcio, incluso con niveles séricos normales de calcitriol. Los esteroides inhiben también la función de los osteoblastos, aumentan la sensibilidad a la PTH y pueden incrementar en forma temporal la actividad de los osteoclastos. La pérdida ósea es más marcada en el hueso trabecular y parece relacionarse con la dosis y duración del tratamiento esteroideo. Existe cierta evidencia de que una cantidad significativa de la pérdida ósea puede atribuirse al hiperparatiroidismo secundario inducido por los esteroides, que es causado por la interferencia de los esteroides con la absorción de calcio. Sin embargo, esta pérdida ósea puede ser bloqueada por suplementos de calcio, repleción de vitamina D y tratamiento antiinflamatorio.

concomitante.^{43,73,74} Ciertos diuréticos, como los derivados de tiazidas, han demostrado disminuir la hipercalcemia que se asocia en ocasiones con el uso de esteroides.⁷⁵ Como se mencionó antes, los pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas tienen riesgo de mayor pérdida ósea, y el uso de esteroides para controlar la inflamación aumenta este riesgo.

No todas las personas con pérdida de masa ósea sufren fracturas. El riesgo asociado de caídas es importante.^{41,66,73} Muchos ancianos sufren caídas y fracturas óseas por mala coordinación, visión deficiente, debilidad muscular, confusión y uso de hipnóticos u otros medicamentos que alteran el sensorio. Se ha demostrado que el uso de cojinetes en las caderas puede reducir la incidencia de fractura de cadera en ancianos de asilos, a pesar de que los pacientes continúen cayéndose.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Las características clínicas de la osteoporosis son fracturas óseas, dolor y deformidad. Muchos pacientes notan que han perdido estatura por fracturas vertebrales asintomáticas previas; sin embargo, cuando solicitan consulta generalmente es por dolor y rara vez por notar esta pérdida de estatura. El esqueleto axial es el área afectada con más frecuencia, y las fracturas ocurren más en los cuerpos vertebrales torácicos medios, bajos o en la columna lumbar. Las fracturas torácicas altas o las fracturas cervicales espontáneas o con un traumatismo mínimo obligan a sospechar un proceso neoplásico. Las fracturas típicamente tienen inicio agudo y pueden ser causadas por una caída, movimiento brusco, levantar, brincar o incluso eventos traumáticos generalmente inocuos (v.gr, un golpe en la caja torácica o tos). El dolor puede ser severo, típicamente se localiza en el sitio de fractura y puede irradiar al abdomen o flancos. Las actividades que agravan el dolor vertebral incluyen la maniobra de Valsalva, doblarse o estar sentado o de pie por tiempo prolongado. Los factores que alivian el dolor incluyen el recostarse de lado con rodillas y caderas flexionadas y levantarse desde una posición lateral en lugar de supina. El dolor por una fractura aguda típicamente cede en algunas semanas y suele desaparecer en tres meses. Puede persistir un dolor lumbar molesto incluso en ausencia de una nueva fractura por los cambios mecánicos causados como consecuencia de la fractura inicial. La ciática o el dolor característico de compresión radicular no es típico en la osteoporosis.

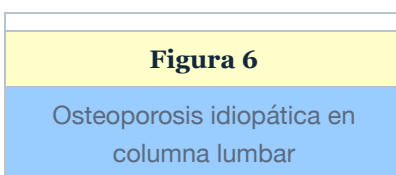
La mayoría de los pacientes con fracturas osteoporóticas sufren más fracturas en los años subsiguientes.⁴¹ Las fracturas del cuello femoral, que ocurren principalmente en personas mayores de 65 años, aumentan su incidencia al aumentar la edad de los pacientes. Una vez que un paciente se fractura una cadera, su riesgo de muerte en un año aumenta en forma significativa.⁵⁹ Esto generalmente es resultado de complicaciones, aunque las fracturas de cadera suelen ocurrir en pacientes que tienen debilidad crónica por otros motivos.

Examen físico. El examen físico revela dolor a la palpación en un área de fractura, deformidad de la columna y desarrollo de una musculatura abdominal laxa, que eventualmente produce un abdomen protuberante. La compresión vertebral anterior progresiva produce xifosis exagerada de la columna torácica, formando la deformidad conocida como joroba de viuda.

El diagnóstico de osteoporosis en una mujer posmenopáusica con fracturas por compresión vertebral no es complicado. Sin embargo, el diagnóstico de osteoporosis antes de que ocurra una fractura patológica puede ser más difícil. Con frecuencia no existen síntomas y las radiografías no son sensibles para identificar los cambios tempranos de osteoporosis.

Datos de laboratorio. Ninguna alteración característica de laboratorio se asocia con osteoporosis. El calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en suero suelen ser normales para la edad y sexo. Puede existir hipercalciuria. La excreción de hidroxiprolina o hidroxipiridinio (piridinolina) en orina puede estar elevada, aunque no siempre, por lo que esta medición no es clínicamente útil como prueba diagnóstica. Los indicadores bioquímicos disponibles en la actualidad para determinar la magnitud de la resorción ósea, como el hidroxipiridinio urinario (representado por ensayos para péptidos piridinolinos libres, telopépticos N-terminal de procolágena tipo I y telopéptidos C-terminal de procolágena tipo I) han sido útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, pero no son útiles como escrutinio diagnóstico o para predecir el riesgo de fracturas.^{19,20} Sin embargo, pueden emplearse para identificar a los pacientes que tienen un estado de resorción ósea importante. Los indicadores de formación de hueso nuevo no son útiles para medir la función de los osteoblastos en estos pacientes.^{19,20,22}

Datos radiológicos. Las radiografías simples no son sensibles para detectar los cambios sutiles en la densidad mineral asociados con osteoporosis temprana.³² En la osteoporosis involutiva avanzada los cuerpos vertebrales pueden verse anormales, con pérdida clara de las marcas trabeculares horizontales normales y aumento contrastante de las líneas verticales. La osteoporosis inducida por esteroides típicamente afecta a las trabéculas tanto horizontales como verticales, por lo que no se aprecia este dato radiológico. En lugar de ello, la densidad mineral de los platillos vertebrales parece estar aumentada. Cuando la afección vertebral es importante, los espacios intervertebrales se expanden.³⁹ Los cuerpos vertebrales toman una forma biconcava que se denomina vértebras en bacalao [*ver figura 6*]. Las fracturas de los cuerpos vertebrales, por lo general más prominentes en la porción anterior de las vértebras, causa aplanamiento y acunamiento de las mismas, con acortamiento y xifosis de la columna torácica. En la porción proximal del fémur puede ocurrir pérdida de las estriaciones y disminución del grosor cortical.



El diagnóstico diferencial radiológico es extenso. La presencia de pseudofracturas o zonas de Looser, típicamente en la porción proximal del fémur o la pelvis, sugiere osteomalacia, y la resorción subperióstica en los dedos es característica de hiperparatiroidismo. Ninguno de estos cambios radiológicos se observan en la osteoporosis. La detección de lesiones líticas y osteoblásticas puede indicar

una neoplasia, mientras que el desarrollo de osteofitos es compatible con osteoartritis.

La densitometría ósea usando ADX, ADF o TCC, es el método más sensible y exacto para demostrar la osteoporosis.⁷¹ La ADX se ha convertido en la técnica de elección y ha sido adoptada por la Organización Mundial de la Salud como una prueba adecuada para diagnosticar osteoporosis.^{32,73,76} Con base en estándares en la población, la osteoporosis se define como la disminución de la densidad del hueso de la columna de 2.5 o más desviaciones estándar (DE) comparando con la densidad ósea promedio en una población estándar de 35 años de edad y del género correspondiente (calificación T). Una calificación Z adicional (calculada en forma semejante) proporciona información respecto a la densidad mineral ósea del paciente relacionándola con controles de la misma edad. De este modo pueden detectarse causas de pérdida ósea acelerada en una persona por medio de ADX y compararse con controles de la misma edad.⁷⁷

La ADX realizada en la proyección anteroposterior (AP) de la columna lumbar y del cuello femoral puede ser útil para definir la densidad mineral ósea en muchos pacientes [*ver figura 3*].^{32,73} Sin embargo, la ADX en la proyección espinal AP pierde algo de sensibilidad porque los elementos posteriores de la columna, que están compuestos de hueso cortical, se incluyen en la medición, y porque en pacientes de edad avanzada, la osteoartritis de la columna lumbar puede complicar la interpretación de los resultados.⁷³

La ADX se usa para escrutinio del mineral óseo porque identifica a las personas cuya osteoporosis es suficientemente severa para aumentar su riesgo de fractura. Existe una relación exponencial entre la reducción en la densidad mineral ósea y el mayor riesgo de fractura. Para aproximadamente cada 1 DE de reducción en la masa ósea, medida por un densitómetro, existe un incremento en el riesgo de fractura del doble.⁷⁸ Las mujeres peri y posmenopáusicas tienen especial riesgo de osteoporosis.^{32,35,38} Los pacientes con fracturas por compresión vertebral osteoporóticas también desarrollan síndromes de dolor crónico, que pueden ser difíciles de diagnosticar.³⁹ La mayoría de estos pacientes sufren osteoartritis y enfermedad discal degenerativa. Algunos investigadores están usando la tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés, n. del t.) para ayudar a distinguir las fracturas por compresión vertebral aguda de otras causadas de lumbalgia, como la osteoartritis.^{79,80}

Para los pacientes con osteoporosis por deficiencia de estrógenos o inducida por esteroides, la pérdida de hueso trabecular es más rápida que la de hueso cortical. En estos casos es preferible realizar TCC del antebrazo o vertebral porque este estudio puede medir el hueso trabecular en forma independiente de la corteza ósea circundante. También puede usarse ADX de la columna en proyección lateral, que parece ser equivalente a la TCC espinal.

Una persona no tiene que sufrir una fractura para que se le diagnostique osteoporosis: cualquier persona con riesgo debe someterse a una densitometría de escrutinio para determinar si se requiere orientación adecuada, educación y tratamiento para prevenir una mayor pérdida ósea. A continuación se enlistan las indicaciones clínicas para medir la masa ósea:^{32,76}

1. En mujeres con deficiencia estrogénica la medición de la masa ósea se emplea para tomar decisiones clínicas sobre el uso de tratamiento hormonal sustitutivo o para considerar otras intervenciones terapéuticas posibles, como tratamiento antirresortivo.
2. En pacientes con alteraciones vertebrales u osteopenia determinada por radiografías estándar, la medición de la masa ósea puede permitir el seguimiento longitudinal para determinar la velocidad de pérdida ósea y tomar decisiones clínicas respecto a procedimientos terapéuticos o diagnósticos futuros.
3. Debe considerarse la realización de densitometría para los pacientes tratados con esteroides sistémicos o que tienen diagnóstico de anorexia nerviosa, otros trastornos de la alimentación, amenorrea atlética, menopausia prematura, síndrome de Turner o hiperparatiroidismo.
4. En los pacientes con diagnóstico de osteoporosis que reciben tratamiento adecuado, las determinaciones de la masa ósea, realizadas en intervalos de uno a dos años, pueden usarse para vigilar la eficacia del tratamiento. Esta recomendación supone que las mediciones se realizan con técnicas de gran precisión y reproducibles, por ejemplo la ADX, disponible en la actualidad.

Diagnóstico diferencial

Antes de que un paciente con factores de riesgo para osteoporosis o una radiografía compatible con osteoporosis sea diagnosticado con la enfermedad, es prudente excluir otros padecimientos que se asocian con osteoporosis [ver tabla 1]. Por ejemplo, el dolor óseo generalizado puede indicar cáncer metastásico u osteomalacia. Es fundamental evaluar si el hematocrito, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, química sérica, función renal y pruebas de función hepáticas son normales. Las determinaciones de calcio y fósforo en suero, fosfatasa alcalina, calcio en orina de 24 horas, depuración de creatinina, 25-hidroxivitamina D₃ [25-(OH)D₃] y 1,25-(OH)₂D₃ también son útiles para excluir enfermedades asociadas con osteoporosis. Una concentración de calcio sérico alta sugiere metástasis esqueléticas carcinomatosas o hiperparatiroidismo. En la osteomalacia suele existir hipofosfatemia, aunque en algunas circunstancias el fósforo sérico puede ser normal; es típico que el calcio sérico es normal. Los niveles bajos de 25-(OH)D₃ en suero sugieren hipovitaminosis D causada por ingesta inadecuada, incluyendo estados de malabsorción o bajo nivel de exposición a la luz solar. Aunque puede estar elevada, la excreción de calcio en orina suele ser normal en la osteoporosis. Los niveles normales de calcio urinario excluyen esencialmente la hipovitaminosis D por malabsorción intestinal, pero no descartan una fuga renal de calcio o fósforo. Las concentraciones de 1,25-(OH)₂D₃ deben ser normales en pacientes premenopáusicas con función renal adecuada. Sin embargo, se ha demostrado que la 25-(OH)D₃ y la 1,25-(OH)₂D₃ están disminuidas en ancianos con fracturas osteoporóticas de cadera.⁸¹ La PTH en suero puede estar elevada en los casos de hiperparatiroidismo secundario, como en algunos pacientes con pérdida ósea inducida por esteroides.

Tratamiento

En general, los objetivos de tratamiento de los pacientes con osteoporosis son prevenir fracturas, disminuir el dolor cuando existe y mantener la función. Los agentes farmacéuticos se usan para disminuir la pérdida ósea y las medidas no farmacéuticas para disminuir el riesgo de fracturas. Es importante educar al paciente sobre los riesgos de las caídas y sobre como incrementar la estabilidad física.^{40,73} Los estudios han demostrado que las mujeres con múltiples factores de riesgo para osteoporosis y baja densidad ósea tienen especial riesgo de fracturas. Este puede disminuirse manteniendo el peso corporal, ejercitándose con caminata, evitando las benzodiacepinas de acción prolongada, minimizando la ingesta de cafeína y tratando las alteraciones de la visión.^{32,40,41,73,76}

Las estrategias de tratamiento farmacológico para la osteoporosis tipo I y tipo II incluyen medicamentos que disminuyen la resorción ósea inducida por osteoclastos, a pesar de que es probable que una mayor resorción ósea no tenga un papel muy importante en la enfermedad relacionada con la edad. Los fármacos con efectos principalmente antirresortivos incluyen los suplementos de calcio y vitamina D y el tratamiento hormonal sustitutivo (v.gr., estrógenos en las mujeres), la calcitonina, por vía parenteral o inhalada, y los bifosfonatos. Los tratamientos dirigidos a estimular los osteoblastos y la formación de hueso nuevo incluyen el fluoruro de sodio, los andrógenos y el tratamiento con PTH parenteral en forma intermitente. Debido a que la osteoporosis tipo II se relaciona con menor actividad osteoblástica, parece preferible el uso de medicamentos que estimulen la función de los osteoblastos. Sin embargo, varios de los tratamientos anabólicos tienen problemas significativos potenciales. Los andrógenos pueden causar virilización toxicidad hepática, algunos tratamientos se asocian con aumento de dolor óseo, y el tratamiento con fluoruro causa hueso de mala calidad. El tratamiento intermitente con dosis bajas de PTH aún está en fase experimental. No existen evidencias de que el tratamiento antirresortivo sea mejor que los suplementos de calcio y la repleción con vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides.⁷³⁻⁷⁴

Debe mencionarse que los tratamientos considerados principalmente como antirresortivos parecen también aumentar la densidad mineral ósea. Al disminuir la función de los osteoclastos en los pacientes con osteoporosis de tipo I, los osteoblastos continúan la formación de hueso nuevo por algún tiempo. Esta actividad de síntesis llena las lagunas de Howship, en donde los osteoclastos resorbían antes el hueso. El llenado de estas áreas festoneadas de resorción produce un aumento medible en la densidad ósea. Este crecimiento óseo es temporal y suele detenerse a los tres años de iniciado el tratamiento antirresortivo. Por lo tanto, la densidad mineral ósea aumenta en un pequeño porcentaje durante algunos años después de iniciado el tratamiento antirresortivo y después se estabiliza. Existe la posibilidad interesante de que el tratamiento antirresortivo (v.gr., bifosfonatos) estimulen la función de los osteoblastos en forma directa, pero son pocas las evidencias que la apoyan.

Calcio, vitamina D y calcitriol. Los suplementos de calcio aumentan la masa ósea en adolescentes y reducen la pérdida ósea asociada con la edad avanzada.^{74,76,82-84} Deben administrarse suplementos de calcio a todos los pacientes con baja ingesta (< 400 mg/día), mujeres posmenopáusicas, ancianos y

pacientes que reciben dosis farmacológicas de esteroides. En los estudios controlados, la administración de suplementos de calcio solos ha dado resultados variables para reducir el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis establecida.⁸² La ingesta recomendada de calcio para mujeres blancas incluye 1,000 mg/día para adultos, 1,500 mg/día para mujeres posmenopáusicas y 1,200 mg/día para adolescentes.^{40,85} El carbonato de calcio debe tomarse con los alimentos para asegurar una absorción adecuada, mientras que el citrato de calcio tiene mejor biodisponibilidad si se toma con el estómago vacío.

La deficiencia de vitamina D, como la deficiencia de calcio, es un problema en las mujeres posmenopáusicas, ancianos y personas que viven en asilos y que no tienen adecuada exposición a la luz del sol. La 25-(OH)D₃ y la 1,25-(OH)₂D₃ en suero son demasiado lábiles para ser clínicamente diagnósticas, excepto en pacientes con historia que sugiera malabsorción, por lo que se prefiere el tratamiento empírico con suplementos de vitamina D. Algunos estudios han demostrado que la vitamina D₃ más calcio parece reducir el riesgo de fracturas de cadera y otras no vertebrales en hasta el 43 por ciento de mujeres ancianas que viven en asilos.⁸⁶ La dosis de vitamina D (ergocalciferol) en este estudio fue de 800 UI/día, que es equivalente a dos tabletas de multivitamínico al día. El papel del calcitriol, el metabolito activo de la vitamina D₃, es menos claro. Un estudio reportó menos fracturas vertebrales nuevas en pacientes tratados con calcitriol (0.25 µg bid) comparado con pacientes tratados con calcio (1 g/día).⁸⁷ Sin embargo, en este estudio no se excluyó la deficiencia de vitamina D simple y los pacientes podrían haber tenido una evolución semejante con 800 UI/día de vitamina D. El calcitriol puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides. Un estudio demostró que el calcitriol (0.5 a 1.0 µg/día) más calcio (1,000 mg/día), con o sin calcitonina, previno mayor pérdida ósea de la columna lumbar que el calcio solo. Los efectos se mantuvieron por dos años, a pesar de que el tratamiento se suspendió después de 12 meses.⁸⁸ No existió efecto sobre la pérdida ósea en el cuello femoral y el radio distal. Aunque seguro, el tratamiento con calcitriol requiere vigilancia cuidadosa de los niveles de calcio en suero y orina para evitar hipercalcemia e hipercalciuria significativa.

Estrógenos. El papel de la deficiencia de estrógenos en la pérdida ósea posmenopáusica está bien establecido. En las mujeres jóvenes con amenorrea o alteraciones anovulatorias la medroxiprogesterona cíclica aumenta la densidad ósea, lo que demuestra el papel central de las hormonas sexuales femeninas en la osteoporosis.⁸⁹ Varios estudios han demostrado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos se asocia con aumento de la masa ósea y menor tasa de fracturas.⁹⁰⁻⁹² Además, los regímenes que incluyen estrógenos son más eficaces que los que consisten en calcio solo para proteger contra la osteoporosis.^{73,76,82,85,93-96} El tratamiento con estrógenos parece ser más eficaz cuando se inicia pronto después de la menopausia y se continúa. Esto es porque durante la menopausia temprana ocurre pérdida acelerada de hueso y las mujeres pueden perder de tres a cinco por ciento de su densidad mineral ósea por año durante alrededor de cinco a siete años.

Un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo que incluyó 9,704 mujeres no de raza negra de 65 años de edad o más que toman estrógenos con o sin medroxiprogesterona de 1964 a 1989, demostró el efecto

positivo del tratamiento con estrógenos. El estudio mostró que las mujeres que comenzaron el tratamiento estrogénico en los primeros cinco años de la menopausia tuvieron menor riesgo de fractura de muñeca (riesgo relativo 0.39) y fractura de cadera (riesgo relativo 0.29).⁹¹ En este estudio los resultados fueron semejantes para las mujeres que emplearon estrógenos sin oposición o estrógenos con progestina, para las mujeres menores o mayores de 75 años y para las fumadoras o no fumadoras al final del estudio. Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo con estrógenos debe comenzar lo más pronto posible después de la menopausia y continuar en forma indefinida. Un estudio de 212 mujeres de la cohorte del estudio Framingham reportó resultados semejantes.⁹⁰ Solo las mujeres que habían tomado estrógenos por siete años o más tenían aumentos significativos en la densidad mineral de la columna y en otros sitios. En general, la densidad ósea en todos los sitios fue un promedio de 11.2 por ciento mayor en las que usaron estrógenos comparando con las que no. El aumento en la densidad ósea fue menos significativo en mujeres de 75 o más años de edad. Los autores concluyen que el tratamiento sustitutivo con estrógenos debe continuarse por lo menos durante siete años, aunque la duración del tratamiento puede tener poco efecto residual sobre la densidad ósea en mujeres de 75 o más años de edad.

Aunque las mujeres de raza negra tienen menos riesgo de osteoporosis, la sustitución con estrógenos también protege contra las fracturas de cadera en mujeres de esta raza menores de 75 años.⁹⁷ Además, los estrógenos parecen revertir los efectos negativos del remplazo tiroideo en el esqueleto.⁹⁸ No es claro si el tabaquismo elimina el efecto protector de los estrógenos orales en el riesgo de fractura. Un estudio reportó que entre las mujeres que fumaban, los estrógenos no parecieron proteger contra el riesgo de fractura de cadera.⁹⁹

Se han publicado ya lineamientos para la sustitución con estrógenos.¹⁰⁰ Los riesgos y beneficios del tratamiento sustitutivo deben evaluarse con cuidado en cada paciente. Debe verificarse si una paciente tiene útero, riesgo de enfermedad arterial coronaria, de cáncer de mama, o de fracturas por osteoporosis.^{98,100-105}

Los beneficios del tratamiento sustitutivo con estrógenos incluyen alivio de los síntomas de menopausia, mejores perfiles de lipoproteína y posible menor riesgo de enfermedad cardiovascular vascular periférica.¹⁰⁶ El tratamiento con estrógenos tiene riesgos significativos, que incluyen aumento en el riesgo de cáncer de endometrio (cuando se usan estrógenos sin oposición) y de cáncer de mama.^{100,102} Menos serios, pero quizá no menos importantes son los mayores riesgos de efectos adversos como hemorragia vaginal e hipersensibilidad del tejido mamario. El tratamiento de sustitución hormonal más empleado incluye estrógenos sin oposición y estrógenos más progestágenos cíclicos (medroxiprogesterona). La justificación para agregar progestágenos cíclicos es reducir el riesgo de cáncer de endometrio al promover el desprendimiento cíclico del endometrio, los estrógenos sin oposición favorecen la hiperplasia endometrial y se asocian con un aumento de ocho veces en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.^{100,105} Se prefiere la administración oral de 0.625 mg de estrógenos conjugados orales por día, pero los estrógenos transdérmicos (0.1 mg de 17β-estradiol los días 1 a 21) parecen ser una alternativa a los estrógenos orales para prevenir la osteoporosis.⁹⁴ Aunque no se ha

demostrado la dosis exacta, se requieren por lo menos 50 µg de estrógenos diarios para prevenir la pérdida ósea.⁹⁵ Como un adyuvante para las mujeres con útero, deben administrarse progestágenos cíclicos en dosis de 5 a 10 mg por vía oral durante 10 a 14 días cada mes.¹⁰⁵ Una alternativa consiste en administrar los progestágenos en forma continua en dosis diaria de 2.5 mg. Aunque la adición de progestágenos no parece reducir los efectos protectores de los estrógenos en el esqueleto, sí reduce los beneficios potenciales de los estrógenos sin oposición sobre las lipoproteínas séricas.¹⁰⁷

Las mujeres que tienen útero requieren un examen pélvico antes de iniciar el tratamiento combinado.^{100,105} Se requiere de evaluación endometrial con biopsia, ultrasonido o dilatación y curetaje en los casos de hemorragia vaginal no esperada en mujeres que reciben progestágenos cíclicos o en el caso de hemorragias frecuentes, intensas o prolongadas en mujeres que reciben progestágenos en forma continua.¹⁰⁰ También debe vigilarse la posibilidad de cáncer de mama en todas las mujeres bajo tratamiento sustitutivo. Esto debe incluir autoexamen mamario, examen regular de las mamas por el médico y mamografías de escrutinio de rutina. En las mujeres con historia familiar de cáncer de mama debe analizarse con cuidado el beneficio-riesgo del tratamiento sustitutivo.¹⁰⁰

En algunos estudios se ha demostrado la utilidad de agentes semejantes a los estrógenos en fase experimental. Uno de ellos, el tamoxifén, tiene efectos positivos sobre el hueso, pero su uso es difícil por el reporte de alteraciones uterinas en algunas pacientes.¹⁰⁸ Se están desarrollando nuevos agentes hormonales que conservan los efectos favorables sobre los lípidos séricos y el hueso y tienen poco efecto sobre el tejido mamario o el endometrio.

Calcitonina. A través de su unión con receptores de alta afinidad y por la reducción directa de la función de los osteoclastos, la calcitonina de salmón inhibe la reabsorción ósea.¹⁰⁹ La calcitonina existe disponible en los Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis en forma de inyección subcutánea y como aerosol intranasal (200 UI).¹⁰⁹⁻¹¹¹ En un estudio de pacientes tratados en la forma habitual con calcio (500 a 1,000 mg/día) y calcitonina (50 UI subcutáneas cada tercer día) durante dos años, la calcitonina aumentó el contenido de mineral óseo en pacientes con recambio tanto normal como alto.¹¹² Sin embargo, en el mismo estudio se encontró disminución en el contenido de mineral óseo en el fémur y no se realizó un análisis del efecto de la calcitonina sobre la tasa de fracturas.¹¹² Entre los efectos adversos más comunes de la calcitonina se encuentran náusea y rubor, rara vez severos. Además, el tratamiento con calcitonina es difícil por el costo y la molestia de las inyecciones. Aunque la calcitonina nasal parece reducir la pérdida de hueso espinal en mujeres con menopausia temprana, no se ha demostrado que tenga ningún efecto sobre el esqueleto periférico.¹¹⁰ Existe cierta evidencia de que la calcitonina tiene efecto analgésico, probablemente de origen central.¹¹³ Este efecto analgésico se ha demostrado con ambas fórmulas del medicamento. Por lo tanto, algunos clínicos eligen en forma específica a la calcitonina para el tratamiento de las fracturas agudas en pacientes con sintomatología importante.

Bifosfonatos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, una sustancia natural del

organismo que inhibe la mineralización ósea. El potencial terapéutico de los bifosfonatos consiste en la inhibición de la acción de los osteoclastos.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Los bifosfonatos se unen con firmeza a los cristales de apatita. Durante el procedimiento de resorción ósea, los bifosfonatos unidos son liberados y captados por los osteoclastos, lo que inhibe su función resorbedora de hueso. Una vez que las superficies óseas están cubiertas por bifosfonatos, también son menos capaces de unir y activar osteoclastos. Dos bifosfonatos, el etidronato y el alendronato, son investigados en la actualidad para el tratamiento potencial de la osteoporosis. El pamidronato está disponible como medicamento parenteral para tratar la hipercalcemia asociada a cáncer. Otros bifosfonatos, como el tiludronato y el clodronato, son motivo actual de estudios clínicos en los Estados Unidos.¹¹⁹ Un estudio demostró que el etidronato (400 mg por dos semanas cada tres meses) más calcio (500 mg/día) aumentó la densidad ósea espinal en cuatro por ciento y redujo la tasa de nuevas fracturas en 50 a 75 por ciento cuando se comparó con placebo.¹¹⁵ Sin embargo, las evidencias respecto a una demostración concluyente de reducción en la tasa de fracturas son aún controversiales.¹¹⁵ Aún más, no se han demostrado efectos protectores del etidronato sobre las tasas de fracturas en sitios no vertebrales.

Los estudios han encontrado que el alendronato disminuye la frecuencia de fracturas a los cuatro años de tratamiento tanto en las vértebras como en las caderas. Datos recientes han demostrado que en las mujeres con historia de fracturas por compresión vertebral y baja masa ósea determinada por densitometría, el tratamiento con alendronato disminuye la incidencia de fracturas de cadera, vértebras y muñeca.¹¹⁸ Algunas evidencias, basadas en mediciones de la densitometría, sugieren que la masa ósea sigue mejorando al continuar el tratamiento. El alendronato, al contrario del etidronato, se une solo a los sitios de resorción activa, lo que puede evitar el efecto inhibitorio sobre la mineralización que se asocia al tratamiento continuo con etidronato.¹¹⁶

El tratamiento con bifosfonatos debe considerarse para (1) el paciente con osteoporosis resistente a la combinación de calcio, vitamina D y estrógenos, (2) la paciente que no desea o no puede recibir estrógenos, y (3) el paciente con osteoporosis inducida por esteroides que no responde a dosis eficaces de calcio y vitamina D administradas para disminuir el hiperparatiroidismo secundario asociado con inhibición por los glucocorticoides de la absorción de calcio en el tubo digestivo.^{73,74,115} Aunque el tratamiento con bisfosfonatos ha sido benéfico en poblaciones específicas de pacientes, existen algunos riesgos asociados. Se desarrolló un esquema de tratamiento con etidronato intermitente y complicado por la inhibición de la mineralización inducida por el fármaco.¹¹⁶ La dosificación intermitente disminuye este efecto. La dosis diaria de 10 mg de alendronato es preferible al uso cíclico de etidronato porque no parece tener efecto sobre la mineralización.^{117,118} Además, todos los bifosfonatos se absorben poco y deben recibirse con el estómago vacío para mejorar este aspecto. En la mayoría de los estudios clínicos y en la práctica, se ha encontrado que el alendronato causa irritación esfágica. Para minimizar este evento adverso el fabricante recomienda tomar el medicamento en la mañana, con el estómago vacío y 8 onzas de agua, y permanecer en posición erecta durante 30 a 45 minutos antes de comer.¹¹⁸ Sin embargo, esto puede precipitar también dispepsia y pirosis. Los estudios más recientes reportan una incidencia menor de lo esperado de toxicidad esofágica, pero los pacientes y los médicos deben tener en cuenta los riesgos potenciales y decidir el esquema de dosificación apropiado.¹¹⁸ Aún no se ha demostrado si los

bifosfonatos recién desarrollados se asocian con problemas semejantes.

Fluoruro de sodio. El tratamiento con fluoruro de sodio aumenta la masa ósea trabecular pero puede disminuir en forma simultánea la masa ósea cortical.^{120,121} La densidad mineral ósea aumenta en la columna lumbar, el cuello y el trocánter femorales y disminuye en la diáfisis del radio en los pacientes que reciben fluoruro de sodio (75 mg/día) y suplementos de calcio (1,500 mg/día), comparado con los pacientes que reciben placebo.¹²⁰ El mismo número de nuevas fracturas vertebrales ocurrió en los grupos tratados y con placebo, y el número de fracturas no vertebrales fue mayor en el grupo tratado. Aunque los pacientes que reciben fluoruro de sodio pueden aumentar su masa corporal con una dosis menor, no se ha confirmado este beneficio. Un nuevo estudio ha demostrado que se logran mejores resultados cuando se usa fluoruro de sodio de liberación lenta.¹²¹ El fluoruro de sodio claramente aumenta la densidad ósea y la actividad de los osteoblastos, pero algunos investigadores están preocupados por la calidad del hueso que se forma. Por lo tanto, por el momento el tratamiento con fluoruro de sodio para la osteoporosis debe considerarse experimental.

Otros tratamientos (hormona paratiroidea, andrógenos). Los tratamientos tradicionales para la osteoporosis tienen por objeto inhibir la resorción ósea. La investigación futura está dirigida hacia las terapias que pueden tratar la osteoporosis estimulando la función de los osteoglastos y sustituyendo el hueso perdido al aumentar la formación de hueso nuevo. Una de estas intervenciones terapéuticas podría ser el tratamiento con el fragmento del aminoácido 1-34 sintético de la PTH, con o sin 1,25-(OH)₂D.¹²² Se ha demostrado que las dosis pequeñas y diarias de PTH estimulan la formación ósea en pacientes osteoporóticos sin aumentar la resorción ósea o causar hipercalcemia. Las investigaciones han demostrado que la administración de PTH humana por vía subcutánea (20 a 40 µg/día) aumenta la masa de hueso espinal en seis por ciento (comparado con placebo) cuando se administra a mujeres jóvenes con deficiencia estrogénica causada por hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, por sus siglas del inglés, n. del t.).¹²² La masa ósea en el cuello femoral y el radio no cambió significativamente en los grupos tratados o placebo.

Debido a que la deficiencia androgénica tiene un papel importante en la pérdida ósea asociada a la edad, la sustitución con andrógenos puede estimular los osteoblastos para producir hueso nuevo. Se ha demostrado que los andrógenos disminuyen la excreción de calcio urinario, aumentan la masa muscular, mejorando la fuerza y quizá la estabilidad, y quizá aumentando la sensación de bienestar. El estanozol y la nandrolona aumentan la masa ósea en mujeres posmenopáusicas, pero a expensas de disminuir las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (LAD) en suero.¹²³ Sin embargo, cuando los andrógenos se usan por más de tres meses, existe riesgo de virilización y hepatotoxicidad.

El varón con osteoporosis implica un problema especial. Como en el caso de la paciente hipogonadal, el hombre se beneficia con la repleción de calcio, la ingesta adecuada de vitamina D, un esquema apropiado de ejercicio y agentes antirresortivos, cuando es necesario. Si el paciente tiene hipogonadismo está indicado el uso de testosterona inyectada en parches.⁷³

OSTEOMALACIA

Definición

La osteomalacia es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la ausencia de un depósito adecuado de minerales dentro de la matriz orgánica de colágena del hueso recién formado.^{124,125} El estado clínico de huesos malácidos o reblandecidos se manifiesta en forma diferente en los pacientes en las diversas fases del desarrollo. La histomorfometría muestra reducción en la velocidad de mineralización y el marcaje con tetraciclinas suele indicar una disminución en la magnitud e intensidad de tinción del frente de mineralización. Típicamente, la cantidad de superficie ósea cubierta por osteoide (matriz no mineralizada) aumenta, y existe aumento en el volumen y grosor del osteoide (a más de 12 a 20 μm). El diagnóstico de osteomalacia puede confirmarse solo por biopsia de hueso examinando los cortes de hueso desmineralizado. La osteomalacia en niños, o raquitismo, altera la mineralización del cartilago y la osificación endocondral. Debido a que estos procesos ocurren durante el crecimiento, pueden observarse alteraciones en las placas de crecimiento.

Etiología

La insuficiencia renal crónica induce osteomalacia quizá como resultado de una combinación de tres eventos: deficiencia nutricional de vitamina D, menor conversión de 25-(OH)D a 1,25-(OH)₂D por la 1 α -hidroxilasa en el riñón anormal, y deficiencia de fósforo, secundaria al uso de antiácidos no absorbibles para disminuir la absorción intestinal del mismo. El acúmulo de aluminio puede ser una causa importante de osteomalacia en los pacientes en hemodiálisis. El aluminio presente en el agua del dializado se absorbe pero no es excretado por el riñón, con lo que se acumula en el hueso en la región normalmente ocupada por el frente de mineralización.¹²⁶ Los agentes quelantes, como la desferroxamina, permiten eliminar el aluminio de la hemodiálisis y ocasionan mejoría. El depósito de aluminio en el hueso puede explicar la osteomalacia que se ha reportado durante la nutrición parenteral total a largo plazo.

Patogenia

Debido a que la osteomalacia es un padecimiento heterogéneo, no existe un solo mecanismo que pueda explicar todas las causas del defecto de mineralización. Por ejemplo, el depósito de matriz anormal puede explicar la hipomineralización en la fibrogénesis imperfecta ósea, mientras que los bajos niveles de fósforo sérico, que típicamente causan concentraciones bajas de fósforo inorgánico en los sitios de mineralización, pueden ser la única alteración en algunas formas de osteomalacia. En estados de deficiencia de vitamina D el calcio en plasma es bajo por menor absorción y el hiperparatiroidismo secundario produce niveles de fósforo en suero bajos. Esta combinación causa mineralización defectuosa. La acidosis sistémica relativa puede disminuir también el depósito de mineral óseo porque se requiere mantener un pH normal para la síntesis de la hidroxiapatita. Por último, los inhibidores en los sitios de mineralización, como las concentraciones elevadas de iones de pirofosfato inorgánico, pueden producir

osteomalacia que se asocia con hipofosfatasa, un trastorno hereditario caracterizado por niveles disminuidos de fosfatasa alcalina. La fosfatasa alcalina, que es una enzima indicadora de actividad osteoblástica, puede favorecer la mineralización por hidrolizar iones de pirofosfato inorgánico con acción inhibidora.

Los metabolitos de la vitamina D son importantes para el desarrollo normal del hueso y el metabolismo de sus iones constituyentes.^{62,63,127} La deficiencia o metabolismo anormal de la vitamina D con frecuencia es responsable de la osteomalacia.^{62,63} Existe poca vitamina D en la dieta, excepto por los productos lácteos enriquecidos con vitamina D₂ (ergocarciferol, el producto de la radiación de los esteroides vegetales) o vitamina D₃ (colecalfiferol, vitamina D sintetizada en tejidos animales). La absorción intestinal adecuada de la vitamina D depende de una superficie mucosa intestinal intacta y de una función biliar adecuada. Sin suplementos orales, la principal fuente de vitamina D es la vitamina D₃ sintetizada a partir del 7-dehidrocolesterol a través de un intermediario, la previtamina D₃, obtenida cuando la piel normal se expone a luz ultravioleta. La vitamina D es transportada al hígado unida a una proteína α -globulina transportadora, en donde las enzimas hepáticas la hidroxilan a 25-(OH)D. La 25-(OH)D es transportada, de nuevo por una α -globulina, al riñón, en donde continúa su hidroxilación. El principal metabolito renal es la 1,25-(OH)₂D, pero también se elaboran derivados 24,25-dihidroxi y 25,26-dihidroxi.¹²⁵ Existen diferencias en las potencias de las diversas formas de vitamina D, la 25-(OH)D tiene alrededor de la centésima parte de la potencia de la 1,25-(OH)₂D, pero sus niveles circulantes en sangre son mucho mayores. Debido a que el riñón es la principal fuente de 1,25-(OH)₂D, los niveles circulantes de este metabolito son menores en pacientes anéfricos o personas con enfermedad renal crónica.

La producción de 1,25-(OH)₂D está bajo control riguroso, y los niveles séricos no se alteran por el incremento del precursor 25-(OH)D como resultado de mayor ingesta en la dieta o exposición al sol. La mayor actividad de la 1 α -hidroxilasa, la enzima que limita la síntesis de la 1,25-(OH)₂D, está mediada por elevación en los niveles de PTH y reducción en los de estrógenos, prolactina y hormona del crecimiento. La principal función de la 1,25-(OH)₂D es aumentar la absorción de calcio intestinal al combinarse con un receptor proteico del citosol específico que está relacionado desde el punto de vista estructural con los receptores de otras hormonas esteroideas, la triyodotironina y los precursores del ácido retinoico. Existen varias familias con raquitismo dependiente de vitamina D (tipo II) en quienes estos receptores son estructural y funcionalmente anormales.¹²⁸ La función de los otros derivados dihidroxi no es clara, aunque se ha demostrado que la 24,25-(OH)₂D puede modular la mineralización en el hueso y el cartílago. Ocurren alteraciones en el metabolismo o acción de la vitamina D en varias enfermedades.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Debe considerarse el diagnóstico de osteomalacia en cualquier paciente con dolor esquelético y disminución de la masa ósea. Si una persona manifiesta síntomas o signos de una

enfermedad que pueda alterar el metabolismo de los iones minerales (por ejemplo malabsorción intestinal) y tiene disminución en la masa ósea, debe pensarse en la posibilidad de osteomalacia. El paciente osteomalácico tiene más riesgo de sufrir fracturas que una persona normal, y no solo en los sitios de pseudofracturas.

Examen físico. Al examen físico la palpación profunda de la tibia, costillas o pubis puede despertar dolor. En casos avanzados pueden observarse deformidades esqueléticas como encorvamiento de las piernas y cifoescoliosis. La debilidad muscular proximal causada por los niveles bajos de fósforo en sangre pueden causar una marcha antálgica o de pato.

Datos de laboratorio. Los niveles séricos de calcio y fósforo con frecuencia son anormales en la osteomalacia, aunque los patrones de alteración difieren dependiendo de la enfermedad subyacente. La hipofosfatemia severa de inicio agudo puede causar rabdomiolisis y mioglobinuria.

Datos radiológicos. La osteomalacia suele asociarse con una reducción global en la densidad mineral ósea. Típicamente las trabéculas óseas son hipomineralizadas y pueden alterar la radiografía al borrar el patrón trabecular. Los principales datos radiográficos en la osteomalacia son zonas radiolúcidas lineales (denominadas zonas de Looser) que revelan matriz hipomineralizada y hueso tejido al examen histológico. Se piensa que estas zonas son causadas por microtrauma causado por las pulsaciones de las arterias vecinas y se detectan con mayor frecuencia en las caras internas del fémur, en el pubis y ramas del isquion, en el borde externo de la escápula y en las costillas. Las zonas de Looser pueden ser simétricas y constituyen áreas de mayor captación de isótopos en los gammagramas óseos. En ocasiones, en pacientes con osteomalacia sin tratamiento, estas zonas debilitadas cruzan el hueso por completo, ocasionando fracturas desplazadas.

Otros posibles cambios radiológicos incluyen erosiones subperiósticas a lo largo de la corteza diafisaria que se extiende hacia la metáfisis cuando la osteomalacia se asocia con hiperparatiroidismo secundario como consecuencia de la depleción prolongada de calcio. Se ha reportado ensanchamiento (o pseudoensanchamiento) de las articulaciones sacroilíacas con bordes brumosos, que pueden simular espondilitis anquilosante. Los pacientes con osteomalacia hipofosfática ligada al X pueden tener afección generalizada de las entesis con calcificación exuberante y osificación de los tendones e inserciones ligamentarias. La falta de un infiltrado inflamatorio en la biopsia o de otras evidencias clínicas de un padecimiento inflamatorio sistémico distingue esta entesopatía de la observada en pacientes con espondiloartropatías seronegativas.

Paradójicamente, algunos pacientes con osteomalacia presentan aumento en lugar de disminución en la densidad ósea radiológica, que se asocia con engrosamiento cortical. La mayor densidad ósea ocurre en pacientes con fuga tubular renal de fosfato o insuficiencia renal crónica y solo rara vez en enfermos con deficiencia de vitamina D. La histomorfometría revela que las trabéculas están cubiertas de un osteoide anormalmente engrosado típico de la osteomalacia. El hueso es estructuralmente anormal y sufre fracturas con traumatismos mínimos.

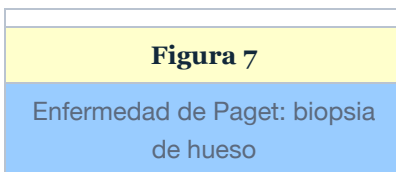
Tratamiento

El tratamiento de la osteomalacia varía dependiendo del padecimiento subyacente. En los pacientes con enfermedad celiaca la concentración sérica de calcio es normal o baja, el nivel de fósforo en suero típicamente es bajo y la absorción de vitamina D disminuye por los cambios en la superficie de la mucosa intestinal. Los suplementos adecuados de calcio y la repleción de vitamina D, ya sea por exposición a luz ultravioleta o por suplementos orales, es el tratamiento adecuado para la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario. El mismo tratamiento es adecuado en los pacientes con hepatopatía y deficiencia de vitamina D crónicas (en los que el fósforo sérico es bajo y los niveles de PTH son altos).¹²⁹⁻¹³² Los pacientes que sufren hipofosfatemia ligada al X (raquitismo resistente a la vitamina D) y tienen evidencia clínica de osteomalacia manifiestan niveles normales de calcio y 25-(OH)D en suero, niveles bajos de fósforo en suero y excreción de fósforo alta en la orina. Los niveles séricos de 1,25-(OH)₂D son normales a bajos, pero son inapropiadamente bajos para el nivel de fósforo en suero. Por lo tanto, el tratamiento está dirigido a repletar el fósforo, en ocasiones usando suplementos de vitamina D.¹³³⁻¹³⁵ El mismo tratamiento está indicado para un paciente con síndrome de fuga urinaria de fosfato. La diferencia importante entre este paciente y un paciente con hipofosfatemia ligada al X es que el primero tiene niveles normales de 1,25-(OH)₂D. Los pacientes con acidosis tubular renal o síndrome de Fanconi tienen calcio sérico normal y fósforo bajo. Típicamente, ocurre acidosis además de la fuga urinaria de fosfato, que se debe a la pérdida concomitante de bicarbonato. Si la pérdida de bicarbonato es significativa, será necesario agregar suplementos de bicarbonato al esquema de repleción del fósforo y la vitamina D.^{136,137}

En los pacientes con insuficiencia renal crónica surgen varios problemas. Los niveles séricos de fósforo suelen ser altos y el calcio sérico es bajo o normal, la 1,25-(OH)₂D en suero es baja y la 25-(OH)D típicamente es normal. En respuesta a los niveles altos de fosfato en suero pueden aumentar los niveles tisulares de inhibidores de la mineralización, y si el paciente está en hemodiálisis crónica los niveles tisulares de aluminio también pueden aumentar. Los objetivos del tratamiento son disminuir el hiperparatiroidismo secundario, cuando existe, por medio de suplementos de calcio y uso cuidadoso de 1,25-(OH)₂D. Los niveles de fosfato en suero pueden disminuirse evitando la absorción de fosfato por medio de fijadores del mismo. Si existe toxicidad por aluminio se emplearán quelantes para este elemento. Los pacientes que usan cantidades excesivas de antiácidos no absorbibles manifiestan fosfato sérico bajo sin fuga urinaria de fósforo. Los niveles séricos de 25-(OH)D deben ser normales, y los de 1,25-(OH)₂D son normales o altos. También la PTH sérica es normal. Se indicará al paciente suspender los antiácidos y quizá requerirá suplementos de fósforo por vía oral.^{138,139}

Los pacientes con neoplasias pueden desarrollar también osteomalacia. La osteomalacia asociada con tumores se relaciona con 1,25-(OH)₂D baja y disminución del fósforo en suero. El calcio sérico, la PTH y la 25-(OH)D son normales. Es probable que el tumor produzca un factor circulante que interfiere con la 1α-hidroxilación de la 25-(OH)D en el riñón. Los tumores que se han reportado asociados con

osteomalacia incluyen granulomas reparativos, tumores de células gigantes del hueso, hemangiomas esclerosantes, angiosarcomas, hematopericitomas y fibromas no osificantes. El tratamiento está dirigido hacia la eliminación del tumor, cuando es posible. Además de vitamina D, puede ser necesario el suplemento con fósforo.^{140,141}



ENFERMEDAD DE PAGET DEL HUESO

Definición

La enfermedad de Paget del hueso es un trastorno focal de remodelación ósea que comienza en forma ordinaria con resorción intensa y excesiva del hueso seguida de formación excesiva pero acoplada del hueso. Generalmente sus efectos son limitados y rara vez afecta todo el esqueleto en un solo paciente. En algunos sitios del esqueleto el hueso permanece normal, sin importar lo diseminado de la enfermedad pagética. El cuadro clínico de la enfermedad depende del hueso afectado y el sitio. La principal alteración parece ser una resorción osteoclástica exagerada que produce al inicio pérdida localizada de hueso. El trastorno suele no notarse hasta que la respuesta de formación subsecuente de hueso es tan pronunciada que los huesos crecen y se deforman. La resorción excesiva y la formación subsecuente culminan a nivel tisular en un patrón anormal de mosaico de hueso laminar, que se asocia con vascularidad ósea extensa, aumentada y mayor depósito de tejido fibroso en los espacios medulares adyacentes.

Aunque los reportes de casos que datan de principios de 1800 describen pacientes con enfermedad ósea focal caracterizada por crecimiento y deformidad, la primera observación detallada de este padecimiento fue realizada en 1877 por Sir James Paget.¹⁴² También existen datos que sugieren esqueletos pagéticos desde el periodo Neolítico. La pérdida auditiva que Beethoven presentó hacia el final de su vida probablemente fue causada por enfermedad de Paget de la cóclea.¹⁴³ Con el desarrollo de la radiología diagnóstica, la enfermedad se encuentra cada vez con más frecuencia en una fase temprana como un diagnóstico radiológico en pacientes asintomáticos.

Epidemiología

En los Estados Unidos la enfermedad de Paget parece ocurrir en alrededor del uno a tres por ciento de las personas mayores de 45 años. Afecta a los hombres con más frecuencia que las mujeres. La enfermedad de Paget suele detectarse por primera vez por una radiografía anormal en una persona típicamente asintomática mayor de 40 años. Australia, Nueva Zelanda y los Estados Unidos tienen una prevalencia relativamente alta de la enfermedad, quizá por la migración de europeos del norte. La enfermedad parece

poco común en Asia. Por ejemplo, en Japón se han reportado menos de 200 pacientes con enfermedad de Paget desde la primera descripción en 1921. La enfermedad rara vez se ha notificado en personas menores de 20 años, pero en mayores de 80 la incidencia calculada es de alrededor del 10 por ciento.¹⁴² Existen reportes de acúmulo familiar. La enfermedad puede ser mostótica o polioestótica. No es raro descubrir múltiples áreas afectadas cuando se diagnostica al paciente por primera vez.¹⁴²

Etiología

La causa de la enfermedad de Paget sigue siendo desconocida. Algunos datos sugieren un componente genético significativo. El 15 a 30 por ciento de los pacientes con enfermedad de Paget tienen historias familiares positivas del trastorno, con un patrón de herencia aparentemente autosómico dominante.¹⁴⁴ Un estudio reportó una mayor frecuencia de antígenos HLA-DQw1 en pacientes con enfermedad de Paget.¹⁴⁵ Los estudios familiares sugieren que el riesgo de un familiar en primer grado de un paciente con Paget de desarrollar la enfermedad es siete veces mayor que el de alguien que no tiene ningún familiar afectado. Además, si la enfermedad se diagnosticó a edad temprana y es severa, el riesgo de que el familiar tenga el padecimiento es aún mayor.¹⁴⁶

Existen evidencias convincentes de que la enfermedad de Paget tiene una etiología viral.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸ Un virus específico que infecta un huésped genético en particular puede predisponer al huésped a una lesión osteoclástica y a cambios en la remodelación ósea que tardan años en desarrollarse pero que se manifiestan en la quinta o sexta década de la vida como enfermedad de Paget. Se han identificado inclusiones que recuerdan nucleocápsides virales en el núcleo y citoplasma de los osteoclastos en sitios pagéticos, pero no en osteoclastos pagéticos obtenidos de tejido normal de los mismos pacientes o de personas normales.¹⁴⁸ Las partículas virales recuerdan las de la familia paramixovirus, pero no se sabe aún si el virus es sincicial respiratorio, del saampión, del moquillo canino o alguna mutación de uno o más de éstos.¹⁴⁸ In vitro, estos virus promueven la fusión de células infectadas para formar células gigantes multinucleadas. La interleucina-6 puede tener también un papel en la regulación del comportamiento de la línea osteoclástica en la enfermedad de Paget.¹⁴⁹ Por lo tanto, es posible que se desarrollen osteoclastos multinucleados e hiperactivos en esta enfermedad como resultado de una infección viral que estimula la fusión viral entre los osteoclastos y células progenitoras de osteoclastos que han migrado al sitio pagético.

Histopatología

En una fase temprana del proceso patológico la osteólisis o pérdida ósea se acompaña de cierta reparación, casi siempre en áreas cerca de las regiones de resorción excesiva. El hueso nuevo depositado es tanto tejido como laminar. La médula hematopoyética, que está opuesta al área de mayor resorción, es remplazada por un tejido conectivo fibroso, laxo e hipervascularizado. Estos cambios pagéticos ocurren tanto en el hueso trabecular como cortical. El patrón de mosaico típico de la enfermedad de Paget es causado por el depósito laminar de hueso. En algunos casos la velocidad de resorción disminuye mientras que la formación de hueso nuevo continúa, causando una mayor masa de hueso por unidad de

volumen (esta es denominada la fase osteoblástica o esclerótica). En esta enfermedad, existe un acoplamiento estrecho entre la formación y la resorción de hueso, a pesar de que la formación parece excesiva y los huesos afectados pueden ser más grandes de lo normal.¹⁴⁷

En general, ocurren incrementos sustanciales en las tasas de resorción y formación que producen un gran movimiento de minerales del hueso que se resorbe hacia el recién formado. La resorción de la matriz ósea se asocia con aumento en la excreción urinaria de marcadores bioquímicos como los péptidos que contienen hidroxiprolina, que en ocasiones pueden estar muy elevados en algunos pacientes. La mayor formación ósea y vascularidad local explican la mayor captación de isótopos por la lesión pagética.

Los indicadores de resorción y formación aumentan en forma típica en proporción entre sí, lo que sugiere que se mantiene un equilibrio, incluso en este estado anormal. La enfermedad monostótica activa en regiones diferentes a las del cráneo se asocia con valores bioquímicos menores que la enfermedad en sitios múltiples (v.gr., polioestótica). Los niveles de estos indicadores bioquímicos pueden ser útiles para vigilar la evolución del trastorno y en especial para medir los efectos del tratamiento. Los niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica en pacientes con enfermedad activa reflejan mayor actividad osteoblástica, que generalmente correlaciona con la magnitud y actividad del proceso pagético. Es importante hacer notar que en ocasiones la fosfatasa alcalina sérica puede ser normal, pero rara vez lo es cuando existe afección craneal. La medición de oseocalcina en suero parece ser mucho menos útil que la de fosfatasa alcalina, y se asocia con cambios impredecibles en la enfermedad de Paget.

Los indicadores urinarios de resorción, incluyendo los que contienen hidroxiprolina o los péptidos de enlaces cruzados de piridinio, predicen la respuesta a los agentes antirresortivos con más rapidez que la fosfatasa alcalina, que se normaliza solo después de varias semanas o incluso meses.

Los niveles de calcio en suero son típicamente normales en los pacientes con enfermedad de Paget, a menos que se requiera reposo en cama prolongado. La inactividad forzosa desacopla la formación de la resorción. Sin embargo, a menos que el paciente esté inmovilizado o tenga una enfermedad extraordinariamente extensa, no se observan hipercalcemia o hipercalcemia. Si se encuentra aumento en la concentración sérica de calcio en un paciente ambulatorio con enfermedad de Paget y por lo demás sano, es necesario considerar la existencia de otras enfermedades asociadas, como hiperparatiroidismo primario y cáncer. Otras alteraciones bioquímicas incluyen el aumento en el ácido úrico y el citrato en suero. En raros casos los pacientes pueden desarrollar sarcoma en el sitio de la afección pagética, y un aumento explosivo en la fosfatasa alcalina sérica indica este infortunado evento.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas. Con gran frecuencia la enfermedad de Paget es asintomática y el diagnóstico se hace en forma fortuita a través de una radiografía ordenada por otros motivos. Sin embargo, el trastorno puede volverse evidente cuando la afección ósea causa dolor, deformidad

importante, compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal, fractura de un hueso afectado, alteración de la estructura y función articular, causando osteoartritis prematura, o aumento localizado de la vascularidad.¹⁵⁰ Los sitios más frecuentes de afección incluyen la columna, pelvis, cráneo, fémur y la tibia. En raros casos, en personas con enfermedad diseminada puede afectarse una parte de cada hueso. Cuando la enfermedad de Paget afecta los huesos largos la piel suprayacente puede estar caliente e hiperémica, quizá por el mayor flujo sanguíneo a toda la región. En algunos pacientes la circulación excesiva al hueso hipervascular puede contrinuir a insuficiencia cardiaca de alto gasto.

La afección del cráneo puede producir crecimiento característico de la cabeza, que se nota por protrusión frontal y dilatación de los vasos superficiales del cráneo. Si también se afectan los huesos de la cara puede existir una facies leonina. Cuando el hueso temporal o los oscículos se afectan puede presentarse sordera. Además, puede ocurrir compresión de los nervios o raíces nerviosas. La afección de la base del cráneo puede originar invaginación basilar o platibasia, con compresión subsecuente de las estructuras en la fosa posterior, la médula espinal o, con menos frecuencia, herniación de las amígdalas cerebelosas. Desde el punto de vista clínico esto puede manifestarse como ataxia, debilidad, o en ocasiones, compromiso respiratorio.

La afección de la columna puede producir dolor en forma directa o como resultado de irritación o compresión de una raíz nerviosa, la compresión medular es poco común. El dolor en las extremidades puede ser causado por lesión o compresión radicular. Si la lesión pagética está cerca de una articulación, los cambios mecánicos resultantes pueden ocasionar osteoartritis. Por ejemplo, la afección del fémur o la patela puede causar osteoartritis de rodilla. Es común la enfermedad de la cadera secundaria a afección de la cabeza femoral o el acetábulo, y puede asociarse con protrusión del acetábulo.¹⁵⁰

En raras ocasiones pueden desarrollarse tumores en el hueso pagético. Los osteosarcomas se desarrollan en menos del uno por ciento de los pacientes. El aumento súbito en el nivel de fosfatasa alcalina sérica puede ser un signo temprano de advertencia de este evento. En ocasiones pueden desarrollarse en el tejido pagético otros tumores, como los granulomas grandes, no neoplásicos y reparativos que son causados por una reacción de células gigantes, en especial cuando se afectan los huesos de la cara o cráneo. Estas lesiones típicamente son no metastásicas, pero pueden destruir en forma local.¹⁵¹ También se han descrito tumores metastásicos en las áreas de mayor circulación en el hueso pagético.¹⁴²

Características radiológicas. La apariencia radiológica del hueso pagético refleja el proceso subyacente. Debido a que la lesión patológica inicial es la osteolisis, se observa como radiolúcida en la radiografía. Esto puede ser especialmente evidente en el cráneo y se denomina osteoporosis circunscrita al cráneo. El borde progresivo de radiolucidez en los huesos largos suele conocerse como radiolucidez en flama. Los intentos de reparación en estas áreas se observan como zonas de mayor densidad o trabéculas burdas. En algunos casos las dimensiones del hueso afectado pueden aumentar junto con engrosamiento de la corteza, produciendo una apariencia muy esclerótica. La afección de la línea ileopectínea (signo del borde) con engrasamiento del reborde pélvico puede ser muy útil para distinguir la enfermedad de Paget de las lesiones escleróticas del carcinoma metastásico.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse hasta que se confirme el diagnóstico y se excluyan otras enfermedades, como cáncer metastásico. Las razones para comenzar el tratamiento incluyen la presencia de dolor óseo, preparación para la corrección quirúrgica inminente de una alteración mecánica ósea, la presencia de hipercalcemia o hipercalciuria, y la necesidad de tratar o prevenir daño neurológico o insuficiencia cardíaca de gasto alto.

Los antiinflamatorios no esteroides suprimen el dolor y la inflamación, pero no alteran la historia natural de la enfermedad o las alteraciones bioquímicas subyacentes.

Los medicamentos que disminuyen la absorción ósea (y por lo tanto la formación de hueso) pueden disminuir el dolor y mejorar la función. El uso de los agentes antirresortivos disponibles en la actualidad es adecuado para disminuir la demanda cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca de alto gasto. En los pacientes en los que se considera realizar cirugía ósea el uso de agentes antirresortivos (v.gr., calcitonina o bifosfonatos) puede disminuir la hipervascularidad, mejorar la evolución y disminuir las complicaciones asociadas con la cirugía.

Los agentes antirresortivos actuales incluyen calcitonina de salmón, calcitonina humana inyectable y bifosfonatos. Previamente la plicamicina (denominada antes mitramicina) era útil, pero con los inhibidores más específicos y potentes de la función de los osteoclastos ya no es adecuada para usarse en la enfermedad de Paget.

La calcitonina sintética de salmón es significativamente más potente que la calcitonina humana.^{152,153} La administración de una dosis subcutánea de calcitonina de salmón tiene efectos agudos, que generalmente consisten en disminución temporal del calcio sérico, que clínicamente se asocia con rubor discreto. La aplicación de dosis regulares causa mejoría clínica, por lo general en varias semanas. Por desgracia, la suspensión del tratamiento suele causar recurrencia de los síntomas.^{152,153} Con el tiempo, algunos pacientes parecen presentar una meseta en su respuesta al tratamiento con calcitonina de salmón.¹⁵³ Los síntomas pueden volver, junto con un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina a los niveles previos al tratamiento a pesar de la continuación de las inyecciones. Anticuerpos neutralizantes de la calcitonina de salmón pueden ser los responsables en algunos de estos pacientes,¹⁵³ y pueden responder a la calcitonina humana cuando se altera el tratamiento.¹⁵⁴ Excepto por los pacientes con enfermedad muy activa, parece no existir un mayor beneficio al administrar la calcitonina de salmón en forma diaria en lugar de cada tercer día. Aún no se ha demostrado si la calcitonina de salmón administrada por vía nasal es tan útil clínicamente como la inyectable. La toxicidad con calcitonina de salmón suele manifestarse por rubor y en ocasiones náusea, que se asocia con un estado de hipocalcemia transitoria inducida por la inhibición aguda de la resorción ósea con formación continua de hueso. La fosfatasa alcalina en suero, como indicador de función osteoblástica continua, disminuye con el tiempo al continuar el tratamiento.

El bifosfonato etidronato, administrado por vía oral en dosis de 5 a 10 mg/kg/día por no más de seis meses, ha sido útil para modificar la resorción ósea en pacientes con esta enfermedad. El tratamiento con dosis más altas o por periodos más largos de tiempo puede interferir no solo con la resorción ósea sino también con la mineralización. Puede existir evidencia bioquímica o clínica de mejoría después de suspendido el medicamento y, cuando existe mejoría, esta puede durar por más de seis meses.

El nuevo bifosfonato pamidronato, se ha usado en Europa para la enfermedad de Paget. Este se ha asociado con remisiones prolongadas, pero aún no se definen las dosis terapéuticas óptimas y requiere de administración parenteral.^{142,155} La administración oral de 40 mg/día de alendronato por menos de seis meses ha sido útil para tratar la enfermedad de Paget.^{155,156}

Una vez que ocurre daño articular irreversible, en especial en articulaciones de carga, poco puede hacerse además de una cirugía reconstructiva adecuada. La mayoría de los pacientes tienen buena evolución a esta intervención y la rehabilitación es un aspecto de gran importancia en la enfermedad de Paget.

Bibliografía

1. Rasmussen H, Bordier P: The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1974
2. Rodan GA. Introduction to bone biology , Bone 13:S3, 1992
3. Parfitt AM Surface specific bone remodeling in health and disease. Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Kleerekoper M, Krane SM, Eds. Mary Ann Liebert, New York, 1989, p7
4. Robey PG: The biochemistry of bone. Endocrinol Metab Clin North Am 18:858, 1989
5. Krane SM, Simon LS: Organic matrix defects in metabolic and related bone diseases. The Chemistry and Biology of Mineralized Connective Tissues. Veis A, Ed. Elsevier Science Publishing Co, New York, 1981, p 185
6. Heinegard D, Hultenby K, Oldberg A, et al. Macromolecules in bone matrix. Connect .Tissue Res 21:3, 1989

7. Sage EH, Bornstein P: Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions. SPARC, tenascin, and thrombospondin. *J Biol Chem* 266:14831, 1991
8. Baron R: Polarity and membrane transport in osteoclasts. *Connect Tissue Res* 20:109, 1989
9. Suda T, Takahashi N, Martin TJ: Modulation of osteoclast differentiation, *Endocr Rev* 13:66, 1992
10. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M: Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 42:17, 1991
11. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al: Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257:88, 1992
12. Passeri G, Girasole G, Knutson S, et al: Interleukin-11 (IL-11): a new cytokine with osteoclastogenic and bone resorptive properties and a critical role in PTH and 1,25(OH)₂D₃-induced osteoclast development. *J Bone Miner Res* 7:S110, 1992
13. Soriano P, Montgomery C, Geske R, et al. Targeted disruption of the c-src protooncogene leads to osteopetrosis in mice, *Cell* 64:693, 1991
14. Chambers TJ, McSheehy PMJ, Thomson BM, et al: The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones, *Endocrinology* 60:234, 1985
15. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E: Regulatory effects on insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 124:301, 1989
16. Hock JM, Fonseca J: Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone-(1-34) depends on growth hormone. *Endocrinology* 127:1804, 1990

17. Lin H, Harris TL, Flannery MS, et al: Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. Science 254:1022, 1991
18. Frost HM. The pathomechanics of osteoporosis. Clin Orthop 200:198, 1985
19. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, et al. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. Rheum Dis Clin North Am 20:589, 1994
20. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, et al: Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. J Clin Endocrinol Metab 80:2447, 1995
21. Simon LS, Krane SM, Wortman PD, et al: Serum levels of type I and type III procollagen fragments in Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab 58:110, 1984
22. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, et al: Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen synthesis in bone: correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase, J Bone Miner Res 2:427, 1987
23. Greenwald RA: Monitoring collagen degradation in patients with arthritis- Arthritis Rheum 39-1455, 1996
24. Panigrahi K, Delmas PD, Singer F, et al: Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum- Clin Chem 40-822, 1994
25. Delmas P, Gineys E, Bertholin A, et al: Immunoassay of pyridinoline crosslink excretion in normal adults and in Paget's disease- J Bone Miner Res 8: 643, 1993
26. Epstein S: Serum and urinary markers of bone remodeling- Endocr Rev 9-437, 1988
27. Delmas PD: Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis Bone 13:517, 1992

28. Meema HE, Meema S- Cortical bone mineral density versus cortical thickness in diagnosis of osteoporosis: a roentgenologic-densitometric study- J Am Geriatr Soc 17-120, 1969
29. Hall FM, David MA, Baran DT: Bone mineral screening for osteoporosis- N Engl J Med 316-212, 1987
30. Pouilles JM, Tremollieres F, Louvet JP, et al: Sensitivity of dual-photon absorptiometry in spinal osteoporosis- Calcif Tissue Int 43:329, 1988
31. Baran DT, Kelly AM, KareUas A, et al: Ultrasound attenuation of the os calcis in women with osteoporosis and hip fractures- Calcif Tissue Int 43-138, 1988
32. Johnston CC Jr, Melton LJ m, Lindsay R, et al: Clinical indications for bone rness measurements- a report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation- J Bone Miner Res 4(suppl):2, 1989
33. Genant HK, Ettinger B, Cann CE, et al: Osteoporosis: assessment by quantitative computed tomography- Orthop Clin North Am 16:557, 1985
34. Sartoris DJ, André M, Resnick CS, et al- Trabecular bone density in the proximal femur- quantitative CT assessment- Radiology 160-707, 1986
35. Parfitt AM- Bone remodeling- relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures- Osteoporosis- Etiology , Diagnosis, and Management- Riggs BL, Melton LJ m, Eds- Raven Press, New York, 1988, p45
36. Vedi S, Compston JE, Webb A, et al: Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of normal British subjects- Metabolic Bone Disease and Related Research 4:231, 1982
37. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, et al- static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females- J Bone Miner Res 3:133, 1988

38. Avioli L V, Lindsay R: The female osteoporotic syndrome(s)- Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders- A violi L V, Krane sM, Eds- WB Saunders Co, Philadelphia, 1990, p 397
39. Albright F, Smith PH, Richardson AM- Postmenopausal osteoporosis- JAMA 116:2465, 1941
40. Riggs BL, Melton LJ III: The prevention and treatment of osteoporosis- N Eng J Med 327:620, 1992
41. Cummings SR, Nevitt MC, Browner Ns, et al: Risk factors for hip fracture in white , women- N Engl J Med 332:767, 1995
42. Ramos-Remus C, Sibley J, Russell AS: Steroids in rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited- J Rheurnatol 19:667, 1992
43. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaurn SL, et al: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration- J Clin Invest 64:655, 1979
44. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, et al- Risk factors for postmenopausal osteoporosis- AmJ Med 78-95, 1985
45. Spencer H, Rubio N, Rubio E, et al: Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men Am J Med 80-393, 1986
46. Prockop DJ- Mutations in collagen genes as a cause of connective-tissue diseases- N Engl J Med 20-540, 1992
47. Baron DT, Braverman LE: Thyroid hormones and bone mass (editorial) J Clin En- docrinol Metab 72-1182,1991
48. Harvey RD, McHardy KC, Reid JW , et al: Meásurement of bone coUagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridiurn crosslinks as specific urinary markers- J Clin Endocrinol Metab 72-1189, 1991

49. Lukert BP, Raisz LG- Glucocorticoid-induced osteoporosis- pathogenesis and management- Ann Intern Med 112-352, 1990

50. Stavros CM, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling- emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis- N Engl J Med 332-305, 1995

51. Hurwitz MC- Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects- Science 260:623,1993

52. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al- Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy- N Engl J Med 325-1189,1991

53. Pacifici R- Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? Calcif Tissue Int 50:295,1992

54. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al. 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro- a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens- J Clin Invest 89-883, 1992

55. Chaudhary LR, Spelsberg TC; Riggs BL: Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α lack of regulation by 17 β -estradiol- Endocrinology 130:2528,1992

56. Keeting PE, Rifas L, Harris SA, et al. Evidence for interleukin-1 β production by cultured normal human osteoblast-like cells- J Bone Miner Res 6-827,1991

57. Mbalaviele G, Orcel P, Bouizar Z, et al. Transforming growth factor- β -enhances calcitonin-induced cyclic AMP production and the number of calcitonin receptors in long-term cultures of human umbilical cord blood monocytes in the presence of 1,25-dihydroxycholecalciferol. J Cell Physiol 152.486, 1992

58. Deftos LJ, Weissman MH, Williams GW et al-Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings- N Engl J Med 302-135L 1980

59. Cummings SR, Rubin SM, Black D The future of hip fractures in the United States: numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. Clin Orthop 252:163, 1990
60. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BM, et al: Osteopenia in women with a history of delayed puberty- N Engl J Med 326:600,1992
61. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT , et al. spinal bone loss and ovulatory disturbances N Engl J Med 323:1221, 1990
62. Hartwell D, Riis BJ, Christiansen C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause- J Clin Endocrinol Metab 71: 127, 1990
63. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al: subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass- J Clin Endocrinol Metab 72:628, 1992
64. Kanis JA, Pitt FA- Epidemiology of osteoporosis- Bone 13(suppl1):s7, 1992
65. Annanento-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, et al- Estrogen status and heredity are major determinants of premenopausal bone mass- J Clin Invest 90:2464,1992
66. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al- Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus Am J Epidemiol 135-477, 1992
67. Gilsanz V, Roe TF , Mora S, et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. N Engl J Med 325-1597, 1991
68. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al- Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium carbonate- N Engl J Med 330:1776,1994

69. Christian JC, Yu PC, Slemenda CW, et al: Heritability of bone mass- a longitudinal study in aging twins- *Am J Hum Genet* 44:429, 1989
70. Cooper GS, Orwoll ES, Lindsay R, et al: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? a meta-analysis- *J Bone Miner Res* 11:184L 1996
71. Melton LJ, Wahner HW, Richelson LS, et al: Osteoporosis and the risk of hip fracture- *Am J Epidemiol* 124:154, 1986
72. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, et al: Postmenopausal osteoporosis: a heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients *Am J Med* 72:193, 1982
73. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis- American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines *Arthritis Rheum* 39:179L 1996
74. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al: Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 125:100L 1996
75. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al: Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls- *Ann Intern Med* 118:666, 1993
76. Christiansen C: Consensus development conference on osteoporosis- *Am J Med* 91(suppl 5B):1s, 1991
77. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al: Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women *Osteoporos Int* 5:413, 1995
78. Pass PD, Davis JW, Vogel JM, et al: A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis- *Calcif Tissue Int* 46: 149, 1990
79. Ryan PJ, Evans P, Gibson T, et al: Osteoporosis and chronic back pain: a study with single-photon emission computed tomography bone scintigraphy- *J Bone Miner Res* 7:1455, 1992

80. Ryan PJ, Evans P, Gibson T, et al: Chronic low back pain- comparison of bone SPECT with radiography and CT
Radiology 182-849,1992
81. slovik DM, Adarns Js, Neer RM, et al- Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic
patients- N Engl J Med 305:372, 1981
82. Prince RL, srnith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis- a comparative study of exercise,
calciurn supplernentation, and honnone-replacernent therapy. N EnglJ Med 325:1190, 1991
83. Dawson-Hughes BD, Dallal GE, Krall EA, et al: A controlled trial of the effect of calciurn supplernentation on bone
density in postmenopausal wornen- N Engl J Med 323:878, 1990
84. Reid IR, Arnes RW, Evans MC, et al: Effect of calciurn supplernentation on bone loss in postmenopausal wornen.
N EnglJ Med 328:460,1993
85. Aloia JF , Vaswani A, Yeh JK, et al: Calciurn supplernentation with and without horrnone replacernent therapy to
prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97,1994
86. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al: Vitarnin D3 and calciurn to prevent hip fractures in elderly wornen. N Engl
J Med 327:1637, 1992
87. Tilyard MW, spears GF, ThomsonJ, et al: Treatmentofpostmenopausal osteoporosis with calcitriol or calciurn. N
Engl J Med 326:357, 1992
88. Sarnbrook P, Birmingham J, Kelley P, et al: Prevention of corticosteroid osteoporosis. a comparison of calciurn,
calcitriol, and calcitonin- N Engl J Med 328: 1747, 1993
89. Prior JC, Vigna YM, Barr sL et al: Cyclic rnedroxyprogesterone treatment increases bone density -Arn J Med
%:52L 1994

90. Felson DT, Zhang Y, Hannah MT, et al: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. N Engl J Med 329:1141, 1993
91. Lafferty FW, Fiske ME: Postmenopausal estrogen replacement: a long term cohort study- Am J Med 97:66, 1994
92. Cauley JA, Seely DG, Ensrud K, et al: Estrogen replacement therapy and fractures in older women- Ann Intern Med 122:9, 1995
93. Naessen T, Persson I, Adami H-O, et al: Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture: a prospective, population-based cohort study- Ann Intern Med 113:95, 1990
94. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen- Ann Intern Med 117-1, 1992
95. Lindsay R, Hart DM, Clark DM: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss- Obstet Gynecol 63:759, 1984
96. Ettinger B, Genant HK, Cann CE: Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium- Ann Intern Med 106:40, 1987
97. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al: Risk factors for hip fracture in black women N Engl J Med 330:1555, 1994
98. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ: Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women- JAMA 271:1245, 1994
99. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al: Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk of hip fracture among women- Ann Intern Med 116:716, 1992

100. American College of Physicians guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy- *Ann Intern Med* 117:1038, 1992
101. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016, 1992
102. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al: Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women- *JAMA* 264:2648, 1990
103. Hillner BE, Hollenberg JP, Pauker SG: Postmenopausal estrogens in prevention of osteoporosis: benefit virtually without risk if cardiovascular effects are considered- *Am J Med* 80:1115, 1986
104. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease- *N Engl J Med* 325:756, 1991
105. Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, et al: Endometrial cancer and estrogen use: report of a large case-control study- *N Engl J Med* 300:9, 1979
106. Christiansen C, Riis BJ: 17 β -estradiol and continuous norethisterone- a unique treatment for established osteoporosis in elderly women- *J Clin Endocrinol Metab* 71:836, 1990
107. The PEPI writing group- effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women- The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI)- *JAMA* 273:199, 1995
108. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al- Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer -*N Engl J Med* 326:852, 1992
109. Montemúro L, Schiraldi G, Fraiolo P, et al: Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients- *Calcif Tissue Int* 49:71, 1991

110. Overgaard K- Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose response study- *Calcific Tissue Int* 55:82,1994
111. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al: Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis- *BMJ* 305:556, 1992
112. Civitelli R, Gonnelli S, Zucchi F, et al- Bone turnover in postmenopausal osteoporosis: effect of calcitonin therapy- *J Clin Invest* 82:1268, 1988
113. Lyritis GP, Tsakalopoulos S, Magiatis B, et al: Analgesic effect of salmon calcitonin on osteoporotic vertebral fractures: double-blind, placebo-controlled study- *Calcif Tissue Int* 49:369,1991
114. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al- Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis- *N Engl J Med* 323:73, 1990
115. Struys A, Snelden AA, Mulder H: Cyclic etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid induced osteoporosis *Am J Med* 99:235,1995
116. Papapoulos SE, Ijzerman SO, Bijvoet OL, et al: The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis- *Bone* 13(suppl1):S41, 1992
117. Ureman UA, Weiss SR, Broll J, et al- Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis- *N Engl J Med* 333:1437,1995
118. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al- Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures- *Lancet* 348:1535,1996
119. Geusens P, Nijs J, Van der Perre G, et al: Longitudinal effect of tiludronate on bone mineral density, resonant frequency, and strength in monkeys- *J Bone Miner Res* 7:599, 1992

120. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al: Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis- N Engl J Med 322:802, 1990
121. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al: Treatment of postmenopausal Osteoporosis with slow-release sodium fluoride- Ann Intern Med 123:401,1995
122. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, et al- Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency- N Engl J Med 331:1618,1994
123. Hassager C, Riis BJ, Podenphant J, et al: Nadrolone decanoate treatment of postmenopausal osteoporosis for two years and effects of withdrawal- Maturitas 11:305, 1989
124. Mankin HJ: Rickels, osteomalacia, and renal osteodystrophy (pls 1 and 2). J Bone Joint Surg [AM] 56:101,352,1974
125. Goldring SR, Krane SM, Avioli LV: Disorders of calcification: osteomalacia and rickets. Endocrinology, Vol 12, DeGroot LJ, Ed. Grune & Stratton, San Diego, 1993
126. Parisien M, Charhon SA, Arlot M, et al. Evidence for a toxic effect of aluminum on "osteoblasts: a histomorphometric study in hemodialysis patients with aplastic bone disease, J Bone Miner Res 3:259, 1988
127. Parfitt AM: Osteomalacia and related disorders. Metabolic Bone Disease, Avioli L V, Krane SM, Eds, Academic Press, San Diego, 1990, p 351
128. Liberman SJ, Eil C, Marx SJ, Heterogeneity in the intracellular defects of patients with end-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. Calcif Int 34(suppl 1):S54, 1982
129. Dent CE, Smith R: Nutritional osteomalacia, QJ Med 38:195, 1969
130. Kumar R: Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. Ann Intern Med 98:662, 1983

131. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, et al: Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease, *Hepatology* 12:273,1990
132. Hepatic osteomalacia and vitamin D (editorial), *Lancet* I-943, 1982
133. Scriver CR, Reade TM, DeLuca HF, et al: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease, *N Engl J Med* 299:976,1978
134. Verge CF, Lam A, Simpson JM: Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 325:1843, 1992
135. Peterson DJ, Boneface AM, Schranck FW, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. *J Bone Miner Res* 7:583,1992
136. York SE, Yendt ER. Osteomalacia associated with renal bicarbonate loss. *Can Med Assoc J* 94:1329,1966
137. Pettifor JM. Recent advances in pediatric metabolic bone disease: the consequences of altered phosphate homeostasis in renal insufficiency and hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Bone Miner* 9:199,1990
138. Levy Y, Bansal M, Zackson DA, et al: Phosphate depletion syndrome: case report and muscle histology findings and review of the literature, *J Parenter Enteral Nutr* 12:313,1988
139. Kassem M, Eriksen EF, Melsen F, et al: Antacid-induced osteomalacia: a case report with a histomorphometric analysis. *J Intern Med* 229:275, 1991
140. Ryan EA, Reiss E: Oncogenic osteomalacia: review of the world literature of 42 cases and report of two new cases *Am J Med* 77:501,1984
141. Weidner N: Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol* 15:317,1991

142. Singer FR: Paget's disease of bone, Endocrinology, DeGroot LJ, Ed. Philadelphia, 41995, p 1259
143. Shearer PD: The deafness of Beethoven. an audiologic and medical overview, Am J Otol 11:370, 1990
144. Foldes J, Sharnir S, Brautbar C, et al: HLA-D antigens and Paget's disease of bone. Clin Orthop 266:301, 1991
145. Singer FR, Mills BG, Park MS, et al: Increased HLA-B antigen pattern in Paget's disease of bone Clin Res 33:547 A, 1985
146. Siris ES, Ottman R, Flaster E, et al: Familial aggregation of Paget's disease of bone, J Bone Miner Res 6:495, 1991
147. Kanis JA: Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, North Carolina Academic Press, Durham, North Carolina, 1991
148. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, et al: Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone, Clin Orthop 183:303, 1984
149. Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, et al. Interleukin-6: a potential autocrine/ paracrine factor in Paget's disease of bone. J Clin Invest 89:46, 1992
150. Altman RD, Collins B: Musculoskeletal manifestation of Paget's disease of bone Arthritis Rheum 23:1121, 1980
151. Upchurch KS, Simon LS, Schiller AL, et al: Giant cell reparative granuloma of Paget's disease of bone: a unique clinical entity. Ann Intern Med 98:35, 1983
152. DeRose J, Singer FR, Avramides A, et al: Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins, Am J Med 56:58, 1974

153. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C: Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. the problem of acquired clinical resistance. *Arthritis Rheum* 23: 1148, 1980
154. Singer FR: Clinical efficacy of salmon calcitonin in Paget's disease of bone, *Calcif Tissue Int*49(suppl2):S7, 1991
155. Adami S, Mian M, Gatti P, et al: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 15:415, 1994
156. Singer FR, Minoofar PN: Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 6:259, 1995

Figuras

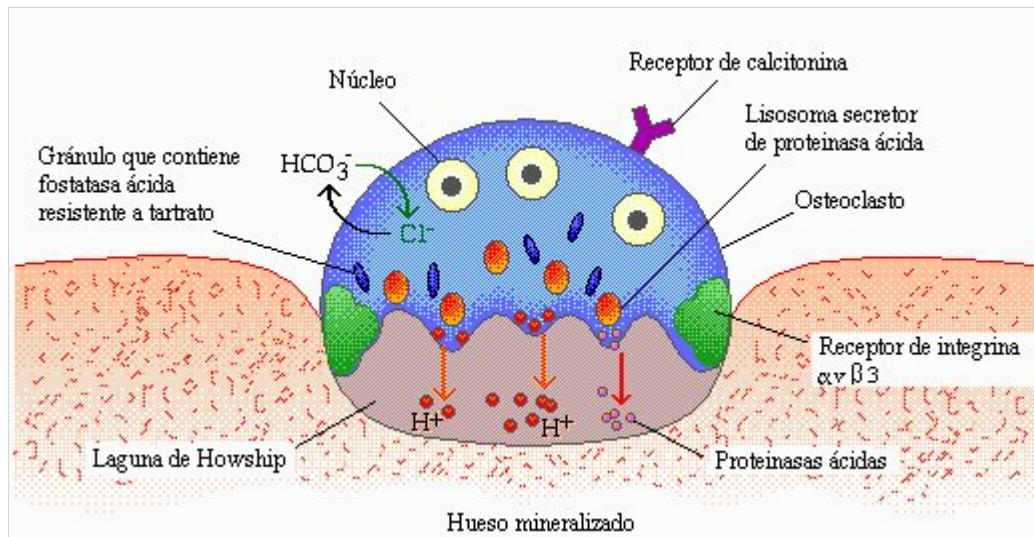


Figura 1 Osteoclastos Los osteoclastos resorbedores de hueso son células polarizadas que contienen múltiples núcleos. Se fijan a componentes como osteopontina en la matriz mineralizada de hueso a través de un receptor de integrina $\alpha_v\beta_3$, el resultado es un compartimiento subosteoclástico sellado. La resorción tiene lugar en la laguna de Howship en la interfase osteoclasto-hueso. Las proteinasas ácidas secretadas en el borde ondulado degradan los componentes de la matriz.

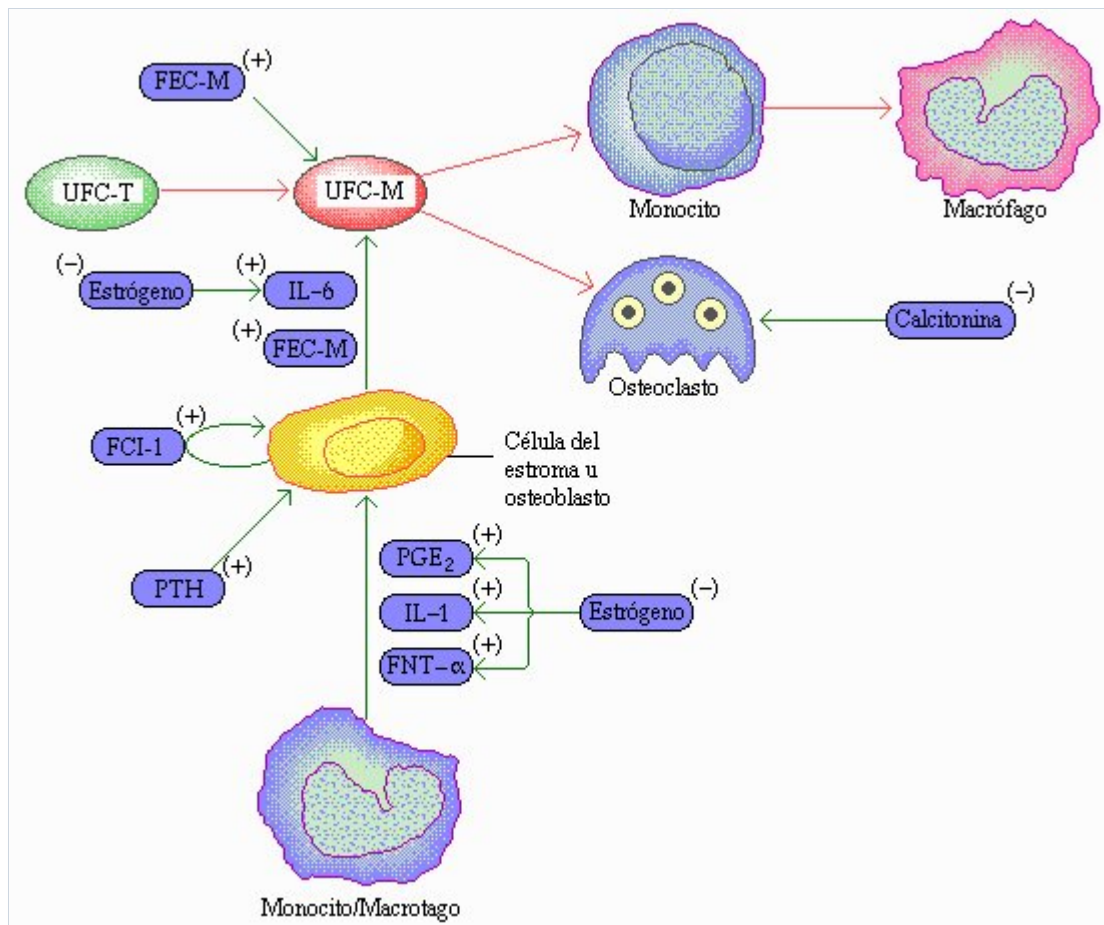


Figura 2 Diferenciación de los osteoclastos Esta representación esquemática muestra algunas de las interacciones de los precursores de osteoclastos con otras células que determinan la diferenciación osteoclástica. Los estrógenos pueden afectar estos procesos en diferentes niveles. Una unidad formadora de colonias de células tronco (UFC-T) se convierte en una unidad formadora de colonias de monocitos (UFC-M), que puede convertirse en un monocito o un osteoclasto. Las flechas indican la acción de sustancias que tienen un efecto estimulador (signo de más) o inhibidor (signo de menos) sobre la diferenciación de los osteoclastos. Estas sustancias incluyen al factor estimulador de colonias de macrófagos (FEC-M), la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), el factor de crecimiento semejante a insulina-1 (FCI-1), la prostaglandina E 2 (PGE 2), el factor de necrosis tumoral- alfa (FNT- alfa) y la hormona paratiroidea (PTH).

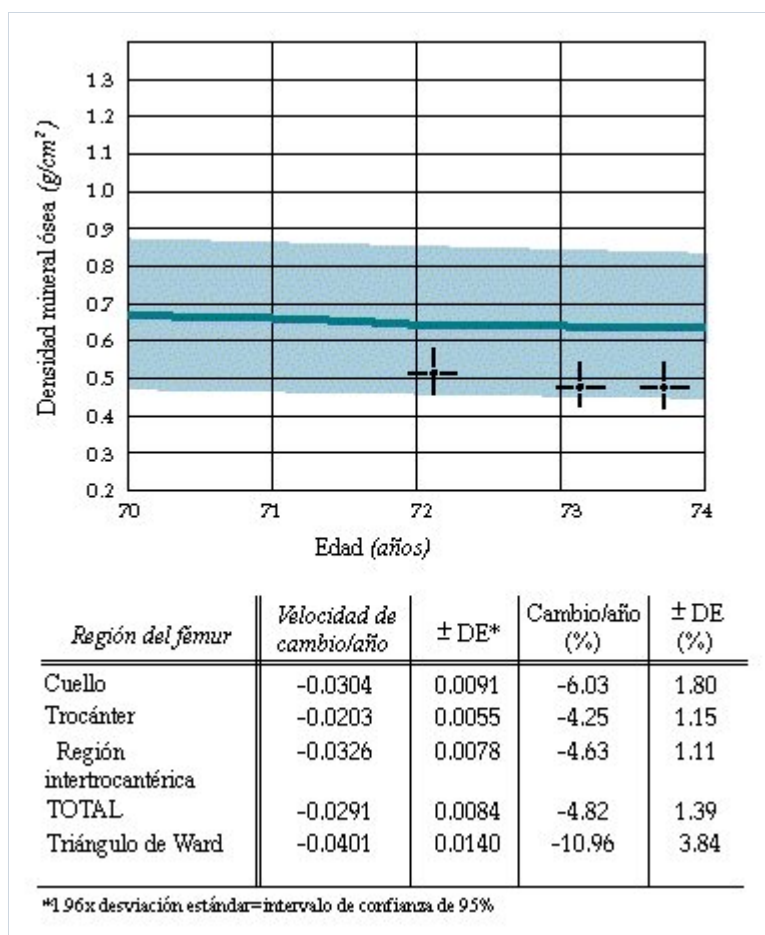


Figura 3 Medición de la densidad mineral ósea Medición de la densidad mineral ósea por absorciometría dual de rayos X (ADX) en el fémur proximal de una mujer de 73 años de edad. La gráfica compara los resultados de las mediciones secuenciales con la densidad ósea normal promedio en la cadera izquierda con base en controles de la misma edad y sexo. Las regiones sombreadas reflejan 1.96 desviaciones estándar por arriba y debajo del promedio. La tabla muestra la velocidad de cambio por año en la densidad mineral ósea de un paciente en el cuello femoral, trocánter, región intertrocantérica y triángulo de Ward. También se muestra la velocidad total de cambio en la densidad mineral ósea. La densidad ósea proporciona un gradiente del riesgo de fractura.

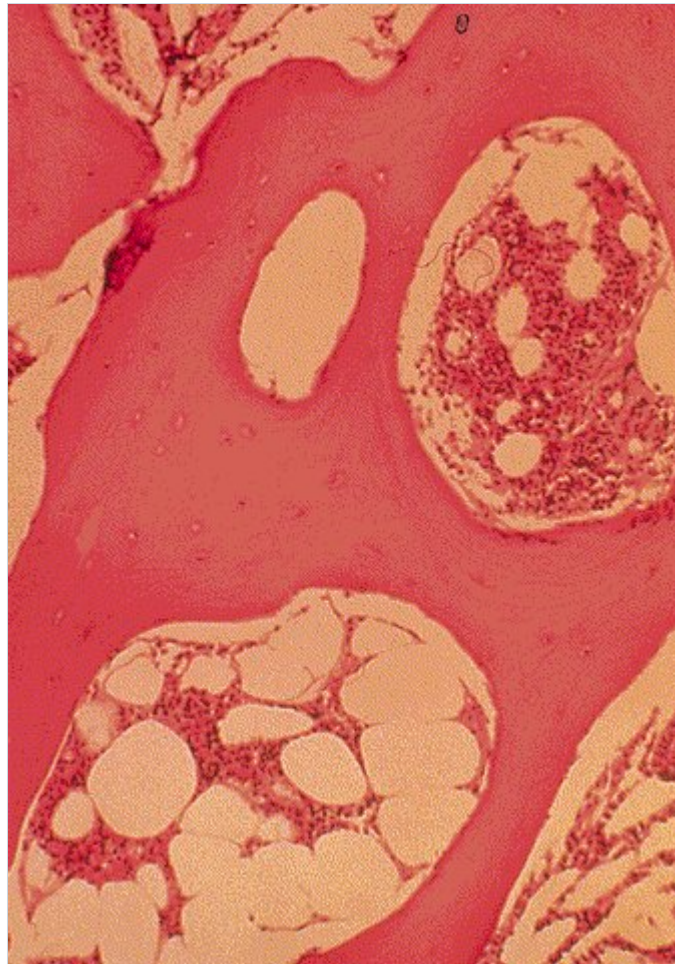


Figura 4a Histomorfometría de hueso normal y osteoporótico Dos muestras diferentes de tejido óseo. La histomorfometría (a) revela hueso normal. La muestra (b) no tiene hueso mineralizado, lo que indica osteoporosis.

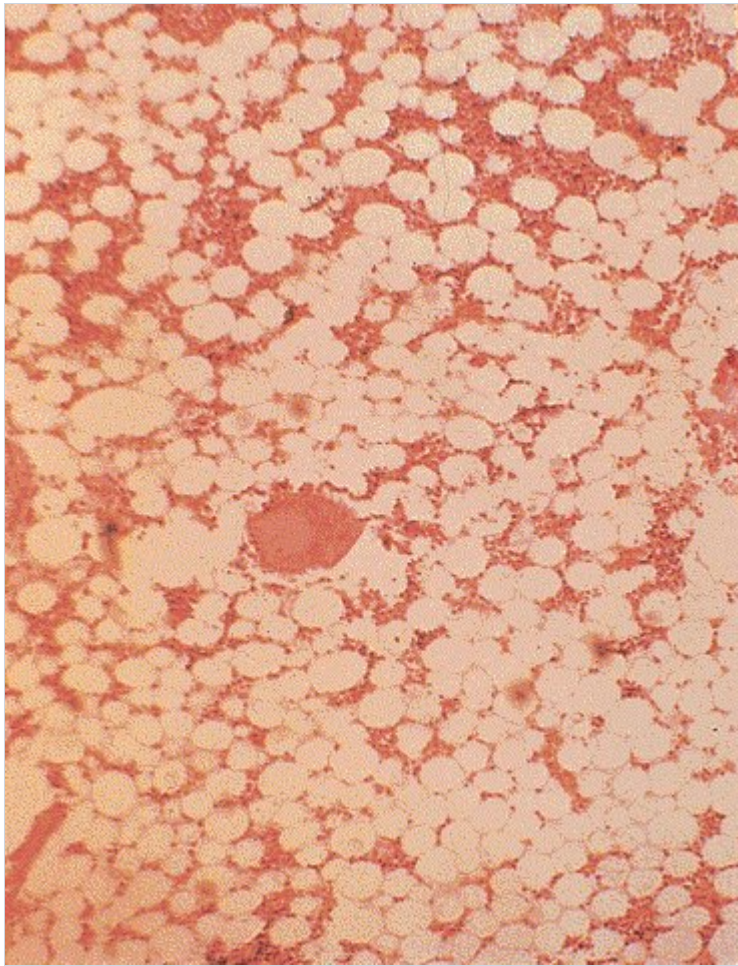


Figura 4b Histomorfometría de hueso normal y osteoporótico Dos muestras diferentes de tejido óseo. La histomorfometría (a) revela hueso normal. La muestra (b) no tiene hueso mineralizado, lo que indica osteoporosis.

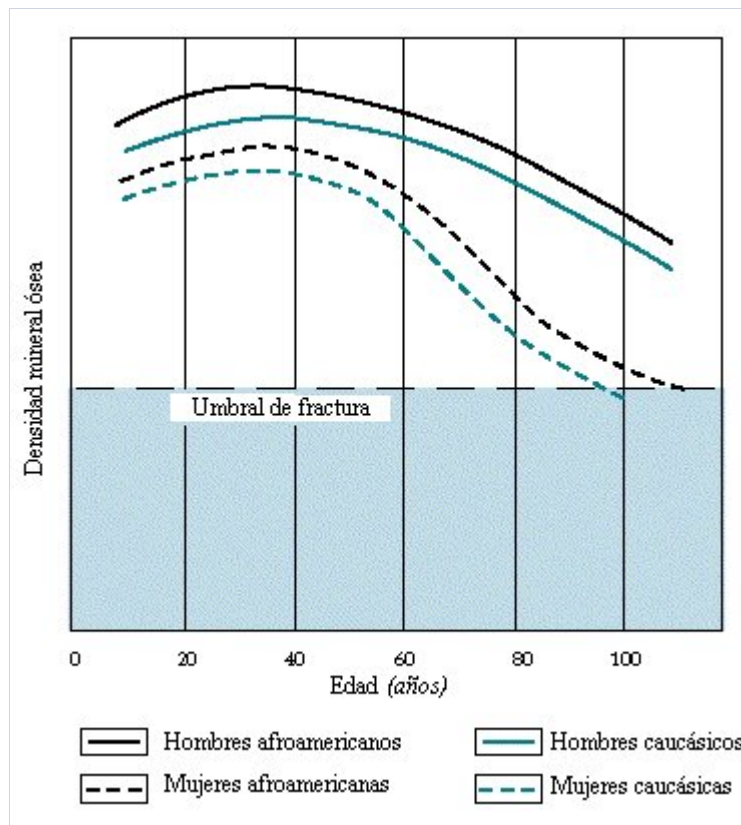


Figura 5 Densidad mineral ósea en función de la edad Gráfica de la densidad mineral ósea en función de la edad en hombres y mujeres afroamericanos y caucásicos. Al madurar la persona a través de la pubertad la densidad ósea aumenta. La densidad ósea máxima ocurre entre los 20 y 25 años de edad y permanece estable hasta los 30 a 35 años de edad. Después comienza a perderse hueso a una velocidad lenta de 0.3 a 0.5 por ciento por año. Las mujeres tienen menor densidad mineral ósea que los varones y experimentan un aumento neto en la pérdida de hueso durante la menopausia, con lo que alcanzan el umbral de fractura (el nivel de densidad ósea en el que comienza a aumentar el riesgo de fracturas) antes que los hombres. El umbral de fractura que se muestra deriva de estudios de población y en realidad es único para cada persona.



Figura 6 Osteoporosis idiopática en columna lumbar Radiografía de la columna lumbar de una mujer de 49 años de edad que tiene osteoporosis idiopática en la que se observa la biconcavidad exagerada típica de los cuerpos vertebrales y aumento aparente en la densidad de los platillos vertebrales, comparado con pérdida importante de hueso en las porciones centrales.



Figura 7 Enfermedad de Paget: biopsia de hueso Patrón en mosaico típico de depósito de hueso en esta biopsia ósea de una cresta iliaca en un paciente con enfermedad de Paget de larga evolución. Se deposita hueso laminar en forma desordenada.