



STVDIVM
GENERALE
CAESARAV-
GVSTANAE
CIVITATIS

COLECCIÓN PARANINFO
SAN BRAULIO 2017



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza



Universidad Zaragoza

LA OSTEOPOROSIS. LA EPIDEMIA SILENCIOSA DEL SIGLO XXI - ANTONIO HERRERA RODRÍGUEZ

LA OSTEOPOROSIS.
LA EPIDEMIA SILENCIOSA
DEL SIGLO XXI

Antonio Herrera Rodríguez



STVDIVM
GENERALE

CAESARAV-
GVSTANAE
CIVITATIS



ANIVERSARIO
Universidad Zaragoza

LA OSTEOPOROSIS.
LA EPIDEMIA SILENCIOSA DEL SIGLO XXI

LA OSTEOPOROSIS.
LA EPIDEMIA SILENCIOSA DEL SIGLO XXI

Antonio Herrera Rodríguez

PRENSAS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

- © Guillermo Fatás
 - © Antonio Herrera Rodríguez
 - © De la presente edición, Prensas de la Universidad de Zaragoza
(Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social)
- 1.ª edición, 2017

Prensas de la Universidad de Zaragoza
Edificio de Ciencias Geológicas
c/ Pedro Cerbuna, 12 • 50009 Zaragoza, España
Tel.: 976 761 330. Fax: 976 761 063
puz@unizar.es <http://puz.unizar.es>

Impreso en España

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

ISBN: 978-84-16933-73-0

Depósito legal: Z 524-2017



475 ANIVERSARIO DEL PRIVILEGIO FUNDACIONAL
DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

POR QUÉ 1542

Guillermo Fatás

Profesor emérito

La Universidad como institución es una constante europea, por fortuna ni rígida ni inmóvil, que empieza a germinar en el siglo XI (Bolonia, 1088, *Alma mater studiorum*). En España, los estudios que hoy llamamos universitarios incluyen la mayor parte de los superiores, pero no siempre ha sido de este modo, con cuanto ello implica tanto conceptual como orgánica y funcionalmente. Los más jóvenes considerarán extraño que, durante largos decenios, ingenieros, arquitectos, notarios, veterinarios o maestros, por citar profesiones con arraigo, no se formasen en la Universidad.¹

Entre 1857 y 1970 —fechas respectivas de la Ley de Instrucción Pública (LIP) de 9 de septiembre de 1857 o Ley Moyano, la más perdurable de cuantas ha tenido nuestro país en la materia; y de la Ley 14/1970, de 4 de agosto, General de Educación (LGE) y Financiamiento de la Reforma Educativa— existieron y se desarrollaron

1 Algunos casos actuales son las Academias militares superiores consideradas en sí mismas, es decir, prescindiendo de la reciente integración en cada una de un Centro Universitario de la Defensa, que es una escuela superior de Ingeniería; la Escuela Diplomática; determinadas escuelas de negocios; etc.

en ámbitos separados y muy inconexos tres grupos de organismos: las *Facultades*; los *Estudios Superiores*; y los *Estudios Profesionales*.² A pesar de las apariencias, las universidades, y la de Zaragoza entre ellas, son expertas en la adaptación continua a las condiciones circunstantes, aunque no les resulte sencillo, dada su estructura, siempre muy regulada.

En Zaragoza, la evolución de los estudios que hoy llamamos universitarios es larga y, desde la temprana fecha de 1188, puede seguirse de forma suficiente en la documentación. Sin contar con una notable tradición de raíz romanogoda, personificada en el siglo VII por los obispos Braulio y Tajón, al igual que otras universidades europeas, la de Zaragoza tiene su germen en un Estudio de Artes, de matriz eclesiástica, creado en el siglo XII (1188) con la sanción romana del papa Clemente III, impulsor de la III Cruzada. Operó vinculado directamente a la catedral o seo de San Salvador, que había sido consagrada en 1119, sesenta y nueve años antes, a los pocos meses de tomada la ciudad a sus gobernantes almorávides por Alfonso I.

En el siglo XIV, una vez promovida a arzobispal (1318) la mitra zaragozana —única de ese rango en el reino aragonés—, se instituye un *maestro mayor* por el activo

2 Inicialmente, las Facultades fueron seis (LIP art. 31): Filosofía y Letras; Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; Farmacia; Medicina; Derecho; y Teología, todas con grados de bachiller, licenciado y doctor. Las Enseñanzas Superiores (*ib.* art. 47) fueron cinco de Ingenieros (Caminos, Canales y Puertos; Minas; Montes; Agrónomos; e Industriales) más las de Bellas Artes (que incluía Arquitectura y Música); Diplomática (para formación en Paleografía y Archivística, no en diplomacia); y Notariado (separada de Derecho). En fin, las Enseñanzas Profesionales (*ib.* art. 61) fueron Veterinaria; Profesorado Mercantil; Náutica; Maestría de Obras, Aparejadores y Agrimensores; y Magisterio de primera enseñanza.

prelado Pedro Fernández de Luna. La actividad de aquel *Studium* sugiere a la Ciudad la conveniencia de disponer de un *Studium Generale*. El consistorio municipal, a través de sus *jurados* (ediles), dirigió la petición a Pedro IV en 1346. Será, en cambio, Huesca quien obtenga la valiosa concesión en 1354.

Ese precursor *Studium* cesaraugustano deja en la documentación muestras de su actividad y relevancia corporativa, de la que es un indicio el uso de una maza ceremonial atestiguado en 1415.³ No es un dato de mera erudición: el derecho a disponer de un ujier con maza ha de entenderse no como exhibición gratuita o caprichosa de infatuación, sino como consolidación de un estatus institucional, toda vez que el uso del distintivo, significativo de jurisdicción, estaba bien reglamentado y no eran raras las querellas por este motivo, y aun trifulcas violentas, entre corporaciones.

En fin, el 19 de diciembre de 1474, a instancias del lugar-teniente general del reino y arzobispo Juan de Aragón,

3 En la maza se apreciaban «los escudos de armas del Reino de Aragón, de Zaragoza, y del arzobispo don Francisco Clemente», que fue depuesto —y, luego, restaurado en la mitra— por haber apoyado a Benedicto XIII, el papa Luna, de quien fue secretario y hombre de máxima confianza. La heráldica papal de este figuraba también («una media luna en campo colorado y llaves»). En la parte baja se representó el brazo de san Valero, junto con el león zaragozano, las barras de la Casa de Aragón y, de nuevo, el escudo de Clemente. *Vid.* Diego Fraylla, *Lucidario de la Universidad y Estudio General de la Ciudad de Zaragoza* (1603), cap. 1, p. 25 en la ed. de Á. Canellas, Institución «Fernando el Católico», Zaragoza, 1983. Fraylla fue un clérigo de La Almunia de Doña Godina protegido por el arzobispo Hernando de Aragón y muy cercano a Cerbuna. Los jurados de Zaragoza le encargaron en 1597 que redactase esta primera historia de la Universidad de Zaragoza. Entiéndase que un *lucidario* —elucidario, en el español culto actual— intenta iluminar (elucidar, dilucidar) un asunto.

mitrado de estirpe real —hijo biológico del rey Juan II; y, por lo tanto, hermano de padre de Fernando, el futuro Rey Católico—, se expide un privilegio por el papa Sixto IV,⁴ el franciscano Francesco della Rovere, conocido como *doctor acutissimus* y constructor de la Capilla Sixtina, promoviendo a Estudio General de Artes el que había en Zaragoza, al que otorgó el rango de *Universitas magistrorum*, reglado al modo de la Universidad de París y con capacidad para conferir doctorados. Esta sanción pontificia perfeccionaba la condición universitaria del antiquísimo centro. Al poco, en 1476, instado de nuevo el mismo pontífice por Fernando —heredero de Aragón y ya rey de Sicilia (1468); así como de Castilla (1475, aunque en pugna)—, nombró canciller del Estudio General al arzobispo, quedando el gobierno ordinario efectivo en manos de un rector y maestro mayor. Este ya lo venía ejerciendo, de hecho, en su nombre, y era el maestro en Artes y doctor en Medicina Pedro de la Cabra, designado ahora vicescanciller. El rey Juan II, a comienzos del año siguiente, confirmó lo actuado.

No obstante las evidencias de estos hechos nada desdeñables, y con la obligada visión retrospectiva que ayuda a mejor valorar lo sucedido, nuestra tradición universitaria contemporánea acepta como punto jurídico de inflexión definitiva y fecha más significativa la del 10 de septiembre de 1542. Las Cortes del reino de Aragón, reunidas en la villa de Monzón bajo la presidencia de Carlos I, rey de España desde 1516 y emperador alemán desde 1520,

4 De la bula papal, cuyo original parece perdido, tiene duplicado auténtico la catedral de la Seo. Los nombramientos papales que se citan en estos años obedecen a la intervención de Roma en querellas internas de los clérigos zaragozanos.

aprobaron, con la anuencia del monarca y a petición de la capital aragonesa, la institución de un *Studium Generale* de todos los saberes, mediante el privilegio *Dum noster animus*. Quedó así firmado el *Privilegio de studio general en la ciudad de Çaragoça* en el que la Corona hizo «merced a los mestres y estudiantes que gozen de todos los privilegios que gozan todos los studios generales».

La especial conmemoración en 2017 de este momento histórico particular obedece, sin duda, a la preferencia de nuestra universidad por él, destacándolo entre otros posibles, anteriores y posteriores, que también podrían, y pueden, servir de referencia. Lo expresó adecuadamente en 1869 el que había sido su rector en el bienio 1855-1856 y lo era de nuevo tras la *Gloriosa revolución* de 1868, Gerónimo Borao: «Desde 1542 quedaron planteadas todas las facultades. El estado legal y categórico de la Universidad [...] estaba ya trazado», de forma que nacía un «bello monumento intelectual».⁵

La plenitud de facultades y prerrogativas derivadas de esta institución por las Cortes y el Rey ha hecho que se tenga como fecha inicial más oficial de la historia de la Universidad de Zaragoza. La cual, no obstante, sin forzar la interpretación del concepto *universidad*, puede llevarse bien, como hemos visto, al siglo anterior.

Las procedentes sanciones papales llegaron pronto, reiteradas, por razones canónicas, dada la rápida e inesperada sucesión de tres pontífices en menos de un trimestre (de marzo a mayo de 1555): dio la suya Julio III el 6 de agosto de 1554 y Paulo IV, su segundo sucesor (el primero,

5 *Historia de la Universidad de Zaragoza por D. Gerónimo Borao, Doctor y Catedrático de Término. Memoria escrita oficialmente para la Dirección de Instrucción Pública, Zaragoza, Tipografía de Calisto Ariño, s. a. [1869], p. 31.*

Marcelo II, ejerció menos de un mes), la ratificó el 26 de mayo siguiente. Ya no había duda de las intenciones romanas. De esos hechos deriva que el sello y el emblema —hoy coincidentes ambos elementos— de la Universidad de Zaragoza tengan como motivo central la imagen de san Pedro sentado en su cátedra.

La Universidad de Zaragoza quedaba dotada de las mismas funciones y prerrogativas que las mejores existentes, en lo relativo tanto a los profesores como a los estudiantes, así en el presente como en el futuro.⁶

Su completitud material no fue sencilla. Por una parte, la Monarquía Hispánica estaba en una muy difícil y costosa encrucijada internacional.⁷ Por otra, la carestía financiera era la situación normal. Y, en fin, personalidades relevantes se oponían a la iniciativa. El ejemplo más representativo fue el propio virrey, Artal de Alagón y Martínez de Luna, III conde de Sástago, hombre de la entera confianza de Carlos I y de Felipe II (I en Aragón), virrey y lugarteniente general del reino entre 1574 y 1589. Sus netos pronunciamientos contra la apertura material de la Universidad de Zaragoza están en dos cartas a Felipe II,

6 Según el documento fundacional, expresado en primera persona y rubricado por el rey, «[...] magistri, scolastici et studentes prefati studii Cesaraugustani gaudeant quibus quorumcumque Achademiorum generalium magistri et scholares de presenti fruuntur, utuntur et gaudent in futurumque fruuntur, utentur et gaudebunt». En otra parte: «[...] volumus, statuhimus et etiam ordinamus quod in ipsa Civitate Cesarauguste sit deinde Studium generale tam in Theologia, Iure Canonico et Civili, quam etiam Medicine, Philosophie, Artibus ac etiam quibusvis aliis facultatibus et scientiis aprobatis».

7 Últimamente, *vid.* Eliseo Serrano, «1542-1618. El periodo fundacional», en Concha Lomba y Pedro Rújula (eds.), *Historia de la Universidad de Zaragoza*, Prensas de la Universidad de Zaragoza, 2016, pp. 42-87 y esp. 53-54.

que se guardan en los archivos reales, suscritas en 1581,⁸ cuyo extracto, de instructiva lectura, es así:

En tierra donde las leyes son tan cortas y aun contrarias para castigar delinquentes, no puede ser conveniente el ajuntamiento de semejante gente [...] y assi serían infinitos los [delitos] que se cometerían en la ciudad de Çaragoça si en ella huuiese Vniversidad por los estudiantes que a ella concurrirían, el castigo de los quales sería imposible conseguirse [...] Que la Vniversidad será una casa de refugio de todos los delinquentes a donde se receptorán todos los de la tierra [...] Que siendo como son los estudiantes gente libre, moça y briosa, tendrán aparejo [recurso] muy en la mano los que quieran vengar sus injurias o damnificar a otros [...].

Este Reyno es pobrissimo de gente, que si no fuesse por la estrangera que de Gascunya entra no se podría viuir, porque ni auría quien guardasse los ganados, ni siruiesse a los que no pueden estar sin servicio, ni aun quien labrasse la tierra, porque es muy proprio de esta nación el no querer servir por no sufrir; y si a esta naturaleza se le da un aparejo tan grande como de tener Vniuersidad, no solo faltaran personas para los servicios baxos, sino también para los oficios de sastres, calçeteros y otros de esta calidad y menor, tan necesarios a la republica, pero vendrase a perder la labor y agricultura por no auer quien la trate, pues no aurá labrador ni hombre triste que no quiera poner su hijo al estudio, a lo qual le mouerá el desseo de mejorar estado, pareciéndole camino el tener un hijo letrado, y ayudará a ello la mala inclinación de los moços que incitarán a los padres y deudos a que les den estado en el qual no puedan echar de ver si trabajan o no. Porque en todos los demás oficios y exercicios es fácil de conocer si los hombres trabajan, y en el de las letras no se puede echar de ver en muchos días; ni aun en ellos lo podrá entender el aldeano, ni oficial, a quien dará a entender su hijo que sabe tanto como Santo Thomas, Bartolo [de Sassoferato, siglo xiv]

8 Archivo de la Corona de Aragón, Consejo Supremo de Aragón, legajo 78. Transcr. en M. Jiménez y J. Sinués, *Historia de la Real y Pontificia Universidad de Zaragoza*, Zaragoza, 1929, pp. 55-60. La primera, muy larga, es resumida en la segunda.

o Galeno, y quando los tristes padres se desengañen desto ya estarán sus hijos distrahydos e inábiles para otro officio o comercio, y assi vendrán a parar en el de vagabundos y perdidos. [...]

Que es cosa muy llana no ser comodidad para los del Reyno que haya Vniuersidad en Çaragoça sino para los de la propia ciudad, porque para los demás del Reyno tan cómodo les es embiar sus hijos a Lérida o Huesca, donde sufficientissimamente se lee [=enseña] y de donde han salido tan buenos letrados como hoy hay en esta ciudad y Reyno, y aun les es más cómodo a todos, por lo que se viue con menor gasto en Lérida y Huesca que se viuiría en Çaragoça [...].

No obstante, en su nueva y más plena versión y gracias al generoso denuedo de Pedro Cerbuna y Negro, prior de la catedral de San Salvador de Zaragoza, en los recién erigidos locales que costeó de su bolsa pudieron impartirse desde 1583 los cursos ordinarios. Es otra fecha fundacional de nuestra *alma mater*, en la cual quedó entonces estatuido «que en el claustro se traten todos con comedimiento y criança y cada uno diga su parecer libremente sin dezir injurias ni palabras descompuestas ni hablar en perjuicio de otro maliciosamente, sin reñir unos con otros, y el que se descompusiere en esto sea castigado por el Rector y los otros consiliarios». Así y todo, no había desaparecido la tensión, de forma que el primer rector, el arcediano don Juan Marco, tomó posesión del cargo subrepticamente: sin publicidad ninguna, el 20 de mayo se reunieron Cerbuna, Marco y los munícipes de Zaragoza.⁹ Marco quedó nombrado rector bajo la autoridad de Cerbuna, quien, en el acto, nombró a los primeros catedráticos en Leyes, Teología, Cánones y Medicina. Comenzaron su ejercicio el 24 de mayo.

9 Fueron Francisco Carbí, Jerónimo López, Martín Sánchez de Castellar, Gil de Ulleta y Domingo Burces.

Es bueno que las generaciones sucesivas de universitarios recuerden sus precedentes. Como escribió el rector Fraylla, «las repúblicas bien ordenadas, entre otras cosas que para bien, conservación y aumento de ellas tienen necesidad, es [de] memoria en escrito de todas sus cosas y sucesos desde su principio: [...] porque como la memoria es frágil y los sucesos y personas que de ellos tienen noticia se acaban, no podrían los sucesores tenerla, que importa mucho para el buen gobierno entender cómo se rigieron y lo que hicieron sus [ante]pasados». De esto se trata.

*A Amelia, mi esposa,
que tanto me ha enseñado sobre la patología ósea
y que es el pilar de mi vida personal y profesional*

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un trastorno sistémico del esqueleto, que produce alteraciones en la estructura ósea del individuo, desde el punto de vista de la cantidad de masa ósea y de su calidad. Su evolución clínica cursa con pocas manifestaciones, porque, en la mayoría de los casos, su primer síntoma es la aparición de una primera fractura por fragilidad. Hoy en día, constituye dada su gran prevalencia, un auténtico problema sociosanitario. Esta ausencia de síntomas, hasta que aparecen las fracturas, ha dado lugar a que se la denomine la *epidemia silenciosa*.

1. Antecedentes históricos

La osteoporosis es conocida desde hace varios siglos. Quizás la primera descripción de una alteración ósea (huesos porosos), que es lo que hoy día conocemos por osteoporosis, fue realizada por el médico bizantino Paulus Aegineta en el siglo VII, en su enciclopedia *Epitome, Hypomnema o Memorandum*, que tuvo una influencia fundamental en los estudios de Medicina durante toda la Edad Media. Esta descripción de «huesos porosos» se repitió en 1597 por el italiano Marcus Donatus. En el siglo XVIII, el

profesor de Anatomía francés Joseph-Guichard Du Verney, en su obra *Traité de maladies des os*, describió la biconcavidad de los cuerpos vertebrales, con invasión del disco intervertebral en el cuerpo vertebral, lo que hoy conocemos como nódulo de Schmorl, y atribuyó este proceso y el consiguiente aumento de la cifosis vertebral, a un proceso de fragilidad ósea, que es la consecuencia patológica de la osteoporosis [1].

El término *osteoporosis* fue acuñado por un patólogo germano-francés, Lobstein, al que debemos la primera descripción de la osteogénesis imperfecta. A principios del siglo XIX, describió una alteración anatómo-patológica del esqueleto, los huesos porosos, y fue el primero en usar el término *osteoporosis*, pero no relacionó en absoluto esta alteración anatómo-patológica con un cuadro clínico [2].

La osteoporosis fue diferenciada, como entidad clínica, por primera vez en 1885 por Pommer, que la diferencia de la osteomalacia, entidad mejor conocida entonces que la osteoporosis [2]. Es curioso que su primera referencia clínica sea para diferenciarla de una patología, la osteomalacia (falta de mineralización del hueso), que en aquella época era mucho más importante para los clínicos por su mayor incidencia, en relación con la prevalencia del raquitismo.

Hay que esperar a las primeras décadas del siglo XX para ver la aparición del término *osteoporosis* en los tratados de Medicina, pero no descrita como entidad propia, si no asociada a enfermedades endocrinas, como la enfermedad de Cushing o el hiperparatiroidismo secundario [3].

Fuller Albright, profesor de Harvard y creador de la primera Unidad de Endocrinología en el Massachusetts General Hospital, fue el primero en describir la osteoporosis como una enfermedad, a principio de los años

cuarenta. Sus aportaciones fueron fundamentales, porque asoció por primera vez osteoporosis y menopausia, y también fue pionero en relacionar fracturas vertebrales y osteoporosis [4].

De los estudios de Albright, al relacionar la osteoporosis y la menopausia, se dedujo que un factor etiológico fundamental en la osteoporosis era el déficit estrogénico, y que, por tanto, eran necesarios los estrógenos para tratarla. También a Albright debemos la primera descripción de otro tipo de osteoporosis, presente en los ancianos y caracterizada por estar asociada a la aparición de fracturas de cadera. La definición que este autor hizo de la osteoporosis puede parecer simple, «hay poco hueso, pero el hueso es normal», pero es una definición muy exacta de la alteración anatómo-patológica que supone la osteoporosis para el esqueleto [5].

Mucho más tarde Nordin [6] redefinió la osteoporosis en los siguientes términos: «Los trastornos óseos englobados bajo el término general de *osteoporosis* se caracterizan por una reducción del volumen de tejido óseo en relación con el volumen anatómico del hueso». Aunque quizás formulada en términos más científicos, si comparamos ambas definiciones, la de Nordin y Albright quieren decir lo mismo.

2. Definición

A partir de las definiciones de Albright y Nordin, se plantearon una serie de definiciones y conceptos sobre la osteoporosis a lo largo de los años. Existen autores que diferenciaban dos tipos de osteoporosis: la que etiquetaban de fisiológica y asociada a la edad, y otra patológica que asociaban con la aparición de la fractura osteoporótica. También se acuñó el término *osteopenia*, para definir

la pérdida de masa ósea, pero sin fractura, etiquetando solo a los pacientes que sufrían fracturas como osteoporóticos. Curiosa nos parece la propuesta de plantearse si el término *osteoporosis* se refiere solo a la pérdida de hueso trabecular, que se manifiesta fundamentalmente por fracturas vertebrales, o también incluye la pérdida de una parte del hueso cortical, cuya consecuencia es la aparición de fracturas en las extremidades [5].

En 1988, el Instituto Nacional de Salud Americano (NIH), tras una conferencia de consenso sobre el tema, publicó la primera definición «moderna» de osteoporosis: «Una condición en la que la masa ósea disminuye incrementando la susceptibilidad de los huesos a sufrir fracturas» [7].

Hoy en día, la definición de osteoporosis más empleada es la enunciada en 1990 y publicada en 1991 por un grupo de expertos reunidos en una Conferencia de Consenso, para definir la osteoporosis: «La osteoporosis es un trastorno generalizado, caracterizado por masa ósea baja y alteración de la microarquitectura del hueso, lo que aumenta la fragilidad del mismo y facilita el desarrollo de fracturas» [8]. Esta definición incorpora al concepto de *pérdida de masa ósea*, la existencia de una alteración de la microarquitectura del hueso, y que ambas alteraciones unidas producen la fragilidad, y que este hueso frágil es susceptible de sufrir fracturas.

Aunque la definición de la Conferencia de Consenso establecía claramente el concepto de la enfermedad, no aportaba nada sobre sus criterios diagnósticos. En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) convocó a otro grupo de expertos para establecer criterios diagnósticos sobre la osteoporosis [9]. Este Comité determinó que estábamos ante una osteoporosis cuando existen menos de 2,5 desviaciones estándar del valor medio de masa

ósea, tomando como referencia la edad juvenil. Cuando la densidad mineral ósea está comprendida entre por debajo de -1 desviación estándar y por encima de $-2,5$ desviaciones estándar, se acuñó un nuevo término que es el de *osteopenia*, que incluye todos aquellos casos en los que hay una disminución de la densidad mineral ósea, pero esta no llega a la gravedad que supone la osteoporosis.

Resulta curioso que un criterio diagnóstico, como el establecido por el grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud, se haya convertido con el paso de los años en un concepto diagnóstico de la osteoporosis, a nuestro modo de ver incorrecto e incompleto de lo que es realmente la osteoporosis. Es evidente que como definición la formulada en 1991 nos parece más completa.

Numerosos autores han realizado definiciones más o menos detalladas de la osteoporosis, basadas en los conceptos de trastorno generalizado, disminución de la masa ósea y alteración microarquitectural del hueso, y su consecuente fragilidad, capaz de producir fracturas. Quizás la definición más completa de la osteoporosis ha sido la formulada por un autor español, el profesor Jesús González Macías, que define la osteoporosis como: «Una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea debida a adelgazamiento de la cortical y de las trabéculas, con posible desaparición de estas, que clínicamente evoluciona de forma asintomática hasta que el aumento de la fragilidad determina la aparición de fracturas (fundamentalmente en columna, cadera y muñeca) momento a partir del cual aparecen las manifestaciones propias de la misma» [10].

FISIOLOGÍA DEL HUESO. REMODELADO ÓSEO

El hueso es un tejido conjuntivo superespecializado, que desempeña funciones mecánicas y biológicas [11]:

- a) Las funciones mecánicas del esqueleto permiten la bipedestación y el movimiento, y además sirven de armazón de las cavidades que protegen nuestros órganos vitales.
- b) Las funciones biológicas son dos fundamentalmente:
 - b1. La función hematopoyética, desempeñada por la médula ósea.
 - b2. Las funciones metabólicas, ya que es esencial para la homeostasis de iones básicos: calcio, fósforo, sodio, hidrógeno y magnesio.

1. Componentes del hueso

El hueso es un tejido conjuntivo especializado, que está formado por elementos celulares y por la denominada matriz ósea. La matriz ósea, que podemos considerar el armazón del hueso, está formada en un 22-25% por una fracción orgánica, en un 5% por agua y el 70% restante por un componente mineral. La porción orgánica de la matriz se compone de colágeno tipo I en un porcen-

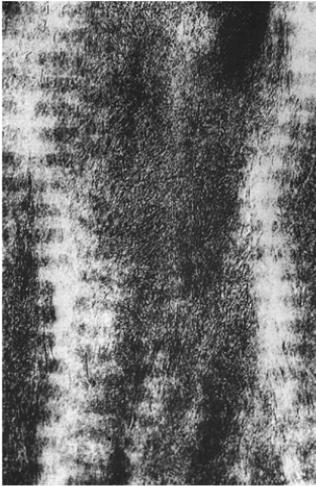


Figura 1. Los haces de colágeno tipo I (microscopía electrónica).

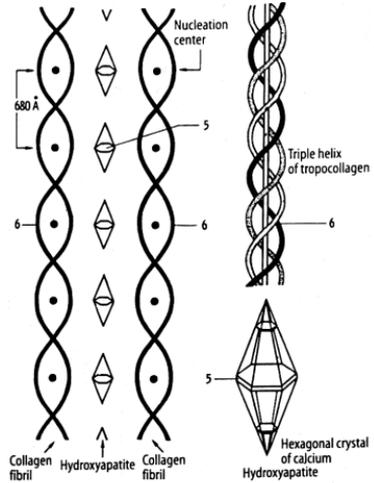


Figura 2. Esquema de los haces de colágeno y los cristales de hidroxipatita.

taje de entre el 90 y el 95% de su masa, lo que otorga al hueso resistencia a las fuerzas de tensión. Los haces de colágeno se disponen en la matriz en una situación helicoidal, que les confiere mayor resistencia (fig. 1). El 5-10% restante lo forman otras proteínas, en mayor proporción la osteocalcina. Cuando esta matriz no se ha mineralizado, se la denomina osteoide. Una vez mineralizada la matriz, constituye el hueso normal; este componente mineral inorgánico está compuesto en un 95% por fosfato cálcico, en forma de hidroxipatita (fig. 2), y otorga al hueso resistencia a las fuerzas de compresión.

Las células intrínsecas del hueso son los osteoblastos, que, tras cumplir su función formadora, se transforman en osteocitos y osteoclastos.

El hueso, además, tiene vasos sanguíneos y linfáticos, nervios, tejido adiposo y tejido conjuntivo.

2. Fisiología del hueso

El hueso no solo contribuye a la regulación de los iones séricos enunciados, sino que además constituye un depósito de los mismos. En el caso del calcio, el 99% de este está depositado en el esqueleto y el 1% restante circula por el líquido extracelular.

El calcio extracelular, que es fundamental para numerosas funciones vitales, es regulado por un complejo sistema endocrino, en el que intervienen la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D y la calcitonina. Este calcio depositado en el hueso es una especie de banco de reserva. Cuando el calcio extracelular disminuye la PTH, estimula la reabsorción ósea, liberando calcio del hueso .

El calcio se ingiere por el tubo digestivo y se absorbe en el intestino delgado. Las necesidades diarias varían desde los 500-700 mgs/día, en niños a los 1300 mg/día en la época del desarrollo. En los adultos mayores, las necesidades se estiman en 1500mg/día. La absorción del calcio (15-25% del ingerido) varía según su composición química, tipo de alimentación, presencia de enfermedades digestivas, y con la edad, ya que tanto el adulto mayor como el viejo absorben menos calcio que el individuo joven. Su absorción está favorecida por la vitamina D.

Niveles bajos de vitamina D estimulan la producción de PTH, que favorece la reabsorción ósea y puede en algunos casos dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario. El papel de la PTH en el metabolismo cálcico es fundamental, de una forma directa movilizándolo el calcio óseo y favoreciendo la absorción del mismo en el riñón, y de una forma indirecta, a través de la metabolización de la vitamina D, que facilita su absorción en el intestino.

La calcitonina, segregada por las células C del tiroides, es estimulada por la elevación de la calcemia, aunque

también intervienen en su producción las catecolaminas, la colecistoquina y el glucagón. La calcitonina disminuye la calcemia, disminuyendo la reabsorción de calcio por el riñón e inhibiendo la acción osteoclástica en el hueso.

3. Remodelado óseo

Se conoce como remodelado óseo al proceso continuo que se produce en el esqueleto, y que se caracteriza por la reabsorción ósea y la formación de hueso nuevo, pero sin alterar su forma anatómica, o sea, se reabsorbe el hueso «viejo» y se sustituye por hueso neoformado. Este proceso dura toda la vida del individuo, pero es más activo en las personas jóvenes y decrece en el anciano. En condiciones normales, aproximadamente el 20% de nuestra masa ósea se está remodelando [12].

Fisiología de las células óseas

- Células osteoformadoras

El hueso tiene células osteoformadoras, los osteoblastos (fig. 3); tienen su origen en las células estromales, o bien en las células endoteliales o en los pericitos. La función del osteoblasto es sintetizar la matriz orgánica del hueso, compuesta fundamentalmente por colágeno tipo I y otras proteínas como la osteocalcina y la osteonectina. El osteoblasto regula la mineralización de la matriz orgánica (osteoides). Posee receptores para la PTH y la 1,25 hidroxivitamina D, y produce fosfatasa alcalina, fundamental para la mineralización del hueso.

Los osteoblastos se incorporan a la matriz ósea fabricada por ellos, donde quedan enterrados y se transforman en osteocitos (fig. 4), que quedan interconectados entre ellos, mediante prolongaciones, formando una tupida red, que en el adulto alcanza unos 300 m² de superficie.

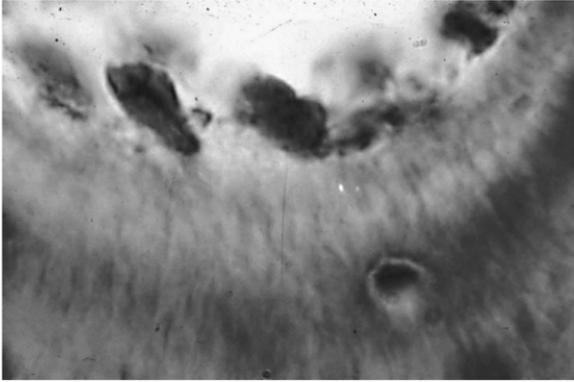


Figura 3. Osteoblastos

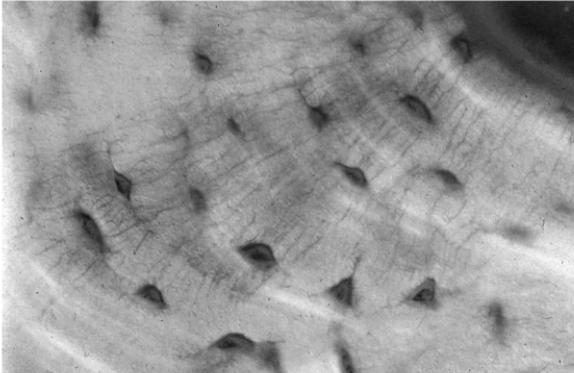


Figura 4. Osteocitos interconectados

Esta red cumple dos misiones fundamentales, una metabólica, actuando como reguladora del metabolismo mineral, fundamentalmente cálcico. Estas células son capaces de aportar calcio al sistema extracelular, en un proceso estimulado por la PTH e inhibido por la calcitonina.

La otra función es biomecánica; el hueso funciona como un mecanostato, las deformaciones y cargas que

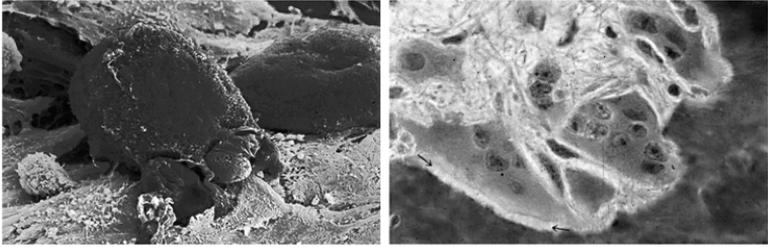


Figura 5. Osteoclasto, a la derecha osteoclasto en su función de degradación del hueso

sufre el hueso son percibidas por los osteocitos como un fenómeno de membrana, que es capaz de producir un estímulo para el proceso de remodelación ósea; para reparar las estructuras dañadas o aumentar la masa ósea, este estímulo mecánico depende fundamentalmente de las contracciones musculares máximas producidas por la actividad física.

- Células destructoras

Los osteoclastos son células grandes de hasta 100 micras de diámetro multinucleadas y con un gran poder enzimático (fig. 5). Proceden de la línea celular monocito / macrófago. Aunque tiene receptores para la PTH y la 1,25 hidroxivitamina D, su función esta mediada por el osteoblasto. El osteoclasto tiene una superficie rugosa, que se fija a la superficie ósea mediante las integrinas, produciéndose un «sellado»; la acidificación del medio contribuye a disolver el componente mineral del hueso y las proteasas disuelven la matriz orgánica.

4. Dónde y cómo se produce el remodelado

4.1. En el hueso cortical, el remodelado se produce en la unidad estructural, que es la osteona, perforando los osteoclastos el hueso, formando una cavidad. Estas unidades

de remodelación, se conocen por sus siglas en inglés BMU (*Bone metabolic unities*). En el hueso esponjoso, se produce en la superficie de las trabéculas óseas, creando también cavidades que se denominan BSU (*Bone structural unities*).

4.2. Cómo se produce el remodelado. Hay múltiples factores que intervienen en la activación del proceso: endocrinos, paracrinos y mecánicos.

4.2.1. Fase de activación. Es la primera fase del proceso de remodelado, aunque no es totalmente conocida, hoy en día se han dado pasos importantes en su conocimiento. El denominado sistema *RANK-RANKL-OPG* tiene una acción fundamental en la activación de los osteoclastos. La OPG (osteoprotegerina) neutraliza la activación del sistema *RANK-RANKL*, que es el activador de los osteoclastos, por lo que regula su producción y la cantidad de hueso a reabsorber [13]. A su vez, los osteoblastos producen M-CSF (*Macrophage colony-stimulating factor*), capaz de estimular la formación de osteoclastos, ya que estos derivan de los macrófagos, pero además las células formadoras de hueso se retraen y producen colagenasas y otros factores, que eliminan osteoide y facilitan la labor de las células destructoras de hueso.

Respecto al estímulo mecánico del remodelado, el hueso se comporta como un mecanostato, o sea, el hueso es capaz de regular la cantidad de masa ósea, en función de la sobrecarga mecánica que detecta y de las necesidades de resistencia del momento [14].

4.2.2. Fase de reabsorción. Se inicia con la acidificación de la zona «sellada» por los osteoclastos, lo que produce la disolución del componente mineral del hueso. A su vez, el osteoclasto segrega enzimas protolíticas que producen una «digestión» de la matriz orgánica. El componente mineral y la matriz orgánica son digeridos por los osteoclastos, que, tras realizar su trabajo, desaparecen por apoptosis.

4.2.3. Fase de inversión. Una vez que desaparecen los osteoclastos, la cavidad neoformada queda tapizada por fagocitos, que realizan una absorción de su superficie, como si realizasen un «pulido» de la misma. Posteriormente, esta superficie es tapizada por una capa de cemento, rico en proteoglicanos y glicoproteínas. También se ha denominado a esta etapa fase de reversión.

4.2.4. Fase de formación. En un proceso mediado por proteínas quimiotácticas o proteínas morfogenéticas óseas, los osteoblastos son atraídos a la cavidad, segregando primero la matriz ósea (osteóide), que posteriormente se mineraliza, dando lugar al hueso neoformado.

4.3. Factores que influyen en el remodelado. Aparte de los factores mecánicos ya descritos, tienen una gran importancia los factores hormonales [12,15].

4.3.1. Paratohormona. Estimula la reabsorción ósea, pero además estimula la retracción de los osteoblastos y la producción de colagenasas que inician la digestión del osteóide.

4.3.2. Calcitriol. Actúa sobre los osteoblastos, que inician el proceso de remodelado, pero también favorece la proliferación de los precursores de los osteoclastos. Además, favorece la producción de matriz ósea e interviene en la mineralización del osteóide.

4.3.3. Calcitonina. Inhibe la función osteoclástica.

4.3.4. Hormonas sexuales. Los osteoblastos tienen receptores para los estrógenos. La deprivación estrogénica, que se produce en la menopausia, aumenta el recambio óseo y produce un balance negativo, aumentando además las unidades de remodelado.

4.3.5. Glucocorticoides. La acción fundamental de estos es inhibir la absorción intestinal del calcio y de la vitamina D, y acelerar el catabolismo proteico.

4.3.6. Leptina. Se ha comprobado que la leptina estimula la formación endosteal de hueso y aumenta la expresión de factores osteogénicos [16].

4.3.7. Testosterona. En el hombre la testosterona tiene una gran influencia en el metabolismo óseo. Son fundamentales, además, los niveles de estrógeno receptor (ER)-alfa y los inhibidores de la aromatasa en el desarrollo óseo. Se ha demostrado también la importancia de los niveles de andrógeno receptor (AR), que estimula la actividad osteoblástica; su deficiencia estimula la expresión del gen receptor-activador del sistema RANKL, que induce la formación de osteoclastos [17].

4.3.8. Factores locales. Hay múltiples factores locales, aparte del sistema RANK-RANKL, que intervienen en el remodelado [12].

4.3.8.1. Estimuladores de los osteoblastos.

Las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP).

— El factor transformante beta (TGF β).

— El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

— Los factores de crecimiento derivados de la insulina (IGF I-II).

— El factor de crecimiento fibroblástico (FGF).

Se piensa que alguno de estos factores puede inhibir los osteoclastos; por ejemplo, el factor transformante beta facilita la apoptosis osteoclastica.

4.3.8.2. Estimuladores de los osteoclastos. Los factores locales que estimulan los osteoclastos son, entre otros, las interleucinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-17 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Estos factores son producidos por las células del estroma, las células óseas y los monocitos y linfocitos, pero también la disolución de la matriz orgánica, que libera proteínas morfogenéticas óseas, que estimulan la acción de los osteoblastos.

5. Balance óseo

El proceso de remodelado, en condiciones fisiológicas, debe ser neutro, o sea, que se cree la misma cantidad de hueso que la que se destruye [11-12].

El individuo alcanza su pico máximo de masa ósea en la tercera década de la vida, posteriormente se inicia una pérdida paulatina, que se estima que se inicia a partir de los 35 años. El inicio y el ritmo de esta pérdida tienen grandes variaciones individuales, y están en relación con la actividad del individuo, sus características morfológicas, su nutrición y su estado de salud.

Se estima que el varón pierde entre un 3 y un 5% en cada década de su vida. En el caso de la mujer, esta pérdida es más brusca, y puede perder hasta un 20% de su masa ósea en la década posterior a la menopausia. Esta pérdida acelerada produce un balance negativo del remodelado, con mayor destrucción de hueso «viejo», que el neoformado. En la mujer la deprivación estrogénica produce un aumento de actividad de las células destructoras de hueso (osteoclastos) y un aumento importante de las unidades de remodelación, lo que se conoce como alto turnover [18]. Esta situación no es uniforme en todas las mujeres, y depende de varios factores: niveles excesivamente bajos de estrógenos, pico de masa ósea alcanzado, índice de masa corporal, patologías asociadas, etc.

La involución del individuo produce efectos en el esqueleto, con pérdida progresiva de la masa ósea que conduce a la osteoporosis senil o de tipo II. En estos casos no hay un alto *turnover*, pero existe un déficit de función osteoblástica, atribuible a un menor número de sus células precursoras y a un déficit funcional de los osteoblastos [19]. También el anciano sufre una disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal y en el túbulo renal, muchas veces debido a un déficit importante de vitamina D [20].

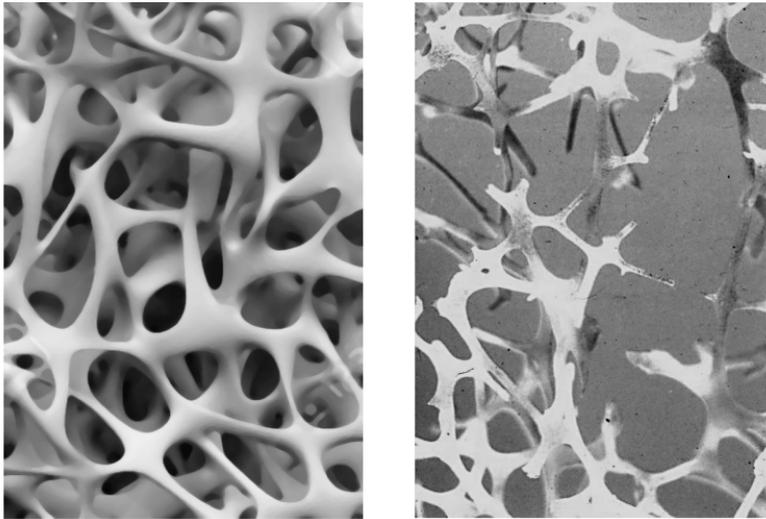


Figura 6. Izquierda, hueso trabecular normal. Derecha, hueso trabecular osteoporótico

Este balance óseo negativo conduce a una pérdida de cantidad y calidad del hueso, y dando lugar a la osteoporosis, que condiciona la pérdida de resistencia ósea y su fragilidad, haciéndolo susceptible de sufrir fracturas por mínimos traumatismos (fig. 6).

6. Marcadores bioquímicos del remodelado

El proceso de remodelado puede ser controlado a través de marcadores bioquímicos que se producen tanto en la fase de reabsorción ósea como en la de formación, son los denominados *marcadores del recambio óseo* (MRO). Es importante señalar que se deben tener en cuenta en su valoración, en cualquier paciente, la existencia de alteraciones, renales y metabólicas, o la coexistencia de enfermedades intercurrentes, que pueden alterar los resultados de estos marcadores [21].

Los más usuales son los siguientes.

6.1. Marcadores de reabsorción ósea. Se suelen determinar tres marcadores, que se generan a partir de la degradación del colágeno y por la reabsorción del componente mineral del hueso.

6.1.1. Determinación del telopéptido carboxi-terminal de colágeno tipo I presente en suero

Se origina a partir de la degradación de la matriz orgánica del hueso, formada en un 90-95% por este colágeno. Es el más específico de todos.

6.1.2. Piridolina y deoxipiridolina presentes en la orina. Se producen en la degradación del colágeno, pero no es una determinación específica de la degradación del colágeno tipo I, procedente de la matriz orgánica del hueso.

6.1.3. Fosfatasa ácida tartrato-resistente presente en suero. La liberan los osteoclastos durante el proceso de reabsorción ósea, y es una determinación que permite medir la actividad osteoclástica.

6.1.4. Otros marcadores menos específicos. Son la determinación del calcio urinario, la sialoproteína ósea y los alfa y beta CrossLaps.

6.2. Marcadores de formación.

6.2.1. Propéptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I presente en suero. Sirve para determinar la actividad de formación del colágeno tipo I, que se produce en la formación de la matriz orgánica del hueso.

6.2.2. Osteocalcina. Los niveles de esta proteína en suero nos permiten conocer la actividad osteoblástica, porque la osteocalcina es una proteína que forma parte de la matriz orgánica del hueso, y es producida por el osteoblasto.

6.2.3. Fosfatasas alcalinas. Pueden determinarse los niveles en suero de fosfatasa total o los de fosfatasa alcalina ósea, también es un medidor de la actividad osteoblástica.

Hoy en día, los marcadores del remodelado óseo son poco empleados; las razones más importantes son varias: las variaciones biológicas ya señaladas, que son mayores en los marcadores de reabsorción; su variabilidad analítica, y, por tanto, las dificultades para una correcta interpretación, aparte de las dificultades técnicas que plantean al laboratorio.

Su uso, en la práctica clínica, está circunscrito a las dudas que se pueden plantear, para estrategias de tratamiento preventivo de la osteoporosis, o al control de la efectividad de ciertos tratamientos, ya que permiten comprobar el éxito o fracaso en el tratamiento con los fármacos, antes que las determinaciones de la densidad mineral ósea (DMO) por densitometría. Otro campo de aplicación es su uso en el área de investigación del metabolismo óseo.

7. Por qué se rompe el hueso osteoporótico

Para que el hueso sufra una fractura es necesario que la carga a que es sometido supere su resistencia a la rotura.

La resistencia ósea depende de muchos factores: forma del hueso y estructura, grosor de las corticales, densidad ósea y calidad del hueso.

El hueso es un material compuesto anisotrópico, y su comportamiento biomecánico depende de la zona específica del hueso, donde se aplica la carga y de su dirección.

En todas las actividades de la vida diaria, los huesos son sometidos a una compleja aplicación de fuerzas (cargas) sobre ellos, que les producen deformaciones. La intensidad de la carga, cuando alcanza una magnitud determinada, produce una deformación en el hueso, que es regulada por la ley de Hook y se representa mediante una curva de carga-deformación [22]. Esta curva

de carga-deformación expresa la magnitud de carga necesaria para producir una deformación en el hueso, y esta depende de la anatomía y propiedades del hueso. La curva que expresa carga y deformación tiene una relación lineal hasta alcanzar el punto elástico. Se considera que el hueso está en la zona elástica, cuando este recupera su forma, una vez liberada la carga, sin sufrir deformidades residuales. La pendiente de la curva en la zona elástica es el módulo de elasticidad o módulo de Young, que define la rigidez del hueso o resistencia a la deformación. Si se sobrepasa el punto elástico, se considera que el hueso pasa a la zona plástica, en la que este queda permanentemente deformado y ya no recupera su forma, aunque la carga sea liberada, si la carga sigue actuando, se alcanza el punto de fractura, en que se produce un fracaso mecánico de la estructura ósea y esta se colapsa. La cuantificación de la energía necesaria, para hacer fracasar la estructura y alcanzar el punto de fractura, está determinada por la dureza del material [23].

7.1. Resistencia ósea. Llamamos *resistencia ósea* a la fuerza que es necesaria aplicar para producir el fracaso biomecánico del hueso bajo unas condiciones específicas de carga.

La resistencia ósea depende fundamentalmente de la cantidad de hueso, que es la densidad mineral ósea por unidad de volumen o superficie y de lo que denominamos *calidad ósea*, que depende por la composición y estructura del tejido óseo. Desde el punto de vista cuantitativo, se estima que la cantidad de hueso es responsable de entre el 60 y el 80% de la resistencia biomecánica, y la calidad de entre el 20 y el 40% de esta resistencia [24].

7.2. Cantidad ósea. Por cantidad ósea o masa ósea, entendemos el porcentaje de tejido mineralizado presente en el esqueleto. Esto está condicionado por el capital

óseo adquirido por el individuo a lo largo del desarrollo. El factor sexo tiene una importancia fundamental, por dos motivos: *a)* porque el hombre tiene entre un 25 y un 33% más de masa ósea, y *b)* porque, además, tiene un esqueleto con huesos más grandes que la mujer, y, por tanto, más resistentes.

La masa ósea es básica para determinar la resistencia del hueso, además existe una clara relación entre la resistencia a la compresión del hueso y el cuadrado de la densidad ósea [22,25]. Su resistencia a ser deformado o módulo de elasticidad es directamente proporcional a la cantidad de tejido mineralizado [26]. Los ensayos realizados *ex vivo* en fémur y columna lumbar han confirmado esto [27-28].

Aunque es evidente y clara la relación entre mineralización ósea y resistencia, el exceso de mineralización es perjudicial, como ocurre en los casos de osteopetrosis, ya que un hueso excesivamente mineralizado es demasiado rígido, no tiene elasticidad, y, por tanto, es susceptible de romperse con facilidad [29].

Es evidente, por tanto, que aparte de la cantidad de contenido mineral del hueso, existe otro factor fundamental que determina la resistencia ósea, que es la calidad del tejido óseo.

7.3. Calidad ósea. Cuando enunciamos el concepto de *resistencia* de cualquier material, tenemos que considerar la composición del material, su estructura y la carga a que se somete. Por tanto, la resistencia ósea no solo depende de la DMO del hueso, sino también de los otros elementos que entran en su composición y de su estructura arquitectural.

El hueso está compuesto por una matriz orgánica, formada fundamentalmente por fibras de colágeno tipo I y otras proteínas. Su matriz inorgánica está compuesta por

cristales de hidroxiapatita y fosfato cálcico amorfo. Las propiedades de la matriz de colágeno, el grado de su mineralización, el tamaño de los cristales de hidroxiapatita y la proporción existente entre matriz orgánica e inorgánica condicionan la resistencia ósea [30].

Las fibras de colágeno se organizan en una estructura tridimensional helicoidal, que confieren al hueso resistencia a las fuerzas de tensión, pero son poco resistentes a la compresión. Esta función biomecánica de las fibras de colágeno están en relación con varias características:

- 1.º La cantidad de fibras de colágeno.
- 2.º La estabilidad molecular y la calidad de sus enlaces.

La importancia de los enlaces intermoleculares en las fibras de colágeno fue demostrada por Oxlund [31], quien comprobó que el colágeno del hueso osteoporótico presentaba una importante disminución en el número de enlaces divalentes entrecruzados (*cross-link*), en relación con el hueso de sujetos sanos. Esta disminución de calidad del colágeno, en los sujetos que sufren osteoporosis, implica una menor resistencia del hueso osteoporótico a las fuerzas de tracción.

La matriz inorgánica formada por los cristales de hidroxiapatita y fosfato amorfo confieren al hueso rigidez y resistencia a las fuerzas de compresión. Pero estas propiedades dependen de numerosos factores:

- 1.º Grado de mineralización de los cristales y su tamaño.
- 2.º Orientación espacial de los mismos alrededor de las fibras de colágeno.
- 3.º Contenido de iones que sustituyen al calcio en la matriz mineral.

Además del grado de mineralización de la matriz, el tamaño de los cristales de hidroxiapatita (HA) y su orien-

tación es también muy importante para la resistencia ósea. Se ha comprobado que en pacientes con osteoporosis, la proporción de cristales de pequeño tamaño es muy superior a los que se encuentran en el hueso de individuos jóvenes [32-33]. La orientación correcta de los cristales de HA, en la dirección de las fibras de colágeno, contribuyen a una mayor dureza del hueso y mejoran su módulo de elasticidad [34].

7.4. Arquitectura ósea. La arquitectura ósea, es decir, su forma anatómica, juega un papel fundamental en la biomecánica. El hueso cortical y el trabecular tienen una arquitectura totalmente diferente, y ello tiene una importancia capital en la biomecánica.

Existen diferencias evidentes de comportamiento biomecánico entre el hueso cortical y el trabecular. En el cortical el módulo de elasticidad (módulo de Young) es mayor, lo que le permite soportar un alto grado de carga por unidad de superficie, sin sufrir deformación, lo que le otorga una rigidez importante. El hueso trabecular tiene un módulo de elasticidad mucho menor, por lo que soporta mucha menos carga por unidad de superficie, ya que tiene un mayor índice de deformación [35]. Todos los huesos tienen tejido cortical y esponjoso o trabecular, en distinta proporción, en relación con el tipo de carga que soportan. Estos porcentajes son variables en los distintos huesos del esqueleto, en el cuello femoral el porcentaje de hueso trabecular es del 25%, pero en las vértebras este porcentaje de hueso esponjoso oscila entre el 66 y el 90% [36]. En la osteoporosis establecida, el porcentaje de pérdida de hueso trabecular es mucho mayor que el cortical, lo que explica la gran frecuencia de fracturas vertebrales.

Pero, además, de esta macroarquitectura ósea, los estudios histomorfométricos nos han permitido conocer

las variaciones que se producen en la microarquitectura ósea. Estos estudios realizados en mujeres osteoporóticas, y comparándolos con los estudios realizados en mujeres sanas, han permitido comprobar que las mujeres osteoporóticas tenían un menor número de trabéculas, y que estas además eran más delgadas y más espaciadas que en las mujeres sanas. Pero, además, son importantes los cambios en la disposición de las trabéculas; se ha comprobado que existían muchos menos puentes de unión entre ambas, y una práctica desaparición de los puentes trabeculares horizontales, lo que hace desde el punto de vista mecánico que esta alteración microarquitectural condicione la existencia de un hueso mucho menos resistente [37]. Estos hallazgos han sido corroborados por las modernas técnicas de imagen, como la tomografía computarizada microscópica [38].

Aunque la pérdida de masa ósea es importante para la resistencia del hueso, como ya hemos expuesto anteriormente, es mucho más importante la microestructura, porque con similares valores de masa ósea, la disminución del número y la forma de las trabéculas producen una pérdida de la resistencia del hueso de entre el 20 y el 30% [39]. Otro factor fundamental es la existencia de conexiones o puentes intertrabeculares, cuando estos disminuyen o desaparecen la pérdida de resistencia es mucho mayor, pero es cuantitativamente superior cuando desaparecen los puentes horizontales [40].

Otro problema importante es la existencia de microfracturas a nivel microarquitectural en la estructura ósea y su influencia negativa en la resistencia biomecánica del hueso. Se ha sugerido que estas microfracturas son la consecuencia de la fatiga del material sometido a cargas continuadas. Estas lesiones se inician a nivel de las mo-

lécúlas del colágeno, produciendo bien una rotura de estas moléculas o la desconexión entre las fibras de colágeno y la estructura cristalina inorgánica [41].

También ha sido aducido que estas microfracturas se presentan de forma fisiológica en el hueso, y que actúan como un factor que interviene y regula el remodelado, al comportarse el hueso como un mecanostato [42]. Las microfracturas actúan como estímulo mecánico, estimulando la formación de hueso, produciéndose el cambio del hueso dañado por hueso nuevo. En los adultos mayores y en el anciano, esta capacidad de respuesta del hueso a los estímulos mecánicos está claramente disminuida. En el hueso osteoporótico, incapaz de reparar las trabéculas dañadas, este acumulo de microfracturas da lugar a zonas de menor resistencia ósea por pérdida de la calidad ósea, lo que conduce a la fractura [40].

7.5. Cargas a que se somete el hueso. Es evidente que fuerzas que actúan en las actividades de la vida diaria, y que en sujetos sanos no suponen ningún riesgo, son capaces de producir en pacientes con osteoporosis y, por consiguiente, con baja densidad ósea, fracturas en su esqueleto.

Cuando la fuerza mecánica a que se somete al hueso supera su resistencia, basada en la cantidad y la calidad del tejido óseo, se produce la fractura.

Los pocos estudios existentes, para medir las fuerzas mecánicas que actúan sobre el esqueleto en las diversas actividades de la vida diaria, se han circunscrito a la columna vertebral, pero están basados en la cantidad de hueso (densidad mineral ósea) solamente, no en la calidad de la estructura ósea. Se ha comprobado que una DMO de $0,6 \text{ g/cm}^2$ en vértebras torácicas necesita fuerzas de compresión de entre 1000 y 3000 Nw, para producir una fractura en estas vértebras [43].

8. Etiopatogenia

La osteoporosis es una enfermedad compleja, que tiene un origen multifactorial. Dentro de esos factores que están imbricados en su desarrollo, hay algunos con un gran peso específico, como son el envejecimiento, tanto en la mujer como en el hombre, que llevan aparejada la involución del esqueleto. Otros son específicos de la mujer, como es la privación hormonal que se produce en la menopausia. Si nos referimos a los factores hereditarios que influyen en la osteoporosis, debemos saber que esta es una enfermedad poligénica. Por todo ello, es difícil hablar de una etiopatogenia clara y uniforme en la osteoporosis, por ello parece más adecuado hablar de los factores de riesgo, que influyen en su presentación. Se han publicado más de 80 factores de riesgo, y nos vamos a circunscribir a los más importantes. Sí que debemos dividir estos factores de riesgo en dos tipos: no modificables, en los que no podemos influir, y modificables, que son aquellos sobre los que tenemos la posibilidad de influir, y mejorar la aparición o el curso de la enfermedad.

8.1. Factores de riesgo no modificables.

8.1.1. Factores genéticos. Desde la década de los ochenta es conocido que entre el 50 y el 70% de masa ósea de un individuo viene condicionada por factores hereditarios, el resto está en relación con factores ambientales, estilos de vida, hábitos alimenticios, etc. [44], lo que indica el papel genético en la aparición de la osteoporosis.

Anteriormente, estudios realizados en gemelos monoigóticos confirmaban que la estructura y la masa ósea eran similares en estos casos, mientras no existían estas coincidencias en gemelos dicigóticos [45].

Si nos referimos al riesgo de fractura, en estudios realizados a gran escala, se ha demostrado la predisposición

hereditaria a padecer este riesgo. Se ha demostrado la predisposición hereditaria a padecer fracturas de muñeca, tras el estudio de 2500 mujeres en la región central de Estados Unidos [46], así como en el estudio realizado con 6500 gemelos [47]. También en un metaanálisis, con 35 000 individuos, realizado en Reino Unido, Canadá y Australia, se ha confirmado que los antecedentes familiares de fractura condicionan un mayor riesgo de padecer fracturas osteoporóticas, especialmente las localizadas en la cadera [48].

Hay otras características óseas con clara influencia hereditaria [49]. Podríamos señalar, entre otros, la anatomía del cuello femoral, fundamentalmente su disposición geométrica y la longitud, lo que tiene una influencia considerable en la predisposición para sufrir fracturas del mismo [50]. Otros componentes de la estructura ósea también tienen influencia hereditaria, como el grado de conectividad entre las trabéculas, sobre todo la disposición y número de las conexiones horizontales, entre ellas. También el ritmo mayor o menor del crecimiento y remodelado del hueso tienen una carga hereditaria [51].

A pesar de todos estos estudios, que orientaban hacia la identificación de posibles genes en relación con la osteoporosis, esta enfermedad fue considerada como una alteración genética multifactorial, muy compleja, y no susceptible de un estudio genético detallado. Esta opinión, bastante generalizada, cambió totalmente cuando se publicaron los trabajos que demostraban una estrecha relación entre el recambio óseo y la densidad mineral ósea, con los marcadores polimórficos del gen receptor de la vitamina D [52-53].

Se han descubierto, en los últimos años, una gran cantidad de genes y *loci* genéticos asociados a la biología y la patología óseas. Entre los más importantes las alteraciones

de expresión desequilibrada del ARNm (ácido ribonucleico mensajero), de COL1A1 y COL1A2, que repercuten en la producción de colágeno tipo I, que es la principal proteína ósea [54-55].

El estudio de las familias con una masa ósea alta ha permitido identificar la nueva proteína 5 relacionada con el receptor (*lipoprotein receptor-related protein 5*. LRP5) y el papel de la vía WNT (vía de transducción de señales formada por proteínas y que transfieren las señales del exterior al interior de la célula) en la biología ósea. Se han publicado diversos estudios que respaldan el uso de polimorfismos de nucleótidos (SNP) o polimorfismos de este gen, como marcadores del riesgo de osteoporosis [55-58].

Los estudios genéticos relacionados en poblaciones seleccionadas han dado resultados sorprendentes. Podríamos señalar como ejemplo que tras realizar análisis genéticos en una amplia muestra de población en Islandia, la identificación del gen BMP2 (proteína morfogenética ósea 2), como contribuidor a la aparición de osteoporosis [59-60].

Otros genes estudiados han sido ESR1 y ESR2, que codifican para los receptores de estrógenos. Las células óseas expresan receptores de estrógenos. Los estrógenos tienen un importante papel en el remodelado óseo, ya que son capaces de modificar la expresión de los genes implicados en el remodelado. Otra acción que pueden tener los estrógenos es disminuir la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF) y reducir la sensibilidad de los osteoclastos a la acción del sistema RANK y RANKL, con la subsiguiente influencia en el remodelado, al producirse una menor actividad osteoclástica [61-62].

También han sido objeto de estudio el gen IL6, que codifica para la interleucina 6, que es una citocina proinflamatoria, relacionada con los procesos de reabsorción ósea [63].

Se ha estudiado también la relación entre la densidad mineral ósea y la masa corporal, por lo que el peso corporal es un factor determinante en el fenotipo óseo. Hay genes que influyen en ambos fenotipos (masa corporal y densidad mineral ósea), entre ellos cabe señalar el gen de la leptina y su receptor (Ob y ObRb), esta es una citocina que actúa sobre la regulación del apetito y del metabolismo energético, pero además influye en el remodelado óseo al potenciar la formación de osteoblastos. Otros genes en relación con ambos fenotipos son el gen de la proinsulina (INS) y su receptor (INSR) [64-66].

En los últimos años, se ha incrementado enormemente la investigación genética de la osteoporosis. Un campo muy prometedor es la asociación entre rasgos fenotípicos de la osteoporosis y variaciones naturales de nuestro genoma, los denominados polimorfismos genéticos [67-68].

Lo más importante, para dar validez a los hallazgos genéticos, es el estudio multicéntrico, con centros de distintas áreas geográficas, y con poblaciones diferentes. Esto permite la identificación de los polimorfismos genéticos de los genes candidatos, previamente escogidos, con una mayor fiabilidad [69-70].

Por último, otro campo de investigación es la epigenética, aplicada al estudio de la osteoporosis, o sea, la relación entre los factores ambientales y los genéticos, y la influencia que tienen estos factores ambientales para producir cambios epigenéticos heredables [71-72].

Es evidente que la investigación genética tiene por delante un amplio camino por recorrer, pero que el futuro puede ser prometedor, en el aspecto de la prevención de la osteoporosis, y que está dando sus primeros pasos en aplicar los hallazgos genéticos, para incrementar las posibilidades de tratamiento de la enfermedad [73-74].

8.1.2. Edad. La edad del individuo constituye un factor de riesgo fundamental. La involución que sufrimos los seres humanos, con el paso de los años, afecta claramente a la estructura ósea. Esto se manifiesta por una pérdida de masa ósea progresiva en el último tercio de la vida, más rápida y manifiesta en el sexo femenino. El envejecimiento supone una disminución general de la actividad endocrina, que lógicamente repercute en el metabolismo óseo. Existe, además, un menor número de células progenitoras de los osteoblastos, lo que condiciona menos formación ósea y una disminución del remodelado óseo.

Es hueso que, como se ha descrito anteriormente, responde como un mecanostato a los estímulos mecánicos, para su remodelado, pero pierde esta capacidad con el envejecimiento, y a esto además se une con el paso de los años una pérdida importante de la actividad física, que no solo influye desde el punto de vista mecánico, sino también disminuye la actividad metabólica ósea. Esta disminución de la actividad física condiciona también la pérdida de masa muscular, la denominada *sarcopenia* [75].

A esto se asocia una pérdida en la coordinación normal de los movimientos, lo que facilita las caídas, que son un serio factor de riesgo en la producción de las fracturas osteoporóticas.

Otro factor de riesgo importante es el denominado *síndrome de fragilidad*, frecuente en muchos ancianos, que se caracteriza por la incapacidad para realizar algunas actividades de la vida diaria, pérdida de peso y un claro deterioro multiorgánico, que asocia el deterioro musculoesquelético con deterioro cardiovascular, metabólico e inmune. Esta fragilidad se asocia con niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, y aumento de los marcadores inflamatorios: interleukina 6, proteína C reactiva, factor VIII y dímero D [76-77].

Otro problema asociado con la edad es una disminución de la absorción del calcio en el tubo digestivo, que además con frecuencia se empeora por un déficit importante de ingesta de vitamina D, lo que condiciona bajos niveles de la misma y una menor absorción del calcio. Los bajos niveles de vitamina D también tienen una influencia fundamental en la disminución de la masa muscular [78].

Todos estos factores completan un círculo vicioso, que facilita la producción de las fracturas por fragilidad.

8.1.3. Sexo y raza. Es otro factor determinante. El sexo femenino tiene una mayor incidencia de osteoporosis, y a edades más tempranas, que en el hombre. Esto viene marcado por la deprivación estrogénica que se produce en la menopausia. En el hombre los niveles hormonales declinan más tardíamente y, por tanto, la pérdida de masa ósea se inicia a una edad más tardía que en la mujer. Otra diferencia importante es que mientras en la mujer la pérdida de masa ósea es muy rápida, en el hombre es más paulatina. La mujer puede perder en la década posterior a la menopausia hasta un 20% de su masa ósea, mientras que el hombre pierde entre un 3 y un 5% cada década de su vida.

Otros factores que intervienen son constitucionales. La mujer presenta una masa ósea menor que el hombre, y la morfología de sus estructuras óseas es mayor en el hombre, y, por tanto, en este es más resistente.

Con respecto a la raza, está demostrado que los humanos de raza caucásica tienen una mayor incidencia de osteoporosis que el resto de las razas [79].

8.1.4. Factores hormonales. Como hemos descrito en el apartado del remodelado óseo, las hormonas tienen una importancia fundamental en su regulación. Hay una relación estrecha entre la masa ósea y el tiempo de secreción normal de las hormonas sexuales. Las mujeres que

han tenido una menarquía tardía, menopausia precoz, o aquellas que han sufrido a lo largo de su vida hipogonadismo o trastornos hormonales con amenorrea, presentan una tasa mayor de incidencia de osteoporosis, en comparación con el resto de la población femenina [80].

Otros factores hormonales [12], que influyen en el remodelado óseo, son los tiroideos o suprarrenales: el hipertiroidismo es un factor favorecedor de la osteoporosis y el hipercortisolismo, que supone altos niveles de corticoides, produce una pérdida importante de masa ósea. La paratiroides, con la producción de paratohormona, influye enormemente en el metabolismo óseo, el hiperparatiroidismo estimula la reabsorción ósea y moviliza el calcio depositado en el hueso. Debe prestarse especial atención, sobre todo en los ancianos, a los niveles de vitamina D, ya que niveles bajos de esta estimulan la producción de paratohormona y dan lugar a un hiperparatiroidismo secundario, que a su vez empeora la pérdida de masa ósea, ya disminuida por razones de la edad del individuo.

Otra hormona que puede influir en el remodelado óseo positivamente es la leptina, empleada para el tratamiento de la obesidad, y que en el esqueleto incrementa la formación de hueso endostal y aumenta la densidad mineral ósea [16,81].

Los tratamientos hormonales tienen en muchas ocasiones efectos negativos, produciendo un balance óseo negativo. En el hombre, debe prestarse especial atención a los tratamientos de supresión androgénica, que se emplean para tratar a los pacientes que padecen un cáncer de próstata y que producen, al cabo del tiempo, una osteoporosis grave [82].

8.1.5. Historia previa de fractura por fragilidad. Está comprobado que los antecedentes familiares, en primer grado, de fractura osteoporótica, suponen una elevación

del riesgo de padecer una osteoporosis y consecuentemente una fractura por fragilidad.

Si nos referimos a la historia personal del paciente, el antecedente de fractura por fragilidad supone también un factor de riesgo importante de osteoporosis, y además un aumento entre el 50 y el 100% de padecer nuevas fracturas por fragilidad [79,83-84].

8.2. Factores de riesgo modificables. Son aquellos que presenta el paciente, y suponen un riesgo de padecer osteoporosis, pero tenemos posibilidad de influir en ellos y, por tanto, disminuir ese riesgo.

8.2.1. Bajo índice de masa corporal (IMC). El índice de masa corporal tiene una gran importancia como factor de riesgo de padecer osteoporosis. Se obtiene dividiendo la masa (peso en kilogramos), por la altura expresada en metros cuadrados. Las mujeres con bajo índice de masa corporal, inferior a 18 kg/m^2 , o con pesos inferiores a 55 kg, tienen una menor densidad mineral ósea, debido por una parte a que su esqueleto soporta una menor carga mecánica, y, por tanto, un menor efecto osteoblástico y, además, hay una carencia de panículo adiposo, lo que implica menor depósito estrogénico y, por consiguiente, una menor inhibición de la actividad osteoclástica [79].

8.2.2. Factores dietéticos. La mejor forma de prevenir la osteoporosis, desde el punto de vista dietético, es realizar una alimentación equilibrada y variada. Podríamos afirmar que la denominada *dieta mediterránea* es un factor de prevención importante, fundamentalmente por su variabilidad y equilibrio, entre sus distintos nutrientes. Las denominadas *dietas hiperproteicas* son absolutamente contraproducentes, por múltiples motivos: producen una sobrecarga hepática y renal por el aumento del metabolismo de las proteínas, aumenta los niveles de ácido úrico y se produce depósito del mismo en las articulaciones y

disminuye la absorción intestinal del calcio, entre otros problemas metabólicos [85].

Es fundamental la ingesta suficiente de calcio y de vitamina D en la juventud para alcanzar un pico de masa ósea, y posteriormente para prevenir la osteoporosis. Se debe prestar especial atención a las personas ancianas, en las que la absorción del calcio está disminuida en el intestino, y al frecuente déficit de vitamina D que presentan, para que hagan una ingesta adecuada, o bien complementarlos adecuadamente. En los ancianos, los niveles bajos de vitamina D pueden originar un hiperparatiroidismo secundario, que empeora su balance óseo negativamente [78].

Todos los trastornos alimenticios como malnutrición, anorexia nerviosa, bulimia, etc., son factores de riesgo importantes para padecer una osteoporosis.

8.2.3. Sedentarismo. El ejercicio físico juega un papel importante en el metabolismo óseo a lo largo de toda la vida del individuo. El ejercicio y, sobre todo, los ejercicios de carga tienen un efecto positivo en el metabolismo óseo. El hueso responde a los estímulos mecánicos aumentando la actividad osteoformadora y disminuyendo la reabsorción [74]. En la juventud, el ejercicio físico es básico, para lograr alcanzar el mayor pico posible de masa ósea, y después para mantener esa masa ósea adquirida. En los ancianos, la falta de ejercicio tiene además efectos negativos sobre la masa muscular, favoreciendo la sarcopenia, y además produce una falta de coordinación de los movimientos. La asociación de pérdida muscular y falta de coordinación en los movimientos son factores de riesgo en el anciano que favorecen las caídas, que, asociadas con un hueso más frágil, producen las fracturas osteoporóticas.

8.2.4. Tejido adiposo. El tejido adiposo es un reservorio importantísimo de estrógenos. Está demostrado que las

mujeres más delgadas, sin panículo adiposo, padecen osteoporosis más graves, que aquellas mujeres que disponen de un panículo adiposo. Por otra parte, la existencia de un panículo adiposo produce un mayor peso corporal, y este mayor peso condiciona un mayor estímulo de carga para el esqueleto, que es un factor que influye positivamente en el proceso osteoformador [86]. No debemos confundir la existencia de un discreto panículo adiposo con situaciones de obesidad manifiesta, que contraindicamos totalmente.

8.2.5. Hábitos tóxicos. Los hábitos tóxicos tienen una influencia negativa en el remodelado óseo, y, por tanto, favorecen la incidencia de osteoporosis. Los más dañinos son el tabaco y el consumo exagerado de alcohol. También el consumo excesivo de café puede influir, pero en menor medida.

Los fumadores habituales, sobre todo aquellos que consumen 20 cigarrillos/día o más, tienen una densidad mineral ósea disminuida, en comparación con la media poblacional de su misma edad. Otro problema asociado es que la pérdida de masa ósea, que se produce progresivamente al paso de los años, es más rápida en los sujetos fumadores. Las razones fundamentales, aparte de su efecto nocivo sobre los vasos sanguíneos, es que el tabaco disminuye la formación de estriol y estrona [87].

En los bebedores habituales de alcohol, la ingesta de cantidades excesivas también tiene efectos negativos en el remodelado. Niveles altos de alcohol producen efectos depresores en la proliferación osteoblástica e influyen en el metabolismo del calcio, ya que interfieren su normal absorción intestinal. Los alcohólicos crónicos suelen, además, padecer un síndrome de malnutrición, que es otro factor favorecedor de la osteoporosis [88-89].

Menor influencia tiene en el remodelado el consumo exagerado de café, aunque está demostrado que la cafeína actúa en el riñón, aumentando la eliminación urinaria del calcio [90].

8.2.6. Enfermedades intercurrentes. Multitud de enfermedades influyen negativamente en el remodelado óseo, favoreciendo la aparición de osteoporosis, muchas veces a edades muy tempranas. Siguiendo la *Guía de la National Osteoporosis Foundation* [91], las describimos agrupadas por tipos de patologías.

Estados hipogonadales:

- Menopausia prematura, amenorrea de las atletas, insensibilidad a los andrógenos, hipeprolactinemia, panhipotuitarismo y síndromes de Turner y Klinefelter.

Desórdenes endocrinos:

- Obesidad mórbida, enfermedad de Cushing, diabetes mellitus tipos I y II, hiperparatiroidismo y tirotoxicosis.

Enfermedades del tubo digestivo:

- Enfermedad celiaca, *by-pass* gástrico y cirugía gastrointestinal que altere la morfología del aparato digestivo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes de malabsorción, enfermedades pancreáticas y cirrosis.

Alteraciones hematológicas:

- Hemofilia, leucemias y linfomas, gammapatías monoclonales, mieloma múltiple, mastocitosis, talasemia y anemia de células falciformes.

Enfermedades reumáticas y autoinmunes:

- Espondilitis anquilopoyética, artritis reumatoide, lupus sistémico, otras enfermedades reumáticas y autoinmunes.

Enfermedades neuromusculares:

- Esclerosis múltiple, epilepsia, distrofias musculares, enfermedad de Parkinson, lesiones de la médula espinal.

Otras patologías:

- VIH, amiloidosis, acidosis crónica metabólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, sarcoidosis, hipercalciuria, insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes trasplantados, y, en general, todas las patologías que influyan en el metabolismo óseo.

Muchas de estas patologías asocian el efecto pernicioso de su presencia sobre el metabolismo óseo, con el efecto nocivo producido por sus necesarios tratamientos, que en muchas de ellas son los corticoides, que tienen un gran efecto negativo sobre el remodelado óseo.

8.2.7. Tratamientos médicos. Hay múltiples fármacos, empleados en los tratamiento médicos, que también tienen un efecto negativo en el proceso de remodelado [91].

Los más dañinos son los corticoides que, administrados regularmente, pueden reducir el remodelado óseo hasta un 30%; su efecto más negativo se produce en los primeros meses de tratamiento, y su mayor efecto es sobre el hueso trabecular.

Otros medicamentos, que tienen efectos negativos, son los tratamientos con anticonvulsivantes, que disminuyen los niveles séricos de vitamina D, y al mismo tiempo disminuyen la absorción intestinal del calcio. Son también nocivos los tratamientos quimioterápicos e inmunosupresores. Y los inhibidores de la aromatasa, utilizados en mujeres para el tratamiento del cáncer de mama y de ovario.

El uso de antiácidos que contienen aluminio o los inhibidores de la bomba de protones también actúa negati-

vamente. El uso continuado de barbitúricos, benzodiacepinas y sales de litio debe ser tenido en cuenta en los pacientes con riesgo de padecer osteoporosis. Así como también los pacientes anticoagulados, durante largo tiempo, con heparina.

Dentro de los tratamientos hormonales son nocivos: el tratamiento en exceso con hormonas tiroideas, la depomedroxyprogesterona, empleada como contraceptivo, y la hormona liberadora de gonadotropina.

Es importante, por tanto, que cuando estudiemos a un paciente con riesgo de padecer osteoporosis, o esta está claramente establecida, hagamos una detallada historia clínica, para conocer toda la patología concomitante y los medicamentos que toma el paciente.

9. Tipos de osteoporosis

La osteoporosis la podemos dividir en primaria y secundaria [92], denominando secundarias a todas aquellas osteoporosis que tienen una causa etiológica evidente. Los tipos de osteoporosis más frecuentes son los siguientes:

Osteoporosis primaria:

Osteoporosis involutiva:

— Osteoporosis posmenopáusica.

— Osteoporosis senil.

Osteoporosis idiopática:

— Osteoporosis idiopática juvenil.

— Osteoporosis idiopática del adulto.

Osteoporosis secundaria:

Osteoporosis endocrinas:

— Osteoporosis hipogonadal.

- Osteoporosis por síndrome de Cushing.
- Osteoporosis hipertiroidea.
- Osteoporosis hiperparatiroidea.
- Osteoporosis de la diabetes tipo 1.

Osteoporosis en relación con enfermedades digestivas:

- Osteoporosis malabsortiva (celiaquía).
- Osteoporosis por hepatopatía crónica.
- Osteoporosis posgastrectomía.

Osteoporosis en relación con enfermedades inflamatorias:

- Osteoporosis de la artritis reumatoide.
- Osteoporosis de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Osteoporosis por enfermedades genéticas del tejido conectivo:

- Osteogénesis imperfecta.
- Síndrome de Marfán.
- Homocistinuria.

Osteoporosis medicamentosas:

- Osteoporosis por corticoides.
- Osteoporosis por hormona tiroidea.
- Osteoporosis por anticoagulantes.
- Osteoporosis por anticonvulsiantes.

10. Clínica de la osteoporosis

Se ha considerado durante muchos años que la osteoporosis era una enfermedad silente, y que el primer síntoma de la misma es la aparición de la primera fractura por fragilidad, sin embargo, si prestamos la debida atención al paciente y lo historiamos cuidadosamente, hay una serie de manifestaciones clínicas que aparecen progresivamente, y que en la mayoría de los casos no se relacionan con la pérdida de hueso.

La involución generalizada del individuo, por el paso de los años, comporta en él una serie de cambios, que clásicamente se han considerado como fisiológicos. Estos cambios suponen una atrofia celular en los órganos, la masa muscular y el esqueleto, que se acompaña de una pérdida importante y generalizada del componente hídrico del cuerpo humano.

Esta atrofia celular se manifiesta en el hueso, no solo por la existencia de un menor número de células, además se acompaña de una disminución del componente mineral del hueso; la suma de ambos factores se traduce en la pérdida de estructura ósea.

La traducción clínica de esta pérdida de estructura ósea es diversa: aflojamiento y pérdida de piezas dentales [93], fragilidad de las uñas [94] y una pérdida progresiva de la altura del individuo, que normalmente oscila entre 2,5 y 7,5 cm, pero que en casos extremos puede alcanzar magnitudes de entre 15 y 20 cm [95].

Esta disminución de la talla está motivada por importantes cambios posturales en la columna vertebral; se produce un aumento de la lordosis cervical y lumbar y una hipercifosis de la columna torácica, facilitadas además por la pérdida de masa muscular en la musculatura paravertebral. Estas alteraciones estáticas de la columna tienen repercusiones en los órganos torácicos y abdominales. En el tórax esto se acompaña de una disminución del volumen pulmonar total. En la cavidad abdominal pueden aparecer hernias de hiato, y es frecuente la disminución del apetito, con sensación de plenitud en el paciente, tras pequeñas ingestas.

El aumento de la lordosis lumbar y la hipercifosis dorsal producen una disminución de la distancia entre el límite inferior de la parrilla costal y las crestas ilíacas, lo que ocasiona la aparición de pliegues en la pared del abdomen.

Los cambios que aparecen en la columna vertebral tienen también graves repercusiones biomecánicas, que originan una alteración en la transmisión de cargas a lo largo de la columna, y que en la región torácica facilita la aparición de fracturas por compresión en los cuerpos vertebrales. Además, los cambios de la columna producen en el individuo un dolor de espalda crónico, que se acentúa con las situaciones de bipedestación prolongada o la realización de esfuerzos mínimos.

La pérdida de masa muscular lleva aparejada una disminución de la capacidad física del individuo, con disminución ostensible de la agilidad y la movilidad, lo que dificulta y disminuye todas las actividades de la vida diaria.

No es infrecuente que estos problemas físicos, unidos a la presencia de dolor, y a los problemas pulmonares y digestivos, produzcan en el paciente cuadros depresivos.

Toda esta serie de manifestaciones clínicas deben ser indagadas en la historia del paciente, además de investigar los antecedentes familiares (fracturas por fragilidad), enfermedades previas y medicaciones empleadas, existencia de hábitos tóxicos, actividad física que ha desarrollado a lo largo de su vida, y capacidad física actual, además de investigar la existencia de alguna fractura previa por fragilidad.

Todo ello se debe acompañar de una exploración física cuidadosa, que orientará hacia el diagnóstico de una posible osteoporosis.

11. Diagnóstico por la imagen

La Organización Mundial de la Salud, en 1994 [9], determinó que estábamos ante una osteoporosis cuando el valor de la densidad mineral ósea es menor de 2,5 desviaciones estándar del valor medio de la densidad medida

en la edad juvenil. Este criterio diagnóstico basado en la densitometría ósea es un criterio de cantidad de hueso, midiendo la densidad por centímetro cuadrado, pero esta evaluación no es capaz de analizar las alteraciones arquitecturales que se producen en la cortical, ni en las trabéculas óseas, por tanto es incapaz de analizar la calidad ósea, y no olvidemos que la resistencia ósea es el resultado de la combinación de cantidad y calidad. Ello ha condicionado la aparición de otros medios diagnósticos, que nos permiten una mejor valoración de la estructura ósea del paciente.

Los medios complementarios más utilizados actualmente son los siguientes:

11.1. Radiología convencional. Durante años fue el método clásico para el diagnóstico de la osteoporosis, buscando la radio lucidez o transparencia ósea. Su principal problema es que la pérdida de densidad ósea tiene que alcanzar entre un 30-35%, para que tenga traducción radiográfica [96], por lo que hoy en día no es empleada para el diagnóstico de la osteoporosis. Sin embargo, la radiología convencional es el método habitual de diagnóstico de la fractura osteoporótica.

En osteoporosis ya evidentes, la radiología convencional nos permite visualizar en los huesos largos un adelgazamiento de las corticales, y a nivel vertebral una pérdida de las trabéculas horizontales, con un resalte de los platillos vertebrales. En estas exploraciones, hay variables personales que pueden alterar el resultado, como son los pacientes con alto índice de masa corporal u obesos, y variables técnicas, dependientes de la técnica radiológica: distancia foco-placa, kilovoltaje empleado o la técnica de revelado utilizada.

La radiografía convencional de columna, practicando en proyecciones laterales de toda la columna, nos

permite estudiar la morfología de los cuerpos vertebrales. Actualmente, la denominada *morfometría vertebral radiográfica* (*X-ray Vertebral Morphometry* o MXR), utiliza imágenes radiográficas digitalizadas, que nos permiten un estudio de las alturas y área de los cuerpos vertebrales y una evaluación cuantitativa de sus deformidades [97].

La MXR identifica 6 puntos a nivel de cada cuerpo vertebral (fig. 7 derecha), para determinar automáticamente la altura vertebral anterior, central y posterior, y el área del cuerpo vertebral. Esta, además, nos permite determinar el índice de acuñamiento del cuerpo, el índice de biconcavidad y el índice de compresión, todas estas mediciones e índices son muy útiles para el diagnóstico de las fracturas vertebrales osteoporóticas y su control evolutivo. Han sido propuestos distintos sistemas de clasificación semicuantitativos para las fracturas vertebrales, los más conocidos son los de Meuniers [98], Melton [99], Eastells [100], McCloskey [101] y Genant [102].

El método más empleado es el de Genant (fig. 7 izquierda), que nosotros usamos habitualmente. Este método permite la valoración de las vertebrales comprendidas en-

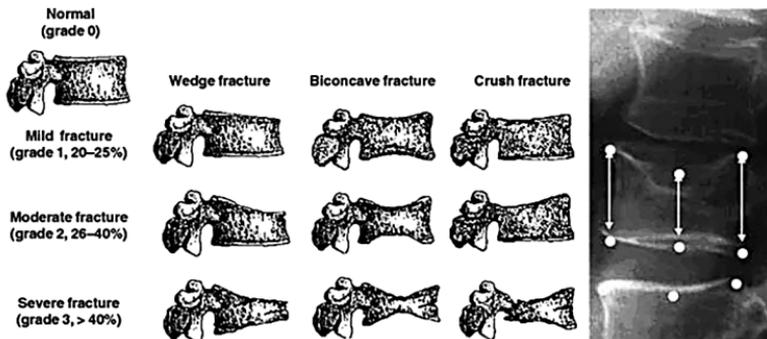


Figura 7. Izquierda, escala de valoración de Genant. Derecha, mediciones en una vértebra lumbar.

tre la torácica 4 y la lumbar 4. La gravedad de la fractura viene determinada por la reducción de las alturas vertebrales y los cambios morfológicos en el cuerpo vertebral, otorgando grados crecientes cuanto mayor es la pérdida de altura y la alteración morfológica. Así, se clasifican en normales (grado 0); deformidad ligera (grado 1: 20-25% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y un 10-20% de reducción en el área vertebral); deformidad moderada (grado 2: 25-40% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y un 10-20% de reducción en el área vertebral); media y/o posterior y un 20-40% de reducción en el área vertebral); y deformidad severa (grado 3: 40% o más de reducción en la altura anterior, media y/o posterior y el área vertebral). Podemos calcular también el índice de fractura vertebral (IFV), que se obtiene dividiendo la suma de todos los grados asignados a las vértebras por el número de vértebras estudiadas.

La radiología convencional de alta resolución, realizada con película de grano fino de alto contraste, distancia foco-placa de 1 m y magnificador de imagen capaz de medir 0,1 mm, es la denominada *Radiogrametría* [103], hoy en día empleando imágenes radiológicas digitalizadas y utilizando un sistema de análisis de estas imágenes, asistido por computador, ha revalorizado la técnica, llegándola a comparar con la densitometría. Se han realizado con esta técnica estudios sobre cadera, radio distal, húmero, clavícula y metacarpianos. Los estudios realizados con los metacarpianos han permitido establecer diferentes índices corticales de los mismos, basándose en el espesor de la cortical, para cuantificar la masa ósea.

11.2. Densitometría. Es el método diagnóstico de elección y el más universalmente empleado, conocido como DEXA, que son las iniciales de *Dual Energy Xray Absorptiometry* [103]. Esta técnica permite la medición de la densi-

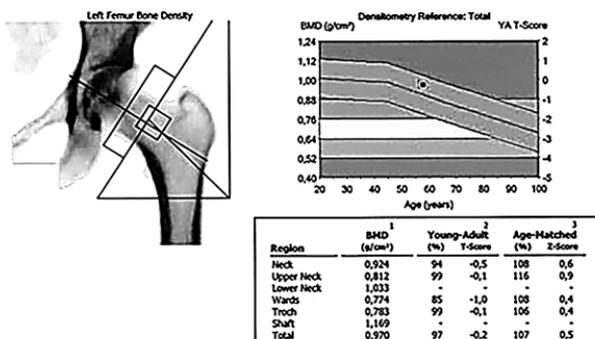


Figura 8. Imágenes de densitometría de cadera

dad mineral ósea, expresada en gramos por centímetro cuadrado; es una técnica rápida y que produce poca irradiación al paciente, las determinaciones se realizan normalmente sobre la cadera y la columna vertebral (fig. 8), aunque también pueden realizarse sobre el esqueleto apendicular. Las determinaciones sobre cadera y columna pueden verse alteradas en sus valores, cuando el paciente padece una artrosis en cadera o en columna.

El rango de referencia de medición recomendado es el aportado por el estudio *NHANES III* (*National Health and Nutrition Examination Survey III*), base de datos de referencia para las mediciones en cuello femoral, obtenido de mujeres estadounidenses de 20 a 29 años de edad, y recomendado por la International Osteoporosis Foundation [104].

Se consideran:

- Normal: T-score \geq que -1 SD.
- Masa ósea baja (osteopenia): valores comprendidos entre T-score $<$ a $-1,00$ hasta $2,49$.
- Osteoporosis: T-score \leq a $-2,50$.
- Osteoporosis severa o establecida: T-score \leq a $-2,50$ más el antecedente de fracturas por fragilidad.

También se emplea como alternativa a la radiología convencional en el estudio de la columna vertebral, con las ventajas de una menor irradiación al paciente. Esta técnica utilizada para obtener estudios morfométricos vertebrales se denomina *morfometría vertebral por absorciometría*, o bien en la terminología en inglés *X-ray Absorptiometry Vertebral Morphometry* o MXA [72]. Esta técnica permite la identificación de deformidades vertebrales moderadas y severas, con un alto grado de sensibilidad, y tiene la ventaja de someter al paciente a una menor radiación en relación con la radiología convencional.

La DEXA permite también el estudio de las características morfológicas de la cadera, que ha dado lugar al denominado *análisis estructural o de resistencia de la cadera* (*Hip Structural or Strength Analysis* o HSA) [106], que intenta un estudio de la estructura y de la resistencia biomecánica de la cadera, como factor predictor de la fractura de la cadera, en pacientes osteoporóticos.

11.3. Tomografía computerizada cuántica volumétrica. También conocida por sus siglas en inglés *Volumetric Quantitative Computer Tomography* (vQ-CT) [107], es capaz de aportar datos precisos sobre la macroestructura ósea, y diferenciar claramente el hueso cortical y trabecular. Esta técnica de exploración puede ser utilizada en cualquier zona del esqueleto, su uso más habitual es la columna vertebral y la cadera (fig. 9). Las imágenes obtenidas permiten la medición de todo el espesor cortical de toda la circunferencia ósea en las distintas zonas de la cadera: cuello femoral, región intertrocanterea y tercio superior del fémur. La ventaja sobre la DEXA es que podemos conocer la densidad mineral ósea con mayor exactitud. Sus desventajas son mayor tiempo de exploración, mayor coste y mayor irradiación.

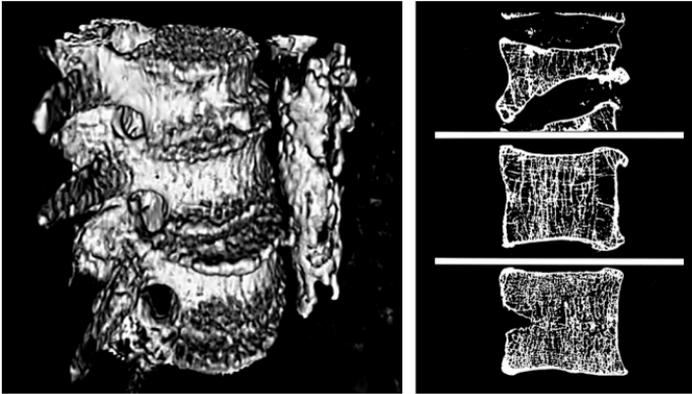


Figura 9.- Imágenes de tomografía computerizada de columna

11.4. Tomografía computerizada de haz cónico. Dentro de la evolución técnica de los aparatos de tomografía computerizada, ha aparecido la tomografía computerizada de haz cónico, en terminología inglesa *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT), que permite un estudio detallado de la microestructura ósea, y tiene la ventaja de someter al paciente a una dosis de radiación 30 veces menor que la que recibe en una exploración con TAC helicoidal [108].

11.5. Microtomografía computerizada periférica. Esta técnica permite un análisis de la estructura ósea en 3D, con un método no invasivo, equivalente a una biopsia ósea, por lo que se ha denominado *biopsia virtual ósea* (BVO). Los inconvenientes que presenta son su alto coste, las dificultades de enfoque de la imagen, su baja velocidad y una alta exposición a la radiación ionizante [109].

11.6. Resonancia nuclear magnética de alta resolución. Nos permite obtener excelentes imágenes de la estructura ósea, y determinar la estructura de una trabécula ósea de forma aislada. Un inconveniente de esta técnica es su alto coste económico.

Dentro del campo de la resonancia nuclear magnética (RNM), se dispone de la micro resonancia nuclear magnética, que utilizando sofisticados programas computacionales, extrae las imágenes obtenidas por la resonancia de alta resolución, y nos permite conocer la orientación espacial de las trabéculas y su anisotropía en relación con su orientación [110].

11.7. Positron emission tomography (PET). Debe considerarse una exploración complementaria, tras el estudio con resonancia nuclear magnética de alta resolución y con DEXA. La RNM nos informa de la estructura ósea, la DEXA nos determina la densidad mineral ósea, y la PET es capaz de informarnos sobre la actividad catabólica y anabólica del hueso [111].

11.8. Ultrasonografía. Los ultrasonidos cuánticos se utilizan también como un método para determinar la densidad mineral ósea. El método de determinación se basa en la atenuación de las diferentes longitudes de onda y la velocidad de transmisión, a través de los tejidos blandos y el hueso, obteniéndose parámetros que se relacionan con la densidad ósea y las características estructurales del hueso. Para poder obtener datos de la estructura del hueso, tenemos que usar aparatos más sofisticados, que permitan medir la atenuación ultrasónica de banda ancha (*Broadband Ultrasound Attenuation*). La ultrasonografía convencional se realiza en el esqueleto apendicular y es una exploración rápida y no costosa. Los valores que podemos obtener de DMO son equivalentes a los obtenidos con DEXA, en el esqueleto apendicular [112].

11.9. Otras técnicas de exploración.

11.9.1. Gammagrafía. Creemos que no tiene utilidad para el diagnóstico de osteoporosis. Puede utilizarse para el diagnóstico diferencial, con fracturas patológicas por metástasis óseas, o en todo caso para determinar si una

fractura vertebral, diagnosticada por radiología, es reciente o antigua, aunque en estos casos los datos que aporta la resonancia magnética son superiores, ya que detecta con precisión la presencia de edema óseo en las fracturas recientes.

11.9.2. Identación ósea. A pesar de que con las técnicas de medición de la DMO, que permiten conocer la cantidad de hueso, y con las otras técnicas más sofisticadas de imagen podemos conocer la estructura ósea, es decir, la calidad del hueso, queda por conocer un parámetro fundamental que es la resistencia ósea, importantísimo para predecir la posibilidad de padecer una fractura osteoporótica.

Para estudiar la resistencia ha surgido una nueva técnica denominada *identacion ósea*, para medir la resistencia del material óseo. Se realiza con una mínima anestesia local en la cara anterior del tercio medio de la tibia, donde se coloca un pequeño punzón, que, conectado a un aparato de medición, es capaz de medir la resistencia del hueso, y que parece que nos puede aportar más datos, para predecir el riesgo de fractura [113].

11.9.3. Histomorfometría. La biopsia ósea, obtenida mediante procedimiento quirúrgico, bajo anestesia local, se realiza mediante un trocar óseo de Bordier, con ello se obtiene un cilindro óseo de aproximadamente 7 mm de diámetros y 15 mm de longitud. El estudio histomorfométrico del mismo permite cuantificar parámetros como el volumen de osteoide o las áreas de reabsorción ósea. Otra utilidad es su uso para establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades óseas. Sus inconvenientes, técnica invasiva y costosa, hacen que su uso este restringido prácticamente al campo de la investigación [114].

12. Utilidad y uso de las pruebas diagnósticas

De todos los medios diagnósticos descritos, los que se emplean habitualmente son la radiología convencional, para el diagnóstico de las fracturas, y la morfometría vertebral mediante radiografías laterales de columna.

La técnica usual y universalmente empleada para el diagnóstico es la medición de la DMO mediante DEXA, realizando las mediciones en cadera y columna vertebral lumbar. Las determinaciones de DMO en el esqueleto axial son menos empleadas. Igualmente, las mediciones de DMO mediante ultrasonidos no son una técnica habitual de diagnóstico.

Los marcadores bioquímicos del remodelado son poco utilizados para el diagnóstico, y su uso más habitual es para el control de la efectividad de los tratamientos médicos.

13. Escalas de riesgo de osteoporosis

Dada la alta prevalencia de la osteoporosis, y las graves consecuencias que puede producir (pérdida de calidad de vida, incapacidad e incluso muerte), ha existido un enorme interés por establecer escalas de riesgo de padecerla, basadas fundamentalmente en la predicción de una DMO baja. El problema de estas escalas es que aunque la sensibilidad puede ser media o alta, tienen poca especificidad.

Las más conocidas son la escala ORAI (*Osteoporosis Risk Assessment Instrument*), la escala SCORE (*Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation*), la escala OSIRIS y el proyecto ORACLE, y la escala OST-T (*Osteoporosis Self-Assessment Tool*) [114].

13.1. Escala ORAI. Utiliza 3 ítems (edad, peso y uso de terapia hormonal sustitutiva) para valorar el riesgo de

presencia de osteoporosis (lo que indicaría la realización de una DMO para confirmar el diagnóstico) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1% y un valor predictivo positivo (VPP) del 32,5%.

13.2. Escala SCORE. Utiliza 6 ítems (raza, presencia de artritis reumatoide, antecedente de fracturas osteoporóticas, edad, terapia hormonal sustitutiva y peso) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (VPP de 64%), aunque es menos específico en la población de mayor edad.

13.3. Escala OSIRIS. Valora la edad, el peso corporal, el uso de terapia hormonal sustitutiva y las fracturas previas de bajo impacto, clasifica a los pacientes en bajo riesgo (no precisan más evaluación actualmente), riesgo medio (precisan evaluación inmediatamente) o riesgo elevado (precisan tratamiento de forma inmediata).

13.4. Proyecto ORACLE. Combina los valores de la ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos. La escala OST-T, herramienta orientada inicialmente a la identificación de mujeres asiáticas posmenopáusicas con un mayor riesgo de osteoporosis densitométrica, ha sido validada tanto para mujeres de otras razas (caucásica y negra) como para hombres. Se calcula a partir del peso y la edad mediante la fórmula: $OST = [(peso\ corporal\ en\ kg) - (edad\ en\ años)] \times 0,2$. Se trata de una herramienta con un alto grado de sensibilidad. Brand [116] compara la fiabilidad diagnóstica del OST con la de otros cuestionarios que incluyen un mayor número de factores de riesgo (SCORE, ORAI, ABONE, SOFSURF, bajo peso corporal, Ámsterdam Rheumatologist Score y la modificación de este último) y, con un punto de corte de 2, el OST presenta la mayor área bajo la curva ROC (AUC) mostrando así la mayor exactitud global de los diferentes cuestionarios estudiados, resultados que coinciden con la

de otros autores lo que le hace aseverar a Chan [117] que el OST tiene un elevado poder de predicción en mujeres posmenopáusicas con riesgo de osteoporosis.

A pesar de la existencia de todas estas escalas de riesgo de osteoporosis, debemos hacer una crítica constructiva, porque en realidad todas ellas lo que predicen es una DMO ósea baja, y está demostrado que la existencia de una DMO baja, aunque es un factor de riesgo de fractura, no es determinante, porque la relación entre los valores de DMO, determinados por densitometría y fractura, no es dicotómica. No puede asegurarse que un paciente con DMO alta no pueda fracturarse, ni que exista una posibilidad clara de fractura por debajo de un valor de DMO. Es evidente que una DMO baja incrementa el riesgo de fractura entre 2 y 2,5 veces, comparativamente con individuos con DMO en límites normales [104]. Pero en la producción de las fracturas intervienen otros muchos factores, no solo la cantidad de masa ósea.

Pero es necesario desarrollar instrumentos más específicos, capaces de predecir la aparición de fracturas por fragilidad. Lo que ha dado lugar al desarrollo de los índices de riesgo de fractura.

14. Diagnóstico de la osteoporosis

Debe basarse en la historia clínica detallada, en la exploración física, en la valoración de la existencia de los factores de riesgo para padecerla y confirmado por la densitometría ósea.

14.1. Cuándo debemos indicar una densitometría. Deberíamos afirmar que en nuestra modesta opinión, la densitometría ósea tiene una sobre petición para practicarla, muchas veces a petición del propio paciente, y sin una valoración por parte del clínico de las características, síntomas y factores de riesgo del paciente.

Creemos que los criterios para indicar una densitometría mejor definidos se encuentran en la *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*, de la National Osteoporosis Foundation de EE. UU. [91], estos son:

- Mujeres con 65 o más años y hombres con 70 o más años, teniendo en cuenta además los factores de riesgo.
- Mujeres posmenopáusicas más jóvenes, mujeres en transición menopáusica y hombres entre 50 y 69 años, pero con factores de riesgo claros de padecer una fractura.
- Adultos de ambos sexos, que han padecido una fractura por fragilidad después de los 50 años.
- Adultos con patologías médicas concomitantes o tratamientos farmacológicos que supongan pérdida de masa ósea.

14.2. ¿Cuándo debe repetirse la medición de la DMO mediante densitometría?. Dependiendo de los datos del primer examen, edad, y si se ha instaurado tratamiento, y de la evolución clínica, en un periodo de dos años tras la primera medición normalmente, si el tipo de tratamiento lo indicase, u otras circunstancias clínicas al año de la primera exploración.

15. Epidemiología de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad altamente prevalente, y que además está infradiagnosticada, por lo que las cifras de su incidencia son siempre inferiores a la realidad.

Según la International Osteoporosis Foundation (IOF) [118] se estima que 200 millones de personas padecen esta enfermedad en los países que forman parte de lo que

podríamos denominar primer mundo. Las cifras de incidencia aumentan año a año, fundamentalmente porque se incrementa la expectativa de vida en los países civilizados, y, por consiguiente, aumenta el envejecimiento de la población. En Europa se calcula que el 30% de las mujeres posmenopáusicas padecen osteoporosis, este porcentaje se incrementa enormemente si nos referimos a la población mayor de 70 años.

En un estudio publicado muy recientemente, realizado en EE. UU. por Wrigth [119], se ha demostrado que el 16% de los hombres y el 29,9% de las mujeres, mayores de 50 años padecen osteoporosis, lo que concuerda en el caso del sexo femenino con las estimaciones realizadas por la IOF.

En España, se calcula que hay tres millones de pacientes que sufren osteoporosis, de los cuales dos millones y medio son mujeres, pero se estima que solo el 18% de ellos están correctamente diagnosticados y tratados [120], la osteoporosis es una enfermedad que está claramente infradiagnosticada e infratratada.

Estudios epidemiológicos posteriores han confirmado que el 35% de las mujeres mayores de 50 años padecen osteoporosis, y que este porcentaje alcanza el 52%, en el colectivo de mujeres mayores de 70 años [121].

Esta alta incidencia de osteoporosis concuerda con los datos de medición de DMO, obtenidos en un estudio multicéntrico, con población de ambos sexos, realizado en España en 1995 y que fueron publicados en 1997 [122]. Estos datos confirmaron una masa ósea baja, en relación con los de otros países del mundo occidental, en ambos sexos en sujetos nacidos entre 1936 y 1950. Es evidente que la tragedia que supuso la Guerra Civil (1936-1939) y una larga posguerra, aislados del resto del mundo, originaron en España unas claras carencias alimenticias, con-

firmadas por los trabajos de Grande Covián [123-124], y un déficit importante de ejercicio físico, elementos fundamentales para alcanzar un importante pico de masa ósea. Esta situación condicionó en años posteriores una masa ósea baja, y la aparición de un alto porcentaje de población con osteoporosis.

16. La fractura osteoporótica

Desgraciadamente, la osteoporosis es una enfermedad silente, en un alto porcentaje de casos, y la presentación de una fractura por fragilidad es el primer síntoma de la enfermedad.

Las fracturas osteoporóticas constituyen hoy en día un problema de gran magnitud, que plantea problemas sanitarios, asistenciales y económicos. Pero, además, al paciente que las sufre le suponen una pérdida de calidad de vida, múltiples complicaciones, dificultades para recuperar el estado físico previo a la fractura y en un porcentaje no desdeñable la muerte.

Desde la segunda mitad del siglo xx, se ha producido en el mundo occidental una importante mejora de las condiciones de vida, grandes e importantes avances de la medicina y la clara mejora de la asistencia sanitaria. Esto ha traído como consecuencia que hayan aumentado las expectativas de vida de la población, que ha dado origen a un fenómeno nuevo: su envejecimiento. Este se manifiesta en el esqueleto del individuo, produciendo una involución del mismo, y esto ha dado lugar a una alta incidencia de patología articular: la artrosis de las articulaciones, y en el esqueleto en general a una pérdida de cantidad y calidad del hueso, que da origen a la osteoporosis

Este problema se va incrementando a lo largo de los años y las expectativas de futuro son sombrías.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [125], entre el año 2000 y el 2050, la proporción mundial de habitantes mayores de 60 años, se duplicará, pasando del 11 al 22%. En números absolutos, este grupo de edad alcanzará los 2000 millones, en el transcurso de ese medio siglo.

Curiosamente, este cambio demográfico será más evidente y rápido en los países de ingresos medios y bajos; esta duplicación de la población mayor de 60 años ocurrirá en países como Brasil y China, en un periodo de veinticinco años.

También habrá en el mundo un mayor porcentaje de personas octogenarias y nonagenarias. Entre el año 2000 y el 2050 la cantidad de personas de 80 o más años se multiplicará casi por cuatro, hasta alcanzar los 395 millones.

La OMS ha calculado los problemas asistenciales que este envejecimiento implicará. Se ha pronosticado que, desde ahora hasta el año 2050, la cantidad de ancianos que sean dependientes se multiplicara por cuatro en los países en desarrollo. Esta situación va a significar una enorme necesidad de recursos económicos, para emplearlos en asistencia sanitaria, cuidados domiciliarios o comunitarios, residencias asistidas y estancias prolongadas en hospitales.

En nuestro país, el problema es similar o quizás más grave. Según datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) [126], en el año 2050, las personas mayores de 65 años, supondrán más del 30% del total de la población, y los octogenarios superaran los 4 millones. Si nos referimos a nuestra comunidad autónoma, según los datos publicados por el Instituto Aragonés de Estadística en el año 2015 la población comprendida entre 65 y 79 años era el 14,2% del total, y los que tenían 80 años o más el 9,4%, y con las mismas perspectivas de futuro, bastante sombrías.

Esto está claramente relacionado con la expectativa de vida, que en España se ha duplicado entre 1910 y 2009. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) [127], entre 1994 y 2014, la esperanza de vida en el hombre ha pasado de 74,4 a 80,1 años y en la mujer de 81,6 a 85,6 años.

Creo que tras la lectura de estos datos, podemos entender fácilmente que la osteoporosis sea una patología en incremento progresivo, y lógicamente su mayor y más frecuente consecuencia: la fractura osteoporótica.

Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las localizadas en columna vertebral, cadera, extremidad distal del radio y extremidad proximal del húmero [128] (fig. 10); otras localizaciones menos frecuentes son pelvis, costillas y extremidad distal del fémur y tibia. Se calcula en 2,7 millones las fracturas osteoporóticas que se produjeron en Europa, y que supusieron un coste directo de 36 billones de euros, según datos publicados en el 2005 [129], cifra que actualmente será superior, pues se calcula un incremento anual en el número de fracturas entre el 4 y el 5%.

En EE. UU., en el año 2005, se produjeron más de 2 millones de fracturas osteoporóticas, que supusieron un coste de 16,9 billones de dólares y se estima que en 2025,



Figura 10. Fracturas de columna, cadera, extremidad distal del radio y extremidad proximal del húmero.

el número de estas fracturas supere los 3 millones con un coste de 25,3 billones [130].

En España, en un estudio realizado por nosotros en el año 2003 [131], estimábamos la incidencia de fractura osteoporótica de cadera en mayores de 60 años, en 720 casos por 100 000 habitantes, dato que en la actualidad habrá sido superado porque se ha comprobado en un trabajo publicado en 2014, un incremento anual en su número del 2,3% en hombres y del 1,4% en mujeres [132].

También en el año 2003, dirigimos el estudio *AFOE (Acta de fracturas osteoporóticas en España)* [133], en el que estudiamos la incidencia de fracturas de extremidad proximal de húmero y de la extremidad distal de radio, en la población mayor de 60 años en el caso de las fracturas de húmero proximal y mayor de 45 años en las fracturas de extremidad proximal de radio. El estudio sobre fracturas de húmero proximal nos indicó la existencia de 452 fracturas/año por cada 100 000 habitantes. Con respecto a las fracturas de extremidad distal de radio, la incidencia fue de 661 casos por cada 100 000 habitantes, de los cuales el 70,6% corresponden a mujeres.

Más recientemente realizamos el estudio *AFOE vertebral*, para determinar la incidencia de fractura vertebral en la población femenina española mayor de 45 años [134], encontrando que el 31,79% de estas mujeres presentaban una o más fracturas vertebrales. La edad media de las mujeres con fractura era (\pm SD) of $69,0 \pm 10,1$, mientras que los pacientes sin fractura tenían una edad media (\pm SD) of $59,9 \pm 10,2$. En las mujeres menores de 55 años la proporción de fracturas era del 27,75%, mientras que en el grupo de 80 o más años era del 72,25% (260,36% más).

Como podemos comprobar, con estos datos, la población española tiene la misma incidencia de fracturas osteoporóticas que las poblaciones del norte de Europa,

y en el caso de las fracturas vertebrales por encima de la media de otros estudios.

De todas las fracturas osteoporóticas la más frecuente es la fractura vertebral, que desgraciadamente está infra-diagnosticada; se estima que solo se diagnostican un 40% de las fracturas [135], lo que representa un serio problema, ya que la aparición de la primera fractura vertebral multiplica por seis el riesgo de padecer nuevas fracturas en columna, llegando a producirse lo que se denomina *la cascada de fracturas*, y además supone al paciente una importante pérdida de calidad de vida, y una disminución de sus expectativas vitales, ya que se calcula que esta disminuye en una media de 6 años [136].

La fractura de cadera tiene efectos devastadores para la vida y para la recuperación del estado físico previo de los pacientes. La mortalidad asociada a las fracturas de cadera oscila entre el 8,4 y el 36%, en el primer año tras la fractura, siendo esta mayor en la población masculina, aunque aproximadamente un 75% de los pacientes fracturados son mujeres [137]. Se incrementa en 2,5 veces el riesgo de sufrir una fractura de cadera contralateral [138]. Otros problemas son que un 20% de los pacientes necesitan largas estancias en hospitales de cuidados intermedios y un 40% no recuperan su estado físico previo, pasando a ser dependientes en un alto porcentaje [91].

Especial atención merece la fractura distal de radio, que se ha denominado la *fractura centinela* [139], que se produce en pacientes relativamente jóvenes, en el periodo posmenopáusico, y que se considera un primer síntoma de alarma de la osteoporosis, al que desafortunadamente no se presta la debida atención. Los pacientes que sufren estas fracturas deben ser evaluados y tratados, si es necesario, para evitar la aparición de ulteriores fracturas por fragilidad [140-141].

Lo que es evidente, es que el aumento de prevalencia de la osteoporosis condiciona la alta incidencia de fracturas osteoporóticas. Que la aparición de una primera fractura por fragilidad, multiplica entre cinco y seis veces el riesgo de padecer nuevas fracturas, sin que ello condicione la identificación como osteoporótica de la fractura, ni la instauración de tratamiento médico antiosteoporótico, para prevenir y evitar las sucesivas fracturas en un alto porcentaje.

En estudios realizados en Europa, comparando la osteoporosis con enfermedades neoplásicas, y utilizando para ello la herramienta de los años de vida, ajustados por discapacidad, más conocida por su terminología inglesa *Disability Adjusted Life Years* (DALYs), la osteoporosis supone una mayor carga que todas las neoplasias, excepto el cáncer de pulmón. Lo que supone que se pierden más años de vida por la mortalidad prematura que ocasiona, y se pierden más años de vida productiva por discapacidad [142].

A la vista de estos datos, es evidente que los diferentes sistemas de salud de todos los países tienen planteado un reto asistencial y de empleo de recursos económicos en el presente y en un futuro inmediato, porque el problema tiene una progresión creciente y las proyecciones de futuro son sombrías.

Este problema de envejecimiento de la población, con el aumento de todas las patologías producidas por el aumento creciente de la expectativa de vida, es común a todos los países occidentales. En España, se ha realizado recientemente un estudio por Peiró y Barrubés [143], que estiman que el gasto sanitario puede duplicarse en el periodo comprendido entre 2015 y 2025.

17. Tratamiento de las fracturas osteoporóticas

Muy sucintamente podríamos decir que los últimos años han supuesto un cambio radical en las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de las fracturas osteoporóticas, ajustándose a varias premisas, que deben cumplir:

- a) Cirugía miniinvasiva para la implantación de clavos intramedulares y placas de osteosíntesis.
- b) Cambios en los implantes quirúrgicos, que permitan estabilizar el foco de fractura lo máximo posible y ocasionen al hueso osteoporótico la mínima agresión.
- c) Cambios en el diseño de los tornillos quirúrgicos, que consigan una mayor estabilidad en el hueso, bien por el tipo de rosca, o por la adición de hidroxapatita en su superficie.
- d) Técnicas miniinvasivas para la estabilización de fracturas de los cuerpos vertebrales (vertebroplastia), o expansión de los cuerpos fracturados (cifoplastia), mediante el uso de cementos óseos acrílicos. Técnicas que pueden ser complementadas, con estabilización de la columna, mediante el uso de tornillos, colocados a través de los pedículos vertebrales por cirugía miniinvasiva.
- e) Uso de cementos óseos acrílicos en fracturas complejas con pérdidas de sustancia ósea, para mejorar la estabilidad lograda por la osteosíntesis.

En resumen, el objetivo de la cirugía ortopédica y traumatología, en el tratamiento actual de estas fracturas, es la mejor y más rápida estabilización de la fractura, que permita la movilización inmediata y la rehabilitación de estos pacientes. La introducción de los nuevos métodos de tratamiento y los avances tecnológicos en los materiales ofrecen actualmente al cirujano un instrumental eficaz para cumplir estos objetivos.

Desgraciadamente, no todo ha sido progreso en el tratamiento de los pacientes con fracturas por fragilidad, seguimos padeciendo «sombras» en la asistencia a estos fracturados, aunque hemos avanzado en los últimos años afortunadamente. Los problemas más importantes, que se producen no solo en España, sino también en otros países occidentales, es la falta de etiquetación etiológica de la fractura, y además el paciente es dado de alta sin tratamiento médico para su osteoporosis, cuando está ampliamente demostrado que la presencia de una fractura osteoporótica supone un alto riesgo de sufrir sucesivas fracturas. Si nos referimos a nuestro país, en nuestro estudio sobre *Epidemiología de las fracturas de cadera* [131], solamente al 26% de los pacientes dados de alta, tras el tratamiento quirúrgico de su fractura, se les prescribió tratamiento para su osteoporosis.

18. Factores de riesgo de fractura

El establecer el riesgo de fractura es un tema fundamental ante cualquier paciente, porque además lógicamente condiciona la decisión de establecer tratamiento de la osteoporosis. Aunque efectivamente una DMO baja incrementa el riesgo de fractura [104], la relación entre esta y el riesgo de padecer una fractura no es dicotómica. Entre los múltiples trabajos publicados para demostrar esto, son de destacar el de Siris [144], que encontró que un 82% de pacientes con fractura por fragilidad tenían valores de DMO no etiquetables como correspondientes a una osteoporosis; también Schuit [145] comprobó que en el 79% de las mujeres y en el 56% de los hombres, con fracturas por fragilidad de localización no vertebral, sus valores de DMO no correspondían a los de la osteoporosis.

Esto está condicionado porque aparte de la cantidad de masa ósea, hay otros múltiples factores que están implicados en la producción de una fractura: como la calidad del hueso, los antecedentes personales y familiares, los hábitos tóxicos, etc., y un factor muy determinante, que son las caídas.

18.1. Escala de riesgo de fractura de la NOF. La NOF [91] ha seleccionado 5 factores de riesgo, para la producción de fracturas de cadera osteoporóticas, aplicables a las mujeres de raza caucásica y en periodo posmenopáusicas: valor bajo de la DMO, antecedentes personales de fractura por fragilidad a partir de los 40 años, antecedentes de fracturas de cadera, vertebral o de extremidad distal de radio en familiares de primer grado, bajo índice de masa corporal y fumadora habitual.

18.2. Escala FIT. Surgido a partir del estudio *Fracture Intervención Trial*, realizado en 11 centros de EE. UU., que estudiaba 6000 mujeres [146], para estudiar las deformidades vertebrales. Los ítems que maneja son antecedentes de fractura vertebral = 6 puntos; fractura no vertebral = 1 punto; edad entre 66 y 69 años = 1 punto; entre 70 y 79 = 2 puntos y 80 o más = 3 puntos; pérdida de altura: entre 2-4 cm = 1 punto y si es superior a 4 cm = 2 puntos y si ha sido diagnosticada de osteoporosis = 1 punto. El punto de corte está en 4 puntos y permite identificar entre un 60 y 65% de la mujeres con fractura vertebral, y con una especificidad de un 70%.

18.3. Escala de Vogt. También utilizada para la detección de fracturas vertebrales, fue diseñada por Vogt en la Clínica Mayo [147], y es muy similar a la escala FIT.

18.4. Índice Fracture. Este índice está validado tanto si se dispone de los valores de DMO como si no disponemos de ellos. Los ítems que maneja este índice son DMO expresado en T-score: valores entre -1 y -2 = 1 punto, valo-

res entre -2 y $-2,5 = 2$ puntos y 3 puntos si es inferior a $-2,5$; la historia previa de fractura a partir de los 50 años = 1 punto; antecedentes de fractura de cadera materna = 1 punto; peso igual o inferior a 57 kg = 1 punto; hábito tabáquico = 1 punto; si necesita apoyarse en los brazos para levantarse de una silla = 1 punto; puntuación por la edad: entre 65 y 69 años = 1 punto, entre 70 y 74 años = 2 puntos, entre 75 y 79 años = 3 puntos, entre 80 y 85 años = 4 puntos y más de 85 años = 5 puntos. En esta escala el punto de corte está en ≥ 6 puntos y si no se conocen los valores de DMO el punto de corte es ≥ 4 puntos.

Este índice ha sido validado en el estudio *Epidos*, realizado en Europa para identificar a la población europea con riesgo de fractura osteoporótica vertebral y no vertebral [148].

18.5. Escala FRAX[®]. Actualmente, la herramienta más utilizada es el FRAX[®]; es un modelo estadístico diseñado por Kanis [149-150], para cumplir un encargo de la OMS, capaz de predecir el riesgo de fractura en los próximos diez años. Esta escala ha sido validada y adaptada a las poblaciones de los distintos países, y es hoy en día universalmente empleada.

Maneja una serie de ítems: edad, sexo, peso y talla (expresada en kg y cm), antecedente personal de fractura previa, familiares de primer grado con fractura de cadera, hábito tabáquico, tratamiento con corticoides, osteoporosis secundaria debida a diabetes mellitus, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo crónico, hipogonadismo, menopausia precoz, síndromes de malnutrición o malabsorción y hepatopatía crónica, consumo de tres dosis o más de alcohol/día. También el valor de la DMO, teniendo en cuenta, para su valoración el aparato con el que se determina, o bien si no se dispone de ella, dejar el valor en blanco. Con todos estos datos el modelo hace una predicción de la posibilidad de fractura a 10 años (fig. 11).



Herramienta de Cálculo

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

país: Reino Unido	Nombre/ID: <input type="text"/>	Sobre los Factores de riesgo
Cuestionario:		
1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento	10. Osteoporosis secundaria	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Edad: <input type="text"/>	11. Alcohol, 3 o más dosis por día	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí
Fecha de Nacimiento:	12. DMO de Cuello Femoral	
A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> D: <input type="text"/>	Seleccione BMD <input type="text"/>	
2. Sexo	<input type="radio"/> Hombre <input type="radio"/> Mujer	<input type="button" value="Borrar"/> <input type="button" value="Calcular"/>
3. Peso (kg)	<input type="text"/>	
4. Estatura (cm)	<input type="text"/>	
5. Fractura previa	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	
6. Padres con Fractura de Cadera	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	
7. Fumador Activo	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	
8. Glucocorticoides	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	
9. Artritis Reumatoide	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí	

Figura 11. Escala FRAX[®]

El FRAX[®] fue criticado como herramienta válida, tras su aparición, pues utilizado en distintas poblaciones y lugares geográficos, subestimaba el riesgo de fractura [151-152], por lo que ha tenido que ser modificado y validado para cada país. Actualmente, tras este proceso de adaptación es la herramienta de predicción del riesgo de fractura más utilizada universalmente.

18.6. Modelos de predicción de riesgo de fractura, basados en el método de elementos finitos (EF). En el uso de la simulación mediante elementos finitos para la predicción de las fracturas osteoporóticas, el planteamiento

general se basa en el uso de modelos, tanto micro como macromecánicos, para la predicción de la resistencia ósea en unas condiciones determinadas, normalmente definidas en función de la edad (pérdida acusada de la capacidad resistente del hueso a partir de determinada edad). A partir de los resultados obtenidos para la resistencia ósea, caracterizados por los valores de tensiones y/o deformaciones significativos, se realiza la predicción del riesgo de fractura.

En los últimos años se han publicado diferentes trabajos en este sentido. Así, Lee [153] desarrolló un modelo micromecánico para el comportamiento resistente del hueso considerando diferentes densidades, pero de difícil extrapolación a la escala necesaria para realizar predicciones de interés práctico. Por su parte, Boccacio [154] y Zhang [155] han desarrollado modelos macromecánicos más avanzados, que permiten analizar una unidad funcional completa de la columna (dos vértebras junto con su disco intervertebral), en función de la densidad ósea. MacNeil [156] implementó un modelo 2D de las vértebras L1-L4 en el plano sagital, utilizando como base del comportamiento óseo medidas de BMD a partir de radiografías y DXA. La rigidez ósea se calcula a partir de la edad del paciente, considerando una pérdida exponencial. En el caso de fracturas femorales, Kaneko [157] desarrolló un modelo basado en QCT, enfocado a la estimación de la resistencia ósea en función de la edad en poblaciones normales. El modelo permite establecer una correlación estadística entre los resultados de resistencia ósea y el riesgo de fractura. Una metodología diferente ha sido propuesta por Bryan [158], mediante un modelo paramétrico que incorpora tanto la geometría como las propiedades del hueso en un rango de valores que con-

templa su variabilidad estadística. Un planteamiento similar ha sido realizado por Bessho [159], aunque el análisis paramétrico se refiere en este caso a las cargas y condiciones de apoyo.

Más recientemente, han empezado a incorporarse en los modelos de EF criterios de plastificación para la predicción del riesgo de fractura. A este respecto, Derikx [160] aplica el criterio de Drucker-Prager en un modelo generado a partir de QCT, considerando un comportamiento asimétrico en tracción y compresión. De manera similar, Tellache [161] aplica un criterio de plastificación asimétrico sobre un modelo construido a partir de CT escáner, y lo utiliza para predecir el riesgo de fractura. Por otra parte, Amin [162] lleva a cabo un análisis comparativo de las predicciones de riesgo de fractura basadas en BMD con las obtenidas mediante un modelo de EF desarrollado a partir de QCT, correlacionando la resistencia ósea con el riesgo de fractura. Finalmente, Keaveny [163] se centra en el efecto de diferentes tratamientos (PTH y alendronato) en la resistencia ósea, utilizando un modelo de EF desarrollado a partir de QCT de pacientes osteoporóticos.

Los modelos diseñados anteriormente y publicados en distintos trabajos adolecen de limitaciones importantes, dado que no considera una correlación completa entre las magnitudes clínicas y mecánicas que controlan el comportamiento óseo con respecto a la fractura.

A este respecto, el grupo investigador dirigido por mí y el Prof. L. Gracia ha trabajado en los últimos cinco años en el desarrollo de modelos predictivos de la probabilidad de fractura ósea basados tanto en magnitudes mecánicas como clínicas, a partir de medidas de DMO obtenidas mediante DEXA. Así, en [164] se presenta un criterio

mecánico para la predicción de la probabilidad de fractura ósea en cadera, que es de aplicación en modelos de EF tanto de cadera como de columna vertebral. El modelo, basado en la mecánica de daño y fractura, permite establecer la probabilidad de fractura ósea evaluando las magnitudes mecánicas involucradas en el proceso a partir de medidas clínicas de DMO. El modelo permite establecer una predicción evolutiva del riesgo de fractura en función de la edad, pudiendo realizar bien una predicción global bien una predicción local si se dispone de información detallada de los valores de DMO en las diferentes zonas del modelo. Dicho modelo se aplica en un primer estudio a la determinación de la probabilidad de fractura vertebral osteoporótica [165]. Posteriormente, diseñamos un nuevo modelo que aplicamos a una muestra de pacientes mayores de 60 años, para predecir la probabilidad de fractura osteoporótica de cadera [166]. Finalmente, hemos aplicado el modelo desarrollado a la predicción de la probabilidad de fractura vertebral bajo la influencia de diferentes tratamientos [167].

La ventaja que tienen nuestros modelos es que utilizando los datos antropométricos y los valores de DMO, por áreas, podemos realizar un cálculo personalizado, para cada tipo de paciente (fig. 12).

Es evidente que todas las herramientas descritas tienen su utilidad para hacer un cálculo estimado del riesgo de fractura, pero hemos de reconocer que no tienen una fiabilidad total, para calcular este riesgo, porque en su valoración intervienen otra serie de factores difíciles de evaluar. Sin embargo, el aproximarnos al cálculo de este riesgo es importantísimo para tomar las decisiones sobre las medidas preventivas o terapéuticas, que eviten la producción de la fractura.

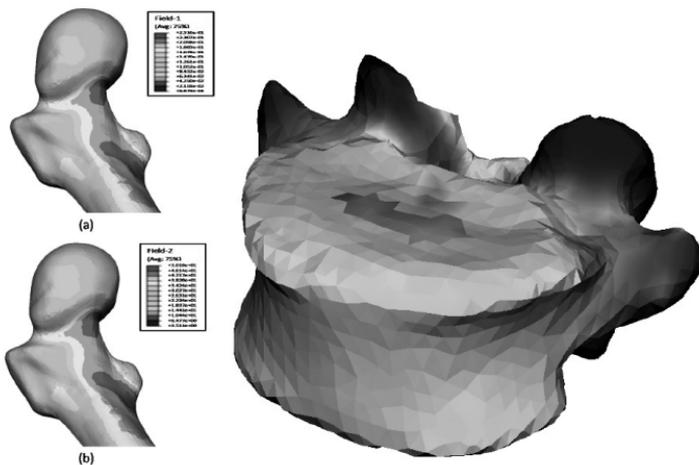


Figura 12. Modelos de elementos finitos de cadera y vértebra lumbar

19. Prevención de la osteoporosis

El hueso es un tejido, cuyo crecimiento se inicia en el embrión, y continúa desarrollándose hasta los 20-25 años de edad [168].

La masa ósea aumenta progresivamente durante el desarrollo, y continúa incrementándose, incluso después de que el individuo haya alcanzado su talla máxima, y alcanza su pico máximo entre los 25 y los 30 años de edad en el hueso trabecular, mientras que el hueso cortical puede incrementar su masa hasta los 35 años. Se estima que el 90% del pico de masa ósea, se forma antes de los 20 años y el 10% restante hasta los 35 años [12,15]. Este pico de masa ósea es fundamental, porque es un capital óseo del individuo que irá perdiendo progresivamente a lo largo de la vida, por lo que es fundamental que alcance un valor máximo, para que a pesar de la pérdida progresiva, el hueso conserve una estructura aceptable, que le permita mantener su resistencia.

A partir de los 35 años se inicia una pérdida progresiva de la masa ósea, que en la mujer es más rápida que en el hombre. La mujer suele perder en la década tras la instauración de la menopausia un 20% de su masa ósea, y en décadas posteriores un 10% en cada periodo de 10 años. En el hombre esta pérdida es paulatina y oscila entre un 3 y un 5% en cada década de su vida.

Para alcanzar el máximo posible en el pico de masa ósea, independientemente de los factores genéticos, que influyen en cada individuo, hay dos premisas fundamentales:

- 1) Alimentación equilibrada.
- 2) Ejercicio físico.

19.1. Alimentación equilibrada. La alimentación en el niño y el adolescente debe ser variada y equilibrada en su aporte de proteínas, glúcidos y lípidos. El aporte proteico es fundamental para la síntesis de la matriz ósea. Además, es indispensable el aporte diario de calcio en la dieta, que en el niño oscila entre 500-700 mg/día y en los adolescentes, en su momento de mayor desarrollo, debe elevarse a 1300 mg/día. La vitamina D es también básica para el desarrollo óseo, porque facilita la absorción del calcio en el intestino y en el riñón aumenta la absorción de calcio y fósforo, aparte de ser un elemento esencial en el metabolismo óseo. Otro metabolito necesario en la alimentación es el fósforo, que tiene una función importante para mantener el equilibrio homeostático del calcio, además de intervenir en el metabolismo muscular.

Otras vitaminas necesarias para el desarrollo óseo son la vitamina K y la C, la primera es un cofactor indispensable en la síntesis de la osteocalcina, una de las proteínas presentes en la matriz ósea, y la vitamina C es necesaria para la síntesis de lisil-oxidasa, que es una enzima que estabiliza los puentes intermoleculares de las fibras de colágeno tipo I de la matriz ósea.

Debe prestarse especial atención en los adolescentes a los trastornos de la conducta alimenticia, y a la existencia de posibles síndromes de malabsorción para corregirlos.

19.2. Ejercicio físico. El ejercicio físico es fundamental en niños y en adolescentes, para adquirir una buena densidad mineral ósea. El hueso es un tejido dinámico que adapta su estructura con arreglo a los estímulos mecánicos que recibe; estos estímulos actúan favoreciendo el proceso de formación ósea. Ya se ha señalado, además, que el hueso se comporta como un mecanostato [42], para incrementar la masa ósea, en relación con los estímulos mecánicos que recibe, o bien reparar los daños que detecta en su estructura, mediante la formación de hueso nuevo.

Los ejercicios más beneficiosos, para la formación ósea, son los ejercicios de carga. Las deformaciones que sufre el hueso en relación con las cargas que recibe son recibidas mediante fenómenos de membrana por los osteocitos, que están interconectados entre sí formando una amplia red y con las *lining cells* [169], que son osteoblastos inactivos que revisten toda la superficie del tejido calcificado. Estos osteoblastos inactivos responden al estímulo mecánico, entrando en actividad y dando lugar a la formación de hueso. La actividad muscular que se produce en los ejercicios contra resistencia se transmite al hueso a través de las inserciones del músculo en el hueso, y producen en el tejido óseo también estímulos mecánicos, que es el otro mecanismo que estimula la formación ósea.

La actividad física debe ser suficiente, que es un término difícil de precisar, pues la actividad física excesiva puede llegar a ser perjudicial, como se ha comprobado en atletas femeninas, en las que entrenamientos excesivos retrasan la pubertad, y pueden llegar a ocasionar amenorrea, que es un factor negativo para el desarrollo óseo.

Estas atletas sufren varias consecuencias en su función endocrina, fundamentalmente en el eje hipotálamo-glándula pituitaria, que produce un alto número de desórdenes menstruales: como retraso de la menarquía, oligomenorrea o amenorrea primaria o secundaria [170-171].

Consideramos que una hora diaria de ejercicio físico, en el que predominen los ejercicios de carga y contrarresistencia, y llevar una vida no sedentaria que incluya marcha diario, y otras actividades deportivas de fin de semana, son suficientes para lograr un buen desarrollo óseo, y los beneficios están suficientemente demostrados [172]. Para comprobar los beneficios del ejercicio físico, se han utilizado acelerómetros, relacionando los valores obtenidos con estos aparatos, con la capacidad osteogénica del ejercicio, procedimiento quizás útil para la investigación, pero no para el control diario de los ejercicios [173].

El problema en España, y en otros países occidentales, es que la alimentación de los niños y adolescentes no es equilibrada, con un alto porcentaje de grasas insaturadas en los alimentos, alto consumo de bebidas azucaradas, en muchos adolescentes alto consumo de alcohol y tabaquismo, y desafortunadamente en un notable porcentaje drogadicción, si a ello le sumamos un déficit importante de ejercicio físico entramos en el círculo vicioso perfecto, que está produciendo porcentajes de obesidad infantil del 20% y una masa ósea deficitaria, que no alcanzará en su pico máximo valores importantes. A ello sumamos un sedentarismo creciente, por el uso de ordenador y otros dispositivos electrónicos [174-177]. Como en otras muchas cosas, a pesar de nuestras críticas al estilo de vida americano, hemos llegado a ser unos imitadores perfectos. En EE. UU., el uso diario durante varias horas por parte de la juventud americana de televisión, ordenador, videojuegos, smartphome y tablet, asociado con bebidas

azucaradas y falta de ejercicio físico diario está incrementando enormemente la incidencia de la obesidad en la juventud [178].

Otros factores importantes a tener en cuenta en este periodo de la vida es la presencia de comorbilidades concomitantes, que deben ser tratadas para minimizar su efecto, ya que producen un balance óseo negativo. Aparte de los trastornos de la conducta alimenticia y los síndromes de malabsorción ya enunciados, debemos tratar las enfermedades que interfieren el proceso, entre ellas, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, talasemia y anemia de células falciformes, neoplasias, pacientes trasplantados, insuficiencia renal crónica, enfermedades reumáticas, y, dentro de las enfermedades endocrinas, diabetes mellitus tipo 1, déficit de hormona del crecimiento, síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo, déficit de esteroides sexuales, que son las que más seriamente interfieren en el desarrollo de la masa ósea.

Hay otras patologías sobre las que desgraciadamente podemos influir poco, como son la parálisis cerebral, las distrofias musculares, la paraplejia y la espina bífida.

Si el problema de la alimentación inadecuada es grave, desafortunadamente, hoy en día, debemos tener en cuenta también los hábitos tóxicos: alcohol, tabaco y drogadicción, que están teniendo una alta incidencia en nuestra juventud, problemas que se están convirtiendo en endémicos, y que, aparte de las graves consecuencias inmediatas que producen, tienen efectos nocivos a medio y largo plazo en muchos órganos del cuerpo, y de un modo particular en el metabolismo óseo.

19.3. Cómo mantener la masa ósea. Está demostrado que, a partir de la edad en la que se alcanza el pico máximo de masa ósea (35 años), empieza una pérdida progresiva de la misma; lo importante a lo largo de los años es

mantener una alimentación equilibrada y mantener una ingesta adecuada de calcio y de vitamina D. Debe considerarse que en la población mayor las necesidades de calcio son de 1500 mg/día, y que si estos no se alcanzan con la dieta, hay que administrarlos farmacológicamente, siendo la presentación más adecuada en forma de citrato cálcico. Especial atención debe prestarse a la vitamina D, que con mucha frecuencia tiene niveles bajos en la población anciana, lo que ocasiona la producción de un hiperparatiroidismo secundario que acelera la pérdida de masa ósea. Se pensaba que en España, al ser un país con un alto número de horas de insolación al año, no existían problemas para la metabolización de la vitamina D, sin embargo, varios estudios realizados en zonas de España con alta insolación han demostrado niveles bajos de vitamina D en su población autóctona.

El ejercicio físico es otro elemento fundamental para mantener la masa ósea, inclusive en edades posteriores a los 35 años, o sea, tras alcanzar el pico máximo de masa ósea, los ejercicios de carga o impacto son capaces de modificar (reforzándola) la geometría de los huesos de las extremidades inferiores [179].

Lo que debe hacer el individuo a lo largo de su vida es mantener una actividad física diaria, que deberá ir adaptado al paso de los años a su edad y a sus posibilidades físicas. Esto produce tres efectos, por un lado, el efecto mecánico y de carga sobre el hueso, un segundo efecto no menos importante, que es mantener una musculatura en forma y evitar la atrofia muscular y la disminución del número de fibras musculares en sus músculos (sarcopenia), y, por último, mantener la coordinación de los movimientos. La sarcopenia y la falta de coordinación son elementos importantes que facilitan las caídas, y, por consiguiente, las fracturas por fragilidad en personas mayores.

Es fundamental también el desterrar los hábitos tóxicos (fundamentalmente tabaco y alcohol) que influyen negativamente en el balance óseo. Tratar todas las enfermedades, ya descritas, que afectan al remodelado, y tener en cuenta los tratamientos farmacológicos que también influyen negativamente en el metabolismo óseo.

La preservación, lo mejor posible, de nuestra masa ósea es la mejor garantía para minimizar la aparición de la osteoporosis y evitar sus graves consecuencias, que son las fracturas por fragilidad.

20. Tratamiento de la osteoporosis

20.1. Medidas generales. En parte han sido descritas en el apartado «Cómo mantener la masa ósea». En lo referente a alimentación e ingesta de calcio y de vitamina D, se debe prestar especial cuidado sobre todo en la población anciana a este tema, porque estos pacientes tienen disminuida la absorción intestinal del calcio, y este debe ser suplementado farmacológicamente para cubrir las necesidades diarias de 1500 mg/día. También es usual en los ancianos el déficit de vitamina D, que suele presentar niveles muy por debajo de los normales 30 mg/ml, en estos casos deben administrarse dosis de choque de 50000 UI, para posteriormente dar una dosis de mantenimiento diario de entre 1500/2000 UI. Está demostrado que la administración de Ca y vitamina D previene la aparición de fracturas osteoporóticas [180]. Otro efecto positivo de la vitamina D es su actuación sobre el metabolismo de las masas musculares, como factor protector para la sarcopenia.

20.1.1. Ejercicio físico. El mantenimiento del ejercicio físico, a lo largo de la vida, es básico para conservar la masa ósea; estos beneficios desaparecen cuando deja de

practicarse el ejercicio físico. Es fundamental recomendar ejercicios de fortalecimiento muscular y de carga, que son beneficiosos para reducir el riesgo de caídas y fracturas [91]. Estos ejercicios mejoran la agilidad del individuo, la fuerza, la postura y el equilibrio. Además, el ejercicio físico puede aumentar moderadamente la masa ósea.

Son importantes los ejercicios en los que el sistema músculo-esquelético trabaja contra la gravedad. Son ejercicios adecuados: caminar, trotar, subir escaleras, el baile, la práctica del taichí y deportes como el tenis. También los ejercicios de fortalecimiento muscular, que incluyen ejercicios con pesas y ejercicios musculares contra resistencia. También son recomendables el yoga, pilates y programas de entrenamiento personal.

Lo fundamental es el mantenimiento del ejercicio y la adaptación progresiva de este a la edad y a las capacidades del paciente.

20.1.2. Programas de prevención de caídas. Los factores de riesgo más importantes para las caídas son [181]:

1. La movilidad reducida, discapacidad.
2. La alteración de la marcha y del equilibrio.
3. Los trastornos neuromusculares o músculo-esqueléticos.
4. La edad.
5. La visión alterada.
6. Los trastornos neurológicos y enfermedades cardiovasculares.
7. La historia previa de caídas.
8. La medicación.
9. La discapacidad cognitiva.

La movilidad reducida es bastante usual en la población anciana, porque es frecuente la patología degenerativa articular de las extremidades inferiores, fundamentalmente artrosis de cadera o rodilla, que en estos

pacientes limita su movilidad y su agilidad. Las alteraciones de la marcha y el equilibrio también son bastante habituales. En la marcha pueden influir, aparte de los problemas articulares, factores vasculares y neurológicos. Con respecto al equilibrio, que produce inestabilidad en el individuo, puede tener una patología específica, o, más comúnmente, ser resultado de la pérdida funcional progresiva producida por el envejecimiento.

Vértigos y mareos son motivo de consulta habitual de los pacientes mayores. En estudios realizados se ha detectado que un 30% de los mayores de 65 años consultan por estas patologías, que alcanza un porcentaje del 60% en los mayores de 80 años [182]; los mareos son una de las causas más frecuentes de consulta en pacientes mayores de 75 años [183]. Según datos de la National Health and Nutrition Examination Survey de EE. UU. (NHANES), la disfunción vestibular es muy frecuente en los mayores de 60 años, llegando a alcanzar un 84,8% en los mayores de 80 años [184].

Los trastornos neuromusculares o músculo-esqueléticos son otro factor de riesgo, las enfermedades neurológicas o sus secuelas son prevalentes en el anciano, así como los procesos degenerativos articulares ya enunciados.

La edad del individuo es un factor determinante; cuanto mayor es el paciente, el proceso de envejecimiento disminuye su capacidad física, y es un factor de riesgo de múltiples patologías.

Las alteraciones de la visión disminuyen la agudeza visual del individuo, lo que dificulta la identificación de obstáculos, o un cálculo erróneo de los desniveles o alturas que tiene que sortear. La alteración más prevalente es la catarata.

Los trastornos neurológicos o enfermedades cardiovasculares son otro factor de riesgo. El porcentaje de

pacientes hipertensos en la población anciana es altísimo. Otras patologías bastante prevalentes son la enfermedad de Parkinson, ictus y sus secuelas, arritmias cardíacas, hipotensión ortostática y cuadros de síncope de origen cardíaco o vasovagal.

Las caídas en el anciano son frecuentes; cuanto mayor es la edad, entre los 65 y los 70 años, un 25% de esta población sufre caídas y en los mayores de 75 años, el porcentaje de caídas se eleva al 35%, y sufren más de una caída al año. En pacientes institucionalizados, el porcentaje es aún mayor.

Los ancianos toman diariamente tres o más medicamentos responsables de alteraciones del nivel de conciencia, en un alto porcentaje de casos con evidente incumplimiento de las normas terapéuticas, que es causa frecuente de caídas [185]. Entre los medicamentos más peligrosos están los barbitúricos, psicotropos, hipotensores, hipoglucemiantes, etc.

La discapacidad cognitiva está condicionada por la alta tasa de demencias en la población anciana, que aumenta en porcentaje progresivamente con la edad.

Como vemos, las caídas tienen una etiología multifactorial, y su prevención es un problema complejo, que necesita de programas específicos en los que deben valorarse todos los agentes etiológicos de manera individualizada y en relación con la edad del paciente. Nos parece fundamental el mantenimiento del ejercicio físico y programas de rehabilitación específicos. Otro tema fundamental es el ajuste de las dosis de tratamientos médicos y su monitorización. No es infrecuente que ancianos hipertensos sufran crisis hipotensivas, por exceso de medicación, o que pacientes diabéticos sufran comas hipoglucémicos, por dosis excesivas de insulina o administración de estas sin cumplir las normas terapéuticas. Podríamos decir algo

similar con el uso inadecuado y excesivo de los medicamentos psicotropos. Todos estos problemas producen disminución o pérdida de conciencia, que puede ser el principal agente etiológico de la caída.

Aunque las ciudades son muchas veces una trampa, que facilita las caídas por los múltiples obstáculos que presentan y las dificultades de acceso a diversos lugares, curiosamente el hogar habitual supone un lugar más peligroso; en nuestra experiencia el 76,9% de las fracturas de cadera se producen en el domicilio del paciente [185].

Se ha propuesto el uso de protectores de cadera para amortiguar en caso de caída los traumatismos sobre la región trocanterea y minimizar la fuerza que es capaz de romper la resistencia ósea. Su uso estaría indicado en pacientes muy delgados, con poco panículo adiposo en la cadera e institucionalizados, que son los que tienen una mayor incidencia de caídas, aunque su uso puede en algunos casos evitar la fractura de cadera, pero aumentar la incidencia de fracturas de pelvis [186].

20.1.3. Cesación de hábitos tóxicos. Ya han sido expuestos los efectos nocivos del tabaco y del alcohol sobre el metabolismo óseo. Por consiguiente, una medida absolutamente necesaria es la cesación inmediata del tabaquismo y del consumo de alcohol, en los pacientes con osteoporosis.

20.2. Tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico de la osteoporosis, cuando está indicado, es coste-efectivo. Existen infinidad de autores que han estudiado este tema, llegando a una conclusión muy positiva a favor de que los tratamientos farmacológicos de la osteoporosis son claramente coste-efectivos.

En la evaluación del coste de los tratamientos, no solo hay que considerar el evitar las fracturas, además hay que valorar los cambios en la morbilidad y la mortalidad. Esto

se calcula por la unidad de medida aceptada en la evaluación económica de la salud, esto se denomina *calidad ajustada de vida/años*, o en terminología inglesa *Quality-adjusted life year* (QALYs). A fin de estimar las AVAC (años de vida ajustados por calidad), cada año se valora según su utilidad para el paciente, el 0 significa un estado de salud malo y no deseable y el 1, la salud plena.

También la OMS ha empleado otro modelo para la evaluación económica de la salud, el uso de los años de vida ajustados por discapacidad, más conocido por su terminología inglesa *Disability Adjusted Life Years* (DALYs), que se basa en la suma de los años de vida perdidos por una prematura mortalidad y los años de vida productiva perdidos por discapacidad. Ambos modelos han sido utilizados para calcular el impacto de la osteoporosis en todo el mundo [187].

Basándose en estos modelos de evaluación económica de la salud, se diseñó un modelo en Suecia [188], que puede ser usado para diferentes áreas geográficas, sexos, poblaciones de alto riesgo y diferentes edades. El modelo analiza los costes directos e indirectos, producidos por la intervención de tratamiento, incluyendo la morbilidad y la mortalidad. Este modelo incorpora también los efectos negativos o positivos producidos por el tratamiento. Del análisis de todos estos parámetros se concluye que el tratamiento farmacológico de la osteoporosis es coste efectivo. Este modelo ha sido adoptado como herramienta de trabajo por la International Osteoporosis Foundation, y puede consultarse en nuestra Web [189].

Se han realizado estudios de coste-efectividad del tratamiento de la osteoporosis, teniendo en cuenta el coste del tratamiento por año, la disminución en porcentaje de nuevas fracturas producidas por el tratamiento y la mejora de los índices QALYs y DALYs, gracias a los efectos

del tratamiento. Estos estudios han sido realizados en distintos países europeos y han demostrado claramente el coste-efectividad del tratamiento de la osteoporosis [190-193].

Si comparamos el coste-efectividad de la osteoporosis, con dos patologías muy prevalentes en la población mayor, como son la hipertensión y la hiperlipidemia, el resultado es más favorable para el tratamiento de la osteoporosis [194].

20.2.1. Generalidades. Hemos expuesto anteriormente que la osteoporosis está infradiagnosticada e infratratada, y, sin embargo, podemos afirmar que hay muchos pacientes innecesariamente tratados farmacológicamente con fármacos de última generación y alto coste económico, que si se aplicasen criterios de racionalidad en el tratamiento solamente estaría indicado en ellos la administración de calcio y de vitamina D. Por ello, consideramos muy importante establecer criterios de indicación del tratamiento. En España, tenemos varias *Guías de práctica clínica*, una de ellas editada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [195], en la que yo he participado personalmente, como evaluador externo, por lo que reconozco mi parte de responsabilidad, y que, con todos mis respetos al trabajo realizado, he de decir que la indicación de tratamiento es farragosa y compleja.

Afortunadamente podemos utilizar la Guía de la NOF [91], o el diagrama de tratamiento propuesto en el Reino Unido [128], tras el análisis económico del tratamiento de la Osteoporosis

20.2.2. ¿Qué pacientes debemos tratar? Según la NOF [91], lo más importante es obtener una información detallada de los factores de riesgo que presenta el paciente, la existencia de fracturas previas por fragilidad, indagar sobre patologías concomitantes anteriores o presentes,

tratamientos médicos, hábitos tóxicos, historia de caídas previas. O sea, algo tan infrecuente hoy en día en la práctica médica, que es realizar una historia clínica y una exploración del paciente. Sí están indicadas realizar radiografía lateral de columna vertebral y densitometría. Utilizar la herramienta FRAX® para calcular el riesgo de fractura a 10 años, y una vez completada toda esta valoración, tomar las decisiones terapéuticas.

Indicar tratamiento farmacológico en las siguientes circunstancias:

- Existencia de fractura previa por fragilidad en columna (sintomática o asintomática) o en otra localización.
- Valores de DMO en cuello femoral o en toda la cadera o en columna lumbar con T-score $\leq -2,5$.
- Osteopenia, pero probabilidad de fractura osteoporótica a 10 años según FRAX®, en cadera $\geq 3\%$ o probabilidad de fractura osteoporótica de otra localización $\geq 20\%$.

Las especiales características de algunos pacientes pueden hacer necesaria la indicación de tratamiento por debajo de estos valores.

Además, siempre recomendar la corrección de riesgos relacionados con las caídas, suprimir los hábitos tóxicos, hacer ejercicio físico y la obligatoriedad de ingesta adecuada de calcio y de Vitamina D, o su suplementación farmacológica.

Más esquemático nos parece el esquema de decisiones, realizado en el Reino Unido, para las mujeres y que reproducimos (fig. 13).

20.2.3. Fármacos disponibles. Los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de la Osteoporosis podemos dividirlos en varios grupos:

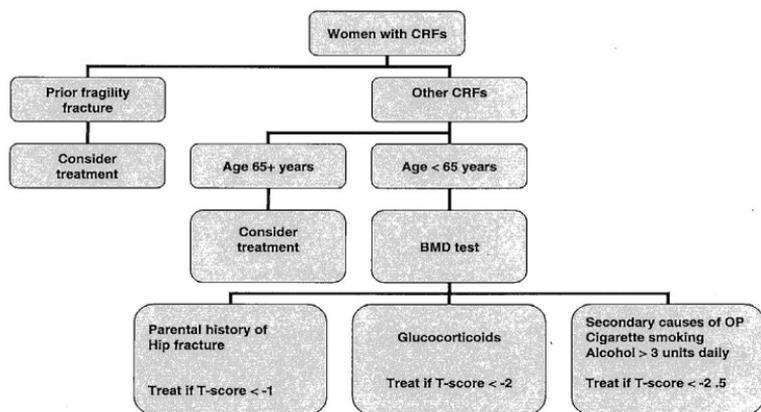


Figura 13. Diagrama de decisiones terapéuticas en el Reino Unido. CRFs = Factores de riesgo clínico.

- a) Antirreabsortivos óseos, que inhiben la acción osteoclástica, y, por tanto, producen un balance positivo de remodelado.
- b) Tratamientos hormonales, que tienen una acción antirreabsortiva.
- c) *Moduladores selectivos del receptor del estrógeno*, que tienen acción antirreabsortiva.
- d) Acción mixta: actúan como inhibidores de la acción osteoclástica y estimuladores de la función osteoblástica.
- e) Osteoformadores, que producen un aumento de la actividad osteoblástica, y obtiene también un balance óseo positivo.
- f) Anticuerpos monoclonales.
- g) Estatinas.
- h) Inhibidores de la katepsina K.

20.2.3.a) Antirreabsortivos. Los más utilizados son los bisfosfonatos. Una gran variedad de bisfosfonatos han sido sintetizados, su acción es la reducción del recluta-

miento de osteoclastos y aumentar la apoptosis de estos. Este efecto en mayor o menor medida depende de la longitud y estructura de su cadena lateral. Los bisfosfonatos tienen una gran apetencia por la apatita ósea, tanto *in vivo* como *in vitro*, lo cual constituye la base para su empleo en la clínica, pero a largo plazo su administración continuada produce un efecto depósito en el hueso.

Los más utilizados actualmente son alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zolendrónico.

- Alendronato, se puede administrar en dosis diaria o semanal. Se ha demostrado su efectividad para reducir la incidencia de fractura vertebral y no vertebral, en un 50%, en mujeres con fractura vertebral previa [196-198]. También reduce la incidencia en un 48%, tras tres años de tratamiento, de fractura vertebral, sin fractura previa de columna [91], y produce una reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral, en un tercio de los pacientes con una BMD muy baja en cadera [199].
- Risedronato, también disponible, para administración oral. Su eficacia está comprobada en mujeres con fractura vertebral previa, para reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales entre un 40 y un 50% y de localización no vertebral entre un 30 y un 36% [200-201]. Ha demostrado su mayor eficacia en mujeres de edades comprendidas entre los 70 y los 79, para reducir la incidencia de fracturas de cadera en un 40% [202].
- Ibandronato, disponible para administración oral o intravenosa. Estudios realizados administrándolo por vía oral han demostrado una alta eficacia para reducir entre el 50 y el 60% la incidencia de fractura vertebral, pero menor eficacia en la reducción de fractura no vertebral [203-204].

Curiosamente, la administración de ibandronato, en una dosis mensual, se ha mostrado más eficaz para incrementar la DMO y disminuir los marcadores bioquímicos de reabsorción [205] y similares efectos se han publicado, con la administración intravenosa cada tres meses [206].

- Ácido zolendrónico. Disponible solo para administración intravenosa, en una dosis anual. Se ha mostrado altamente eficaz, un estudio realizado con un grupo de más de 7500 mujeres posmenopáusicas, durante tres años ha permitido comprobar una disminución de la incidencia de fractura de cadera en un 40% y en 70% de las fracturas vertebrales [207-208]. Administrado a pacientes que han sufrido una fractura de cadera, en el periodo posoperatorio, parece tener un efecto positivo, para disminuir la mortalidad de estos [209].

Los bisfosfonatos pueden tener efectos adversos sobre el aparato digestivo, pudiendo producir gastritis o esofagitis; se recomienda en la administración oral su toma en ayunas por la mañana, y su contraindicación en pacientes con patología gastroesofágica. La administración intravenosa no tiene estos efectos, pero rara vez puede producir dolores musculares. Otros raros efectos adversos descritos, es la mínima incidencia de una posible fibrilación auricular con la administración de ácido zolendrónico.

Se ha descrito la necrosis del maxilar, como una complicación posible en el uso de los bisfosfonatos, pero asociada a pacientes que tienen otras patologías; además de la osteoporosis, puede presentarse en pacientes neoplásicos o con mieloma, la incidencia descrita no llega a un caso por cada 100 000 pacientes en tratamiento con bisfosfonatos [128].

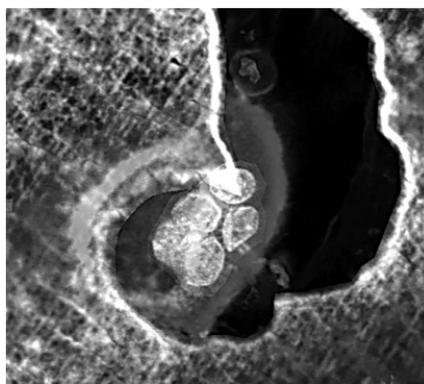


Figura 14. Depósito de los bisfosfonatos en el hueso

Los bisfosfonatos tienen un efecto depósito en el hueso (fig. 14), y al inhibir la acción osteoclástica, suprimen el remodelado óseo, llegando a producir un hueso efectivamente más denso, pero con una microarquitectura alterada. Esto parece ser el origen en pacientes que llevan muchos años de tratamiento de la producción de fracturas atraumáticas en fémur [210], por lo que actualmente se aconseja no prolongar el tratamiento con estos fármacos más de 10 años, aunque lo más aconsejable es no prolongarlo más de 5 años y dejar periodos de descanso, empleando otro tipo de tratamientos, para realizar un efecto «lavado» de los bisfosfonatos depositados en el hueso.

Otros antirreabsortivos empleados anteriormente han sido la calcitonina, que tenía efectos positivos en la disminución de las fracturas vertebrales, y que actualmente tiene poco uso, por la existencia de fármacos más eficaces.

20.2.3.b) Tratamientos hormonales. En la mujer se emplea la terapia hormonal sustitutiva a partir de la instauración de la menopausia. La acción de los estrógenos es reducir el remodelado óseo y prevenir la pérdida de

hueso. Se han publicado trabajos que muestran con esta terapia una reducción de aproximadamente el 30% de la incidencia del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales [211-212]. Pero se han descrito efectos adversos serios como: riesgo de enfermedad coronaria, infarto y cáncer de mama, por lo que su uso ha sido progresivamente abandonado y en todo caso no se recomienda mantener el tratamiento largo tiempo. Desde luego, no nos parece la primera opción para el tratamiento de la osteoporosis.

La *Guía europea de osteoporosis* acepta en mujeres posmenopáusicas, con síntomas debidos a la menopausia, y en los primeros años tras el cese de la regla, el tratamiento hormonal sustitutorio, a pequeñas dosis, combinado con el uso de bisfosfonatos, pero durante un corto periodo de tiempo [128].

En el hombre se puede utilizar como tratamiento de la osteoporosis la testosterona [17], pero no es un fármaco usualmente recomendado en las *Guías de práctica clínica*, porque puede producir efectos secundarios severos: policitemia, hipertrofia prostática e incluso cáncer de próstata y apnea del sueño, entre otros.

La testosterona incrementa la cantidad y la calidad ósea en pacientes con hipogonadismo, y han sido demostrados efectos positivos sobre la DMO y la calidad ósea en pacientes osteoporóticos; sus efectos sobre el incremento de la masa muscular son controvertidos [213-214].

La tibolona, que es una combinación estrógeno-progestágena, ha sido empleada en el campo de la ginecología, como tratamiento en el síndrome posmenopáusico, aunque puede tener una acción antirreabsortiva, no es un tratamiento de elección en el campo de la osteoporosis.

20.2.3.c) *Moduladores selectivos del receptor del estrógeno*. Los moduladores selectivos de los estrógenos, también

conocidos por sus siglas SERM, derivados de su terminología inglesa, *Selective estrogen-receptor modulators*, son drogas no esteroideas, que se unen al receptor de estrógenos, y tienen un efecto antirreabsortivo en la mujer y su uso está indicado en mujeres posmenopáusicas.

La incorporación de los SERM al ámbito terapéutico de la osteoporosis se inició tras las experiencias clínicas, en el tratamiento del cáncer de mama con receptores de hormonas, con resultados positivos con tamoxifeno, comprobando que actuaba en el tejido mamario como un antagonista de los estrógenos, pero sin embargo activaba la acción del estrógeno en el hueso y en el hígado, consiguiendo un incremento de la DMO [215].

El fármaco disponible de los SERM es el raloxifeno para administración por vía oral. Este ha demostrado su efectividad al reducir el riesgo de fracturas vertebrales entre un 30 y un 50%, pero no ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales [216-217]. Entre sus efectos adversos hay que destacar que incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda, sobre todo en extremidades inferiores y que no reduce el riesgo de enfermedad coronaria [91].

20.2.3.d) Acción mixta. Nos referimos al ranelato de estroncio, que ha mostrado efecto positivo para inhibir la acción osteoclástica, y al mismo tiempo estimular la formación ósea. Es un fármaco no aprobado por la Federal Drug Administration de EE. UU. (FDA), pero sí por la European Medicines Agency. No está claro cuál es el mecanismo de su efecto sobre la actividad osteoformadora, pero este es evidente [218].

En estudios realizados a más de 5 años, el ranelato de estroncio ha demostrado eficacia en reducir el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, en un porcentaje similar

al de los bisfosfonatos [219-220]. En evaluaciones posteriores del estudio *TROPOS* [220], se ha comprobado la eficacia del fármaco en el tratamiento de pacientes con osteopenia, y en el análisis de pacientes mayores de 74 años de edad se redujo el riesgo de fractura de cadera en un 36%, también en este mismo estudio se comprobó su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres mayores de 80 años de edad [221].

En los últimos años, el uso del ranelato de estroncio ha entrado en controversia, debido a la relativa incidencia de efectos adversos cardiovasculares, detectando complicaciones en mujeres en tratamiento como: isquemia coronaria, accidentes vasculares cerebrales, hipertensión incontrolada y enfermedad arterial periférica [222]. Otra complicación seria en el uso del Ranelato de estroncio es la presentación de una erupción cutánea, que se acompaña de eosinofilia, afectación hepática y edemas, el denominado, en terminología inglesa, *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), y que en trabajos publicados tiene una incidencia superior al 10% en pacientes en tratamiento, y una mortalidad del 8,5% [223]. Todos estos problemas han hecho descender su uso en el tratamiento de la osteoporosis, y probablemente han condicionado la no aprobación como medicamento, para uso clínico, por la FDA americana.

20.2.3.e) Osteoformadores. La hormona paratiroidea (PTH) tiene efectos muy negativos sobre el remodelado óseo, como ha sido comprobado en los hiperparatiroidismos primarios y secundarios. La PTH estimula la reabsorción ósea y moviliza el calcio depositado en el hueso. Paradójicamente, se ha comprobado que la administración intermitente por inyección subcutánea de PTH produce un incremento notable del número de osteoblastos, y

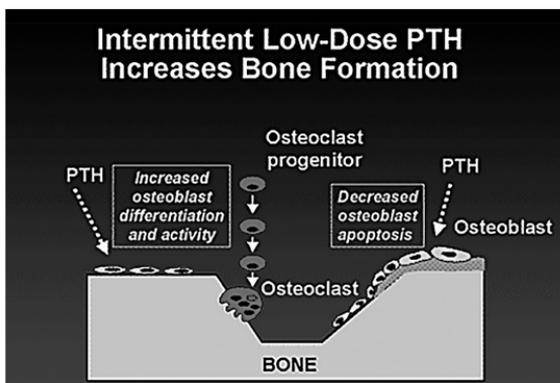


Figura 15. Mecanismo de acción de los derivados de la PTH

además estimula su actividad [128]. Esto se traduce en una importante ganancia de DMO y mejora de la microarquitectura ósea, en el hueso cortical y trabecular (fig. 15).

Actualmente, hay disponibles dos medicamentos derivados de la PTH, la fracción 1-34 N terminal y la fracción 1-84 que contiene todos los aminoácidos intactos de la molécula. En este campo, se continúa investigando, y recientemente ha surgido la abaloparatide, que es un péptido sintético similar a la proteína relacionada con la hormona paratiroidea [224-225].

Se han realizado estudios sobre la efectividad de la PTH 1-34 (*Fracture Prevention Trial*) [226] con dosis de 20 y 40 microgramos, en inyección diaria durante 21 meses, en 1637 mujeres con menopausia de un mínimo de 5 años de antigüedad y con presencia de fracturas vertebrales. Hubo un aumento de la DMO, medida en columna lumbar, del 9,7% y del 13,7%, con las dosis de 20 y 40 microgramos, respectivamente, mientras la DMO medida en cadera, se incremento en el 2,6% y 3,6%, según la

dosis. La reducción del riesgo relativo de fractura vertebral del 65% y del 69%, en relación con la dosis, con respecto a fracturas no vertebrales, la reducción del riesgo relativo de fractura fue del 35% y 40%, según la dosis. Los autores recomendaron la dosis diaria de 20 microgramos, por tener estos menos efectos adversos, y no existir diferencias considerables en los resultados.

La PTH 1-84 fue ampliamente estudiada en el estudio *TOP (Treatment of Osteoporosis)* [227], con un grupo de 2532 mujeres posmenopáusicas, para estudiar fundamentalmente la reducción del riesgo de fractura vertebral. En los criterios de inclusión del estudio existían las siguientes condiciones: edad superior a 55 años, con valores de DMO en columna inferior a -2,5 DS o en cadera inferior a -2 DS, y la presencia de al menos una fractura vertebral. Las pacientes fueron tratadas con 100 microgramos de PTH 1-84, frente a un grupo placebo. Los resultados fueron muy satisfactorios en cuanto a la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales, con un 53% de reducción en las pacientes con fractura previa de columna y un 68% en las pacientes sin antecedentes de fractura. Los incrementos de la DMO fueron el 6,9% en columna lumbar y el 2,1% en cadera. Sin embargo, no se obtuvieron datos significativos en la reducción del riesgo de fracturas de localización no vertebral.

Los efectos adversos más usuales con el uso de la PTH son náuseas, dolor en las extremidades, cefaleas y mareos. Puede haber elevaciones discretas y pasajeras de la calcemia y calciuria. Deben usarse con precaución y vigilancia en pacientes con litiasis renal. Su uso está contraindicado en hipercalcemia preexistente, neoplasias óseas o metástasis, enfermedad de Paget y en patología renal importante. Estudios realizados en ratas, tratadas con PTH, encontraron una mayor incidencia de osteosarcoma a

largo plazo, sin embargo, este efecto nocivo no se ha detectado en el tratamiento en seres humanos [228]. De todas formas, como medida de precaución su uso continuado está restringido a 24 meses.

20.2.3.f) Anticuerpos monoclonales. Un mejor conocimiento del remodelado óseo y los factores que intervienen en él ha llevado a la aparición de nuevas drogas efectivas para el tratamiento de la osteoporosis, los denominados *anticuerpos monoclonales*. Ya hemos descrito la importancia en el remodelado óseo del sistema RANK-RANKL, que tiene una acción fundamental en la activación de los osteoclastos.

Para contrarrestar la acción de activación de los osteoclastos, se ha sintetizado un anticuerpo el Denosumab, que se une al RANKL (RANK ligando) y bloquea la activación de los osteoclastos, reduciendo la pérdida de masa ósea (fig. 16).

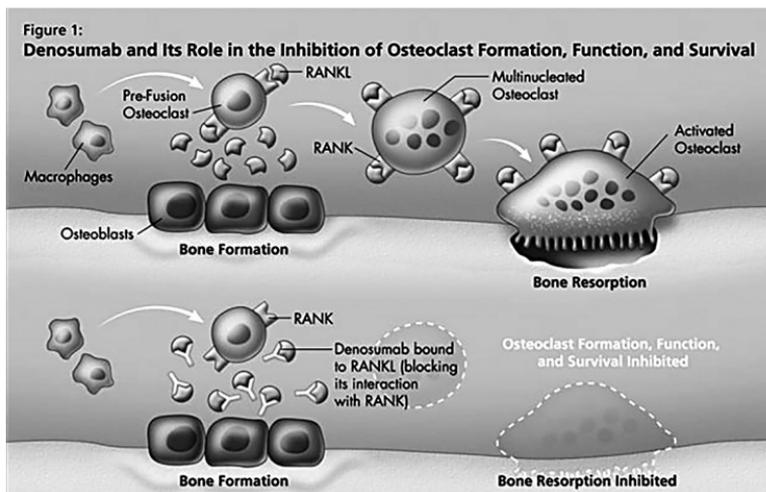


Figura 16. Mecanismo de acción del Denosumab

El Denosumab se presenta en inyectables, que son administradas cada 6 meses a dosis de 60 mg. Su efectividad ha sido demostrada en reducir la incidencia de fracturas vertebrales en 68%, la de fracturas de cadera en un 40% y en un 20%, las fracturas de otras localizaciones. Es capaz de incrementar la DMO, en hombres con alto riesgo de fractura, y tiene un efecto positivo en hombres que están sometidos a tratamiento hormonal por cáncer de próstata [17,91]. Se ha mostrado claramente eficaz para incrementar la DMO, y los marcadores bioquímicos de formación ósea [229].

Denosumab puede causar hipocalcemia, erupciones cutáneas, o celulitis con infecciones cutáneas que desaparecen con la cesación del tratamiento.

Las ventajas de este medicamento son: su cómoda administración, y su principal desventaja el coste. De otra parte, aunque es efectivamente eficaz para el tratamiento de la osteoporosis, un estudio realizado, mediante un metaanálisis de resultados, ha demostrado que no existen diferencias significativas en reducción del riesgo de fractura con los bisfosfonatos, aunque se muestra más efectivo en incrementar la DMO [230].

Otro anticuerpo monoclonal que está actualmente en fase tres es el Romosozumab, su acción es bloquear la esclerotina, que es un inhibidor de la actividad osteoblástica, por lo que su comportamiento es como anabolizante óseo, y que ha demostrado en un ensayo a 12 meses de tratamiento con 419 mujeres posmenopáusicas, su capacidad para incrementar la masa ósea y elevar los marcadores bioquímicos de formación ósea [231].

Recientemente se ha publicado un nuevo trabajo [232], con 7180 mujeres posmenopáusicas y con baja DMO, tratándolas durante 12 meses con Romosozumab, con efectos positivos sobre la disminución del riesgo de

fractura vertebral y no vertebral, y un efecto positivo sobre el incremento de la DMO.

Otro inhibidor de la esclerotina es el Blosozumad, cuyos resultados del ensayo clínico en fase II son también positivos como anabolizante óseo [233].

20.2.3.g) Estatinas. Su eficacia como tratamiento de la osteoporosis ha sido muy controvertido. En un recentísimo trabajo [234], donde se ha efectuado una amplia revisión y un metaanálisis de todo lo publicado hasta la fecha, no se ha podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de fractura, si acaso una discreta elevación con su administración, de la DMO, curiosamente más notable en el sexo masculino. En consecuencia no es una medicación recomendable para el tratamiento de la osteoporosis.

20.2.3.h) Inhibidores de la catepsina K. La catepsina K es una colagenasa, que se produce por el osteoclasto, y es la enzima proteolítica más abundante del mismo. Su función es la degradación y «digestión» del colágeno tipo I, que es un componente fundamental de la matriz ósea.

En trabajos de investigación, se ha especulado si un inhibidor de la catepsina K, al anular sus efectos sobre la degradación de la matriz ósea, podría tener un efecto positivo sobre el remodelado óseo, y entrar a formar parte del arsenal terapéutico para tratar la osteoporosis [235]. Actualmente, hay publicado un trabajo con los resultados en fase I de ensayo clínico, que parece esperanzador [236], pero es pronto para confirmar su eficacia como medicación antiosteoporótica.

20.3. Elección del medicamento a utilizar y secuencia del tratamiento. El tratamiento debe ajustarse a las características de cada paciente, evaluando el riesgo de fractura y la pérdida de densidad mineral ósea. Otra cuestión importante es que algunas de las drogas estudiadas solo

han demostrado ser efectivas en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales (SERMS), y debemos recordar que cuando nos planteemos el tratamiento el objetivo de la terapéutica es la disminución del riesgo de fracturas por fragilidad, en cualquier localización.

En casos con alto riesgo de fractura y valores muy bajos de DMO, está indicado el uso de anabolizantes u osteoformadores, que pueden ser utilizados conjuntamente con el uso de un antirreabsortivo o secuencialmente; este es el criterio marcado por la NOF [91]. Diferentes trabajos publicados y metaanálisis confirman que la terapia secuencial de osteoformadores (derivados de la PTH) y antirreabsortivos (bisfosfonatos), es más efectiva que la administración conjunta de ambos [237-240].

En casos con menor riesgo de fractura y con menor pérdida de masa ósea, los medicamentos de elección son los bisfosfonatos, en cualquiera de sus presentaciones; no nos parece aconsejable la postura expresada en la *Guía europea de osteoporosis*, de emplear dos antirreabsortivos conjuntamente [128], ya que no existe una evidencia científica publicada que avale esta decisión. Nos parece más lógica la postura de la National Osteoporosis Foundation estadounidense, de utilizar secuencialmente osteoformadores y antirreabsortivos.

Si no existe respuesta al tratamiento con bisfosfonatos, en un plazo de 6 meses, está justificado el uso de osteoformadores o Denosumab.

Aunque la terapia hormonal sustitutiva (THS) está hoy en franco retroceso, la *Guía europea* acepta su uso a pequeñas dosis, combinado con bisfosfonatos. Nosotros particularmente no somos partidarios de la TSH, y con respecto a los SERM, su efecto limitado a disminuir el riesgo de fracturas vertebrales nos parece limitar nuestras posibilidades de acción terapéutica.

Nos parece muy importante la opinión vertida en la *Guía NOF*, sobre la THS, y que transcribimos: «la THS puede ser empleada en pequeñas dosis y por un periodo corto de tiempo, para tratar moderados / severos síntomas posmenopáusicos, en mujeres en los primeros años posteriores a la menopausia». La FDA americana indica que cuando la THS es considerada solamente para prevención de la osteoporosis, los otros tratamientos no estrogénicos deben ser considerados. Podemos deducir que la THS no es un tratamiento de elección para la osteoporosis.

Hemos de tener en cuenta también, cuando planteamos el tratamiento, que nos enfrentamos a tratamientos de muy larga duración, y, por tanto, que necesitaremos hacer una rotación de estos medicamentos. En el caso de los derivados de la PTH, no deben ser utilizados en periodos superiores a 24 meses. Aunque los bisfosfonatos teóricamente podrían ser utilizados hasta 10 años seguidos, lo más aconsejable es administrarlos continuamente en periodos de entre 3 y 5 años [241], además debemos tener en cuenta que estos tienen un efecto depósito en el hueso, y que aun suspendidos continúan teniendo efecto terapéutico por un tiempo, que se denomina tiempo de «lavado».

Con respecto al Denosumab, aunque se ha publicado un ensayo de tratamiento a 5 años, en mujeres posmenopáusicas con excelentes resultados, y sin importantes reacciones adversas [242], nos parece un plazo excesivo de tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que sus efectos en disminuir el riesgo de fractura no superan a los de los bisfosfonatos, aunque sí incrementan más la DMO.

En resumen, hoy en día, disponemos de un arsenal de drogas efectivas, que nos permiten hacer tratamientos secuenciales, alternando las distintas posibilidades, y

siempre ajustándonos al perfil de riesgo de fractura del paciente, sus características personales y sus valores de DMO.

20.4. Tratamientos específicos en el hombre. Los medicamentos antirreabsortivos y osteoformadores, que hemos expuesto anteriormente, son tan eficaces en el hombre como en la mujer. La decisión terapéutica vendrá condicionada, por los valores de medición de la DMO, obtenidos por densitometría. Si estos valores son muy bajos, el medicamento de elección es un osteoformador (derivados de la PTH), si las cifras de DMO son menos deficitarias, podemos iniciar el tratamiento con bisfosfonatos, aunque debemos valorar como en la mujer, la instauración de un terapia secuencial [17].

Las diferencias de evidencia científica, sobre eficacia de los distintos medicamentos, entre el hombre y la mujer, es que la mayoría de los estudios realizados para comprobar la eficacia de una droga para disminuir el riesgo de fractura han sido realizados en amplios grupos de pacientes del sexo femenino, mientras que hay pocos estudios, y con un número limitado de pacientes, en población del sexo masculino.

El tratamiento antiosteoporótico más específico en el sexo masculino es el empleo de testosterona, que no es un medicamento de elección primaria, por los efectos secundarios nocivos que produce: policitemia, apnea del sueño, hipertrofia prostática e incluso cáncer de próstata. Su indicación está circunscrita a la osteoporosis secundaria a hipogonadismo, en los que produce un aumento de la DMO, y parece que puede producir efectos positivos de incremento de la masa muscular [213-214].

El uso de anticuerpos monoclonales (Denosumab) es efectivo en el sexo masculino, con similares efectos que en el tratamiento de mujeres osteoporóticas [17,91].

20.5. ¿Debe monitorizarse el tratamiento? Es una cuestión controvertida cómo se controla la efectividad del tratamiento. Este control debe ser personalizado, valorando los datos clínicos de cada paciente. Nos parece fundamental, y estamos en total acuerdo con la postura de la NOF, hacer una valoración de la historia del paciente, en lo referente a la aparición de fracturas por fragilidad en un periodo de 2-3 años, desde el inicio del tratamiento, y en la realización de un control densitométrico del mismo, no antes del año de tratamiento. Si en este plazo de tiempo el paciente mejora su DMO, y no existen episodios de fractura, puede incluso darse un tiempo de descanso del tratamiento, si está medicado con bisfosfonatos, postura también mantenida por Black [241]. El problema que plantea esta decisión sobre el control evolutivo es que debe transcurrir un mínimo de un año de tratamiento para apreciar cambios en el valor de la DMO, comparándola con los valores previos al tratamiento.

Debemos señalar que los incrementos de DMO tienen significación estadística en la disminución del riesgo de fractura, cuando son importantes, pero incrementos modestos de la DMO no tienen significación en la disminución del riesgo de fractura, como ha sido demostrado hace años [243-244], y hemos de tener en cuenta que los porcentajes de incremento de la DMO, con muchos de los medicamentos que empleamos, son modestos. De otra parte, no está totalmente aclarado si en los pacientes que usan antirreabsortivos la reducción del riesgo de fractura que se consigue tiene una exacta relación con los porcentajes de incremento de la DMO. En un metaanálisis realizado por Delmas [243], analizando diferentes estudios, comprobó que solamente ganancias en torno al 8% de la DMO, tenían como traducción una alta reduc-

ción del riesgo de fractura, pero que la mayoría de los incrementos publicados estaban en el entorno del 3%.

Si nos referimos al control mediante la determinación de los marcadores bioquímicos de formación, el uso de antirreabsortivos no modifica estos marcadores ostensiblemente, si se aprecia una discreta reducción de los marcadores de reabsorción ósea [244]. Lo que sí es evidente es que el porcentaje de disminución de los marcadores bioquímicos de reabsorción está en relación con la disminución del riesgo de fractura, a mayor descenso de estos marcadores, mayor reducción del riesgo de fractura, y que para evaluar si un tratamiento está siendo eficaz o no, la determinación de los marcadores bioquímicos nos permite más precozmente que la densitometría evaluar la efectividad. La valoración por densitometría, para medir porcentajes de incremento de la DMO, necesita un año mínimo de tratamiento para ser fiable como método de control [245-247].

Debe señalarse una cuestión importante, la determinación de los marcadores bioquímicos no tiene que repetirse periódicamente, si una primera determinación, nos confirma la efectividad del tratamiento; es la evolución clínica del paciente lo más importante para valorar la bondad de la terapia antiosteoporótica. Con respecto al control densitométrico, si consideramos necesario realizarlo, no lo planteemos antes de un año mínimo de tratamiento, y quizás mejor a los dos años de iniciado el tratamiento.

20.6. Adherencia al tratamiento. La continuidad en el tratamiento de la medicación antiosteoporótica es fundamental para que esta haga sus efectos: mejorar la DMO y evitar o minimizar el riesgo de nuevas fracturas. La falta de adherencia al tratamiento o la discontinuidad

del mismo tiene efectos muy negativos, fundamentalmente porque estamos ante tratamientos cuyos efectos son a medio y largo plazo, realmente estamos hablando de años de tratamiento.

Este es un problema que se plantea con alta frecuencia y a nivel internacional se calcula en términos generales que solo la mitad de los pacientes cumplen con la terapia a largo plazo [128].

La primera premisa fundamental para mantener la adherencia es dar por parte del médico prescriptor de la misma una información detallada sobre la necesidad y los efectos del tratamiento, las dosis correctas que debe tomar, si olvida una dosis qué debe hacer, las formas de administración (en el caso de los bisfosfonatos, cuándo debe tomarlos y su relación con los alimentos), el horario de administración, cuándo debe controlarse, y la duración del tratamiento. El problema de la falta de adherencia se plantea con mucha frecuencia en las enfermedades asintomáticas, y la osteoporosis lo es si no se presenta una fractura; ello hace que el paciente no la perciba como un riesgo para su salud, por todo ello, la explicación detallada del médico sobre las consecuencias que puede conllevar no tomar la medicación es fundamental.

Se ha señalado también que la adherencia a cualquier terapia disminuye en relación con la duración del tratamiento, por lo que se observa con frecuencia en adherencia al tratamiento en la Osteoporosis [248].

Se ha demostrado que la falta de adherencia al tratamiento, o su discontinuidad, tiene efectos muy negativos, comprobándose en estos pacientes menores incrementos de la DMO y un aumento muy significativo del riesgo de fractura [249].

Se han propuesto diversas medidas para mejorar la adherencia; entre ellas, la monitorización de los pacien-

tes, medida que nos parece imposible de cumplir, dado el creciente número de pacientes con osteoporosis. Más efectivo nos parece la información continuada al paciente por parte del médico de familia, que es quien tiene un mayor contacto con el paciente, sobre todo en pacientes mayores. Otra medida que nos parece positiva es implicar al paciente en los resultados de los controles de efectividad del tratamiento (marcadores bioquímicos y determinaciones de DMO por densitometría) y explicarle detenidamente los beneficios del tratamiento.

Aunque todas las sociedades científicas implicadas en la patología ósea, la International Osteoporosis Foundation y las Sociedades Médicas de Atención Primaria han hecho labores importantes de formación y divulgación sobre el problema de la osteoporosis y los beneficios de su tratamiento, la falta de adherencia es un problema sin resolver como demuestran trabajos publicados más recientemente [250], y no solo en el sexo femenino, también entre los hombres en tratamiento [251].

Podemos decir que es una «asignatura pendiente», que no hemos resuelto a pesar de todos los esfuerzos realizados.

21. Sistemas de enlace

Hemos señalado, de acuerdo con la experiencia publicada, que la aparición de una primera fractura por fragilidad es una indicación absoluta de tratamiento antiosteoporótico en esos pacientes, para evitar o disminuir el riesgo de nuevas fracturas osteoporóticas. Normalmente, estos pacientes son atendidos por el especialista de Cirugía Ortopédica y Traumatología, que tiene la obligación ineludible de prescribir o indicar tratamiento para la osteoporosis en esos pacientes.

Al alta del paciente, este es remitido al médico de familia, con el correspondiente informe, donde debe detallarse: el tipo de fractura, su etiología, el tratamiento quirúrgico o conservador realizado, y las pautas terapéuticas que debe seguir el paciente. Desgraciadamente, la comunicación con el médico de familia no es fluida, ni tampoco con el paciente, por lo que en un alto porcentaje de casos las prescripciones de tratamiento antiosteoporótico no son cumplidas.

Para evitar estos problemas, en el año 1999, se implementó en dos hospitales de Glasgow un programa denominado *Fracture Liaison Service* [252], cuyo objetivo fundamental era la prevención de fracturas secundarias, y que demostró su eficacia con un coste mínimo, por lo que progresivamente ha sido implementado en multitud de países, con una estructura similar y con los mismos objetivos.

El sistema está dirigido por una/un graduado en Enfermería, con el apoyo de un médico, y está radicado en el hospital de referencia; sus tareas son encargarse de que todos aquellos pacientes, que han sufrido una fractura por fragilidad, reciban la atención necesaria posfractura y el tratamiento con los medicamentos precisos, además elabora una base de datos de estos pacientes y establece mediante un programa, especialmente diseñado, un cronograma de evaluación y seguimiento posterior del paciente. Otra labor importante es la conexión con el médico de familia del paciente.

La implementación de estos servicios ha sido evaluada y publicada, demostrando su eficacia para disminuir el riesgo de nuevas fracturas, conseguir que el paciente sea correctamente tratado medicamente, reciba las medidas de recuperación posfractura necesarias y el apoyo preciso para las actividades de su vida diaria [253-258].

Otro de los problemas crónicos no resuelto hasta ahora, que es la falta de adherencia al tratamiento antiosteoporótico, por parte de un alto porcentaje de enfermos, ha sido mejorado con las Unidades de Fracture Liaison Service, lo que constituye una clara demostración de la efectividad de estos servicios [259].

El coste-efectividad de este servicio ha sido evaluado en repetidas ocasiones, y los resultados son altamente satisfactorios [260-262].

En nuestro país, en esta ocasión no hemos aplicado aún la máxima «Que inventen ellos», y aunque este «invento» de origen escocés ha sido implantado en infinidad de países del mundo occidental, seguimos siendo reticentes a su implantación, y más reticentes a otorgar al personal de enfermería un protagonismo en esta tarea, que ya ha sido aceptado en otros países, con excelentes resultados. En países vecinos al nuestro (Italia), existía esta misma reticencia, que por fin ha sido vencida, y científicos de la Universidad de Roma han publicado recientemente un trabajo en el que ensalzan los resultados obtenidos por el personal de enfermería, para conseguir menos complicaciones poshospital, una mejor recuperación y una buena adherencia al tratamiento por parte de estos pacientes [263].

22. Unidades de fractura osteoporótica

El paciente con fractura por fragilidad es generalmente un enfermo con múltiples comorbilidades, y con una edad avanzada, que requiere un tratamiento quirúrgico agresivo en la mayoría de las ocasiones. En un alto porcentaje de casos estos pacientes ingresan deshidratados, con hipoproteinemia, hemoglobina y hematocrito por debajo de valores normales, con patología cardiovascular,

y en muchas ocasiones con déficits cognitivos, y con problemas metabólicos desconocidos y no tratados, como es con alta frecuencia una diabetes mellitus. En resumen, es lo que se denomina un *paciente frágil*.

El cirujano ortopédico-traumatólogo tiene la responsabilidad de resolver su fractura, para intentar la movilización y recuperación del paciente lo más rápidamente posible, pero es evidente que este tipo de pacientes necesita una atención multidisciplinar coordinada en la que tienen que participar el geriatra o internista, el anestesista, el hematólogo, el fisioterapeuta, personal de enfermería y trabajador/a social, para lograr mejorar su estado preoperatorio, controlar el posoperatorio, iniciar su recuperación posoperatoria, disminuir su estancia en el hospital y valorar su alta a hospital de cuidados intermedios, residencia o domicilio .

Todos estos problemas importantes han hecho surgir las Unidades de Fractura Osteoporótica o Unidades Orto geriátricas [264].

La experiencia publicada demuestra que la implantación de esta unidades ha permitido mejoras importantísimas: disminuir el tiempo de cirugía desde el ingreso, disminuir las complicaciones posoperatorias, evitar la administración de sangre alogénica innecesaria, disminuir la mortalidad, bajar ostensiblemente la estancia media, mejorar la recuperación del paciente y facilitar el alta hospitalaria [265-268].

23. Necesidades de mejora

21.1. Formación. Muchos de los problemas que plantea el tratamiento de la osteoporosis y sus consecuencias derivan de una evidente falta de formación de los médicos que atienden a estos pacientes. El cirujano ortopédi-

co-traumatólogo trata infinidad de pacientes con fracturas por fragilidad a lo largo de su vida profesional, pero, desgraciadamente hasta hace unos años, se ha ocupado poco de investigar y tratar el origen etiológico de estas fracturas, que es la osteoporosis. Esto ha conducido a una situación de infradiagnóstico e infratratamiento de la osteoporosis, o peor aún, al uso de medicaciones poco apropiadas. Esta situación no ha sido exclusiva de nuestro país, auspiciados por la International Osteoporosis Foundation y la Bone and Joint Decade, realizamos dos encuestas en Reino Unido, Alemania, España, Italia, Francia y Nueva Zelanda, en los años 2003 y 2004, para conocer la actitud de los cirujanos ortopédicos ante las fracturas osteoporóticas [269-270], y uno de los problemas más importantes detectados fue la falta de formación en este campo.

Si nos referimos a una pieza clave en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, como es la medicina de familia, resulta sorprendente que no exista en el periodo de formación como residentes, formación específica en patología del aparato locomotor, situación inexplicable teniendo en cuenta que las Sociedades Científicas de Medicina de Familia indican que entre un 25 y un 30% de sus consultas en los centros de salud son pacientes con patología del aparato locomotor.

Idéntica situación de falta de formación se da en algunos planes de grado de Medicina, donde las mentes preclaras que los han diseñado, han reducido a mínimos la formación en patología ósteoarticular, en beneficio de materias que me atrevería a calificar de peregrinas e innecesarias para un médico general.

Afortunadamente, los esfuerzos que hemos realizado a nivel internacional desde la International Osteoporosis Foundation, la Bone and Joint Decade y su sucesora la

Global Alliance for Musculoskeletal Health, la European Federation of Associations of Orthopaedics and Traumatology y nuestra aliada la European League Against Rheumatism y el Fragility Fracture Network, han dado fruto con una importante mejora en el conocimiento de la osteoporosis y sus graves consecuencias, que son las fracturas osteoporóticas. Similares esfuerzos han sido realizados en EE. UU. por la National Osteoporosis Foundation. Todo ello se ha plasmado en cursos de formación, publicaciones y guías de práctica clínica.

En España, se han hecho similares esfuerzos, desde las distintas sociedades científicas, y entre ellas la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, a través de su Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis, la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas y las Sociedades Científicas de Medicina Familiar y Comunitaria, que también se han plasmado en cursos de formación, publicaciones y guías de práctica clínica. Me gustaría destacar la creación recientemente del Registro Nacional de Fracturas de Cadera, con el que pretendemos mejorar la prevención de sucesivas fracturas osteoporóticas y continuar con dos proyectos realizados en nuestro país: el Proyecto Prevent y el Proyecto GIOS, que consiguieron elevar las tasas de prevención secundaria, indicada a los pacientes dados de alta en los hospitales participantes [271-272].

Aunque tarde (2010), también nuestro Ministerio de Sanidad tomó cartas en el tema con la publicación de la *Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad*. Todas estas actuaciones han mejorado la situación, consiguiendo una mejor formación de nuestros profesionales y, sobre todo, una concienciación del problema.

El tema de la formación lo consideramos fundamental, y más importante debe estar en manos de expertos, con gran experiencia y objetividad, tras haber estado durante años en manos de la industria, lo que lamentablemente ha llevado a situaciones de sobrediagnóstico y al empleo de la droga más novedosa y cara, que no siempre era la más efectiva para la prevención de la osteoporosis.

23.2. Desarrollo de las Unidades de Fractura Osteoporótica. La implantación de estas unidades, con este nombre o como Unidades Ortogeriátricas, debería ser obligatorio en todos aquellos hospitales, que tengan unos ingresos anuales por fractura osteoporótica, que lo justifiquen. Su funcionamiento ha demostrado efectos muy positivos, desde el punto de vista de la atención al paciente, y es económico.

23.3. Implantación de los Servicios de Enlace. También están ampliamente demostrados sus efectos positivos. Consideramos esencial la conexión con los Servicios de Atención Primaria, y no entendemos las reticencias corporativas para otorgar al personal de enfermería un papel esencial en estos servicios, situación que ha sido adoptada por todos los países que los han implantado.

23.4. Prevención. Consideramos que hay que hacer un esfuerzo importante en las labores de prevención de la osteoporosis. A la vista de las experiencias publicadas en niños y adolescentes, con datos preocupantes de alimentación inadecuada y déficit de ejercicio físico, consideramos que este es uno de los problemas a combatir, si queremos que los futuros adultos alcancen un buen pico de masa ósea.

Una mayor atención a la población adulta, promover el ejercicio físico en los mayores, establecer programas de prevención de caídas, vigilar que la ingesta de calcio y

vitamina D, sea la adecuada, y concienciar a los médicos de atención primaria sobre las labores de prevención, y formarlos para que su conocimiento del problema les permita un mejor diagnóstico de la osteoporosis, y prescribir tratamiento, cuando esté indicado, para prevenir el riesgo de fracturas por fragilidad.

La actual fragmentación de la asistencia sanitaria, en 17 servicios de salud, quizás haya condicionado la falta de un Plan Nacional de Prevención de la Osteoporosis, aunque hay que reconocer que algunas autonomías (pocas), han hecho esfuerzos en esta dirección.

CONCLUSIÓN FINAL

La Osteoporosis y sus consecuencias constituyen un problema sociosanitario de primera magnitud, que va a incrementarse progresivamente por el envejecimiento de la población. Su prevención, logrando que la población alcance un pico máximo de masa ósea, es fundamental. Las medidas preventivas en los adultos, para que ingieran una alimentación equilibrada, hagan ejercicio físico y destierren los hábitos tóxicos son esenciales, sin olvidar la ingesta suficiente de calcio y vitamina D. El correcto diagnóstico y la instauración de un tratamiento eficaz son premisas imprescindibles para evitar las fracturas osteoporóticas. La aparición de una primera fractura por fragilidad es una señal de alarma importante, y nos marca la obligatoriedad de instaurar tratamiento para evitar la «cascada» fracturaria.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis es coste-efectivo, y las últimas novedades de fármacos no son más eficaces que los tratamientos que podríamos denominar *clásicos*.

El campo de la investigación genética puede aportar en el futuro un mejor conocimiento de la enfermedad y más posibilidades terapéuticas, así como el mejor conocimiento del metabolismo óseo ha abierto paso a nuevas drogas para su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis colegas de distintas especialidades médicas, miembros de la Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, de la International Osteoporosis Foundation, de la Bone and Joint Decade y de la Global Alliance for Musculoskeletal Health y de la Fragility Fracture Network que me han admitido en sus Scientific Committees, lo mucho que me han enseñado sobre la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Rico Lenza H. Osteoporosis como síndrome. Barcelona: Ciba-Geigy; 1988.
- [2] Shapira D, Shapira C. Osteoporosis. The evolution of a scientific term. *Osteoporos Int.* 1992;2:164-67.
- [3] Assmann H. Enfermedades de los huesos, articulaciones y músculos. En: Von Bergman G, Staeheling R, Salle V, editores. *Tratado de Medicina Interna*. Barcelona: Labor; 1945. p. 782-786.
- [4] Albright F, Smith PH, Richarson AM. Post-menopusal osteoporosis –its clinical features. *JAMA* 1941;116:2465-2474.
- [5] González Macías J, Olmos Martínez JM. Osteoporosis: concepto y diagnóstico. En: Ferrández Portal L. *Fracturas en el anciano*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2001. p. 9-22.
- [6] Nordin BEC. *Metabolic bone and stone disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1973.
- [7] Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement.* 1984;5:p6).
- [8] Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med.* 1991;96:107-110.
- [9] WHO study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. WHO Geneve; 1994.

- [10] González Macías J. Osteoporosis. En: Rozman C, Farre-ras P. Medicina Interna. 14.^a ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1233-1244.
- [11] Herrera A, Panisello JJ. Fisiología del hueso y remodela-do óseo. En: Herrera A, ecditor. Biomecánica y resisten-cia ósea. Madrid: Medical & Marketing Communica-tions; 2006. p. 27-42.
- [12] Mundy GR, Chen D, Oyajovi BO. Bone remodeling. En: Favus MJ, editor. Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: America Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 46-57.
- [13] Hofbaner LC, Schoppet M. Clinical implication of the osteoprotegerin / RANKL / RANK System for bone and vascular diseases. JAMA 2004;292:490-495.
- [14] Hum JM, Day RN, Bidwell JP, Wang Y, Pavalko FM. Me-chanical loading in osteocytes induces formation of a Src / Pyk2 / MBD2 complex that suppresses anabolic gene expression. PLoS One. 2014 May 19;9(5):e97942.
- [15] Kanis JA. Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1996.
- [16] Zheng B, Jiang J, Luo K, Liu L, Lin M, Chen Y, Yan F. Increased osteogenesis in osteoporotic bone marrow stromal cells by overexpression of leptin. Cell Tissue Res. 2015 Sep;361(3):845-56.
- [17] Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gra-cia L. Male osteoporosis: A review. World J Orthop. 2012 Dec 18;3(12):223-34.
- [18] Dempster DW. Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 1993;341:797-801.
- [19] Nishida J, Endo N, Yamagiva H, Takinawa T, Takanhasi HE. Number of osteoprogenitor cell in human bone mar-row markedly decrease after skeletal maturation. J Bone Miner Res. 2002;17:3171-7.
- [20] Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Osf). 2005;62(3):265-81.
- [21] Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. Mol Diagn Ther. 2008;12(3):157-70.

- [22] Mow VC, Flatow EL, Ateshian GA. Biomechanics: Mechanical properties of materials. En: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SS. Orthopaedic Basic Science. Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System. 2nd ed. Rosemont: AAOS; 2000. p. 148-68.
- [23] Calvo Crespo E. Resistencia ósea y fracturas osteoporóticas. En Ferrández L, Herrera A, editores. Fracturas osteoporóticas. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 61-74.
- [24] Faulkner KJ. Bone marrow matters: are density increase necessary to reduce the fracture risk? J Bone Mineral Res. 2000;15:183-7.
- [25] Bouxsein ML, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Dec;23(6):741-53.
- [26] Keaveny TM, Hayes WC. Mechanical properties of cortical and trabecular bone. Bone 1993;7:285-334.
- [27] Leichter I, Margulies JY, Weinreb A, Mizrahi J, Robin GC, Conforty B, Makin M, Bloch B. The relationship between bone density, mineral content and mechanical strength in the femoral neck. Clin Orthop RR. 1982;163:271-81.
- [28] Hansson T, Roos B, Nachemson A. The bone mineral content and ultimate strength of lumbar vertebrae. Spine 1980;5:46-55.
- [29] Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. Osteoporos Int. 2002;13:97-104.
- [30] Calvo Crespo E. Resistencia ósea. Calidad y densidad. En: Herrera A, editor. Biomecánica y resistencia ósea. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 43-56.
- [31] Oxlund H, Mosekilde L, Ortoft G. Reduced concentration of collagen reducible cross link in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis. Bone 1996;19:479-84.
- [32] Boskey AL. Bone mineral crystal size. Osteoporos Int. 2003;14 Suppl 5:s16-21.

- [33] Morris MD, Finney WF, Rajachar RM, Kohn DH. Bone tissue ultrastructural response to elastic deformation probed by Raman spectroscopy. *Faraday Discuss.* 2004;126:159-68.
- [34] Akkus O, Adar F, Schaffler MB. Bone. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. *Bone.* 2004 Mar;34(3):443-53.
- [35] Seeman E. Bone quality. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14 Suppl 5:S3-7.
- [36] Falsenber D, Boonen S. The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships and implications for osteoporosis management. *Clin Ther.* 2005;27:1-11.
- [37] Muller R. Bone microarchitecture assessment: current and future trends. *Osteoporos Int.* 2003;14:S89-99.
- [38] Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res.* 2010 Jul;25(7):1468-86.
- [39] Putman MS, Yu EW, Lin D, Darakananda K, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Differences in Trabecular Microstructure Between Black and White Women Assessed by Individual Trabecular Segmentation Analysis of HR-pQCT Images. *J Bone Miner Res.* 2016 Dec 13. doi:10.1002/jbmr.3060. [Epub ahead of print].
- [40] Caeiro Rey JR, Dapia Robleda S, Vaquero Cervino E, Roca Ruiz L, Blanco Ramos MA. Factores determinantes de la resistencia ósea. *REEMO* 2005;14:67-74.
- [41] Burr DB. Microdamage and bone strength. *Osteoporos Int.* 2003;14:S67-S72.
- [42] Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003 Dec;275(2):1081-101.
- [43] Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML, Myers ER. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int.* 1995 Mar;56(3):206-9.

- [44] Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 1993 Jan;8(1):1-9.
- [45] Dequeker J, Nijs J, Verstreten A, Geusen P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the Spine and radius; A twin study. *Bone* 1987;8:207-9.
- [46] Deng HW, Heaney R, Recker RR. Genetic determination of Colles' fracture and differential bone mass in women with and without Colles' fracture. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1243-52.
- [47] Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, Macgregor AJ, Spector TD. Risk of wrist fracture in women is heritable and influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20:67-74.
- [48] Kanis J, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk. A meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-37.
- [49] Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2460-6.
- [50] Slemenda CW, Tuner CH. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2000;6:178-82.
- [51] Arden NK, Baker J, Hogg C. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res.* 1996;11:530-4.
- [52] Morrison NA, Yeomans R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factors alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:284-87.
- [53] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from Vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-87.

- [54] Mann V, Hobson EE, Li B, Steward TL, Grant SF, Robins SP, Aspden RM, Ralston SH. A Colia 1 Sp 1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001;107:899-907.
- [55] Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of Colia 1 Sp 1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone.* 2003;32:711-17.
- [56] Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Román-Román S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirschner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhide ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Jüppner H, Kim CA, Keppler-Noreuil K, Kohlschuetter A, LaCombe D, Lambert M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superti-Furga A, Swoboda W, Van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, García T, Barón R, Olsen BR, Warman ML. Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001 Nov 16;107(4):513-23.
- [57] Little RD, Carulli JP, Del Mastro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C, Manning SP, Swain PM, Zhao SC, Eustace B, Lappe MM, Spitzer L, Zweier S, Braunschweiger K, Benchekroun Y, Hu X, Adair R, Chee L, FitzGerald MG, Tullig C, Caruso A, Tzellas N, Bawa A, Franklin B, McGuire S, Noguez X, Gong G, Allen KM, Anisowicz A, Morales AJ, Lomedico PT, Recker SM, Van Eerdewegh P, Recker RR, Johnson ML. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone-mass trait. *Am J Hum Genet.* 2002 Jan; 70(1):11-9.

- [58] Ferrari SL, Rizzoli R. Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging. *Mol Aspects Med.* 2005;26:145-167.
- [59] Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A, Rolfsson O, Larsen H, Bjarnadottir E, Johannsdottir VD, Sigurdardottir MS, Bagger Y, Christiansen C, Reynisdottir I, Grant SF, Jonasson K, Frigge ML, Gulcher JR, Sigurdsson G, Stefansson K. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol.* 2003 Dec;1(3):E69.
- [60] Min HY, Kim KM, Wee G, Kim EJ, Jang WG. Bmall induces osteoblast differentiation via regulation of BMP2 expression in MC3T3-E1 cells. *Life Sci.* 2016 Oct 1;162:41-6. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.002.
- [61] Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:723-35.
- [62] Luo L, Xia W, Nie M, Sun Y, Jiang Y, Zhao J, He S, Xu L. Association of ESR1 and C6orf97 gene polymorphism with osteoporosis in postmenopausal women. *Mol Biol Rep.* 2014 May;41(5):3235-43. doi: 10.1007/s11033-014-3186-6.
- [63] Yan L, Hu R, Tu S, Cheng WJ, Zheng Q, Wang JW, Kan WS, Ren YJ. Meta-analysis of association between IL-6-634C/G polymorphism and osteoporosis. *Genet Mol Res.* 2015 Dec 29;14(4):19225-32. doi: 10.4238/2015. December 29.32.
- [64] Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of growth in ob/ob mice. *Regulatory Peptides* 2000;92:1-3, 73-8.
- [65] Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2460-6.
- [66] Ralston SH, De Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes and Dev.* 2006;20:2492-2506.
- [67] Deng HW, Mahaney MC, Williams JT, Li J, Conway T, Davies KM, et al. Relevance of the genes for bone mass variation to susceptibility to osteoporotic fractures and its implications to gene search for complex human diseases. *Genet Epidemiol.* 2002;22:12-25.

- [68] Spencer CCA, Su Z, Donnelly, Marchini J. Designing genomewide association studies: sample size, power, imputation, and the choice of genotyping chip. *PLoS Genetics* 2009;5:1-13.
- [69] Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneira F, Styrkársdóttir U, Estrada K, Halldórsson BV, Hsu YH, Zillikens MC, Wilson SG, Mullin BH, Amin N, Aulchenko YS, Cupples LA, Deloukas P, Demissie S, Hofman A, Kong A, Karasik D, van Meurs JB, Oostra BA, Pols HA, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Soranzo N, Williams FM, Zhou Y, Ralston SH, Thorleifsson G, van Duijn CM, Kiel DP, Stefansson K, Uitterlinden AG, Ioannidis JP, Spector TD; Genetic Factors for Osteoporosis Consortium. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):528-37.
- [70] Moayyeri A, Hsu YH, Karasik D, Estrada K, Xiao SM, Nielson C, Srikanth P, Giroux S, Wilson SG, Zheng HF, Smith AV, Pye SR, Leo PJ, Teumer A, Hwang JY, Ohlsson C, McGuigan F, Minster RL, Hayward C, Olmos JM, Lyytikäinen LP, Lewis JR, Swart KM, Masi L, Oldmeadow C, Holliday EG, Cheng S, van Schoor NM, Harvey NC, Kruk M, del Greco M F, Igl W, Trummer O, Grigoriou E, Luben R, Liu CT, Zhou Y, Oei L, Medina-Gomez C, Zmuda J, Tranah G, Brown SJ, Williams FM, Soranzo N, Jakobsdóttir J, Siggeirsdóttir K, Holliday KL, Hannemann A, Go MJ, Garcia M, Polasek O, Laaksonen M, Zhu K, Enneman AW, McEvoy M, Peel R, Sham PC, Jaworski M, Johansson Å, Hicks AA, Pludowski P, Scott R, Dhonukshe-Rutten RA, van der Velde N, Kähönen M, Viikari JS, Sievänen H, Raitakari OT, González-Macías J, Hernández JL, Mellström D, Ljunggren O, Cho YS, Völker U, Nauck M, Homuth G, Völzke H, Haring R, Brown MA, McCloskey E, Nicholson GC, Eastell R, Eisman JA, Jones G, Reid IR, Dennison EM, Wark J, Boonen S, Vanderschueren D, Wu FC, Aspelund T, Richards JB, Bauer D, Hofman A, Khaw KT, Dedoussis G, Obermayer-Pietsch

- B, Gyllensten U, Pramstaller PP, Lorenc RS, Cooper C, Kung AW, Lips P, Alen M, Attia J, Brandi ML, De Groot LC, Lehtimäki T, Riancho JA, Campbell H, Liu Y, Harris TB, Akesson K, Karlsson M, Lee JY, Wallaschofski H, Duncan EL, O'Neill TW, Gudnason V, Spector TD, Rousseau F, Orwoll E, Cummings SR, Wareham NJ, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Prince RL, Kiel DP, Reeve J, Kaptoge SK. Genetic determinants of heel bone properties: genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS / GENOMOS consortium. *Hum Mol Genet.* 2014 Jun 1;23(11):3054-68.
- [71] Annie WC, Kung and Q-Y-Huang. Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(1):26-32.
- [72] Dupont C, Randall AD, Brenner CA. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 2009.
- [73] Marini F, Cianferotti L, Brandi ML. Epigenetic Mechanisms in Bone Biology and Osteoporosis: Can They Drive Therapeutic Choices? *Int J Mol Sci.* 2016 Aug 12;17(8). pii: E1329.
- [74] Baud'huin M, Lamoureux F, Jacques C, Rodríguez Calleja L, Quillard T, Charrier C, Amiaud J, Berreur M, Brounais-LeRoyer B, Owen R, Reilly GC, Bradner JE, Heymann D, Ory B. Inhibition of BET proteins and epigenetic signaling as a potential treatment for osteoporosis. *Bone.* 2017 Jan;94:10-21.
- [75] Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O, Reginster JY. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int.* 2016 Dec 24. doi: 10.1007/s00223-016-0220-9. [Epub ahead of print].
- [76] Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society / National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:991-1001.

- [77] Cook MJ, Oldroyd A, Pye SR, Ward KA, Gielen E, Ravindrarahaj R, Adams JE, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC, O'Neill TW; EMAS Study Group Frailty and bone health in European men. *Age Ageing*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print].
- [78] Veldurthy V, Wei R, Oz L, Dhawan P, Jeon YH, Christakos S. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. *Bone Res*. 2016 Oct 18;4:16041.
- [79] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95.
- [80] Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. Grupo de trabajo de la Sociedad Espanola de Investigacion Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Clin Esp*. 2003;203:496-506.
- [81] Nelson-Dooley C, Della-Fera MA, Hamrick M, Baile CA. Novel treatments for obesity and osteoporosis: targeting apoptotic pathways in adipocytes. *Curr Med Chem*. 2005;12(19):2215-25.
- [82] Adler RA, Hastings FW, Oetkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Ostoporosis Int*. 2010;21:647-53.
- [83] González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004;123:85-9.
- [84] Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2004;123:90-5.
- [85] Nascimento da Silva Z, Azevedo de Jesus V, De Salvo Castro E, Soares da Costa CA, Teles Boaventura G, Blondet

- de Azeredo V. Effect of the «protein diet» and bone tissue. *Nutr Hosp.* 2014 Jan 1;29(1):140-5.
- [86] Freitas PM, García Rosa ML, Gomes AM, Wahrlich V, Di Luca DG, Da Cruz Filho RA, Da Silva Correia DM, Faria CA, Yokoo EM. Central and peripheral fat body mass have a protective effect on osteopenia or osteoporosis in adults and elderly? *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1659-63.
- [87] Moinuddin MM, Jameson KA, Syddall HE, Sayer AA, Martin HJ, Robinson S, Cooper C, Dennison EM. Cigarette Smoking, Birthweight and Osteoporosis in Adulthood: Results from the Hertfordshire Cohort Study. *Open Rheumatol J.* 2008;2:33-7.
- [88] González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria Fernández F, Ros-Vilamajó R, Martín-González MC, Hernández-Betancor I, García-Valdecasas-Campelo E, González-Díaz A. Prognosis of osteopenia in chronic alcoholics. *Alcohol* 2011;45: 227-38.
- [89] Shimizu Y, Sakai A, Menuki K, Mori T, Isse T, Oyama T, Kawamoto T, Nakamura T. Reduced bone formation in alcohol-induced osteopenia is associated with elevated p21 expression in bone marrow cells in aldehyde dehydrogenase 2-disrupted mice. *Bone* 2011;48:1075-1086.
- [90] Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:694-700.
- [91] Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. <https://www.nof.org/>
- [92] González Macías J. Clasificación de la osteoporosis. En: Herrera A, editor. *Fracturas osteoporóticas*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 15-16.
- [93] Yamamoto M, Izumi Y. Tooth loss and osteoporosis. *Clin Calcium.* 2002;12(7):987-91.
- [94] Pillay I, Lyons D, German MJ, Lawson NS, Pollock HM, Saunders J, Chowdhury S, Moran P, Towler MR. The use of fingernails as a means of assessing bone health: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(4):339-44.

- [95] Gil Garay E, Mesa Ramos M. Manifestaciones clínicas de la osteoporosis. En: Guía de práctica clínica. Osteoporosis. GEIOS-SECOT. Madrid: Multimedia Proyectos; 2010. p. 53-66.
- [96] Fan YL, Peh WC. Radiology of Osteoporosis: Old and New Findings. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016 Jul;20(3):235-245.
- [97] Caeiro Rey JR. Métodos complementarios de diagnóstico de la osteoporosis: ¿Qué nos aportan los diferentes métodos de estudio por la imagen? En: Guía de práctica clínica. Osteoporosis. GEIOS-SECOT. Madrid: Multimedia Proyectos; 2010. p. 67-83.
- [98] Meunier PJ, Bressot C, Vignon E, et al. Radiological and histological evolution of post-menopausal osteoporosis treated with sodium fluoride vitamin D-calcium. Preliminary results. En: Courvoisier B, Donath A, Baud CA, editores. *Fluoride and bone.* Bern: Hans Huber; 1978. p. 263-76.
- [99] Melton III LJ. Epidemiology of vertebral fractures. En: Christensen C, Johansen JS, Riis B, editores. *Osteoporosis.* Copenhagen; 1987.
- [100] Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ III. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 1991;6(3):207-15.
- [101] McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int.* 1993;3(3):138-47.
- [102] Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137-48.
- [103] Cobo T, Torrijos A. Técnicas de medición de la densidad mineral ósea. *Rheuma* 2003;3:17-21.
- [104] Kanis JA, Glüer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.

- [105] Rea JA, Chen MB, Li J. Morphometric X-Ray Absorptiometry and Morphometric Radiography of the Spine: A Comparison of Prevalent Vertebral Deformity Identification. *J Bone Miner Res.* 2000;15,3:564-74.
- [106] Beck T. Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14 Suppl 5:S81-8.72.
- [107] Yang L, Udall WJ, McCloskey EV, Eastell R. Distribution of bone density and cortical thickness in the proximal femur and their association with hip fracture in postmenopausal women: a quantitative computed tomography study. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):251-63.
- [108] Cao Q, Brehler M, Sisniega A, Marinetto E, Zyazin A, Peters I, Stayman J, Yorkston J, Siewerdsen J, Zbijewski W.WE-AB-207A-01: Beste in physics (imaging): High-Resolution Cone-Beam CT of the Extremities and Cancellous Bone Architecture with a CMOS Detector. *Med Phys.* 2016 Jun;43(6):3797.
- [109] Bonnick SL. Noninvasive assessments of bone strength. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Dec;14(6):451-57.
- [110] Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, Benhamou CL. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine.* 2006 May;73(3):254-61.
- [111] Kogan F, Fan AP, Gold GE. Potential of PET-MRI for imaging of non-oncologic musculoskeletal disease. *Quant Imaging Med Surg.* 2016 Dec;6(6):756-771.
- [112] Glüer CC, for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1280-1288.
- [113] Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Güerri-Fernández R, Nogués X, Randall C, Hansma PK, Díez-Pérez A. Bone Tissue Properties Measurement by Reference Point Indentation in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015 Sep;30(9):1651-6.

- [114] Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, Garnero P, Chapurlat R. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4662-8.
- [115] González Rubio Y, Calvo Crespo E. Osteoporosis. Factores de riesgo. Índices de fractura. Densitometría ósea. En: Guía de práctica clínica. Osteoporosis. GEIOS-SECOT. Madrid: Multimedia Proyectos; 2010. p. 40-52.
- [116] Brand C, Lowe A, Hall S. The utility of clinical decision tools for diagnosing osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008;9:13.
- [117] Chan SP, Teo CC, Ng SA, Goh N, Tan C, Deurenberg Yap M. Validation of various osteoporosis risk indices in elderly Chinese females in Singapore. *Osteoporos Int.* 2006;17(8):1182-8.
- [118] <https://www.iofbonehealth.org/epidemiology>
- [119] Wright NC, Saag KG, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris ES. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the USA. *Osteoporos Int.* 2016 Dec 13. [Epub ahead of print].
- [120] Álvarez J. Prevención de la osteoporosis. El costo de la desinformación del paciente. *Economía de la Salud* Nov.-Dic. 2002;1(4):24-26.
- [121] Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. Osteoporosis: Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Medicine* 2006;9 Extr. 1:8-14.
- [122] Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I, Multicentre Research Project on Osteoporosis. Study of bonemineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 1997;7(1):59-64.
- [123] Grande Covián F. La alimentación en Madrid durante la Guerra. *Rev Hig Salud Públ.* 1939;1:9-13.
- [124] Grande Covián F. Situación nutricional de la población de Madrid en la posguerra. *Rev Esp Nutr Com.* 1995;2(1):6-10.

- [125] <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>
- [126] http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/articulos/envejecimiento_poblacion
- [127] <http://www.ine.es/>
- [128] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan; 24(1):23-57.
- [129] Kanis JA, Johnell O, on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (2005) Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* 16:220-238.
- [130] Kuehn BM. Better osteoporosis management a priority. Kuehn BM. *JAMA* 2005; 293: 2453-2458.
- [131] Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006 Feb;30(1):11-4.
- [132] Azagra R, López-Expósito F, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, Moreno N, Cooper C, Díez-Pérez A, Dennison EM. Changing trends in the epidemiology of hip fracture in Spain. *Osteoporos Int.* 2014 Apr;25(4):1267-74.
- [133] GEIOS. Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis. Estudio AFOE. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2003.
- [134] Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Artigas JM, López-Prats F, Mesa M, Ibarz E, Gracia L. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas.* 2015 Mar;80(3):288-95.
- [135] Delmas PD, Van de Langerijt L, Watts NB, et al. IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT Study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(4):557-63.

- [136] Wustrack R, Seeman E, Bucci-Rechtweg C, Burch S, Palermo L, Black DM. Predictors of new and severe vertebral fractures: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):53-8.
- [137] Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009; 20(10):1633-1650.
- [138] Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fractures: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int.* 2003;11:879-883.
- [139] Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):469-75.
- [140] Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):97-107.
- [141] Johnson NA, Stirling ER, Divall P, Thompson JR, Ullah AS, Dias JJ. Risk of hip fracture following a wrist fracture- A meta-analysis. *Injury.* 2016 Nov 3. pii: S0020-1383(16)30723-9. doi: 10.1016/j.injury.2016.11.002. [Epub ahead of print].
- [142] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.
- [143] www.esade.edu/esade
- [144] Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1215-20.
- [145] Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, De Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, Van Leeu-

- wen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195-202.
- [146] Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int*. 1993;3 Suppl 3:S29-39.
- [147] Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, Thompson DE. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group*. *Mayo Clin Proc*. 2000 Sep;75(9):888-96.
- [148] Dargent-Molina P, Piauxt S, Bréart G; EPIDOS study group. A triage strategy based on clinical risk factors for selecting elderly women for treatment or bone densitometry: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int*. 2005 Aug;16(8):898-906.
- [149] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Honkanen R, Melton LJ III, O'Neill T, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:527-34.
- [150] Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44 (5):734-743.
- [151] Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR. A Comparison of Prediction Models for Fractures in Older Women: Is More Better? *Archives of Internal Medicine* 2009;169:2087-2094.
- [152] Van Geel TA, Van den Bergh JP, Dinant GJ, Geusens PP. Individualizing Fracture Risk Prediction. *Maturitas* 2010;65:143-148.
- [153] Lee TC, McHugh PE, O'Brien FJ, O'Mahoney D, Taylor D, Bruzzi M, Rackard SM, Kennedy OD, Mahony NJ, Harrison N, Lohfield S, Brennan O, Gleeson J, Hazenberg JG, Mullins L, Tyndyk M, McNamara LM, O'Kelly KU,

- Prendergast PJ. Bone for life: osteoporosis, bone remodelling and computer simulation. En Prendergast PJ, McHugh PE, editores. *Topics in Bio-Mechanical Engineering*. Science. Dublín: Trinity Centre for Bio-Engineering & National Centre for Biomedical Engineering; 2004. p. 58-93.
- [154] Boccaccio A, Vena P, Gastaldi D, Franzoso G, Pietrabissa R, Pappalettere C. Finite element analysis of cancellous bone failure in the vertebral body of healthy and osteoporotic subjects. *Proc Inst Mech Eng H*. 2008;222(7):1023-1036. doi: 10.1243/09544119JEIM296.
- [155] Zhang L, Yang G, Wu L, Yu B. The biomechanical effects of osteoporosis vertebral augmentation with cancellous bone granules or bone cement on treated and adjacent non-treated vertebral bodies: A finite element evaluation. *Clin Biomech*. 2010;25(2):166-172. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2009.10.006.
- [156] Macneil JA, Adachi JD, Goltzman D, Josse RG, Kovacs CS, Prior JC, Olszynski W, Davison KS, Kaiser SM. Predicting fracture using 2D finite element modelling. *Med Eng Phys*. 2011 (Epub ahead of print). doi: 10.1016/j.medengphy.2011.08.008
- [157] Kaneko M, Ohnishi I, Bessho M, Matsumoto T, Ohashi S, Tobita K, Nakamura K. Prediction of proximal femur strength by a Quantitative Computed Tomography-based Finite Element Method – creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93-B no. SUPP II:216.
- [158] Bryan R, Nair PB, Taylor M. Use of a statistical model of the whole femur in a large scale, multi-model study of femoral neck fracture risk. *J Biomech*. 2009;42(13):2171-2176. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.05.038.
- [159] Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear fi-

- nite element method: Differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. *Bone*. 2009;45(2):226-231. doi: 10.1016/j.bone.2009.04.241.
- [160] Derikx LC, Vis R, Meinders T, Verdonschot N, Tanck E. Implementation of asymmetric yielding in case-specific finite element models improves the prediction of femoral fractures. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2011;14(2):183-193.
- [161] Tellache M, Pithioux M, Chabrand P, Hochard C. Femoral neck fracture prediction by anisotropic yield criteria. *Eur J Comp Mech*. 2009;18(1):33-41.
- [162] Amin S, Kopperdhal DL, Melton LJ III, Achenbach SJ, Therneau TM, Riggs BL, Keaveny TM, Khosla S. Association of hip strength estimates by finite element analysis with fractures in women and men. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1593-1600. doi: 10.1002/jbmr.347.
- [163] Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, Palermo L, Bilezikian JP, Greenspan SL, Balck DM. Femoral Bone Strength and Its Relation to Cortical and Trabecular Changes After Treatment With PTH, Alendronate, and Their Combination as Assessed by Finite Element Analysis of Quantitative CT Scans. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1974-1982. doi: 10.1359/jbmr.080805.
- [164] López E, Ibarz E, Herrera A, Mateo J, Lobo-Escolar A, Puértolas S, Gracia L. A Mechanical Model for Predicting the Probability of Osteoporotic Hip Fractures Based in DXA Measurements and Finite Element Simulation. *Biomedical Engineering Online* 2012;11:84.
- [165] López E, Ibarz E, Herrera A, Mateo J, Lobo-Escolar A, Puértolas S, Gracia L. Probability of Osteoporotic Vertebral Fractures Assessment Based on DXA Measurements and Finite Element Simulation. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2014;5:527-545.
- [166] López E, Casajús JA, Ibarz E, Gómez-Cabello A, Ara I, Vicente-Rodríguez G, Mateo J, Herrera A, Gracia L. Application of a model based on dual-energy X-ray ab-

- sorptiometry and finite element simulation for predicting the probability of osteoporotic hip fractures to a sample of people over 60 years. *Proc Inst Mech Eng H*. 2015 May;229(5):369-85.
- [167] López E, Ibarz E, Herrera A, Puértolas A, Gabarre S, Más Y, Mateo J, Gil-Albarova J, Gracia L. A predictive mechanical model for evaluating vertebral fracture probability in lumbar spine under different osteoporotic drug therapies. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2016;131:37-50. doi: 10.1016/j.cmpb.2016.04.006.
- [168] Zanchetta JR, Plotkin H, Álvarez Filgueira ML. Bone mass in children. *Bone*. 1995;16(Supl):393-399.
- [169] Miller SC, De Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc*. 1989 Sep;3(3):953-60.
- [170] Berz K, McCambridge T. Amenorrhea in the Female Athlete: What to Do and When to Worry. *Pediatr Ann*. 2016 Mar;45(3):e97-e102.
- [171] Maïmoun L, Paris F, Coste O, Sultan C. Intensive training and menstrual disorders in young female: Impact on bone mass. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016 Nov;44(11):659-663.
- [172] Gómez-Brutón A, Matute-Llorente Á, González-Agüero A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Plyometric exercise and bone health in children and adolescents: a systematic review. *World J Pediatr*. 2017 Jan 19. doi: 10.1007/s12519-016-0076-0. [Epub ahead of print].
- [173] Jämsä T, Ahola R, Korpelainen R. Measurement of osteogenic exercise - how to interpret accelerometric data? *Front Physiol*. 2011 Oct 18;2:73.
- [174] Abarca-Sos A, Bois JE, Aibar A, Antonio Julián J, Genere-lo E, Zaragoza J. Sedentary Behaviors by Type of Day and Physical Activity in Spanish Adolescents: A Socio-Ecological Approach. *Percept Mot Skills*. 2016 Feb;122(1):286-98. doi: 10.1177/0031512515627066.
- [175] Bibiloni Mdel M, Özen AE, Pons A, González-Gross M, Tur JA. Physical Activity and Beverage Consumption

- among Adolescents. *Nutrients*. 2016 Jun 23;8(7). pii: E389. doi: 10.3390/nu8070389.
- [176] Roura E, Milà-Villarroya R, Lucía Pareja S, Adot Caballero A. Assessment of Eating Habits and Physical Activity among Spanish Adolescents. The Cooking and Active Leisure. TAS Program. *PLoS One*. 2016 Jul 27;11(7): e0159962.
- [177] Fernández I, Canet O, Giné-Garriga M. Assessment of physical activity levels, fitness and perceived barriers to physical activity practice in adolescents: cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2017 Jan;176(1):57-65.
- [178] Kenney EL, Gortmaker SL. United States Adolescents' Television, Computer, Videogame, Smartphone, and Tablet Use: Associations with Sugary Drinks, Sleep, Physical Activity, and Obesity. *J Pediatr*. 2016 Dec 9. pii: S0022-3476(16)31243-4.
- [179] Vainionpää A, Korpelainen R, Sievänen H, Vihriälä E, Leppäluoto J, Jämsä T. Effect of impact exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone*. 2007 Mar;40(3):604-11.
- [180] Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):370-378.
- [181] Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone*. 1996;18:87S-101S.
- [182] Jonsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res*. 2004;14:47-52.
- [183] Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J. Dizziness: state of the science. *Ann Intern Med*. 2001;134(9):823-832.
- [184] Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol* 2012.
- [185] Herrera Rodríguez A, Canales Cortés V, Martínez Martín AA, Peguero Bona A. Fracturas trocántereas y subtro-

- cantéreas del fémur. En: Ferrández L, Herrera A, editores. *Fracturas osteoporóticas*. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2006. p. 277-292.
- [186] Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 31;(3): CD001255.
- [187] Murray CJL, López AP. Global and regional descriptive epidemiology of disability. Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. En: Murray CJL, López AD, editores. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 201-246.
- [188] Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Kanis JA, Jönsson B on behalf of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis –a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int*. 2007;18:9-23.
- [189] <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/health-economics/cost-effectivenessmodel.html>
- [190] Kanis JA, Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jönsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone*. 2005;36:22-32.
- [191] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgström F, Johansson H, De Laet C, Jönsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005;16:6-14.
- [192] Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Oglesby A, Jönsson B. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone*. 2002;31:26-31.
- [193] Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:1459-1471.

- [194] Zethraeus N, Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. The cost-effectiveness of the treatment of osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. *Osteoporos Int.* 2007;18:9-23.
- [195] Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010.
- [196] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
- [197] Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-160.
- [198] Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:570-578.
- [199] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
- [200] Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-1352.

- [201] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
- [202] McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344:333-340.
- [203] Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-1249.
- [204] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction. *Osteoporos Int.* 2004;19:399-428, 425.
- [205] Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:654-661.
- [206] Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1838-1846.
- [207] Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346:653-661.
- [208] Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.

- [209] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al, the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
- [210] Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Lowenergy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22:346-350.
- [211] Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.
- [212] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
- [213] Kenny A, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, McGee D. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men with Low Bioavailable Testosterone Levels, Low Bone Mass and Physical Frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1134-1143.
- [214] Martin AC. Osteoporosis in men: a review of endogenous sex hormones and testosterone replacement therapy. *J Pharm Pract.* 2011;24:307-315.
- [215] Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *J Clin Densitom.* 2014 Jan-Mar;17(1):66-71.
- [216] Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;337:1641-1647.
- [217] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral

- fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
- [218] Almeida MM, Nani EP, Teixeira LN, Peruzzo DC, Joly JC, Napimoga MH, Martínez EF. Strontium ranelate increases osteoblast activity. *Tissue Cell.* 2016 Jun;48(3):183-8.
- [219] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468.
- [220] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-2822.
- [221] Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, Hoszowski K, Varela AR, Fiore C, Brixen K, Reginster JY, Boonen S. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1113-20.
- [222] Yu J, Tang J, Li Z, Sajjan S, O'Regan C, Modi A, Sazonov V. History of cardiovascular events and cardiovascular risk factors among patients initiating strontium ranelate for treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health.* 2015 Nov 17;7:913-8.
- [223] Cacoub P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Belissamathiot P, Musette P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. *Osteoporos Int.* 2015 May;24(5):1751-7.
- [224] Leder BZ, O'Dea LS, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, Lyttle CR, Hattersley G. Effects of abaloparati-

- de, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):697-706.
- [225] Chew CK, Clarke BL. Abaloparatide: Recombinant human PTHrP (1-34) anabolic therapy for osteoporosis. *Maturitas.* 2017 Mar;97:53-60.
- [226] Neer RM, Amaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;334:1434-1431.
- [227] Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:326-339.
- [228] Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010 Jun;21(6):1041-5.
- [229] Sánchez A, Brun LR, Salerni H, Costanzo PR, González D, Bagur A, Oliveri B, Zanchetta MB, Farías V, Maffei L, Premrou V, Mansur JL, Larroudé MS, Sarli MA, Rey P, Ulla MR, Pavlove MM, Karlsbrum S, Brance MLEffect of Denosumab on Bone Mineral Density and Markers of Bone Turnover among Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Osteoporos.* 2016;8738959.
- [230] Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie LG, Moore L, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Sep;27(9):2835-44.
- [231] McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Díez-Pérez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014 Jan 30;370(5):412-20.

- [232] Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543.
- [233] Recknor CP, Recker RR, Benson CT, Robins DA, Chiang AY, Alam J, Hu L, Matsumoto T, Sowa H, Sloan JH, Konrad RJ, Mitlak BH, Sipos AA. The Effect of Discontinuing Treatment With Blosozumab: Follow-up Results of a Phase 2 Randomized Clinical Trial in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res*. 2015 Sep;30(9):1717-25.
- [234] An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, Zou M. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):47-57.
- [235] Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 14;7(8):447-56.
- [236] Duong LT, Pickarski M, Cusick T, Chen CM, Zhuo Y, Scott K, Samadfam R, Smith SY, Pennypacker BL. Effects of long term treatment with high doses of odanacatib on bone mass, bone strength, and remodeling/modeling in newly ovariectomized monkeys. *Bone*. 2016 Jul;88:113-24.
- [237] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005 Aug 11;353(6):555-65.
- [238] Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, Hadji P, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey EV; EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):852-60.

- [239] Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1838-45.
- [240] Wang C, Zhang G, Gu M, Fan J, Chen J, Zhang G, Li B. Parathyroid Hormone Plus Alendronate in Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invest Surg.* 2015;28(6):309-16.
- [241] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis -for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2051-3.
- [242] Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):694-701.
- [243] Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res.* 2004;19:330-337.
- [244] Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1586-1592.
- [245] Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003 Jun;18(6):1051-6.
- [246] Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD; Fracture

- Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1250-8.
- [247] Bauer DC, Garnero P, Bilezikian JP, Greenspan SL, Ensrud KE, Rosen CJ, Palermo L, Black DM. Short-term changes in bone turnover markers and bone mineral density response to parathyroid hormone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1370-5.
- [248] Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med.* 2006;165:2414-2419.
- [249] Reginster JY, Rabenda V. Adherence to anti-osteoporotic treatment: does it really matter? *Future Rheumatol.* 2006;1:37-40.
- [250] Tomková S, Telepková D, Vanuga P, Killinger Z, Sulková I, Celec P, Payer J. Therapeutic adherence to osteoporosis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014 Aug;52(8):663-8.
- [251] Mikyas Y, Agodoa I, Yurgin N. A systematic review of osteoporosis medication adherence and osteoporosis-related fracture costs in men. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014 Jun;12(3):267-77.
- [252] McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2003;14(12):1028-1034.
- [253] Newman ED. A schema for effective osteoporosis management: Outcomes of the Geisinger Health System Osteoporosis Program. *Dis Manage Health Outcome* 2003;11(10):611-616.
- [254] Dell R, Greene D, Schelkun SR, Williams K. Osteoporosis disease management: the role of the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(Suppl 4):188-194.
- [255] Mitchell PJ. Best practices in secondary fracture prevention: fracture liaison services. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Mar;11(1):52-60.

- [256] Van der Kallen J, Giles M, Cooper K, Gill K, Parker V, Tembo A, Major G, Ross L, Carter J. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. *Int J Rheum Dis.* 2014 Feb;17(2):195-203.
- [257] Huntjens KM, Van Geel TA, Van den Bergh JP, Van Helden S, Willems P, Winkens B, Eisman JA, Geusens PP, Brink PR. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Feb 19;96(4):e29.
- [258] Eekman DA, Van Helden SH, Huisman AM, Verhaar HJ, Bultink IE, Geusens PP, Lips P, Lems WF. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int.* 2014 Feb;25(2):701-9.
- [259] Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int.* 2011 Jul;22(7):2099-106.
- [260] Dell R, Greene D. Is osteoporosis disease management cost effective? *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8(1):49-55.
- [261] McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporos Int.* 2011;22(7):2083-2098.
- [262] Leal J, Gray AM, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Delmestri A, Arden NK, Cooper C, Javaid MK, Judge A; and the REFReSH Study Group. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2017 Feb;32(2):203-211.
- [263] Álvaro R, Pennini A, Zannetti EB, Cittadini N, Feola M, Rao C, D'Agostino F, Vellone E, Tarantino U. Bone care nurses and the evolution of the nurse's educational function: the Guardian Angel(®) research project. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015 Jan-Apr;12(1):43-6.
- [264] Olmos JM, Gomar F, Herrera A, Carpintero P, Moreno-Casbas MT, González Macías J. Modelos de Unidades

- médico-quirúrgicas. En: Gomar F, González Macías J, Cassinello C, Carpintero P, Díez Pérez A, editores. Libro azul de la fractura osteoporótica en España. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2012. p. 82-87.
- [265] González Montalvo JI, Alarcón Alarcón T, Pallardo Rodil B, Gotor Pérez P, Mauleón, Álvarez de Linera JL, Gil Garay E. Ortogeriatría en pacientes agudos (I). Aspectos asistenciales. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43:239-51.
- [266] Adams AL, Schiff MA, Koepsell TD, et al. Physician consultation, multidisciplinary care, and 1-year mortality in Medicare recipients hospitalized with hip and lower extremity injuries. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1835-42.
- [267] González-Montalvo JI, Alarcón T, Mauleón JL, Gil-Garay E, Gotor P, Martín-Vega A. The orthogeriatric unit for acute patients: a new model of care that improves efficiency in the management of patients with hip fracture. *Hip Int.* 2010 Apr-Jun;20(2):229-35.
- [268] Wilkinson K, Wilson H. Should physicians routinely be involved in the care of elderly surgical patients? Yes. *BMJ.* 2011 Mar 4;342:d1070.
- [269] Dreinhöfer KE, Féron JM, Herrera A, Hube R, Johnell O, Lidgren L, Miles K, Panarella L, Simpson H, Wallace WA. Orthopaedic surgeons and fragility fractures. A survey by the Bone and Joint Decade and the International Osteoporosis Foundation. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Sep;86(7):958-61.
- [270] Dreinhöfer KE, Anderson M, Féron JM, Herrera A, Hube R, Johnell O, Lidgren L, Miles K, Tarantino U, Simpson H, Wallace WA. Multinational survey of osteoporotic fracture management. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16 Suppl 2:S44-53.
- [271] Carpintero P, Gil-Garay E, Hernández-Vaquero D, Ferrer H, Munuera L. Interventions to improve inpatient osteoporosis management following first osteoporotic fracture: the PREVENT project. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Feb;129(2):245-50.

- [272] Herrera A, Carpintero P, Fernández-Pérez C, Hernández-Vaquero D, Martínez AA, Suso S. Secondary prevention in osteoporotic fractures. The GIOS project. *Med Clin (Barc)*. 2011 Jan 29;136(2):50-5.

ÍNDICE

475 ANIVERSARIO DEL PRIVILEGIO FUNDACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

POR QUÉ 1542.....	9
<i>Guillermo Fatás</i>	

INTRODUCCIÓN.....	21
1. Antecedentes históricos.....	21
2. Definición.....	23

FISIOLOGÍA DEL HUESO. REMODELADO ÓSEO.....	27
1. Componentes del hueso	27
2. Fisiología del hueso	29
3. Remodelado óseo	30
4. Dónde y cómo se produce el remodelado.....	32
5. Balance óseo.....	36
6. Marcadores bioquímicos del remodelado	37
7. Por qué se rompe el hueso osteoporótico	39
8. Etiopatogenia.....	46
9. Tipos de osteoporosis	58
10. Clínica de la osteoporosis.....	59
11. Diagnóstico por la imagen	61

12. Utilidad y uso de las pruebas diagnósticas.....	70
13. Escalas de riesgo de osteoporosis	70
14. Diagnóstico de la osteoporosis	72
15. Epidemiología de la osteoporosis.....	73
16. La fractura osteoporótica.....	75
17. Tratamiento de las fracturas osteoporóticas.....	81
18. Factores de riesgo de fractura.....	82
19. Prevención de la osteoporosis	89
20. Tratamiento de la osteoporosis	95
21. Sistemas de enlace	121
22. Unidades de fractura osteoporótica.....	123
23. Necesidades de mejora.....	124
CONCLUSIÓN FINAL.....	129
AGRADECIMIENTOS.....	131
BIBLIOGRAFÍA	133

Esta obra se terminó de imprimir
el 3 de abril de 2017
en los talleres gráficos
del Servicio de Publicaciones
de la Universidad de Zaragoza

