

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

EDITORIAL

- 5 **Nuestra revista**
Junta Directiva de la SEIOMM

ORIGINALES

- 7 **Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona**
Lisbona Pérez MP, Blanch-Rubió J, Galisteo Lencastre da Veiga C, Esquerra Tuñi E, Monfort Faure J, Ciria Recasens M et al

- 15 **Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico**
Calvo Catalá J, Sorní Moreno P, Climent Díaz B, Campos Fernández C

REVISIÓN

- 21 **Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal**
Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N

NOTAS CLÍNICAS

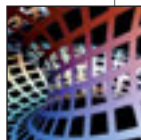
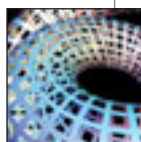
- 31 **Paciente de 92 años con artropatía gotosa**
Hernández Betancor I, González Reimers E, Martín González MC, Elvira Cabrera OC

- 35 **Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry**
Sosa Henríquez M, Betancor León P, Mohamad Tubio M, González González Y, Ojeda Pino A, Hernández Hernández D

DOCUMENTOS ESPECIALES

- 41 **Osteonecrosis de los maxilares**
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Jódar Gimeno E et al.

- 53 **Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón**
Comité de Expertos de la SEIOMM



Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Edición



ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Bravo Murillo, 81 (4^o C)
28003 Madrid

Telf. 915 537 462 - Fax. 915 532 762

ediciones@ibanezypalaza.com

www.ibanezypalaza.com

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Imprenta Narcea

Soporte Válido

Solicitado

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

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

Presidente

Manuel Sosa Henríquez

Vicepresidente

Javier del Pino Montes

Tesorero

Esteban Jódar Gimeno

Secretaria

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Telf: +34-917499518

Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

© Copyright 2009 Ibañez&Plaza Asociados SL

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

E-mail: revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezypalaza.com

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
Javier Alegre López
María José Américo García
Abdón Arbelo Rodríguez
Miguel Arias Paciencia
Emilia Aznar Villacampa
Chesús Beltrán Audera
Pere Benito Ruiz
Santiago Benito Urbina
Miguel Bernard Pineda
Pedro Betancor León
Josep Blanch i Rubió
Javier Calvo Catalá
Jorge Cannata Andía
Cristina Carbonell Abella
Jordi Carbonell Abelló
Pedro Carpintero Benítez
Enrique Casado Burgos
Santos Castañeda Sanz
Fidencio Cons Molina
Sonia Dapia Robleda
Manuel Díaz Curiel
Bernardino Díaz López

Adolfo Díez Pérez
Casimira Domínguez Cabrera
Anna Enjuanes Guardiola
Pedro Esbrit Argüelles
Fernando Escobar Jiménez
Jordi Farrerons Minguella
José Filgueira Rubio
Jordi Fiter Areste
Juan José García Borrás
Sergio García Pérez
Juan Alberto García Vadillo
Eduardo Girona Quesada
Carlos Gómez Alonso
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero
Jesús González Macías
Emilio González Reimers
Jenaro Graña Gil
Silvana di Gregorio
Daniel Grinberg Vaisman
Nuria Gunañabens Gay
Federico Hawkins Carranza
Diego Hernández Hernández
José Luis Hernández Hernández
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno
Fernando Lecanda Cordero
Pau Lluç Mezquida
José Andrés López-Herce Cid
Carlos Lozano Tonkin
M^a Luisa Mariñoso Barba
Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Julio Medina Luezas
Leonardo Mellivobsky Saldier
Manuel Mesa Ramos
Pedro Mezquita Raya
Ana Monegal Brancos
Josefa Montoya García
María Jesús Moro Álvarez
Manuel Muñoz Torres
Laura Navarro Casado
Manuel Naves García
José Luis Neyro Bilbao
Xavier Nogués i Solán
Joan Miquel Nolla Solé
José Antonio Olmos Martínez
Norberto Ortego Centeno
Santiago Palacios Gil-Antuñano
Esteban Pérez Alonso

Ramón Pérez Cano
José Luis Pérez Castrillón
Luis Pérez Edo
Pilar Peris Bernal
Concepción de la Piedra Gordo
Javier del Pino Montes
José Manuel Quesada Gómez
Enrique Raya Álvarez
Rebeca Reyes García
José Antonio Riancho del Corral
Luis de Rio Barquero
Luis Rodríguez Arbolea
Antonia Rodríguez Hernández
Manuel Rodríguez Pérez
Montaña Román García
Inmaculada Ros Villamajó
Rafael Sánchez Borrego
Armando Torres Ramírez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valdés y Llorca
Carmen Valero Díaz de Lamadrid
Ana Weruaga Rey
Jaime Zubieta Tabernero

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

EDITORIAL

- 5 Our Journal
The Management Board of SEIOMM

ORIGINAL ARTICLES

- 7 Epidemiology of Paget's disease of bone in an area of Barcelona
Lisbona Pérez MP, Blanch-Rubió J, Galisteo Lencastre da Veiga C, Esquerre Tuñi E,
Monfort Faure J, Ciria Recasens M et al
- 15 Study of bone mass in the alcoholic patient
Calvo Catalá J, Sorní Moreno P, Climent Díaz B, Campos Fernández C

REVIEW

- 21 Bone mineral metabolism in inflammatory bowel disease
Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N

CLINICAL NOTES

- 31 Patient of 92 years with gouty arthropathy
Hernández Betancor I, González Reimers E, Martín González MC, Elvira Cabrera OC
- 35 Hip fracture as the first manifestation of Cushing's Disease with
genotype of Fabry's Disease
Sosa Henríquez M, Betancor León P, Mohamad Tubio M, González González Y,
Ojeda Pino A, Hernández Hernández D

SPECIAL DOCUMENTS

- 41 Osteonecrosis of the Jaw
Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Bagán Sebastián JV, Díaz Curiel M,
Díez Pérez A, Jódar Gimeno E et al
- 53 Clinical Practice Guidelines for Postmenopausal, Steroidal and Male
Osteoporosis
Committee of Experts of SEIOMM

Revisores que han participado en este número:

Pedro Carpintero Benítez
Bernardino Díaz López
Adolfo Díez Pérez
Fernando Escobar Jiménez

Jordi Farrerons Minguella
José Filgueira Rubio
Juan José García Borrás
Emilio González Reimers
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca
Esteban Jódar Gimeno
Leonardo Mellivobsky Saidler
Joan Miquel Nolla Solé

Manuel Muñoz Torres
Xavier Nogués Solán
José Olmos Martínez
Javier del Pino Montes
Manuel Rodríguez Pérez
Manuel Sosa Henríquez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Nuestra revista

Queridos asociados:

Es un honor para la Junta Directiva de la SEIOMM, presentar la nueva revista de nuestra Sociedad –la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral– que va a tener por delante la difícil misión de sustituir a la Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas, que por motivos conocidos por todos ha dejado de ser nuestra revista oficial.

Como punto de partida la nueva revista tendrá una periodicidad semestral y mantendrá los contenidos clásicos de una publicación científica. La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral nace con la intención de perdurar y de aportar un medio de calidad en el que podrán publicar los especialistas que forman la SEIOMM. Originales, revisiones, notas clínicas... tendrán cabida en la nueva publicación en la que podrán encontrarse también noticias sobre actividades de nuestra Sociedad y de sus grupos de trabajo. El calendario anual de apariciones se completará con un tercer número al año, dedicado a recoger las comunicaciones presentadas en nuestro Congreso, y existe la posibilidad de editar números extraordinarios sobre temas de actualidad e interés para nuestra comunidad científica.

A fin de que la revista logre la máxima difusión y llegue al mayor número de especialistas, la publicación contará con una edición impresa, en castellano, que será distribuida sólo entre los miembros de la SEIOMM y suscriptores, y una versión on-line –revistadeosteoporosisymetabolismo-mineral.com–, en castellano e inglés, en formato pdf indexado. Desde la web de la revista se podrán consultar sus contenidos y descargar su versión en castellano o inglés. Desde la SEIOMM y la editorial Ibáñez&Plaza SL se promocionará la conexión de la web de la revista con las páginas web de otras sociedades y entidades. Igualmente desde la aparición de este primer número se iniciarán los trámites necesarios para incluir la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral en Free Medical Journals y, con el tiempo, su inclusión en las principales bases de datos de publicaciones médicas.

La nueva revista pertenece a la SEIOMM y es, por lo tanto, la revista de todos sus miembros, NUESTRA REVISTA. Ese sentimiento es el que deseamos transmitirles. Desde este momento ya les estamos solicitando su ayuda, ya sea enviándonos artículos originales, revisiones, colaborando como revisores o simplemente enviándonos sus ideas y sugerencias. Y puedo asegurar que la respuesta –como esperábamos– ha sido excelente. Ya han llegado a la redacción trabajos para cubrir varios números, y tengan la certeza de que la labor de autores y revisores nos permitirán mejorar número a número los contenidos. Así, con la ayuda de todos los que apostamos por la SEIOMM, en poco tiempo tendremos una revista consolidada, indexada y, sobre todo, de calidad, acorde a la investigación que realiza nuestra Sociedad.

La Junta Directiva de la SEIOMM

Lisbona Pérez MP, Blanch-Rubió J, Galisteo Lencastre da Veiga C, Esquerra Tuñi E', Monfort Faure J, Ciria Recasens M, Pérez-Edo L, Pros Simón A, Benito Ruiz P, Carbonell Abelló J

Servicio de Reumatología I.M.A.S - Hospitales Universitarios del Mar y de la Esperanza - Barcelona

1 Centro de Asistencia Primaria Barceloneta - Barcelona

Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona

Correspondencia: J. Blanch i Rubió - Servicio de Reumatología del IMAS - Hospital del Mar - P. Marítimo 25-29
08003 Barcelona
e-mail: 20143@imas.imim.es

Resumen

La enfermedad ósea de Paget (EP) es un trastorno focal, asintomática en la mayoría de los casos y de naturaleza desconocida. La epidemiología de esta enfermedad está poco caracterizada; se desconoce su prevalencia e incidencia globales en España. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia y la incidencia de la EP en un área de la ciudad de Barcelona (Barceloneta) que posee un sistema de atención sanitaria en el que la asistencia primaria, hospitalaria y especializada están integradas y en el que se disponen de archivos informatizados de exploraciones complementarias, diagnósticos y tratamientos.

Pacientes y métodos: La población del área de la Barceloneta es de 18.509 habitantes (Censo de 1996) con 6.989 personas mayores de 55 años. Se procedió a la identificación de los pacientes afectados de EP residentes en el área de la Barceloneta, tras la revisión de archivos informatizados de diagnósticos, tratamientos, analíticos, anatomía patológica, radiología y gammagrafías óseas del centro de asistencia primaria (CAP), del servicio de Reumatología y de otros servicios del Hospital del Mar. En los casos detectados se comprobó el diagnóstico mediante la revisión de la historia clínica por parte de dos investigadores.

Resultados: Se detectaron 16 pacientes (10 mujeres y 6 hombres). Edad media 79.2 años (intervalo: 65-92). Monostóticos/Polioestóticos: 8/8. Sintomáticos/Asintomáticos: 9/7. La prevalencia aparente en la población mayor de 55 años fue de 0.23%. En el periodo 1996-2000 se diagnosticaron cinco casos nuevos, siendo la incidencia de 1.78/10.000 personas/año. Asumiendo que sólo el 20% de los casos son sintomáticos, se puede inferir que el número total de pacientes es de 45, siendo la P real calculada de 0.64%. **Conclusiones:** En el área de la Barceloneta (Barcelona, España), la prevalencia real calculada es de 0.64% y la incidencia estimada de 1.78/10.000/personas-año, cifras todas ellas referidas a población mayor de 55 años.

Palabras Clave: *Osteítis deformante, Prevalencia, Incidencia.*

Epidemiology of Paget's disease of bone in an area of Barcelona

Summary

Paget's disease of bone (PD) is a focussed disorder, asymptomatic in the majority of cases and of an unknown etiology. The epidemiology of this disease is little characterised; its global prevalence or incidence in Spain is not known. The objective of this study is to determine the prevalence and incidence of PD in an area of the city of Barcelona (Barceloneta) which has a health care system in which primary, hospital and specialised care are integrated, and in which digitised archives of complementary investigations, diagnoses and treatments are available.

Patients and Methods: The population of the area of Barceloneta is 18,509 inhabitants (1996 Census) with 6,989 people older than 55 years. The process for the identification of patients affected by PD in the area of Barceloneta was carried out through a review of the digitized archives of diagnoses, treatments, analyses, pathological anatomy, and bone radiography and gammagraphy from the primary care centre (CAP), the Rheumatology service and other services of the Hospital del Mar. In cases detected the diagnosis was confirmed through a review of the clinical history by the researchers.

Results: 16 patients were found to have the disease (10 women and 6 men). The average age was 79.2 years (range 65-92). Monostotic/Polyostotic: 8/8. Symptomatic/Asymptomatic: 9/7. The apparent prevalence in the population over 55 years of age was 0.23%. In the period 1996-2000, five new cases were diagnosed, the incidence being 1.78/10,000 person/years. Assuming that only 20% of cases are symptomatic it is possible to infer that the total number of patients is 45, real P being calculated at 0.64%.

Conclusions: In the area of Barceloneta (Barcelona, Spain), the real prevalence calculated is 0.64% and the estimated incidence is 1.78/10,000 person/years, all figures referring to the population over 55 years of age.

Key words: *Osteitis deformans, Prevalence, Incidence.*

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EP), también llamada «osteitis deformans», es un trastorno focal del remodelado óseo, de etiología desconocida, que cursa habitualmente de forma asintomática. Se caracteriza por un aumento de la resorción ósea seguido de un incremento de la formación que da lugar a un hueso desorganizado, de características anómalas y propiedades biomecánicas alteradas. Todo ello conduce a la aparición de un hueso agrandado, deformado y frágil, que es la causa de las manifestaciones clínicas y complicaciones ortopédicas y/o neurológicas. Las técnicas de imagen, son las que en la mayor parte de los casos, permiten el diagnóstico de la enfermedad. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y el estudio gammagráfico son las exploraciones complementarias que sirven para valorar la actividad y extensión de la enfermedad. En la actualidad, los bifosfonatos son el tratamiento médico de elección. La indicación del tratamiento con fármacos antirresortivos debe ser individualizada, según actividad metabólica, edad, localización y presencia de complicaciones¹.

La EP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países de nuestro entorno, después de la osteoporosis. La prevalencia e incidencia presenta una gran variabilidad en relación a localización geográfica, edad, género y raza. En general, afecta a personas adultas, siendo poco frecuente en menores de 40 años. La distribución por género es similar predominando en el masculino. La distribución racial es heterogénea, siendo poco

prevalente en la población negra nativa de África, Japón y Sudeste Asiático. La EP predomina en la raza caucásica anglosajona².

La epidemiología de la EP en España, no ha sido bien caracterizada hasta recientemente por Guañabens N y cols³ que la estiman en al menos el 1% en mayores de 55 años. Datos que concuerdan con los previos que la estimaban en torno al 0.9-1.3%⁴, con focos de mayor prevalencia en Sierra Cabrera (Madrid)⁵ y Vitigudino (Salamanca)⁶. El objetivo de este estudio es aproximarnos a la prevalencia e incidencia de la EP en un área de la ciudad de Barcelona (Barceloneta).

Material y método

El estudio se realizó en 1998, en un área en la ciudad de Barcelona (Barceloneta, España), en la que se controla casi completamente, la asistencia sanitaria de la población, a través del centro de asistencia primaria (CAP Barceloneta) y del Hospital Universitario del Mar que es el hospital de referencia del área. La población según censo de 1996 es de 18.509 personas. Un 97% es de origen caucásico, el 3% restante está formado mayoritariamente por inmigrantes magrebíes. La distribución por edades es la siguiente: 9.9% (0-14 años), 63.8% (15-64 años) y un 26.2% (> 65 años), lo que representa 6.984 pacientes mayores de 55 años (2.816 hombres y 4.168 mujeres).

Un 80% tienen abierta historia clínica en el Hospital Universitario del Mar y/o en el Centro de Asistencia Primaria Barceloneta.

El Hospital Universitario del Mar y el CAP Barceloneta disponen de archivos informatizados de diagnóstico, tratamiento y exploraciones complementarias. La búsqueda de los probables casos de EP, se realizó mediante la revisión de los archivos informatizados de: diagnósticos clínicos (CAP Barceloneta, Servicio de Reumatología y Archivo General del Hospital del Mar), tratamientos antiagregantes, diagnósticos anatomo-patológicos (Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del H. Mar), diagnósticos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital del Mar y análisis clínicos (se consideró caso probable cuando los valores de fosfatasas alcalinas totales séricas eran superiores a 300 UI en pacientes mayores de 55 años y con normalidad de las pruebas hepáticas (AST, ALT, GGT y bilirrubina). Cuando se identificaba un caso probable, el diagnóstico de EP se confirmaba a través de la revisión de la historia clínica por parte de dos investigadores entrenados en el diagnóstico de EP (JB y ME). Tras la confirmación diagnóstica se procedió a la cumplimentación de la hoja de recogida de datos incluyendo en los que se registraban: edad y género, afectación monostótica/polioestótica, año de diagnóstico y posibles complicaciones.

Resultados

Se identificaron un total de 16 pacientes (6 hombres y 10 mujeres). Edad media: 79,2 años (intervalo 65-92 años). La distribución según grupos de edad y género se presenta en la Figura 1. Destacamos que no se encontró ningún caso en los menores de 65 años y que la prevalencia aumentó con la edad. Así mismo, la distribución por géneros sólo mostró un discreto predominio por el sexo femenino en el grupo de mayores de 85 años.

La prevalencia aparente en la población de estudio > 55 años fue del 0.23%. Los casos sintomáticos registrados fueron nueve (9/16), lo que representa un 56%. Kanis JA⁷ refiere que sólo el 20% de los pacientes con EP presentan alguna manifestación clínica. Partiendo de esta premisa se puede inferir que el número total de pacientes sintomáticos en nuestra población es de 45, con una prevalencia calculada del 0.64%. Las formas polioestóticas (8) y las monostóticas (8), se presentan con la misma frecuencia.

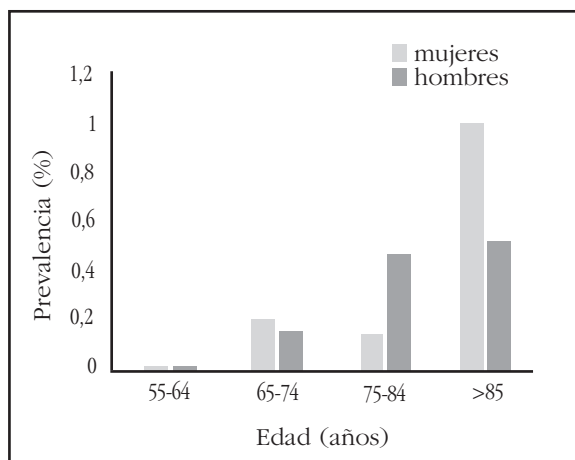
En el período 1996-2000, se diagnosticaron 5 nuevos casos de EP en pacientes mayores de 55 años, siendo la incidencia aparente de 1.78/10.000 personas/año.

Una dificultad que presenta el estudio de la prevalencia de una enfermedad predominantemente asintomática es la disociación entre los casos detectados y los reales. Los casos detectados nos permiten definir la prevalencia aparente y los reales (sintomáticos detectados + no detectados) como la prevalencia real.

Discusión

La importancia de los estudios epidemiológicos en la EP, reside en que éstos permiten establecer hipótesis sobre la etiología y patogenia de la misma, así como proporcionar datos de aspectos

Figura 1. Prevalencia de la EP según grupos de edad y género



socios-sanitarios que pueden ayudar a los gestores a la asignación de recursos de forma eficiente.

En 1932, en Alemania, Schmorl G⁸ fue el primero en calcular la prevalencia a través de la realización de 4.614 autopsias en fallecidos de 40 o más años, constando una prevalencia de 3%. En Inglaterra, Collins DH⁹ en 650 autopsias encuentra una prevalencia del 3.7%. Pygott F¹⁰ en 1957, determinó, a partir de la revisión radiológica de pelvis y columna lumbar, una prevalencia del 3-4 % en Gran Bretaña.

Detheridge FM y cols⁴, evaluaron la prevalencia en Europa occidental a través de una encuesta postal realizada a radiólogos de 13 ciudades en 9 países europeos. Confirmó la elevada prevalencia de esta enfermedad en Gran Bretaña, entorno al 5-6%, tal como hallaron Barker DJ y cols^{11,12}. Estos autores evaluaron la prevalencia radiológica de la EP en 14 ciudades de Gran Bretaña, estudio que ampliaron 3 años después con la inclusión de un total de 31. Los resultados de ambos estudios muestran una prevalencia media del 5%, siendo superior en las ciudades del noreste del país (foco de Lancashire) que oscila entre el 6-8%. En un estudio reciente, van Staa TP y cols¹³ encuentran, a través de la revisión de los archivos de diagnósticos centralizados (General Practice Research Database) de Inglaterra y Gales, una prevalencia de EP clínica del 0,3% en población mayor de 55 años. La incidencia hallada a los 75 años, fue de 5/10.000 pacientes/año en varones y de 3/10.000 pacientes/año en mujeres. Con un declive de la misma en los últimos 11 años. Los estudios realizados en Francia, con similar metodología, muestran una prevalencia del 1.5-2.5%¹⁴. En un estudio reciente, Lecuyer N y cols¹⁵, a través de la revisión de las radiografías de columna dorsal y lumbar realizadas en el curso de un estudio epidemiológico sobre osteoporosis (EPIDOS), encuentran una prevalencia en mujeres mayores de 75 años entre 1,1-1,8%. En Holanda, Eekhoff M y cols¹⁶ utilizando los resultados del Estudio Rotterdam sobre

Tabla 1. Descripción de la características principales de los estudios más relevantes sobre la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget

Autores y referencia bibliográfica	Año	Localización	Metodología	Prevalencia (%)
Gardner MJ y cols ²¹	1978	Australia	Revisión Rx abdominal, estudios baritados y urografía endovenosa	3.2-4
Barker DJ y cols ¹⁰	1980	Gran Bretaña	Revisión Rx abdominal	5
Barker DJ y cols ⁹	1980	Gran Bretaña (Lancashire)	Revisión Rx abdominal	6.3-8.3
Guyer PB y cols ⁸	1980	EE.UU.	Revisión Rx abdominal	1-3
Detheridge FM y cols ³	1982	Europa	Encuesta postal y revisión Rx abdominal	0.4-4.6
Detheridge FM y cols ¹⁷	1983	Irlanda	Encuesta postal	0.7-1.7
Morales-Piga A y cols ⁴	1990	España (Madrid)	Determinación fosfatasas alcalinas totales y confirmación radiológica	6.3
Renier JC y cols ¹³	1995	Francia (Anjou)	Revisión urografía endovenosa	1.8
Miron-Canelo JA ⁵	1997	España (Salamanca)	Cuestionario, estudio radiológico y determinación fosfatasas alcalinas totales	5.7
Altman RD y cols ¹⁹	2000	EE.UU.	Revisión Rx pélvica	1-2
van Staa TP y cols ¹²	2004	Inglaterra y Gales	Revisión de diagnósticos de base de datos poblacional (General Practice Research Database)	0.3 *
Eekhoff M y cols ¹⁵	2004	Holanda (Rotterdam)	Determinación fosfatasas alcalinas totales y confirmación radiológica	3.6
Guañabens N y cols ³	2008	España	Revisión Rx abdominal	1.0

* Prevalencia clínica

incidencia y factores de riesgo de varias enfermedades crónicas, identificaron los casos de EP en esa población mediante el estudio de los sujetos que tenían valores de fosfatasas alcalinas totales séricas elevadas (superiores a 2 DE de la media) y la presencia de signos radiográficos de EP. La prevalencia estimada fue de 3,6%. En el resto de países europeos la prevalencia es inferior: Suecia (Malmoe) 0.4%, Italia (Palermo) 0.5%, Grecia (Atenas) 0.5%. En España, se observa una prevalencia intermedia, del 1.3% en Valencia y del 0.9% en La Coruña, similar a la de Portugal (Oporto 0.9%), Italia (Milán 1%) o Alemania (Essen 1.3%)⁴. La rareza de esta enfermedad en los países nórdicos también se ha comprobado en otros estudios realizados en Noruega o Finlandia¹⁷. En Irlanda, la prevalencia fue de 1.7% en Dublín, inferior a la esperada al ser un país colindante con Gran Bretaña. En cambio, la prevalencia de 0.7% hallada en Galway, en el noroeste de Irlanda, es comparable con la del resto de Europa¹⁸.

La prevalencia en Estados Unidos se estima entorno al 1-2% en la población general, sin encontrar diferencias de género ni grupo étnico, excepto en los nativos norteamericanos que es

muy baja. La prevalencia del 3% de Nueva York comparada con el 1% de Atlanta, indica una pronunciada variación en la distribución de la enfermedad entre ciudades del norte y sur del país^{19,20}.

Los escasos estudios epidemiológicos realizados en población no caucásica de Africa, revelan prevalencias entre el 1.3-2.4% en mayores de 55 años²¹.

Los países con emigración predominantemente anglosajona, como Australia o Nueva Zelanda, presentan una elevada prevalencia. Se ha sugerido que podría atribuirse a la emigración procedente de Gran Bretaña. La prevalencia en inmigrantes británicos de Australia es del 4%, intermedia entre el 5% de los británicos que permanecen en Gran Bretaña y el 3.2% de los nativos australianos de origen británico²².

En resumen, la prevalencia varía entre el 5% en población mayor de 50 años de Gran Bretaña a un 0.4-1.3% observada en el resto de países europeos, siendo en Nueva Zelanda, Estados Unidos y Australia similar a la europea. En países como Escandinavia, Japón, China, Oriente Medio la EP es rara.

La heterogeneidad en la distribución geográfica, como se ha comentado, de esta enfermedad es bien conocida, así como la existencia de áreas de

muy elevada prevalencia, “focos” lo que ha motivado el estudio de los posibles factores etiopatogénicos. En el “foco” de Lancashire, Gran Bretaña, con una prevalencia del 6.3-8.3% en mayores de 55 años, no se ha observado la existencia de características climáticas o geológicas exclusivas que pudieran dar algún atisbo de explicación en cuanto a la etiología de la EP¹¹. En el “foco” de Sierra de Cabrera, en Madrid (España), con una prevalencia del 6.37% en mayores de 40 años, se ha postulado el probable condicionamiento genético, al detectarse agregación en 6 familias con 15 miembros afectados⁵. En Vitigudino, Salamanca (España), la prevalencia es del 5.7% en mayores de 40 años, mucho mayor que la reportada en otras áreas del país y superior a la estimada para el sur de Europa⁶. Recientemente han sido descritas nuevas áreas de alta prevalencia en España²³. En la Tabla 1 se describen las características de los principales estudios de prevalencia.

La afectación polioestótica de la enfermedad es más frecuente que la forma monostótica, tal como muestran diversos estudios. Monfort J y cols²⁴ tras evaluar 250 pacientes, objetivan un 73% de formas polioestóticas.

Estudios recientes parecen denotar cambios seculares, en cuanto a la edad de presentación, severidad de la enfermedad (evaluada por la extensión de la afectación ósea y/o los valores de fosfatasas alcalinas séricas), predominio por un género u otro y localización. Los datos sobre prevalencia estandarizada por edad y género de Cooper C y cols²⁵ en Gran Bretaña, indican un descenso de la prevalencia, del 5% en el año 1974 al 2%, veinte años después, siendo más marcado este decremento en determinadas zonas, como Lancashire, considerados focos de alta prevalencia. En Estados Unidos se ha descrito un fenómeno similar²⁶. La mayoría de los estudios confirman que la edad de presentación es cada vez superior. Cundy T y cols²⁷, evidencian a principios de los 70 una edad media de presentación de 62 años, inferior a los 71 años de la última década. El número de certificados de defunción por EP o sus complicaciones ha disminuído en los últimos 30 años, así como la actividad de la enfermedad, lo que sugiere una tendencia a formas menos severas²⁸⁻³¹.

Los resultados obtenidos en este estudio realizado en la Barceloneta, un distrito de la ciudad de Barcelona, indican que la prevalencia real calculada en esta área, se sitúa en torno al 0.6-0.7%. En Europa, con la excepción de Gran Bretaña, oscila entre el 0.4-1.3%⁴. La prevalencia encontrada es inferior a la hallada en dos ciudades españolas Valencia, 1.3% y La Coruña, 0.9% por Detheridge FM y cols⁴. Con respecto a este último trabajo, cabe destacar que los resultados son producto de una encuesta postal realizada a los servicios de radiología de diversas ciudades de Europa con las limitaciones que esta metodología puede comportar.

Desconocemos la existencia de otros estudios realizados con similar metodología al presente, en España. Los resultados obtenidos, muy probablemente, se aproximan a la realidad de la prevalencia

en nuestro medio, al tratarse de un área en la que la asistencia sanitaria es proveída de una forma cuasi exclusiva por el Centro de Asistencia Primaria y por el Hospital de Referencia y al haber tenido acceso al sistema de registros informatizados de diagnósticos y exploraciones complementarias, hace que probablemente, los casos no diagnosticados sean escasos. A diferencia de otros estudios, en los que se puede cuestionar la certeza del diagnóstico de EP, los casos fueron confirmados mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica. La población estudiada no difiere en mucho de la distribución por edad, género y etnia de la población española, lo que puede permitir la extrapolación de los resultados al resto de la misma, con la salvedad que la media de edad es algo más elevada que la media de la población española y que este estudio ha sido realizado en un medio urbano. A lo que se añade que se trata de una serie mixta, de población hospitalaria y extrahospitalaria.

Como conclusión, la prevalencia de la EP en el área de la Barceloneta (Barcelona, España), es similar a la media de la prevalencia europea y muy parecida a la de otras áreas de España, a pesar de la inexistencia de estudios verdaderamente representativos del impacto global de esta enfermedad en nuestro país. Consideraríamos conveniente impulsar trabajos que tiendan a dar respuesta a los interrogantes epidemiológicos planteados por esta compleja e interesante enfermedad.

Bibliografía

- Papapoulos SE. Paget's disease of bone: Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. 1997. *Balleires Clin Endocrinol Metab* 1997;11:117-143.
- Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 1984;40:396-400.
- Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales-Piga A, Del Pino J, Torrijos A y cols. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008;43:1006-09.
- Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1982;285:1005-08.
- Morales-Piga A, López-Abente G, García-Vadillo A, Ibáñez AE, González-Lanza M. Features of Paget's disease of bone in a new high-prevalence focus. *Med Clin (Barc)* 1990;95:169-74.
- Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente Arroyo M, Sáenz-González MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol* 1997;13:801-05.
- Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. 2nd ed. London, Martin Dunitz, 1991:1-11.
- Schmorl G. Über osteitis deformans Paget. *Wirchow Arch* 1932;283:694-751.
- Collins DH. Paget's Disease of bone; incidence and subclinical forms. *Lancet* 1956;ii:51-7.
- Pygott F. Paget's disease of bone; The radiological incidence. *Lancet* 1957;i:1170-71.
- Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980;280:1105-07.
- Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977;1:1181-83.

13. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002;17:465-71.
14. Renier JC, Fanello S, Rodríguez N, Audran M. Current prevalence of Paget's disease of bone in a region of France (Anjou). *Rev Rhum (Engl Ed)* 1995;62:571-75.
15. Lecuyer N, Grados F, Dargent-Molina P, Deramond H, Meunier PJ, Fardellone P. Prevalence of Paget's disease of bone and spinal hemangioma in French women older than 75 years. *Joint Bone Spine* 2000;67:315-18.
16. Eekhoff M, van der Klift M, Kroon HM, Cooper C, Hofman A, Pols H et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: A population-based radiological and biochemical survey. The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:566-70.
17. Falch JA. Paget's disease in Norway. *Lancet* 1979;II:1022.
18. Detheridge FM, Barker DJ, Guyer PB. Paget's disease of bone in Ireland. *Br Med J* 1983;287:1345-6.
19. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J* 1980;280:985.
20. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461-5.
21. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol* 1988;39:51-2.
22. Gardner MJ, Guyer PB, Barker DJ. Radiological prevalence of Paget's disease of bone in British migrants to Australia. *Br Med J* 1978;1:1655-7.
23. López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martin O, Martin-Domenech R, Abairra V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:635-8.
24. Monfort J, Rotés-Sala D, Romero B, Duró JC, Maymó J, Carbonell J. Epidemiological, clinical, biochemical and imaging characteristics of monostotic and polyostotic Paget's disease. *Bone* 1999;5:13S-14S.
25. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barke D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing?. *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
26. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone* 2000;27:423-7.
27. Cundy T, Wattie D, Busch S, Rutland M, Ibbertson HK. Paget's disease in New Zealand: Is it changing?. *Bone* 1999;5:7S-9S.
28. Rapado A, Jiménez J, Morales A, Carbonell J, Del Pino J. Patterns of diagnosis of Paget's disease in Spain. *J Bone Miner Res* 1999;14:96-8.
29. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, Kellingray S, Guyer P, Barker DJ. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone* 1999;24:3S-5S.
30. Cundy T, McNulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. *Bone* 1997;20:69-71.
31. Gardner MJ, Barker DJ. Mortality from malignant tumours of bone and Paget's disease in the United States and in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1978;7:121-30.

Calvo Catalá J¹, Sorní Moreno P², Climent Díaz B², Campos Fernández C¹

¹ Unidad de Reumatología y Metabolismo Óseo

² Unidad de Toxicología Clínica y Desintoxicación Hospitalaria - Servicio de Medicina Interna - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico

Correspondencia: Javier Calvo Catalá - C/Espinosa 1-2 - 46008 Valencia

e-mail: calvocatala@reuma-osteoporosis.com

Resumen

Realizamos un estudio descriptivo prospectivo para valorar la alteración de la densidad mineral ósea en pacientes alcohólicos menores de 65 y exentos de factores de riesgo no modificables para la osteoporosis, que ingresaron en la Unidad de Toxicología Clínica para desintoxicación y posterior control de la deshabitación, desde enero de 2007 hasta mayo 2008. Analizamos otras variables: perfil nutricional, función hepática, etc, con el fin de establecer relación con la densidad mineral ósea en estudios posteriores. Se estudiaron 36 pacientes varones con una edad media de 51 años, detectando una masa ósea patológica (en columna y/o cadera) en un 53% de casos (42% osteopenia y 11% osteoporosis), porcentaje muy superior al esperado en una población masculina de la misma edad. Seis pacientes (16%) presentaron fracturas vertebrales y cuatro (11%), fractura de cadera.

El manejo del paciente alcohólico ha de ser integral y estará en función del estado de su patología adictiva, siendo indispensable y prioritario el tratamiento activo del alcoholismo. No obstante y ante el riesgo de fracturas por las caídas asociadas, una vez diagnosticada la alteración metabólica, si procede el tratamiento, debe iniciarse lo antes posible.

Palabras clave: *Osteoporosis, Osteopenia, Alcoholismo.*

Study of bone mass in the alcoholic patient

Summary

A prospective descriptive study was conducted to assess the alteration of bone mineral density (BMD) in alcoholic patients under the age of 65 and free of non-modifiable risk factors for osteoporosis who were admitted to the Clinical Toxicology Unit for detoxification and subsequent supervision between January 2007 and May 2008. Nutritional profile and liver function were also analysed in order to establish a relationship with the BMD observed in subsequent studies.

There were studied by middle ages of 51 years. A pathological bone mass was detected in 53% of patients (42% osteopenia and 11% osteoporosis), a much higher percentage than that expected in a male population of such an age. Vertebral fractures were observed in 16% of patients and hip fractures in 11%.

The care of alcoholic patients must be comprehensive and depends on the state of the addictive disorder, with the active treatment of the alcoholism being essential and a priority. However, given the risk of fractures associated with falls, once a metabolic abnormality is diagnosed, the appropriate treatment should be initiated as soon as possible.

Key words: *Osteoporosis, Osteopenia, Alcoholism.*

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una resistencia ósea comprometida que predispone a un incremento en el riesgo de fractura¹. La resistencia ósea está en relación con dos propiedades del hueso: la densidad mineral ósea (cantidad) y su calidad.

La densidad mineral ósea (DMO) se expresa en gramos de mineral por superficie o volumen y puede estimarse por diferentes técnicas aunque la absorciometría axial radiológica de doble energía (DEXA) es considerada el patrón de referencia para este fin. La calidad ósea se refiere a la macro y microarquitectura, microlesiones acumuladas, mineralización y remodelado óseo.

En 1994, la OMS² estableció unos criterios densitométricos que categorizan las situaciones que se pueden dar en la medición de la densidad ósea mediante DEXA, relacionando ésta con el valor del pico de masa ósea (T-score).

Tanto para la realización de densitometrías (no es rentable el muestreo a toda la población), como para iniciar los tratamientos, es fundamental valorar los factores de riesgo, que obtendremos de estudios epidemiológicos en que se constatará qué factores coinciden en más pacientes³ (Tabla 1).

Desde 2008 disponemos de una herramienta de trabajo que nos permite calcular el índice de fractura, basada en el trabajo de Kanis 2005⁴. Es el Índice FRAX, disponible en internet (www.shef.ac.uk/FRAX/), que calcula el riesgo de fractura a los 10 años, tanto vertebrales como no vertebrales y de cadera, valorando factores de riesgo y DMO de cuello femoral, aunque puede calcularse sin el valor densitométrico, permitiendo así establecer tratamiento de pacientes sin depender exclusivamente de los resultados de la densitometría. Entre los factores de riesgo se incluye la ingesta de alcohol, por lo que es más útil en los pacientes incluidos en este trabajo.

En España la OP afecta alrededor de 2 millones de mujeres mayores de 50 años y a unos 750.000 varones⁵. No obstante, es una enfermedad infravalorada por los mismos pacientes, por las autoridades y por los profesionales de la sanidad⁶.

El consumo excesivo de alcohol, constituye un importante factor de riesgo de osteoporosis, sobre todo en la población masculina, incluyéndose, como acabamos de indicar, en el Índice de FRAX. El consumo de alcohol disminuye la masa ósea por alteración de la formación y remodelado óseo⁷⁻¹⁰. En la adolescencia reduce el pico de masa ósea, lo que incrementa la probabilidad de osteopenia o de osteoporosis en la edad adulta. Una alta ingesta de alcohol se asocia a alteraciones patológicas y dietéticas que van a influir negativamente sobre el metabolismo óseo, ocasionando osteoporosis: desnutrición, déficit vitamina D y parathormona (PTH), hipoproteïnemia, hepatopatía, hipomagnesemia, déficit de vitaminas del grupo B y ácido fólico, sobrecarga de hierro, disminución de testosterona¹¹⁻¹⁴. Otros factores como la disminución de B12 y folatos¹⁵ o la hiperhomocisteïnemia¹⁶, podrían también intervenir negativamente, aunque su importancia está por determinar.

Estas alteraciones crónicas van a condicionar una pérdida de masa ósea que producirá osteopenia y osteoporosis en edades más tempranas¹⁷⁻²¹.

En los varones la OP suele pasar desapercibida por su escasa sintomatología clínica y por el deterioro que acompaña a los pacientes alcohólicos a múltiples niveles psicoorgánicos (hepatopatías, neuropatías, etc). Si se producen fracturas (las frecuentes caídas de los pacientes alcohólicos, incrementan su incidencia), la sospecha de OP es más evidente y se facilita el diagnóstico.

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar la alteración de la masa ósea en pacientes varones con dependencia de alcohol (según los criterios del DSM-IV)²².

Como objetivos secundarios valoramos el estudio analítico del metabolismo fosfocálcico, la existencia de fracturas óseas mediante anamnesis del paciente (fracturas extravertebrales) y estudio radiológico de columna dorsolumbar de perfil (fracturas vertebrales). También valoramos los déficits de magnesio, proteínas y vitaminas del grupo B, alteraciones hormonales (función tiroidea y PTH), sobrecarga de hierro y estudio de la función hepática.

Material y método

Se incluyeron los pacientes atendidos en la Unidad de Toxicología Clínica desde enero de 2007 hasta mayo de 2008 que ingresaron para desintoxicación y posterior seguimiento de la deshabitación del alcohol, que fueran menores de 65 años y exentos de otros factores de riesgo no modificables para la osteoporosis, previa información del estudio y firma del consentimiento informado.

Presentamos un estudio descriptivo prospectivo en el que reunimos un total de 36 pacientes que cumplían los criterios citados.

A los pacientes seleccionados se les realizó una anamnesis detallada de su historia de alcoholismo (duración de la dependencia, tipo de consumo, episódico o continuo, cantidad de alcohol, período máximo de abstinencia), antecedentes personales médicos, psiquiátricos y de fracturas óseas, índice de masa corporal (IMC).

A todos los pacientes se les realizó una analítica estándar con estudio de función hepática, marcadores de virus de hepatitis B y C y Mantoux, añadiendo las determinaciones a valorar en nuestro estudio: calcio y fósforo en sangre y orina de 24 horas, PTH, vitamina D, osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato resistente (FATr), fosfatasa alcalina ósea, telopéptido C-terminal (CTX), magnesio, vitamina B12 y ácido fólico.

Además de estudio radiológico de tórax y ecografía abdominal, les realizamos estudio radiológico de columna dorsolumbar en perfil para detectar fracturas, considerando como tal la disminución de altura anterior, media o posterior, superior al 20% (índice de Genant), así como densitometría de columna y cadera mediante densitómetro por absorciometría de doble fotón (Lunar).

Los datos fueron analizados estadísticamente por el programa SPSS versión 15.

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura osteoporótica. "Guía de la SEIOMM 2008"³

	Riesgo elevado	Riesgo moderado
Factores mixtos (DMO + componente independiente)	<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Antecedentes personales de fracturas osteoporóticas - Antecedente materno de fractura de fémur - Bajo peso corporal* - Glucocorticoides** - Recambio óseo elevado 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Tabaquismo
Asociados con DMO baja	<ul style="list-style-type: none"> - Hipogonadismo en el varón - Hiperparatiroidismo primario - Anorexia nerviosa - Inmovilización prolongada - Anticonvulsivantes - Síndrome de malabsorción 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo femenino - Menopausia precoz*** - Amenorrea primaria y secundaria - Artritis reumatoide - Hipertiroidismo - Déficit de vitamina D - Ingesta baja de calcio****

Riesgo elevado: cuando el riesgo relativo > 2

Riesgo moderado: riesgo relativo > 1 y < 2

* Índice de masa corporal: < 20 kg/m²

** Periodo superior a 3 meses y más de 7,5 mg prednisona/día

*** Antes de los 45 años

**** Inferior a 500-850 mg/día

Los factores relacionados con la tendencia a las caídas y asociados con la producción de fracturas son considerados factores independientes. DMO: densidad mineral ósea

Resultados

Se incluyeron 36 pacientes varones con edad media de 51 años. El índice de masa corporal medio fue de 25 Kg/m². Los pacientes tenían una duración media de dependencia al alcohol de 26 años con un patrón de consumo continuo en la mayoría de casos (72 %) y un consumo medio diario de 21 unidades de bebida estándar (UBE) diarias, con periodos de abstinencia máximos de 9 meses.

El 30% tenía antecedentes psiquiátricos en su mayoría trastorno ansioso-depresivo (25%). Como antecedentes médicos conocidos predominaban en orden de frecuencia: hepatitis alcohólica 47% (cirrosis el 19.5%), 39% ulcus, diabetes 16%, pancreatitis 13%, polineuropatía 11% y encefalopatía 11%. Un 94% de pacientes asociaban tabaquismo al hábito enólico y un 6% consumía otras drogas.

La afectación hepática, como era de esperar, es frecuente, detectándose en el estudio ecográfico esteatosis hepática (aumento del tamaño y la ecogenicidad) en el 25% y signos de hipertensión portal en el 44%. Un 42% de pacientes tenían alterada la coagulación, con disminución de Quick en un 42%. GOT elevado en el 36% de casos con una media de 79/L (intervalo normal 10-35 U/L), GPT elevada en 58% de pacientes, con media de 58 U/L (10-45 U/L), FA normal en el 92% de los casos, GGT elevada en el 94% con 325 U/L de media (8-55 U/L), bilirrubina elevada en el 42%, amilasa y lipasa normal en el 91%.

Como índice del perfil nutricional, destacamos los siguientes hallazgos: anemia en el 50%, macrocitosis en el 47%, déficit de B12 en un 14%, dismi-

nución de ácido fólico en el 23% y de magnesio en el 51%. Un 12% de pacientes tenían hipoalbuminemia. La ferritina estaba elevada en un 48% de casos. Estudio de lípidos: hipocolesterolemia en un 12% e hipotrigliceridemia en el 14%; hipercolesterolemia en el 36% e hipertrigliceridemia en el 17%.

Estudio metabólico óseo: no se detectaron alteraciones en los valores de calcio y fósforo. La PTH estaba elevada en un 5% y con valores un 10% por encima de la normalidad en estos casos. La osteocalcina y fracción ósea de fosfatasas alcalinas, normales. La FATr estaba elevada en un 50% de casos (18 pacientes). CTX aumentado en un 36.1% de casos (13 pacientes).

Según los criterios densitométricos de la OMS, 15 pacientes tenían osteopenia (41.6%) y 4 osteoporosis (11.1%). De los 15 pacientes con osteopenia, 7 la presentaban en columna y cadera, 4 solo en columna y 4 solo en cadera. De los 4 pacientes con osteoporosis, en 3 casos se detectó en columna y en un caso en cadera. Los 3 pacientes con osteoporosis densitométrica de columna tenían osteopenia en cadera y el caso de osteoporosis de cadera tenía osteopenia en columna.

Detectamos fracturas vertebrales en 6 pacientes (16.6%) y de cadera en 4 pacientes (11.1%). No detectamos otras fracturas extravertebrales. No se evaluó la existencia de fracturas costales, tan prevalentes en los pacientes alcohólicos, dado que con frecuencia pasan desapercibidas clínica y radiológicamente y hubiéramos requerido de otras exploraciones complementarias (gammagrafía) para objetivarlas con seguridad.

Discusión

Hemos estudiado un grupo de pacientes con historia de alcoholismo severo y daño orgánico secundario al alcohol, en su mayoría hepatopatía (69% esteatosis y 44% hipertensión portal) y úlcus. Un alto porcentaje presenta carencias nutricionales: anemia, hipoalbuminemia y déficits vitamínicos. Se acompañaban de tabaquismo en activo en la mayoría de pacientes (94%). Solo un 6% tenía adicción a otras drogas.

Se detecta una masa ósea patológica en un 53% de los pacientes (42% osteopenia y 11% osteoporosis), porcentaje muy superior al esperado en una población masculina de la misma edad^{23,24}. Este incremento de osteopenia/osteoporosis, coincide con el descrito en otras series en pacientes con hábito alcohólico²⁵.

En los parámetros relacionados con el metabolismo óseo, solo hemos detectado aumento en los marcadores de resorción ósea, tanto FATr (50%) como CTX (13%), como manifestación del aumento de resorción ósea de los pacientes. La PTH estaba elevada en un 2 pacientes (5.5% de casos) y con una mínima desviación de la normalidad.

Detectamos fracturas vertebrales en 6 pacientes (16.6%) y de cadera en 4 pacientes (11.1%). 4 pacientes con fractura vertebral tenían osteopenia de columna y cadera y 2 de ellos tenía osteoporosis en columna. De las 4 fracturas de cadera, uno de los pacientes tenía osteoporosis de cadera (el único caso) y los 3 restantes tenían osteopenia de cadera. Solo consideramos las fracturas consideradas como osteoporóticas, es decir, producidas por traumatismo de bajo impacto o sin causa conocida, descartando las ocasionadas por traumatismos importantes. No se detectaron otras fracturas extravertebrales y no fueron estudiadas las fracturas costales.

El manejo del paciente alcohólico ha de ser integral y debemos estudiar la afectación por el alcohol en los diferentes órganos y sistemas, tanto si el paciente ingresa para desintoxicación o lo hace por patologías secundarias al alcoholismo. Este abordaje integral estará en función del estado de su patología adictiva, siendo indispensable el tratamiento activo del alcoholismo. No obstante, ante la importancia de las fracturas asociadas a la osteoporosis en el paciente alcohólico, que disminuyen la calidad de vida y aumentan la mortalidad, sobre todo por la fractura de cadera, creemos indispensable valorar el tratamiento antifractura en aquellos pacientes en que esté indicado. La aplicación del índice de FRAX nos podría ayudar en este sentido, ya que incluye el alcohol como factor de riesgo y nos ayudaría a tomar decisiones ante la predicción de fractura en los próximos 10 años.

Al tratarse de pacientes con intolerancias digestivas y posiblemente con poca adherencia al tratamiento, la disponibilidad actual de nuevos fármacos intravenosos y con dosis anual, como el ácido zoledrónico, pueden contribuir a la disminución de fracturas en los pacientes, reduciendo también la mortalidad, incrementada por ese motivo^{26,27}. Al ser pacientes que en muchas ocasiones tienen una

baja calidad sanitaria, deberemos asegurarnos de que el paciente no tenga una boca séptica, para disminuir la posibilidad de osteonecrosis mandibular²⁸.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. WHO Study Group. WHO Technical Report Series, 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Ginebra: World Health Organization, 1994.
3. González Macías J, Gunañens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. (Comité de Redacción, en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208 Supl 1:1-24.
4. Kanis JA, Borgstrom F, De Late C, Johansson H, Johnell O, Jonson B et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005;16:581-9.
5. Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Rhône-Poulenc Rorer, Ed. Edimsa. Madrid, 1996;95-117.
6. Calvo Catalá J, García-Borrás JJ, Campos Fernández C y grupo COSMIS: Conocimiento de la osteoporosis en los servicios de Medicina Interna. Resultados del proyecto COSMIS. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2004;13:1-4.
7. Grazio S, Korsic M, Jajic I. Effects of smoking and alcohol consumption on vertebral deformity in the elderly: an epidemiological study. *Coll Antropol* 2005;29:567-72.
8. Naves Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Osteoporosis Int* 1997;7:65-71.
9. Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:2077-90.
10. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24:1693-701.
11. Kim MJ, Shim MS, Kim MK, Lee Y, Shing YG, Churg CH et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrosis. *Korean J Intern Med*. 2003;18:174-80.
12. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Harkonen M, Valimaki M. Bone mineral density and abstinence-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med*. 1992;93:642-50.
13. Klein RF. Alcohol-induced bone disease: impact of ethanol on osteoblast proliferation. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21:392-9.
14. Sampson HW. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World*. 1998;22:190-4.
15. Herrmann M, Wildemann B, Wagner A, Wolny M, Schorr H, Taban-Shomal O et al. Experimental folate and vitamin B12 deficiency does not alter bone quality in rats. *J Bone Miner Res* 2009;24:589-96.
16. Herrmann M, Tami A, Wildemann B, Wolny M, Wagner A, Schorr H et al. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *J Bone Miner Res* 2009;24:467-75.
17. Rider KM, Shorr RI, Bush AJ, Kritchevsky SB, Harris T, Stone K et al. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1875-80.
18. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and

- past smoking related to bone mineral density in elderly women?. *J Am Coll Nutr.* 2002;21:536-44.
19. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737-42.
 20. Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, Jacques PF, Selhub J, Cupples LA et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Min Res* 2005;20:152-8.
 21. Schnitzler CM, MacPhail A, Shires R, Schnaid E, Mesquita J, Robson H. Osteoporosis in African hemisiderosis: role of alcohol and iron. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1865-73.
 22. DSM-IV. American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Washington, DC.
 23. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Eng J Med* 2008;358:1474-82.
 24. Calabuig E, Muñoz ML, Valero JL, García-Borrás JJ. Osteoporosis en el varón. En: Calvo Catalá. Osteoporosis. Ed. Aguilar. Valencia 2008.59-79.
 25. Kathleen M, Sowers MFR, Dekordi F, Nichols S. Osteoporosis *Int* 2003;14:396-403.
 26. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
 27. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al, for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
 28. Bagan JV, Poveda R, Murillo J, Díaz Fernández JM, Carbonell E, Sanchis JM et al. Bifosfonatos y osteonecrosis de los maxilares. En: Calvo Catalá. Osteoporosis. Eds. Aguilar, Valencia 2008, pág 203-13.

Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas - Hospital San Cecilio - Granada

Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal

Correspondencia: Daniel Sánchez Cano - Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas - Hospital Universitario San Cecilio - Av. Dr. Olóriz 16 - 18012 Granada
e-mail: danifilax@gmail.com

Resumen

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn constituyen los principales exponentes de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La osteoporosis es una complicación bien conocida de la EII, presentando una etiología multifactorial, aunque la importancia del papel del proceso inflamatorio en sí parece ser cada vez mayor. El fin de este artículo es revisar los datos existentes en cuanto al metabolismo mineral óseo en estos pacientes, tanto en relación a la prevalencia de la pérdida de masa ósea como la situación de los marcadores de recambio óseo, los factores implicados, así como del riesgo de fractura. De este modo, se pretende aportar luz sobre la importancia de la osteoporosis en la EII.

Palabras clave: *Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Enfermedad inflamatoria intestinal, Metabolismo mineral óseo.*

Bone mineral metabolism in inflammatory bowel disease

Summary

Ulcerous colitis and Crohn's disease constitute the principal components of inflammatory bowel disease (IBD). Osteoporosis is a well-known complication of IBD presenting a multifactorial etiology, although the importance of the inflammatory process in itself seems to be ever greater. The end of this article reviews the existing data on bone mineral metabolism in these patients, both in relation to the prevalence of the loss of bone mass, as in the situation of the markers for bone turnover, the factors involved, as well as the risk factors. In this way, it is intended to shine a light on the importance of osteoporosis in IBD.

Key words: *Ulcerous colitis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, Bone mineral metabolism.*

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende fundamentalmente dos procesos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Aunque tienden a considerarse de forma conjunta, ambos trastornos, de patogenia aún desconocida, poseen características clínicas e histológicas distintivas. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura de los conocimientos actuales respecto al metabolismo mineral óseo en los pacientes con EII.

La CU se trata de un proceso inflamatorio no transmural y recurrente que se limita al colon, pudiendo manifestarse en forma de proctitis, colitis izquierda o pancolitis. Los pacientes típicamente presentan diarrea sanguinolenta (frecuentemente por la noche y postprandial), acompañada de pus, moco o ambos, junto con dolor abdominal tipo cólico, siendo la sintomatología grave más infrecuente en la colitis izquierda y la proctitis. El diagnóstico es clínico y es confirmado mediante los hallazgos endoscópicos e histológicos.

La EC es un proceso inflamatorio transmural y recurrente de la mucosa gastrointestinal, que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Las presentaciones típicas incluyen la afectación segmentaria del tracto gastrointestinal, con áreas de intestino sano entre segmentos afectados, así como el desarrollo de complicaciones evolutivas entre las que se incluyen fistulas, abscesos y estenosis. Su diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos¹.

La osteoporosis es una complicación bien conocida de la EII en general. La presencia de desmineralización ósea y de osteoporosis en la EII fue comunicada por primera vez por Genant et al en 1976². En estudios transversales se ha cifrado la prevalencia de baja masa ósea en el 30% de los pacientes. En general, la DMO media sería un 10% menor que en la población general³, pero, puesto que se trata de entidades distintas, parece razonable intentar hacer una valoración diferencial.

Densidad mineral ósea en la EII

Son numerosos los estudios que han permitido documentar la presencia de una pérdida de masa ósea que oscila entre el 18 y el 42% (Tabla 1)³⁻¹². La amplia variabilidad en los resultados obtenidos en estos estudios podría estar influenciada por diversos factores, incluyendo los criterios utilizados para el diagnóstico, el método y la localización del esqueleto donde se llevan a cabo las mediciones y la selección de los pacientes, entre otros. No obstante, estos datos han venido a poner de manifiesto que los pacientes con EII tienen una menor masa ósea cuando se comparan con una población de controles sanos^{7,13-15}.

La pérdida de masa ósea parece ser más acusada en la EC que en la CU. Un estudio transversal encontró una reducción del 7,3% de la DMO media en los enfermos de Crohn en relación con enfermos con CU y sujetos sanos¹³. Otro encontró

una prevalencia de osteoporosis en la EC del 59% frente al 43% en la CU¹⁶. Sin embargo, en el estudio de Ardizzone S et al, a pesar de encontrar una prevalencia de osteopenia del 55% y de osteoporosis del 37% en la EC, frente al 67% de osteopenia y el 18% de osteoporosis, respectivamente, en la CU, las diferencias no fueron estadísticamente significativas¹⁷. Lo mismo sucede en otros estudios^{3,10,18-21}, incluso hay algún grupo que ha comunicado lo contrario²¹. Por otro lado, aunque los hombres y las mujeres se ven afectados por igual, la alteración puede llegar a ser más grave en los varones; además, aunque no se ha podido encontrar una relación entre la intensidad de la pérdida de masa ósea y la duración de la enfermedad, la afectación yeyunal y la resección ileal pueden comportar un mayor riesgo²².

Marcadores de recambio óseo en la EII

Los estudios existentes en relación a los niveles de marcadores de recambio óseo en la EII, tanto de formación como de resorción, no han aportado resultados concluyentes sobre si aquéllos se encuentran alterados con respecto a la población sana o no. Esta confusión se debe, en parte, a lo heterogéneo de los estudios, muchos de ellos de carácter transversal, con enfermos unos en fase activa y otros inactiva, no siempre comparando con controles sanos, y con diferentes tratamientos, como los glucocorticosteroides (GC) o inmunosupresores, que pueden tener una influencia sobre los marcadores de metabolismo mineral superior a la provocada por la propia enfermedad. Además, no hay uniformidad en los marcadores de formación y recambio óseos medidos.

En el estudio de Gilman et al, con 47 pacientes con EC, 26 con CU y sus respectivos controles sanos, se encontró un aumento significativo de la fosfatasa alcalina ósea (BALP) en suero, y del telopeptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX) en orina, en los enfermos de EII frente a los controles sanos, mientras que los niveles de osteocalcina (OC) se encontraron disminuidos significativamente²³. En otro estudio, Pollak et al encontraron, en 63 pacientes con EC y 41 con CU, niveles bajos de OC en el 7% de los pacientes, mientras que los de NTX se encontraban elevados en el 25% de los enfermos²⁴. Otro grupo, en un total de 72 pacientes con EII, encontró un descenso de los niveles de OC y una elevación de los de NTX, correlacionándose, estos últimos, de forma negativa, con la masa ósea en columna lumbar y cuello de fémur²⁵. Ardizzone et al encontraron un incremento significativo de los niveles de OC y del telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) en los 40 enfermos con CU evaluados, pero no en los 51 con EC¹⁷. En cambio, en un estudio sólo con enfermos de Crohn, Robinson et al sólo encontraron elevación de los niveles de deoxipiridolina (DPD) urinaria en comparación con 28 controles sanos, pero no encontraron diferencias en cuanto a los niveles de OC y CTX²⁶. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de OC de 150 pacientes con EII en comparación con 73 con-

Tabla 1. Prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis en la EII

	Población	T-score/ Z-score	Prevalencia Osteopenia	Prevalencia Osteoporosis
Abitbol et al	EC y CU	Z-score	43%	13,09%
Bjarnasson et al	EC y CU	T-score	78%	29%
Clements et al	EC, otras	Z-score	-	30,7%
Compston et al	EC y CU	Z-score	-	30,6%
Gokhale et al	EC y CU	Z-score	-	7%
Martínez et al	EC y CU	-	49,3%	27,4%
Pigot et al	EC y CU	Z-score	-	23%
Pollak et al	EC y CU	T-score	34%	42%
Schoon et al	EC y CU	Z-score	1,5%	26%
Schulte et al	EC y CU	Z-score	-	11%
Siffledeen et al	EC	-	51%	13%
Silvennoinen et al	EC y CU	Z-score	-	5,9%
Sinnot et al	EC y CU	Z-score	-	27%
Staun et al	EC	Z-score	-	20%

troles sanos, aunque sí se hallaron mayores niveles de CTX. Además, en este mismo estudio, los pacientes tanto de EC como de CU que se encontraban activos presentaban niveles de OC y CTX más altos que los que no. En el caso de los enfermos con CU, los niveles de CTX se encontraron más elevados en los afectados de pancolitis frente a los que solo tenían colitis izquierda²⁷. Por otro lado, Miheller et al, en un estudio con 23 enfermos con CU, 26 con EC y 46 controles sanos, encontraron una elevación significativa de los niveles de los CTX en ambos grupos con respecto a los controles²⁸. En un estudio más amplio con 258 pacientes, sólo con EC, los niveles de DPD urinaria y BALP en suero se encontraron en rango de normalidad y no hubo diferencias entre los que presentaban osteoporosis y los que no; en cuanto a los de NTX, si bien eran normales, eran significativamente mayores en los pacientes con osteoporosis²⁹.

Finalmente, aunque no se ha estudiado el impacto de las alteraciones de los marcadores de recambio óseo en la EII sobre el riesgo de fractura, sí hay evidencia de que la elevación de marcadores de resorción ósea en la EII se asocia con pérdida de masa ósea. Así, Pollack et al, usando un análisis por cuartiles, demostraron que los pacientes con EII que presentaban las mayores concentraciones urinarias de NTX presentaban

una mayor pérdida de masa ósea en columna lumbar en comparación con aquellos que presentaban niveles urinarios más bajos. La elevación de los niveles de marcadores de resorción ósea está reconocida como factor de riesgo de fractura, al menos en mujeres posmenopáusicas^{16,30}.

Riesgo de fractura en la EII

La consecuencia de la osteoporosis es el desarrollo de fracturas. Sin embargo, el incremento del riesgo de fracturas en la EII respecto a la población general no está bien establecido. Klaus et al, en un estudio desarrollado en Alemania, encontraron una alta prevalencia (22%) de fracturas vertebrales osteoporóticas en 156 pacientes con EC y Z-score <-1, incluso en pacientes menores de 30 años³¹. En una cohorte de 6.027 pacientes con EII de Canadá, comparados con 60.270 controles, Berstein et al detectaron un aumento del riesgo total de fractura del 47%, siendo mayor para las fracturas vertebrales (54%), sin encontrar diferencias entre hombres y mujeres, ni entre EC y CU; sí que hubo, en cambio, un incremento del riesgo de fractura en varones con CU en comparación con las mujeres³². Por otro lado, Vestergaard et al encontraron un incremento del riesgo total de fractura en mujeres con EC (RR 2,5), pero no en varones (RR 0,6) ni en enfermos con CU (RR 1,1), de un total de 383 enfermos de Crohn, 434 con CU

y 635 controles de Dinamarca³³. Si bien, hay discrepancias al respecto. Así, Loftus et al no detectaron un aumento de la incidencia de fracturas en un total de 238 pacientes con EC de EEUU con respecto a la población control, con un RR próximo a 1 en todas las localizaciones³⁴.

En general, se acepta que el incremento del riesgo de fractura es modesto, y comparable entre los pacientes con EC y CU. Para todo tipo de fracturas, el riesgo relativo para la EC es de 1,3 y de 1,2 para la CU, siendo algo mayor en el caso de las fracturas de cadera (1,5 para la EC y 1,4 para la CU). Puesto que la mayoría de los estudios se apoyan en informes de fracturas, es posible que la prevalencia de las fracturas vertebrales (y todas en general) esté infravalorada. De hecho, los únicos estudios que han empleado morfometría cuantitativa de radiografías de columna vertebral encontraron una prevalencia de fracturas vertebrales muy alta (14-25%)^{35,36}. Se han detectado diversos factores de riesgo para la fractura osteoporótica en la EII, como son la baja DMO, la edad, el uso de GC y la actividad de la enfermedad. La DMO, a su vez, puede verse influenciada negativamente en la EII por una menor edad en el momento del diagnóstico, el sexo masculino, un bajo índice de masa corporal (IMC), la duración de la enfermedad, la presencia de resección ileal previa, la dosis acumulada de GC, la actividad física reducida y el tabaquismo³⁵. Es importante subrayar que no todas las fracturas (especialmente las vertebrales) son sintomáticas, y que el médico debería llevar a cabo una búsqueda intencionada de fracturas asintomáticas y/o deformidades vertebrales, cuyo riesgo también está incrementado entre la población con EII³¹, y cuya presencia puede permitir identificar a pacientes con más riesgo de fracturas en los que intensificar las medidas preventivas.

Patogénesis de la osteoporosis en la EII

La etiología de la osteoporosis en la EII es multifactorial (Tabla 2). Los factores que pueden influir en su desarrollo pueden dividirse en: a) comunes a los del resto de la población (bajo peso, antecedentes familiares, edad, sexo femenino, menopausia, tabaco,...) y; b) específicos, como la influencia genética, la deficiencia de vitaminas D y K, el tratamiento con GC, alteraciones hormonales y el proceso inflamatorio en sí^{29,33,37,38}.

Factores genéticos

Existen diversos genes que influyen en el funcionamiento de los osteoblastos, y es posible que el de la proteína 5 relacionada con el receptor LDL (LRP5) sea uno de ellos. Así, diversos hallazgos han demostrado que mutaciones del gen LRP5, que resultan en una pérdida de funcionalidad, dan lugar a defectos óseos similares a los que se ven en el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, apoyando el papel fundamental de este gen en la integridad del esqueleto. Se han descrito diversos polimorfismos (como rs491347, rs1784235 y A1330 V) que están asociados a una mayor susceptibilidad para el desarrollo de osteoporosis y fracturas en

humanos, apoyando así un posible papel del gen LRP5 en la adquisición del pico de masa ósea.

Por otro lado, la identificación de receptores para la vitamina D (VDR) en células mononucleares de sangre periférica ha promovido el interés por esta vitamina como posible regulador del sistema inmune. El déficit de vitamina D se ha relacionado con diversas enfermedades, entre ellas la osteoporosis mediada por un mecanismo inmune, como el que parece ocurrir en la EII. Son varios los polimorfismos del gen de los VDR asociados al desarrollo de osteoporosis que se han estudiado, sobre todo el Bsm I.

Otro importante candidato para la susceptibilidad genética para la osteoporosis es el gen que codifica el TGFβ-1. Se han identificado varios polimorfismos de este gen, y diversos trabajos sugieren que determinadas variantes alélicas del TGFβ-1 podrían regular la DMO y la susceptibilidad a la fractura osteoporótica.

El listado de genes estudiados es muy extenso, como por ejemplo el CYP17 (17-hidroxilasa), el CYP1B1 (citocromo P450), DBP (proteína ligadora de la vitamina D), GH1 (hormona del crecimiento 1), GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), IGF-II (factor de crecimiento similar a la insulina tipo II), entre otros muchos. Sin embargo, la relación de estos genes con la inflamación, como posible mecanismo de la osteoporosis en la EII, aún no está completamente aclarada, si bien podrían desempeñar un papel modulador en la susceptibilidad para desarrollar una osteopatía metabólica en estos pacientes³⁸.

Déficit de vitamina D

En un estudio llevado a cabo por Driscoll Jr et al con 82 pacientes con EC, se vio que hasta el 65% de los mismos presentaban niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD₃), y el 25% tenían deficiencia (<10 ng/ml). Los niveles eran menores si existía resección previa del íleon. A 9 pacientes se les practicó biopsia ósea, presentando 6 de ellos osteomalacia y 3 osteoporosis³¹. Más recientemente, en un estudio con 242 enfermos de Crohn, se detectó que el 8% de los mismos presentaba niveles de 25OHD₃ inferiores a 25 nmol/L, y el 22% niveles inferiores a 40 nmol/L. Si bien no se detectaron diferencias en relación a la DMO con los pacientes que presentaban niveles de 25OHD₃ normales, sí hubo evidencia bioquímica de enfermedad metabólica ósea³⁹. Jahnsen et al encontraron niveles de 25OHD₃ inferiores a 30 nmol/L en el 27% de 60 pacientes con EC y en el 15% de 60 pacientes con CU, presentando los enfermos con Crohn una concentración significativamente menor que aquellos con CU; los niveles de 25OHD₃, sin embargo, no se relacionaron con la DMO en ninguna de las localizaciones del esqueleto medidas⁴⁰. En el estudio de Gilman et al, los pacientes con EC presentaron niveles de 25OHD₃ significativamente inferiores en comparación con los controles sanos, siendo, en el 19%, inferiores a 40 nmol/L; en cuanto a los enfermos con CU, éstos también presentaron niveles significativamente inferiores en comparación con los controles sanos, estando los niveles de 25OHD₃ por

Tabla 2. Principales factores de riesgo para la osteoporosis en la EII

- Edad avanzada
- Toma de corticoides
- Desnutrición
- Índice de masa corporal bajo
- Malabsorción de vitamina D, calcio y vitamina K
- Inmovilización
- Antecedente de fractura por fragilidad
- Hipogonadismo
- Tabaquismo
- Inflamación crónica

debajo de 40 nmol/L en el 7% de los enfermos²³. Duggan et al y McCarthy et al, también detectaron en pacientes con EC unos niveles de 25OHD₃ inferiores a los de los controles sanos, con una prevalencia de niveles bajos del 7% y del 18%, respectivamente^{41,42}. Otros autores también han encontrado prevalencia alta de niveles deficitarios de 25OHD₃^{43,44}.

El déficit de 25OHD₃ se debe, en parte, a la escasa ingesta de lácteos (que están enriquecidos en dicha vitamina en muchos países), pero también a la mala absorción de la misma. Además, debido a las limitaciones que comporta la enfermedad en estado grave, con frecuencia la exposición solar de estos pacientes es deficiente (debiéndose recordar que la exposición de la piel a la luz del sol es la mayor fuente de producción de vitamina D). Sin embargo, muchos pacientes con niveles normales de 25OHD₃ tienen osteoporosis, por lo que esta debe ser explicada por otras causas.

Déficit vitamina K

La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilación de las proteínas Gla (gamma carboxi-glutamato) por los osteoblastos, entre las que se encuentran la osteocalcina y la proteína Gla de la matriz, ambas con un papel regulador en la mineralización y remodelado del hueso. Diversos estudios han aportado evidencia de la relación entre un status deficitario de la vitamina K y la mineralización ósea. Varios trabajos han encontrado un status de vitamina K deficitario en pacientes con EII y una relación con la pérdida de masa ósea. Una de las posibles causas de este estado deficitario podría ser la toma de antibióticos, que alteraría la flora intestinal, responsable de buena parte de los requerimientos diarios de vitamina K^{23,41,44}.

Tratamiento con glucocorticosteroides

Muchos pacientes precisan GC para el control de su enfermedad. Éstos inhiben la formación de hueso, aumentan su resorción, disminuyen la absorción de calcio y aumentan su excreción renal.

La pérdida de masa ósea es más frecuente en pacientes con EII que han recibido tratamiento con GC, sobre todo en los meses iniciales del tra-

tamiento⁴⁵. En un estudio se comunicó que la incidencia de osteopenia era aproximadamente el doble en pacientes que habían recibido tratamiento con GC respecto a los que no (52% frente al 28%)¹⁸. En general, se acepta que la DMO en pacientes con EII se correlaciona de forma inversa con la dosis acumulada de GC a lo largo de la vida^{3,13,18,19}. Algunos estudios sugieren, además, que la pérdida de masa ósea asociada al empleo de GC es superior en mujeres que en hombres¹⁹, y resulta más evidente en pacientes con EC que con CU¹³. No obstante, es difícil distinguir el grado de contribución del uso de estos fármacos sobre el hueso en comparación con la actividad de la enfermedad, ya que una actividad elevada y un grado de inflamación elevado son indicaciones para el uso de esteroides. Mientras que la prednisona, la metilprednisolona y la prednisolona tienen una acción sistémica y constituyen uno de los mayores factores que contribuyen a la osteoporosis en la EII, la budesonida, un corticoide de acción local con baja biodisponibilidad sistémica, se viene usando de manera creciente en el tratamiento de la EII, dado que carece de efectos sistémicos, incluyendo la pérdida de masa ósea⁴⁶.

Alteraciones en las hormonas sexuales

La amenorrea y el hipogonadismo son frecuentes en los pacientes con EII, probablemente como consecuencia de los efectos inhibitorios de la inflamación y el tratamiento esteroideo sobre la función hipofisaria⁴⁷.

En el hombre, los GC reducen las concentraciones de testosterona al menos en un tercio, al inhibir la secreción de gonadotropinas, una causa conocida de osteoporosis⁴⁸.

Actividad inflamatoria de la enfermedad

En algunos pacientes se aprecia baja masa ósea sin tener ninguno de los factores señalados. En algunos de ellos, incluso en el momento del diagnóstico, sin haber recibido ningún tipo de tratamiento previo⁴⁹. Además, la osteoporosis es frecuente en pacientes con EII que toman GC en dosis bajas y que presentan niveles normales de vitamina D¹⁰. De este modo, se piensa que la propia enfermedad provocaría disminución de la masa ósea, quizás mediada por un incremento de la producción de citoquinas a nivel intestinal producidas por los linfocitos T y otras células inflamatorias como los macrófagos, lo cual daría lugar a una activación de los osteoclastos, sin un aumento compensatorio de la formación ósea^{10,18,49,50}. Algunas de estas citoquinas implicadas serían el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 2 (IL-2)⁵⁰. Dentro de las células mononucleares, el factor de transcripción fundamental es el factor nuclear kappa-B (NF κ B), el cual regula la transcripción de IL-1 e IL-6, entre otras, además de regular la expresión de otros genes pro-inflamatorios como el TNF- α y moléculas de adhesión⁴⁶.

Los niveles de diversos activadores de osteoclastos con actividad proinflamatoria (incluyendo IL-1,

IL-6, y TNF- α) se encuentran elevados en la EII. Existe evidencia que apoya el papel de la IL-6 en la osteoporosis resultante de la pérdida de esteroides masculinos y femeninos. Además, se han identificado variantes genéticas de la IL-6 y el antagonista del receptor de la IL-1 que se correlacionan con el curso clínico de la EII y el grado de pérdida de masa ósea⁴⁶. Por otro lado, se sabe que los modelos de colitis en ratones deficientes en IL-2 desarrollan colitis y osteopenia⁵¹.

El sistema constituido por el ligando del receptor activador del NF κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) representa un potencial nexo de unión entre la inflamación y la homeostasis ósea, y también un ejemplo de osteopenia mediada por la inflamación, como ocurre en la EII. El equilibrio entre el RANKL y la OPG es de vital importancia en la osteoclastogénesis, de modo que la interacción del RANK, en la superficie de los osteoclastos, con su ligando RANKL induce la osteoclastogénesis, mientras que la OPG procedente de los osteoblastos bloquea dicha interacción, inhibiendo la formación de osteoclastos. Las citoquinas pro-inflamatorias inducen la formación de RANKL, e incluso los linfocitos T activados pueden activar la osteoclastogénesis directamente a través del RANKL, con la consiguiente pérdida de masa ósea³⁸. Estudios recientes sugieren que las alteraciones en el equilibrio entre RANKL y OPG podrían ser responsables de la pérdida de masa ósea en pacientes con EII. Así, los niveles plasmáticos de OPG y RANKL se correlacionan con la DMO y el tratamiento para la EII⁵². En un estudio, se vio que los niveles plasmáticos de OPG se encontraban elevados 2,4 veces en la EC y 1,9 veces en la CU. Los niveles elevados de OPG podrían representar una respuesta homeostática continua, en un intento por contrarrestar la osteoclastogénesis inducida por el RANKL o el TNF- α , y así mantener una masa ósea normal⁵³.

En relación al efecto de la actividad inflamatoria de la enfermedad sobre la masa ósea, Reffitt et al estudiaron una cohorte de 137 pacientes con EII y detectaron que la masa ósea en éstos era mayor cuanto mayor era el tiempo de remisión. Es más, los pacientes que tomaban azatioprina y estaban en remisión tenían mayor masa ósea⁵⁴. En este sentido, son varios los estudios que han intentado valorar el posible efecto que los fármacos anti-TNF (aprobados para el tratamiento de los casos moderados a graves que no responden a la terapia convencional), en concreto infliximab, al controlar el proceso inflamatorio, puedan tener sobre el metabolismo óseo.

Franchimont et al analizaron la evolución del metabolismo óseo en 71 pacientes con EC tratados con infliximab. Se midieron marcadores de formación y resorción basales y a las 8 semanas de completar el tratamiento (una sola dosis en las formas lumbales y 3 dosis en las fistulizantes) se apreció incremento de los marcadores de formación (con una mediana de cambio del 14-51% según el marcador) y descenso del de resorción (mediana de cambio del 11%). Los autores encontraron un incremento clínicamente significativo (al menos 30%), de los

marcadores de formación ósea en el 30-61% de los pacientes (según el marcador), y un descenso clínicamente significativo (al menos del 30%) del marcador de resorción ósea en el 38%. No se halló una asociación significativa con ninguno de los parámetros demográficos ni clínicos medidos (incluyendo la respuesta clínica o biológica a infliximab). Estos resultados, sin embargo, no fueron iguales en todos los pacientes, de tal modo que sólo un 8,5% presentó un incremento de los marcadores de formación junto con un descenso del de formación. Los autores concluyen que el tratamiento con infliximab produce una mejoría rápida en el perfil de los marcadores de recambio óseo, independientemente de la respuesta clínica al mismo, aunque los efectos a largo plazo sobre el riesgo de fractura están por determinar³⁷. Del mismo modo, otro estudio con 24 pacientes con EC activa tratados con una única dosis de infliximab encontró un aumento significativo de los marcadores de formación ósea (BALP y OC) durante los cuatro meses de seguimiento; mientras que el descenso del marcador de resorción ósea medido (NTX) no alcanzó significación estadística, como tampoco lo hizo las diferencias encontradas entre los respondedores y no respondedores⁵⁵. Abreu et al también encontraron una asociación entre el tratamiento con una dosis de infliximab y el incremento del marcador de formación ósea medido (BALP) a las cuatro semanas, independientemente de la respuesta al mismo o la toma de GC; no encontraron cambios con respecto al marcador de resorción (NTX)⁵⁶. Más recientemente, un estudio con 103 pacientes con EC en edad infantil, tras 54 semanas de tratamiento con infliximab, encontró un aumento de los marcadores de formación (BALP, péptido N-terminal del colágeno tipo D), que se asoció a un incremento del crecimiento lineal, y lo cual los autores consideran que iría a favor de un bloqueo de los efectos del TNF- α sobre los osteoblastos. Del mismo modo, también se encontró un aumento de los marcadores de resorción ósea (CTX, DPD), que los autores justifican como reflejo del acoplamiento entre formación y resorción óseas y el incremento del crecimiento lineal⁵⁷.

Berstein et al evaluaron el cambio de masa ósea en cuello de fémur y columna lumbar en 46 pacientes con EC tratados con infliximab como mantenimiento. Hubo una ganancia de densidad mineral ósea en todos los puntos de medición (2,4% en columna lumbar, 2,8% en trocánter y 2,6% en cuello de fémur), lo cual sucedió a pesar del tratamiento con GC (28%). Tampoco se encontró una correlación con la toma de suplementos de calcio y vitamina D o con los cambios en la PCR. Posiblemente, este hecho se deba a una acción directa del agente anti-TNF sobre la osteoclastogénesis, a través de la activación de NF- κ B, promoviendo la apoptosis por la vía de la caspasa⁵⁸. Otro estudio retrospectivo, con 45 enfermos de Crohn (15 tratados con infliximab y 30 controles), encontró una mejoría de la masa ósea lumbar a lo largo del tiempo (medida mediante dos DXA separadas al menos 1 año), independientemente del estado nutricional y de la toma de GC⁵⁹.

Finalmente, Miheller et al, valoraron los posibles efectos del tratamiento con infliximab en 29 pacientes con EC sobre parámetros de formación y resorción ósea, y su posible relación con cambios en el sistema OPG/RANKL/RANK. Estos autores detectaron un incremento del parámetro de formación medido (OC) y un descenso de la OPG (más en respondedores), a la vez que un descenso en el parámetro de resorción medido (CTX) y un incremento del RANKL, si bien los cambios en estos últimos no eran estadísticamente significativos. Los autores concluyen que los niveles elevados de OPG pueden reflejar una respuesta contrarreguladora frente a factores como citoquinas inflamatorias o pueden indicar una activación de los linfocitos T, pudiendo justificarse su disminución por la acción antiinflamatoria del infliximab⁶⁰.

Hasta la fecha, no existen estudios en la literatura que evalúen el efecto de adalimumab sobre el metabolismo óseo en enfermos con EC (este fármaco aún no está aprobado para la CU). No obstante, un estudio con 50 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab no encontró cambios en la DMO (ni en columna lumbar ni en cuello de fémur) a lo largo de un año, concluyendo los autores que el bloqueo del TNF- α podría detener la pérdida de masa ósea⁶¹.

Conclusiones

Los pacientes con EII presentan un riesgo incrementado de osteopenia y osteoporosis, habiendo puesto de manifiesto, los estudios epidemiológicos, una alta prevalencia de masa ósea baja en estos enfermos. Si bien la osteoporosis en estos pacientes, que parece ser de alto recambio, presenta una etiología multifactorial, el proceso inflamatorio que tiene lugar en la luz intestinal ha adquirido un papel preponderante en la actualidad. Un mejor conocimiento de los procesos básicos que tienen lugar a nivel óseo, en este contexto inflamatorio intestinal, podrá proporcionar nuevas dianas terapéuticas que puedan controlar, simultáneamente ambas caras de esta moneda (como por ejemplo los fármacos anti-TNF), permitiendo un mejor control de los enfermos con EII, y mejorando así su pronóstico y calidad de vida.

Bibliografía

- Baumgart DC and Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, Horst JV, Lanzi LH. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 1976;11:541-9.
- Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Montbrun T et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1396-403.
- Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
- Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988;9:1332-6.
- Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1055-60.
- Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
- Martínez N, López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, Muñoz Torres M, González J. Factores relacionados con la pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinología* 2001;48 (Supl.2):45-6.
- Staub M, Tjellessen L, Thale M. Bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
- Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgas I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-33.
- Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
- Pollack R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
- Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinkel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-9.
- Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Abrams K, Mayberry JF. The relation of hand skin-fold thickness to bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:945-9.
- Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:268-75.
- Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type I collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:699-704.
- Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63-70.
- Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:417-22.
- Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
- Lopes LH, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:2746-53.
- Sinnott BP, Licata AA. Assessment of bone and mineral metabolism in inflammatory bowel disease: case series and review. *Endocr Pract* 2006;12:622-9.
- Montoro Huguet M, de Sousa Duso M, Salas Alcántara M. Osteopatía metabólica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2008;7:185-95.
- Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1007-16.
- Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.

25. Bregenzer N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Schömlerich J et al. Screening for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease by using urinary N-telopeptides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:599-605.
26. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al-Azzawi F, Mayberry JF. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:699-705.
27. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:223-8.
28. Miheller P, Tóth M, Molnár E, Zágonyi T, Rácz K, Tulassay Z. Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2001;142:1557-60.
29. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(35):5680-6.
30. Riggs BL, Melton LJ, 3rd, and O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996;18(3 Suppl):197-201S.
31. Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654-8.
32. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
33. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
34. Loftus EV Jr, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:465-73.
35. Lewis N, Scott B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and celiac disease. *BSG Guidelines in Gastroenterology* 2007:1-16.
36. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, Geusens P, de Vries J, Menheere PP et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:740-7.
37. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:607-14.
38. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusko JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:6156-65.
39. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003;17:473-8.
40. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:192-9.
41. Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2178-85.
42. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1073-83.
43. Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1087-93.
44. Schoon EJ, Müller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001;48:473-7.
45. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383-9.
46. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009;122:599-604.
47. Quint AR, Kaiser FE. Gonadotropin determinations and thyrotropin-releasing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone testing in critically ill postmenopausal women with hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:464-71.
48. Odell WD. Testosterone treatment of men treated with glucocorticoids. *Arch Intern Med* 1996;156:1133-4.
49. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994;107:1031-9.
50. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684-94.
51. Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher PI, Perry MJ, Rollinson S, Lippitt JM et al. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin. *Immunity* 2003;19:849-61.
52. Bernstein C.N, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:325-30.
53. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005;54:479-87.
54. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1267-73.
55. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrügger RW et al. Effect of antitumor necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:851-7.
56. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:55-63.
57. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1378-84.
58. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-5.
59. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol* 2007;21:637-42.
60. Miheller P, Muzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1379-84.
61. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373-6.

Hernández Betancor I, González Reimers E, Martín González MC, Elvira Cabrera OC

Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - San Cristóbal de la Laguna - Tenerife

Paciente de 92 años con artropatía gotosa

Correspondencia: E. González Reimers - Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario de Canarias - C/Ofra s/n - 38320 La Laguna - Tenerife
e-mail: egonrey@ull.es

Introducción

La gota es una enfermedad metabólica caracterizada por el depósito de cristales de urato monosódico en estructuras del interior de las articulaciones. Su prevalencia es de 8.4 casos por 1.000 individuos, y es más frecuente en varones de mediana edad y ancianos¹.

Aunque la hiperuricemia es un factor predisponente necesario, su presencia no siempre conlleva el desarrollo de gota. De hecho, la mayoría de los pacientes hiperuricémicos nunca desarrollan gota^{2,3,4}. Diferencias individuales en la formación de los cristales o en la respuesta inflamatoria o en ambas pueden jugar un papel en determinar si un paciente con hiperuricemia desarrollará gota. Desafortunadamente, aún no existe una explicación satisfactoria para algunos de los aspectos clínicos de la gota aguda, incluyendo^{5,6,7,8} la precipitación de ataques agudos por traumatismos o cirugía, la predilección por la primera articulación metatarsofalángica y la resolución espontánea de los ataques.

Las manifestaciones clínicas de la gota incluyen ataques recurrentes de artritis inflamatoria aguda, acumulación de cristales de urato monosódico en forma de depósitos tofáceos, nefrolitiasis por el ácido úrico y nefropatía crónica. Se describen tres estadios clásicos en la historia natural de los depósitos progresivos de cristales de urato monosódico que incluyen la artritis gotosa aguda, un intervalo o gota intercrítica y la gota tofácea crónica.

La artritis gotosa aguda generalmente ocurre años después de un período de hiperuricemia asintomática. El ataque típico, que es marcadamente inflamatorio, consiste en dolor severo, enrojecimiento, hinchazón e impotencia funcional que son de máxima intensidad tras varias horas. Por lo general (80 %), en los ataques iniciales se afecta una única articulación, típicamente en las extremidades inferiores, con más frecuencia a nivel de la base del primer dedo (*podagra*), o la rodilla. Los signos inflamatorios asociados con frecuencia se extienden más allá de la articulación afectada y, a veces, pueden afectarse varias articulaciones y aparecer tenosinovitis, dactilitis, o incluso celulitis.



Figura 1. Imagen donde se puede observar la presencia de dactilitis propia de la artropatía gotosa



Figura 2.1. Radiografía PA de mano izquierda donde se observan signos de pinzamiento de la interlínea articular (punta de flecha), reabsorción de la tercera articulación interfalángica (flecha)



Figura 2.2. Radiografía PA de mano derecha donde se observan signos de pinzamiento de la interlínea articular (punta de flecha), reabsorción de la tercera articulación interfalángica (flecha)

De manera global, se ha observado que un 12-43% de los pacientes con episodios de gota presentan valores normales o incluso disminuidos de ácido úrico en plasma^{9,10,11}.

Las alteraciones radiológicas en la gota crónica pueden mostrar una disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones muy características en los márgenes articulares que se describen como lesiones líticas en sacabocados y que muestran un resalte en los bordes óseos (signo de Martel)¹². Durante los primeros ataques de gota, y a menudo durante toda la vida, en la radiografía de la articulación afecta sólo se observa tumefacción de partes blandas.

Presentamos a continuación las características radiológicas que mostraba un paciente de 92 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial de, al menos, 5 años de evolución, fumador hasta hace aproximadamente 20 años con un índice paquete-año (IPA) de 150, diabetes mellitus tipo 2 de 5 años de evolución en tratamiento con anti-diabéticos orales, dislipemia en tratamiento con estatinas, insuficiencia renal crónica con cifras de creatinina habituales en torno a 1,2-1,4 mg/dL atribuida, en un principio, a nefroangioesclerosis y diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva diagnosticada en el año 2005 e hiperplasia prostática benigna que acude a nuestro servicio por disnea progresiva de aproximadamente 8 días de evolución hasta hacerse prácticamente de reposo. Se identificó un derrame pleural con características de empiema que se trató con drenaje torácico y antibioterapia de amplio espectro.

El paciente refería un diagnóstico previo de artrosis, aquejando dolor difuso de múltiples articulaciones de varios años de evolución. Destacaba asimismo hinchazón en forma de *salchicha* (*dactilitis*) (Figura 1), especialmente del tercer dedo de la mano y tofos gotosos en los dedos de los pies. Al tercer día del ingreso el paciente presentó un cuadro de dolor en rodilla derecha, en el primer dedo del pie izquierdo y en ambas manos acompañado de tumefacción, coloración eritematosa de las zonas afectas y fiebre (pese a la antibioterapia de amplio espectro por su empiema). La analítica realizada en ese momento revela unos niveles de ácido úrico de 12.8 mg/dL junto a una franca elevación de reactantes de fase aguda (leucocitos: 15.000/mm³ con 88% de neutrófilos, plaquetas: 1.096.000/mm³; VSG: 105 mm/h, fibrinógeno: 842 mg/dL; albúmina: 2.5 g/dL; PCR: 330.8 mg/L). Se instauró tratamiento con colchicina (1 mg cada 4 horas) cediendo el cuadro en 24 horas mostrando el paciente una buena tolerancia al fármaco sin que aparecieran efectos secundarios.

En las placas radiográficas realizadas podía observarse una disminución de la interlínea articular, reabsorción de la tercera falange distal de ambas manos, aumento de partes blandas y lesiones líticas sugestivas de artropatía gotosa (Figuras 2.1 y 2.2).

En nuestro caso el ataque de gota aparece en el contexto de un procedimiento quirúrgico menor¹², como es la colocación de un drenaje torácico, evolucionando de manera satisfactoria –como es característico– en 24 horas tras instaurarse tratamiento con colchicina.

Bibliografía

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778.
2. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am J Med* 1967;42:27.
3. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987;82:421.
4. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Epidemiology of serum uric acid and gout in Frenchmen. *J Chronic Dis* 1974;27:59.
5. Craig MH, Poole GV, Hauser CJ. Postsurgical gout. *Am Surg* 1995;61:56.
6. Chakravarty K, Durkin CJ, al-Hillawi AH, Bodley R, Webley M. The incidence of acute arthritis in stroke patients, and its impact on rehabilitation. *Q J Med* 1993;86:819.
7. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429.
8. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004;51:321.
9. Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1997;56:696.
10. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2265.
11. Park YB, Park YS, Lee SC, Yoon SJ, Lee SK. Clinical analysis of gouty patients with normouricaemia at diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:90.
12. Kundu AK, Chattopadhyay P, Biswas S. Martel's Sign in Chronic Tophaceous Gout. *J Assoc Physicians India*. 2005;53:782.

Sosa Henríquez M^{1,2}, Betancor León P^{2,3}, Mohamad Tubio M⁴, González González Y⁵, Ojeda Pino A⁶, Hernández Hernández D¹

1 Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular

2 Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Dr. Negrín

4 Servicio de Medicina Interna - Hospital Universitario Insular

5 Servicio de Radiología - Hospital Universitario Insular

6 Sección de Endocrinología - Hospital Universitario Insular - Las Palmas de Gran Canaria

Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - C/ Espronceda 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
e-mail: manuelsosa@ono.com

Presentación del caso

SLV es una mujer de 35 años que acude a consulta por primera vez en abril de 2008 por haber sufrido una fractura de cadera.

Antecedentes personales: Hipertensión arterial, con preeclampsia durante su único embarazo que motivó un parto por cesárea a las 34 semanas, en la actualidad controlada con medicación.

Antecedentes familiares: Abuela, padre y hermana hipertensos.

Comienzo de la enfermedad: La paciente se encontraba asintomática con un adecuado control de su tensión arterial, hasta el 17 de noviembre de 2007, cuando, mientras bajaba por una escalera con una carga, realizó un movimiento brusco del pie derecho notando una sensación de "chasquido" en la cadera derecha, sin traumatismo y sin caída. Fue atendida ese mismo día por un traumatólogo quien le solicitó un radiografía de la cadera, (Figura 1) en la que no apreció patología y con el diagnóstico de "rotura fibrilar" le prescribió analgésicos y rehabilitación, la cual comenzó a recibir en un centro de esta ciudad.

La paciente no observó mejoría y acudió de nuevo a consulta unos días después. El médico

rehabilitador observó la existencia de dolor a las rotaciones y flexión de la cadera derecha con limitación, dolor en la bipedestación y ausencia de acortamientos y hematomas. Le solicitó una nueva radiografía de pelvis (Figura 2) donde tampoco apreció patología y le indicó tratamiento con magnetoterapia, analgésicos, ultrasonidos pulsátiles y descarga del miembro.

La paciente continuó empeorando por lo que le solicitó una RMN de cadera, (Figura 3) en la que se observó: "edema óseo en cuello femoral derecho, con fractura oblicua sin desplazamiento significativo de fragmentos, (fractura transcervical tipo II de Pauwels) sin alteraciones en la morfología de ambas cabezas femorales". Se le prescribió tratamiento con descarga y analgésicos.

Un mes después, la Rx de cadera mostró una consolidación radiológica de la fractura con deformidad en varo, (Figura 4) por lo que se le indicó un programa de rehabilitación, que incluía carga progresiva y terapia acuática. Durante varios meses, la paciente siguió este tratamiento rehabilitador, no observando mejoría del dolor. Al contrario, notaba un empeoramiento del mismo en cuanto comenzaba a apoyar.

Figura 1. Primera Rx de cadera derecha, informada como normal



Figura 2. Segunda Rx de cadera derecha, asimismo informada como normal

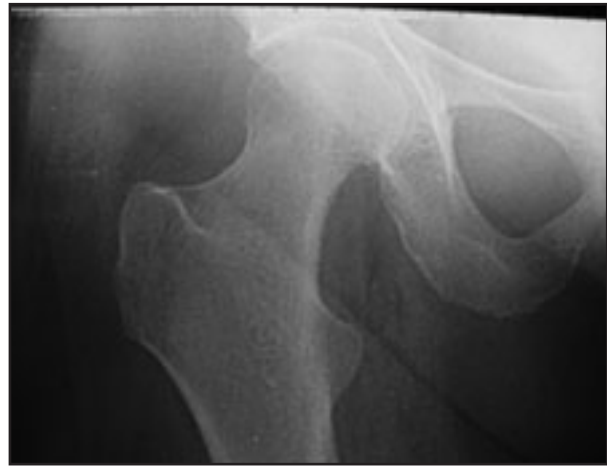
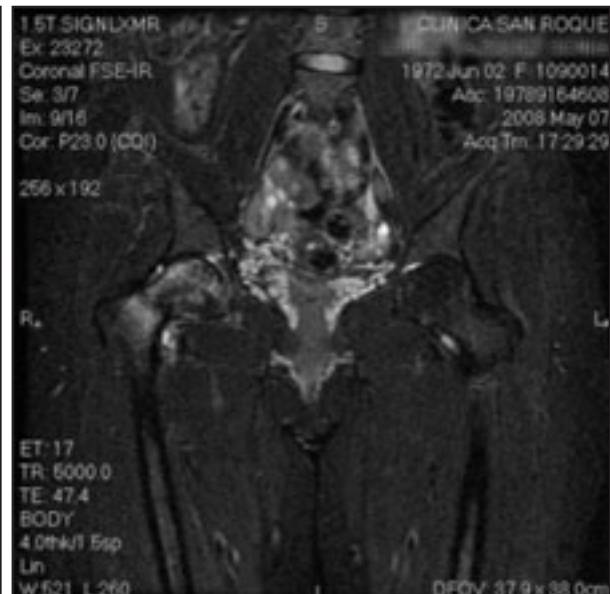


Figura 3. Primera RMN de cadera, donde se aprecia la fractura oblicua



En abril de 2008, la paciente consultó en nuestra Unidad Metabólica Ósea y se le efectuó una historia clínica detallada, que no mostró nuevos detalles aparte de lo reseñado anteriormente, siendo la exploración física normal, (Talla: 157.5 cm. Peso: 61 Kg. IMC: 24.7 Kg/m², Envergadura: 158 cm). No apreciamos la existencia de "morro de búfalo", obesidad troncular, estrías vinosas ni ningún otro signo característico de la Enfermedad de Cushing.

Se le efectuó un detallado estudio analítico, que fue normal y que se muestra en la Tabla 1, un estudio radiológico de la columna dorsal y lumbar, que no mostró la existencia de fracturas vertebrales y una densitometría ósea en columna lumbar y extremidad proximal de ambos fémures y una estimación de los parámetros ultrasonográficos, asimismo bilateral, cuyos valores se muestran en la Tabla 2. Dada la existencia de dolor al apoyar y

tras casi un año con reposo, se solicitó una segunda opinión a otro traumatólogo quien, ante la existencia de la deformidad en el cuello femoral y el dolor, sugirió y realizó una intervención quirúrgica, concretamente una fijación in situ, por medio de una osteosíntesis con tres tornillos canulados por mínima incisión para complementar la consolidación. (Figura 5).

La paciente comenzó con descarga parcial con muletas y continuó con fisioterapia acuática. Sin embargo, desde que abandonaba las muletas y comenzaba a cargar, reaparecía el dolor en la cadera, situación que se prolongó hasta diciembre de 2008, cuando comienza a presentar dolor en la región lumbar, bilateral aunque más intenso en el lado izquierdo. Se le practicó una nueva RMN (Figura 6) que puso de manifiesto la existencia de una fractura en el sacro, rama izquierda. Tampoco en esta ocasión hubo traumatismo alguno. Unos

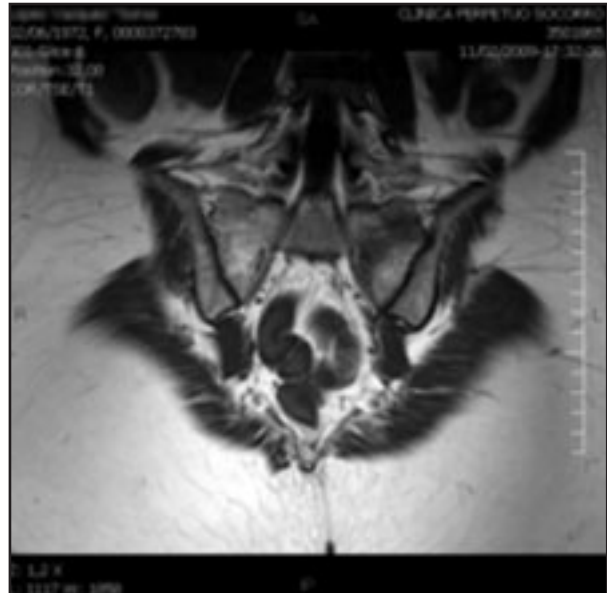
Figura 4. Rx de cadera. Obsérvese la consolidación con deformidad en varo



Figura 5. Rx de cadera tras la intervención quirúrgica



Figura 6. RMN del sacro, donde se observa la existencia de una nueva fractura



días después, presentó dolor en el pie derecho y en la gammagrafía ósea realizada se comprobó la existencia de una fractura en el 2º metatarsiano derecho. Tanto la fractura de sacro como la de metatarsiano, fueron diagnosticadas como fracturas de "stress".

La paciente fue reevaluada de forma exhaustiva y se solicitó entre otras pruebas complementarias un cortisol basal, con prueba de frenación con dexametasona, así como un estudio genético para descartar la posibilidad de diagnóstico de una enfermedad de depósito lisosomal. Los resultados mostraron la existencia de una Enfermedad de Cushing, confirmándose por RMN la existencia de un adenoma hipofisario y una mutación heterocigota del gen de la GLA compatible con la Enfermedad de Fabry. Completado el estudio, la paciente está en lista de espera para ser intervenida quirúrgicamente.

Comentario

En esta paciente se nos plantearon dos problemas clínicos diferentes. En primer lugar, la aparición de una fractura de cuello femoral, como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing, que por otra parte no había mostrado ninguna otra manifestación clínica, salvo una hipertensión arterial (bien controlada con medicación) sin ni siquiera sobrepeso (IMC: 24.7 Kg/m²), siendo además portadora de una Enfermedad de Fabry. El diagnóstico de la Enfermedad de Cushing solo pudo efectuarse tras una exhaustiva búsqueda de causas secundarias de osteoporosis, incluso sin manifestaciones clínicas. Mientras tanto, además de la fractura de cuello femoral, la paciente sufrió dos nuevas fracturas: una en el sacro y otra en el 4º metatarsiano derecho, las cuales inicialmente fueron consideradas como fracturas de "stress", consecuencia de la prolongada inmovilización

Tabla 1. Algunos datos analíticos basales, relacionados con el metabolismo mineral óseo

Parámetros (unidades)	Valores
Calcio (mg/dL)	9.9
Fósforo (mg/dL)	2.8
Proteínas totales (g/L)	7.4
PTH (pg/ML)	21.9
25-HCC (ng/mL)	18
PINP* (ng/mL)	16.5
Osteocalcina (ng/mL)	6
FATR** (UI/L)	2.4
Beta-crosslaps (ng/mL)	0.24
Urea (mg/dL)	26
Creatinina (mg/dL)	0.8
Na (U/L)	142
K (U/L)	4
Glucosa basal (mg/dL)	93

* Procolágeno amino-terminal tipo I

** Fosfatasa ácida tartrato-resistente

Todos los valores estaban dentro de los límites de la normalidad, con excepción de la osteocalcina que estaba disminuída (valores normales entre 11 y 43 ng/mL)

Tabla 2. Estimación de la densidad mineral ósea en columna lumbar y ambas caderas y de los parámetros ultrasonográficos en ambos calcáneos

Localización anatómica y (unidades)	Miembro inferior derecho (fracturado)	Miembro inferior izquierdo
DXA		
Cuello femoral (g/cm ²)	0.804	0.618
Tscore	-0.3	-2.0
Total de cadera (g/cm ²)	0.653	0.710
Tscore	-2.4	-1.5
L2-L4 (g/cm ²)	0.888	
Tscore	-1.5	
Ultrasonidos		
QUI	95.4	99.6
Tscore	-0.5	-0.2
BUA (dB/MgHz)	63.3	65.8
SOS (m/s)	1562.1	1572.6

que había sufrido (más de 1 año), para el tratamiento de la fractura de cadera.

El debut de una Enfermedad de Cushing en forma de varias fracturas, entre ellas una de cadera, en una mujer joven, no ha sido descrito hasta el momento en la literatura que hemos podido consultar. De por sí, la Enfermedad de Cushing es una entidad poco frecuente¹ y las fracturas pueden ser una complicación de la esta enfermedad, pero habitualmente tardía². Por otra parte, llama la atención por lo atípico en este caso clínico, la práctica ausencia de manifestaciones clínicas del Cushing, pues la paciente solo presentaba una HTA, que además estaba controlada con medicación en el contexto de una familia con amplios antecedentes de HTA, confirmándose su diagnóstico con las pruebas complementarias realizadas^{3,4}.

Por otra parte, en la amplia búsqueda etiológica de la enfermedad, efectuamos un estudio genético, para confirmar o descartar enfermedades por depósito y obtuvimos, de manera sorprendente, una mutación heterocigótica en el mismo alelo para el gen GLA: Heterocigoto para la doble mutación IVS4-16^a>g; IVS6-22 c>t, también descrita como IVS+1704 a>g; IVS6+249 c>t⁵, que indicaban que la paciente era portadora heterocigótica de una Enfermedad de Fabry con actividad enzimática normal (Alfa galactosidasa en leucocitos: 61

nM/mgprot.h y Alfa galactosidasa en plasma: 20 nM/ mL.h).

La Enfermedad de Fabry, Anderson-Fabry o *angioqueratoma corporis diffusum*, se trata de un trastorno hereditario con mutación del gen de la alfa galactosidasa A situado en el cromosoma X (Xq 22.1). Esta mutación condiciona el depósito de glucoesfingolípidos neutros (globotriasocilceramida y galactosilcermida) en los lisosomas de las células endoteliales, periteliales y del músculo liso, con su acumulación en el plasma. La incidencia es de 1/40.000 a 1/117.000 en todo el mundo⁶, aunque en nuestro entorno es de 1 caso por cada 476.000 habitantes (1:238.000 varones)⁷, y su distribución es panétnica. Su expresividad clínica suele ser más grave en los varones aunque las mujeres portadoras no están exentas de estar afectas⁸. El espectro clínico es muy variado; desde dolor neuropático, fiebre de origen desconocido, intolerancia al frío e hipohidrosis, opacidad corneal, afectación gastrointestinal, angioqueratomas y tinnitus, a una afectación de órgano diana con enfermedad cardiovascular precoz, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal progresiva hasta estadios terminales, hipertrofia ventricular izquierda y arritmias⁹, sin encontrar ninguna similitud con la clínica de nuestra paciente ni su detección subclínica tras las pruebas complementarias

realizadas. Como manifestación menos frecuente se representa a la osteopenia y osteoporosis^{10,11}, con la descripción de un caso aislado de necrosis avascular de cabeza femoral¹². En el estudio genético de sus familiares se objetivó la misma mutación en la madre y la hermana con actividad enzimática normal en las dos. Ninguna había tenido fracturas. No tiene hermanos varones.

Desconocemos hasta que punto la Enfermedad de Fabry haya podido jugar un papel en la aparición de estas fracturas o lo haya hecho la Enfermedad de Cushing coexistente.

En segundo lugar, el otro problema clínico existente en esta paciente, ha sido el retraso en el diagnóstico de la fractura del cuello femoral. Los datos clínicos (mujer joven, previamente sana, traumatismo mínimo) junto al hecho de que en las 2 primeras radiografías no se observase la fractura, contribuyó a que esta pasase desapercibida y al apoyar sobre un cuello fracturado se produjese una deformidad en varo, que finalmente precisó de un tratamiento quirúrgico para su consolidación.

Bibliografía

1. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791-803.
2. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3121-31.
3. McHardy-Young S, Harris PW, Lessof MH, Lyne C. Single dose dex-amethasone suppression test for Cushing's Syndrome. *Br Med J* 1967;2:740-4.
4. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome--recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-9.
5. Valvuenca C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhão M, Relvas S, Nogueira R et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008;453:329-38.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestation of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34:236-42.
7. Guía clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Completar. GETEF Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. 2ª Edición. Mayo, 2005. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/rec/er_973a.pdf.
8. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9:34-45.
9. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:17427-35.
10. Germain DP. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry Disease. *Clin Genet* 2005;68:93-5.
11. Germain DP, Benistan K, Khatchikian L, Mutschler C. Bone involvement in Fabry disease. *Med Sci* 2005;43-4.
12. Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, Ota H, Taketomi T, Takaoka K. Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry disease: identification of ceramide thriexoside in the bone by delayed-extraction matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum* 2002;46:1922-5.

Sosa Henríquez M^{1,2}, Gómez de Tejada Romero MJ², Bagán Sebastián JV², Díaz Curiel M², Díez Pérez A², Jódar Gimeno E², Junquera Gutiérrez L², del Pino Montes J², Vicente Barrero M²

1 Coordinador

2 Miembros del Comité Científico

(Ver Anexo 1)

Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso

Documento de consenso de la **Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)** conjuntamente con: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Sociedad Española de Cirugía Bucal, Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina Oral, Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física, Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Iberoamericana de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral.

Resumen

Nuestro objetivo ha sido elaborar un documento de posición sobre el riesgo de desarrollar una osteonecrosis de maxilares (ONM) en los pacientes que reciben bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis, identificando y valorando el grado de evidencia que apoyan las recomendaciones.

Para ello se revisaron los estudios publicados sobre la definición, epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la ONM, elaborándose tras su análisis las presentes recomendaciones. Éstas se efectuaron tras un proceso pre-especificado y reproducible, que incluyó un modelo aceptado para la evaluación y la cita de la evidencia que las apoyaban. El documento, una vez elaborado por los coordinadores, fue revisado y discutido por todos los miembros del panel, elaborándose las recomendaciones provisionales que finalmente fueron estudiadas y aprobadas por los expertos de las sociedades médicas relacionadas con el metabolismo mineral óseo, que se muestran en el Anexo 2.

Osteonecrosis of the Jaw

Summary

Our objective has been to write a position statement on the risk of developing maxillary osteonecrosis (ONJ) in patients receiving bisphosphonates for the treatment of osteoporosis, and identifying and evaluating the extent of the evidence which supports the recommendations. In order to do this we have reviewed the published studies on the definition, epidemiology, physiopathology, clinical manifestation, diagnosis and treatment of ONJ, producing, after their analysis, the current recommendations. These have been developed after a pre-agreed and reproducible process, which included an accepted model for the evaluation and citing of the evidence which supports them. The document, once produced by the coordinators, was reviewed and discussed by all the members of the panel, who produced draft recommendations which were finally studied and approved by the experts of the medical societies concerned with bone mineral metabolism, listed in Annex 2.

1. Introducción

La osteonecrosis es una entidad clínica poco frecuente, asociada a una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteoblastogénesis e incremento de la apoptosis de los osteocitos. En el pasado, la osteonecrosis se ha relacionado con enfermedades como el lupus, la anemia de células falciformes o la enfermedad de Caisson, o con algunos tratamientos como los corticoides o la radioterapia¹.

En 2003 y 2004 se publicaron los primeros casos de un proceso que fue denominado osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes que tomaban bifosfonatos^{2,3}. Los bifosfonatos son un grupo de fármacos que se utilizan ampliamente en un gran número de enfermedades metabólicas óseas, algunas de ellas muy frecuentes entre la población anciana, como la osteoporosis. Los casos inicialmente descritos de ONM se produjeron en pacientes que recibieron dosis muy elevadas de bifosfonatos, en un contexto de enfermedad neoplásica con metástasis, siendo muy escasos los casos descritos entre los pacientes que reciben estos fármacos a dosis para la osteoporosis. Aún así, se generó alarma tanto en la comunidad científica como en la población en general. La ONM tiene una etiopatogenia multifactorial, y se ha observado también en pacientes que no tomaban bifosfonatos. Con el objetivo de intentar aclarar los aspectos más controvertidos, hemos realizado el presente documento de posición.

2. Definición

El primer problema con que nos encontramos a la hora de estudiar la ONM es la ausencia de una definición clara y universalmente aceptada. Un panel de expertos de la Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral (American Society for Bone and Mineral Research - ASBMR)⁴ recientemente recomendó utilizar la definición de "un área de hueso expuesto que persiste durante más de 8 semanas en ausencia de radiación previa y/o metástasis en la mandíbula". La Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) publicó una definición muy similar: los pacientes pueden tener una ONM si reúnen estos tres requisitos: 1) uso actual o previo de un bifosfonato; 2) presencia de hueso expuesto o necrótico en la región maxilofacial que ha persistido durante 8 semanas; y 3) ausencia de radioterapia de los maxilares⁵. En España, un panel de expertos recomienda la utilización de los siguientes criterios para la definición de ONM en pacientes neoplásicos tratados con bifosfonatos intravenosos⁶:

1. Paciente que recibió o está recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenosos.

2. Presencia de una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular. También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas, que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado.

3. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico.

4. La lesión se presenta de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento-alveolar (especialmente exodoncias).

5. Ausencia de cicatrización durante un periodo de, al menos, 6 semanas.

La elaboración de estos criterios es muy importante, ya que permite resolver uno de los principales problemas de la ONM: su identificación o diagnóstico.

3. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ONM se desconoce. No obstante, se ha descrito una serie de factores relacionados con esta enfermedad, que describiremos a continuación:

3.a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia.

3.b. Compromiso vascular.

3.c. Bajo recambio óseo.

3.d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos.

3.e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos.

3.f. Otros.

3.a. Alteración de la inmunidad y de los mecanismos reparadores, debidos a la neoplasia

En más del 95% de los pacientes con ONM existe una neoplasia como enfermedad de base⁷. Cuando existen metástasis, la enfermedad neoplásica por sí misma incrementa el riesgo de infección y se asocia a una alteración en la curación de los tejidos⁸. Por otra parte, los pacientes con neoplasia suelen recibir medicación con efecto inhibitorio sobre la inmunidad, como los inmunosupresores o los corticoides; y todo ello, en su conjunto, predispone a los pacientes oncológicos a desarrollar osteomielitis oral o a sufrir infecciones en los lugares donde se realizan extracciones dentales. De hecho, en la ONM existe un importante componente infeccioso, sobre todo por el *Actinomyces*⁹. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que todos estos factores han estado presentes durante décadas atrás, y, por lo tanto, por sí mismos no explican la emergencia de la ONM en los últimos años, aunque puedan contribuir a ella.

3.b. Compromiso vascular

Dado que a la enfermedad se le ha denominado ONM, se ha estipulado que el compromiso vascular era una de las claves en su etiopatogenia. Aunque no conocemos la etiología de la ONM, sí sabemos que en la reducción de la vascularización que existe en mayor o menor medida no es el único factor etiopatogénico. Así, Hansen⁹ ha informado de la normalidad del patrón vascular en 7 de 8 biopsias de pacientes con ONM, hallazgos similares a los descritos por otros autores¹⁰. Por alguna razón que se nos escapa, ha habido tendencia a equiparar la ONM a la necrosis avascular del hueso en otros lugares, como en la cadera, cuando no existe ningún paralelismo clínico ni fisiopatológico entre ambas entidades^{7,11,12}.

Puesto que en los pacientes con ONM se produce una alteración en la mucosa, mostrándose en la mayoría de ellos el hueso expuesto, se ha investigado el posible efecto de los bifosfonatos sobre la proliferación celular. Existe alguna evidencia de que los bifosfonatos a dosis elevadas, por ejemplo el zoledronato, inhiben dicha proliferación¹³, pero es improbable que este efecto sea en sí mismo el principal agente etiológico en la ONM.

3.c. Bajo recambio óseo

Se ha sugerido que un recambio óseo bajo pudiera ser un factor etiopatogénico que contribuiría al desarrollo de la ONM. De esta forma se postula la hipótesis de que los bifosfonatos, que actúan inhibiendo la resorción ósea, al utilizarse a dosis muy elevadas en los pacientes neoplásicos (precisamente en los que más frecuentemente se han descrito los casos de ONM) favorecen el desarrollo de la enfermedad maxilar; pero es difícil consolidar una hipótesis en la que la reducción del recambio óseo conduzca a una alteración en la curación de los tejidos blandos después de una intervención dental.

En los estudios histopatológicos óseos de pacientes con ONM no se ha observado "hueso congelado". Varios autores han descrito la existencia de resorción activa en más de la mitad de los pacientes con ONM^{9,10}. Buscando similitud con otras enfermedades óseas, en el hipoparatiroidismo primario (en el que existe un bajo recambio óseo) no se han descrito casos de ONM, pero en la osteopetrosis sí se han publicado algunos casos de osteomielitis y osteonecrosis¹⁴. En estos casos se ha atribuido el desarrollo de estas lesiones a la obliteración de la médula ósea por el hueso esclerótico^{15,16}.

La ONM se ha descrito cuando los bifosfonatos ya estaban comercializados y utilizándose en la práctica clínica diaria. Durante el desarrollo de los ensayos clínicos no se describieron casos de esta enfermedad. Tan sólo recientemente con el ácido zoledrónico, en el estudio HORIZON¹⁷⁻¹⁹, se constató que no existía aumento en el riesgo de ONM, ya que, al final del estudio, se recogieron en el estudio 2 casos, uno en la rama que recibió el fármaco y otro en la rama que recibió placebo.

Finalmente, si la lesión es por una inhibición de la resorción ósea, debe tenerse en cuenta que se están estudiando nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, como el denosumab o los inhibidores de la catepsina K, que también reducen de forma importante el recambio óseo y en los que, al menos de momento, no se han descrito casos de ONM.

3.d. Toxicidad ósea de los bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos cuya acción sobre el remodelado óseo es inhibir la actividad de los osteoclastos. Por ello se ha pensado que la ONM podría constituir una manifestación ósea de esta supresión del remodelado óseo, máxime cuando se utilizan a dosis muy elevadas. Estudios histológicos realizados en pacientes con ONM han mos-

trado la existencia de lagunas osteocíticas vacías⁹, osteocitos necróticos¹⁰, pero también lagunas conteniendo osteocitos sanos. Incluso existen estudios que indican que los bifosfonatos reducen la apoptosis de los osteocitos²⁰.

Como la ONM se ha observado sobre todo con los bifosfonatos más potentes, administrados por vía intravenosa²¹ y a dosis muy elevadas, todo esto, unido a los hallazgos histológicos, ha permitido elaborar la hipótesis de la toxicidad directa de los bifosfonatos sobre el hueso. Sin embargo, en contra de la misma va el hecho de la afectación exclusiva de los maxilares y no de otros huesos, en los que los bifosfonatos actuarían por igual. Por otra parte, no se ha descrito una disminución de la capacidad de reparación de las fracturas ni en los pacientes afectados de ONM ni en los diferentes ensayos realizados con bifosfonatos^{18,22-25} aunque un reciente estudio de cohortes demuestra una asociación significativa entre el uso de bifosfonatos y la pseudoartrosis en fractura de húmero, si bien la incidencia en términos absolutos es ínfima²². En otro estudio, Abrahamsen y cols.⁹³ describen que más de 6 años de tratamiento con alendronato no aumenta el riesgo de fractura de fémur.

3.e. Toxicidad de los bifosfonatos en los tejidos blandos

Otra teoría que se ha publicado recientemente es que los bifosfonatos se acumularían en el hueso alveolar, ya sea en la mandíbula como en el maxilar, produciendo toxicidad del tejido blando circundante³². Los bifosfonatos no sólo actúan sobre el hueso (aunque es en el tejido óseo donde fundamentalmente ejercen su acción), sino también en otras células. Por una parte, la reacción de fase aguda que habitualmente ocurre tras la administración intravenosa de bifosfonatos produce una inhibición del enzima farnesil-pirofosfato-sintetasa (FPP), que en los monocitos inducen la activación de las células $T\gamma, \delta$ ²⁶. Se han descrito efectos similares en otras células, como macrófagos, células endoteliales, células tumorales y osteoblastos²⁷. Estos efectos están relacionados con la potencia de los bifosfonatos y el tiempo de exposición de las células a estos fármacos, lo que sugiere que se produzca una acumulación gradual de este fármaco en las células con el paso del tiempo^{7,11,12}. En otro estudio se demostró que la proliferación de los osteoblastos existentes en el ligamento periodontal disminuía a medida que aumentaba la concentración de alendronato en el medio de cultivo²⁸. En los macrófagos y otras células, los bifosfonatos penetran en las mismas por un proceso de endocitosis²⁹ que es unidireccional, y que al no existir un mecanismo para eliminar este fármaco, conduciría a su acumulación.

Por último, debe tenerse también en cuenta que se ha documentado muy bien la posibilidad de inflamación gastrointestinal, esofagitis y úlceras, que se observaban con mayor frecuencia cuando los bifosfonatos se administraban por vía oral a diario. Este efecto secundario probablemente representa una toxicidad por contacto similar a

las ulceraciones orales observadas al chupar los comprimidos de bifosfonatos³⁰.

3.f. Otros

Por otra parte, Kamaishi y cols.³¹ publicaron en 2007 una serie de 31 casos de los cuales 18 (58%) eran diabéticos o tenían una alteración de la glucosa en ayunas, mientras que en el grupo control, constituido por pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos y sin ONM, la prevalencia de diabetes fue del 12% y en la población general del 16%. De estos pacientes, en 2 casos (6,4%) no existía neoplasia como enfermedad de base (1 osteoporosis y 1 artritis reumatoide). Los autores concluyen que la diabetes puede ser un factor de riesgo para la ONM y sugieren posibles mecanismos fisiopatológicos por los que la diabetes puede incrementar el efecto de los bifosfonatos.

Estos factores etiopatogénicos no son excluyentes entre sí. De hecho, posiblemente la ONM sea una enfermedad cuya etiopatogenia sea multifactorial^{7,11,12,32}. Por otra parte, también debe tenerse en cuenta que hasta en un 70% de los casos existe una manipulación dental en estos pacientes: exodoncias, implantes, etc.^{2,3,7,10-12,21,32-34}, pero que en un 30% se observa la ONM sin esta manipulación.

4. Epidemiología

Disponemos de cierta información sobre la epidemiología de la ONM que hemos podido obtener por diferentes vías: a) descripción de casos y revisión de las series; b) estudios de prevalencia basados en la población; y c) datos obtenidos de los estudios pivotaes.

4.a. Descripción y revisión de casos

La primera publicación de casos de ONM se produjo en 2003 por Marx y cols.². Estos autores recogieron un total de 36 casos de ONM. Todos ellos recibieron bifosfonatos por vía i.v., pamidronato y/o zoledronato, a dosis elevadas. En todos los casos existía una neoplasia como enfermedad de base, con la excepción de un caso de osteoporosis (2,7%). Al tratarse de una carta al editor, no se especificó ni la dosis de bifosfonato ni el tiempo que lo recibió el paciente afecto de osteoporosis.

Un año después, en 2004, Ruggiero y cols.³ recogieron un total de 63 casos de ONM, que hasta el momento constituye una de las series de pacientes más importantes. De estos 63 casos, la enfermedad de base fue la osteoporosis en 7 pacientes (11,1%), siendo los restantes pacientes oncológicos.

Desde entonces, se ha publicado un gran número de artículos, la mayoría conteniendo descripciones de casos aislados o series más o menos cortas^{35,36-66}. En estas publicaciones, los factores de riesgo más frecuentemente encontrados son la presencia de una neoplasia de base, que se recoge en más del 95% de los casos, y la administración de bifosfonatos potentes por vía i.v.^{67,68}. El zoledronato es un bifosfonato de 3ª generación que se administra por vía i.v., siendo en estos momentos el bifosfonato más potente de que disponemos⁶⁹. Por ello, la mayor parte de casos de

ONM se asocian a este fármaco, sobre todo después de su comercialización y empleo casi sistemático en los pacientes afectados de neoplasias en los que clínicamente existe un elevado riesgo de hipercalcemia y/o metástasis óseas, como ocurre en el mieloma múltiple, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y los linfomas⁴.

El grupo de trabajo en ONM de la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) realizó una revisión de los casos de ONM publicados en el PubMed y Medline y encontraron un total de 57 casos de ONM en pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis y 7 casos en pacientes afectados de enfermedad de Paget. De los 57 casos de osteoporosis, la mayor parte de los pacientes habían recibido alendronato, 2 risedronato, 1 una combinación de alendronato y risedronato, y 2 pamidronato y/o zoledronato i.v. La conclusión del grupo de trabajo fue que el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis era de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año⁷⁰.

4.b. Estudios de prevalencia basados en la población

Se han publicado dos amplios estudios en pacientes que reciben bifosfonatos y ambos han confirmado que el riesgo de sufrir una ONM en pacientes que no tienen cáncer es muy baja:

- En un estudio realizado en Alemania, que incluyó a 780.000 pacientes que recibían bifosfonatos para la osteoporosis, se encontraron 3 casos de ONM, con una prevalencia estimada de 0,0038%, lo que equivale a un riesgo de 1 caso por cada 100.000 pacientes y año⁷¹. Este estudio tiene la limitación de que los diagnósticos de ONM no pudieron ser verificados.

- Por otro lado, investigadores australianos realizaron una encuesta postal buscando casos de ONM relacionados con los bifosfonatos. Obtuvieron 154 casos, de los cuales 114 tenían una neoplasia, 8 enfermedad de Paget y 36 osteoporosis. Todos los pacientes del grupo de osteoporosis habían recibido alendronato. Se estimó una frecuencia de ONM de entre el 0,04% y el 0,01% aumentando entre el 0,09% y el 0,34% entre los antecedentes al paciente se había realizado una exodoncia. El estudio tenía muchas limitaciones metodológicas, como, por ejemplo, que la información fuese facilitada por correo sin poderse confirmar la existencia o no de ONM, y sin poderse asimismo excluir la posibilidad de duplicación de casos; además, sólo se recogieron los casos de la medicina pública y ninguno de la medicina privada^{22-24,72-74}.

4.c. Estudios clínicos aleatorizados

Dado que la ONM era una enfermedad que no se asociaba a ellos cuando se realizaron los estudios pivotaes con los diferentes bifosfonatos, no se dispone de información sobre casos que pudieran haberse producido en estos estudios ni con etidronato, alendronato, risedronato o ibandronato¹⁸. En su diseño tampoco se recogieron efectos secundarios adversos en la cavidad oral.

Por el contrario, en el estudio HORIZON, que es el pivotal para el ácido zoledrónico, sí se recogieron los posibles casos de ONM. Este estudio fue realizado en 7.736 mujeres y se administraron 5 mg de zoledronato al grupo tratado y placebo al grupo control con un suplemento de calcio y vitamina D en ambos grupos. Al finalizar el estudio se recogieron 2 casos de ONM uno en cada grupo, por lo que se concluyó que el ácido zoledrónico a la dosis que se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis (5 mg i.v. anuales) no incrementa el riesgo de ONM^{5,17}.

5. Estadíos clínicos de la ONM

La AAOMS ha descrito los siguientes estadíos clínicos de la ONM⁵:

Estadio I: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes asintomáticos sin evidencia de infección.

Estadio II: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor y signos evidentes de infección.

Estadio III: Presencia de hueso expuesto o necrótico en pacientes con dolor, infección y uno o más de los siguientes signos: fractura patológica, fístula extra-oral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

6. Diagnóstico

El primer problema que tenemos a la hora de diagnosticar la ONM es la ausencia de una única definición universalmente aceptada. Por ello, debemos optar por aquella que mejor se adapte a nuestras circunstancias clínicas.

El panel de expertos de la ASBMR recomienda diferenciar entre **caso confirmado** que se define como un área de hueso expuesto en la región maxilofacial que no cura después de 8 semanas tras la identificación por facultativo, en un paciente en tratamiento con bifosfonatos y que no ha recibido radioterapia en la región craneofacial. Estas 8 semanas, es el periodo de tiempo en el que curan la mayor parte de los traumas, exodoncias y procedimientos quirúrgicos orales que han podido generar daño en los tejidos blandos. En el caso de que la lesión haya aparecido espontáneamente o se desconozca el tiempo de evolución de la misma, el periodo de 8 semanas comienza en el momento en que el facultativo (médico, odontólogo) haya documentado la lesión. Un **caso sospechoso** sería cuando existen las mismas circunstancias anteriores pero en el que no han transcurrido aún las 8 semanas. Estos casos sospechosos deben seguir bajo control hasta que se confirme o no la existencia de la ONM⁶.

6.a. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y ONM

En un estudio publicado por Marx y cols.⁷⁶, los autores determinaron el marcador bioquímico de remodelado óseo "telopéptido C-terminal del colágeno de tipo I" en suero (CTX) y en ayunas, y observaron que existía una correlación entre sus niveles y la duración del uso de los bifosfonatos orales, sugiriendo que un incremento en los valores de CTX séricos

indicarían una recuperación del remodelado óseo, lo cual se producía cuando el bifosfonato se suspendía. Además, estratificaron el riesgo relativo de sufrir ONM, de tal manera que valores inferiores a 100 pg/ml representarían un riesgo elevado, entre 100 pg/ml y 150 pg/ml un riesgo intermedio y valores superiores a 150 pg/ml un riesgo bajo. Los niveles séricos de CTX aumentaron entre 25,9 pg/ml y 26,4 pg/ml por cada mes de vacaciones terapéuticas, indicando, según los autores, una recuperación del remodelado óseo. Los valores elevados de CTX séricos por encima de 150 pg/ml podrían utilizarse como guía para los procedimientos quirúrgicos orales, ya que los autores observaron una curación de las lesiones bucales, ya fuese de forma espontánea o después de recibir el correspondiente tratamiento, o, de otra manera, retrasando las intervenciones quirúrgicas en la boca en aquellos pacientes que tenían valores séricos de CTX inferiores a 150 pg/ml. Este estudio ha sido posteriormente criticado por otros autores, quienes no están de acuerdo en las recomendaciones realizadas por Marx y cols.^{4,77,78}. Incluso el grupo de trabajo de la ASBMR, que había publicado recientemente un documento de posición sobre la ONM⁷⁹, publicó un *addendum* en el que aclaraba que los valores de CTX séricos no podían tomarse como un "patrón oro" que permitiera predecir o no el desarrollo de la ONM tras una intervención quirúrgica dental⁸⁰.

7. Tratamiento de la ONM ya establecida

El tratamiento médico y quirúrgico de la ONM ya establecida se encuentra recogido en numerosas guías de práctica clínica, tanto nacionales^{6,81-83} como internacionales^{4,75,84-86}, a las que se remite al lector interesado, ya que se aleja del objetivo del presente documento.

8. ONM como complicación del tratamiento de la osteoporosis

La mayor parte de casos de ONM se han observado en pacientes que tienen de base una neoplasia, siendo las más frecuentemente descritas el mieloma múltiple, el cáncer de mama, el cáncer de próstata y otros⁴.

En los escasos estudios de que disponemos, se ha confirmado que el riesgo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos para la osteoporosis es muy bajo, del orden de 1 caso por cada 100.000 prescripciones de bifosfonato. Así, el grupo de trabajo de la ASBMR estima que el riesgo de ONM asociado a la terapia con bifosfonatos para la osteoporosis era de entre 1/10.000 y 1/100.000 pacientes/tratamiento y año⁸⁷. Como mencionamos en un apartado anterior, en el trabajo publicado en Alemania se obtuvo un riesgo de 1 caso por cada 100.000 pacientes y año⁷¹ y en el de Australia fue de entre 1-4 casos cada 10.000 pacientes¹⁷⁻¹⁹.

Por otra parte, en el estudio HORIZON, único estudio en el que se ha documentado la aparición de ONM como efecto adverso, no se obtuvo un incremento del riesgo de ONM en los pacientes que recibieron bifosfonatos, en esta ocasión por vía i.v.⁸⁶.

9. Documentos de posición y guías clínicas de sociedades médicas, quirúrgicas y odontológicas sobre la ONM

Los expertos autores de documentos de posición y las guías clínicas han coincidido por lo general en dos hechos: por una parte, reconocen la escasez de evidencia científica y la necesidad, por lo tanto, de realizar recomendaciones basadas en las opiniones de expertos; y por otra parte, en que han publicado en un corto periodo de tiempo actualizaciones en las que, mayoritariamente, vienen a coincidir en que el riesgo de ONM con bifosfonatos utilizados a las dosis empleadas en el tratamiento de la osteoporosis es muy bajo, cuando previamente alertaban al respecto.

La Asociación Americana de Medicina Oral publicó en diciembre de 2005 un documento de posición en el que indicaba que los pacientes que tenían riesgo de desarrollar una ONM eran aquellos que sufrían un mieloma múltiple o pacientes con cáncer metastático en los que se utilizaban bifosfonatos intravenosos, pero también en pacientes que recibían bifosfonatos para la osteoporosis. Reconocían la ausencia de guías clínicas basadas en la evidencia y que las existentes se habían basado en las opiniones de los expertos⁸⁴.

Recientemente, en diciembre de 2008, la Asociación Dental Americana (ADA) publicó una actualización de las recomendaciones para el manejo de los pacientes que reciben bifosfonatos por vía oral. Este documento actualiza las recomendaciones realizadas por esta asociación en 2006. Tras una revisión detallada de la literatura disponible, la ADA indica que el riesgo de desarrollar ONM aparentemente permanece bajo. Además, refiere que no disponemos de pruebas dirigidas a identificar a los pacientes con elevado riesgo de desarrollar esta complicación. En otro documento publicado por la misma ADA, específicamente sobre el manejo dental de los pacientes que reciben bifosfonatos, los autores concluyen que no existe evidencia de ningún tipo y, por lo tanto, indican que los estomatólogos y odontólogos actúen "siguiendo su propio criterio"⁸⁸.

La Asociación Canadiense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (CAOMS) publicó un documento de posición en 2008⁸⁹. En este documento se presta mucha atención al estado previo de la higiene bucal del paciente. En los pacientes con una adecuada salud oral, los autores indican que no existe ningún problema para que se inicie un tratamiento con bifosfonatos, ya sean orales o intravenosos, debiendo realizarse un seguimiento semestral⁸⁹. Si el cuidado preventivo de la boca no se ha realizado o si existe una urgencia dental, estos problemas deben resolverse antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos. Si los pacientes ya están recibiendo bifosfonatos y presentan una verdadera emergencia dental, la cirugía invasiva no debe retrasarse, aunque debe considerarse suspender el bifosfonato durante el periodo de cicatrización. Para los pacientes que requieren un tratamiento invasivo dental no urgente, debe interrumpirse el bifosfonato varios meses antes de la intervención hasta que se produzca la cicatrización. Sin embargo, no disponemos de estudios clínicos que orienten sobre la conveniencia o no, o sobre la duración, de esta interrupción del tratamiento.

En España se han publicado algunos documentos de consenso, promovidos por el Prof. Bagan^{6,81} y otros por diferentes sociedades como la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial⁸³. En el primero, de 2006⁸², centrado en pacientes con neoplasia y bifosfonatos i.v., se recogen las recomendaciones tanto para la prevención como específicamente el tratamiento de la ONM ya establecida, proponiendo incluso una hoja para la recogida de datos de manera uniforme. En este primer documento se recomienda que, cuando un paciente recibe bifosfonatos i.v. y a dosis utilizadas en las neoplasias, sea controlado por el odontólogo/estomatólogo al menos una vez al año, para detectar y, en su caso, tratar las caries y la enfermedad periodontal en estadios iniciales.

Con un trabajo ulterior, Bagán y cols.⁶ promovieron un protocolo para que aquellos pacientes que van a iniciar un tratamiento intravenoso con ácido zoledrónico por su patología neoplásica, fueran previamente evaluados y tratados por un profesional de la salud oral.

ANEXO 1

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

Miembros del Comité Científico

- Manuel Sosa Henríquez, Presidente SEIOMM
- María Jesús Gómez de Tejada Romero, Secretaria SEIOMM
- Esteban Jódar Gimeno, Tesorero SEIOMM
- Javier del Pino Montes, Vicepresidente SEIOMM
- Adolfo Díez Pérez, Ex presidente SEIOMM, Vicepresidente SEFRAOS
- Manuel Díez Curiel, Ex tesorero SEIOMM, Presidente FHOEMO
- Mario Vicente Barrero, Profesor Asociado de Cirugía Maxilofacial, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
- Luis Junquera Gutiérrez, Profesor Titular Vinculado de Cirugía Maxilofacial, Universidad de Oviedo, Hospital Universitario Central de Asturias
- José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal, Universidad de Valencia, Jefe de Servicio de Estomatología, Hospital General Universitario de Valencia

ANEXO 2**Coordinadora**

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

Sociedades científicas

Sociedades que participan en el presente documento de posición:

- Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Revisor y Presidente: Javier Ferrer Barriendos

- Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO)

Revisor y Presidente: Manuel Díaz Curiel

- Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB)

Revisor y Presidente: José M^a Martínez-González

- Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM)

Revisor y Presidente: Rafael Martín-Granizo López

- Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT)

Revisor: Fernando Marco Martínez, Presidente: Enric Cáceres Palou

- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Revisor: Manuel Muñoz Torres, Presidente: Tomas Lucas Morante

- Sociedad Española de Fracturas Osteoporóticas (SEFRAOS)

Revisor: Adolfo Díez Pérez, Presidente: Antonio Herrera Rodríguez

- Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)

Revisor: Carmen Navarro Ceballos, Presidente: Pedro Gil Gregorio

- Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)

Revisor: José San Félix Genovés / Vicente Giner Ruíz

Presidente: Luis Aguilera García

- Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

Revisor: José Antonio Blázquez Cabrera, Presidente: Pedro Conthe Gutiérrez

- Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO)

Revisor y Presidente: Antonio Bascones Martínez

- Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Revisor: Carmen Valdés Llorca, Presidente: Julio Zarco Rodríguez

- Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF)

Revisor: Elena Martínez Rodríguez / Andrés Peña Arrébola

Presidente: Inmaculada García Montes

- Sociedad Española de Reumatología (SER)

Revisor: Javier del Pino Montes, Presidente: Rosario García de Vicuña

- Sociedad Iberoamericana de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SIBOMM)

Revisor y Presidente: Daniel Salica

Documento de posición de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y las sociedades relacionadas con el metabolismo mineral óseo sobre la osteonecrosis de maxilares y los bifosfonatos utilizados en el tratamiento de las osteoporosis

Material y método

La metodología que se ha seguido ha sido la del consenso de panel de expertos. El documento generado se ha remitido a las sociedades científicas indicadas en el Anexo 2. Las sugerencias o enmiendas documentadas han sido planteadas al panel de expertos, que las ha aceptado o rechazado, siendo de nuevo remitidas para su reanálisis a las sociedades participantes. El documento final recoge el resultado de todo este procedimiento.

Preguntas realizadas por el panel de expertos

El panel de expertos reunido, una vez revisada la primera parte de este documento, se planteó las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el riesgo de sufrir una ONM en un paciente que está siendo tratado con bifosfonatos de su osteoporosis?

2. ¿Existe un perfil de paciente en tratamiento con bifosfonatos para su osteoporosis, que tenga

un mayor riesgo de desarrollar una ONM, si va a sufrir una manipulación dental?

3. ¿Se debe suspender el tratamiento con bifosfonatos ante cualquier manipulación dental?

4. ¿Existe alguna prueba complementaria que permita establecer inequívocamente o con un elevado margen de seguridad el riesgo de sufrir una ONM?

Recomendaciones del panel de expertos sobre el riesgo de ONM en pacientes que reciben bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis

1. Se estima que el riesgo de desarrollar una ONM en el contexto de un tratamiento para la osteoporosis está alrededor de 1 caso cada 100.000 pacientes/año.

2. Aunque el riesgo de ONM en los pacientes tratados para la osteoporosis es muy bajo, se han descrito una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar ONM (Tabla 1). El

poder predictivo de cada uno de estos factores no está establecido y es extremadamente bajo en término de riesgo absoluto.

El panel considera que, entre los pacientes tratados con bifosfonatos a las dosis utilizadas en la osteoporosis, tienen un mayor riesgo de desarrollar una ONM aquéllos con antecedentes de ONM previa, tratamiento inmunosupresor y tratamiento prolongado con bifosfonatos.

3. El tratamiento odontológico conservador se podrá realizar en cualquier momento sin precisar supresión del tratamiento con bifosfonatos. Por otro lado:

3.a. En los pacientes que están tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante menos de 3 años y no tengan factores de riesgo sobreñadidos, no hay que cambiar ni demorar la cirugía, si ésta es necesaria. Esto incluye toda la cirugía odontoestomatológica. Estos pacientes deben acudir a revisiones periódicas.

3.b. En los casos en que los individuos estén tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante menos de 3 años y al mismo tiempo están con corticoterapia, se debería contactar con el médico prescriptor para valorar la posibilidad de suspender el bifosfanato al menos 3 meses antes de la cirugía oral, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > 70 años, presencia de fractura previa, densitometría con T-score < -2,0), en cuyo caso no se debe suspender. En caso de suspensión, este tratamiento se debe reinstaurar en cuanto se produzca la cicatrización.

3.c. En los pacientes que estén tomando bifosfonatos a dosis para el tratamiento de osteoporosis durante más de 3 años, que son los que están más necesitados del tratamiento para esta enfermedad, se debe valorar especialmente el riesgo de fractura ósea y contrastar con el riesgo de ONM. Debe contactarse con el prescriptor para considerar la suspensión del tratamiento al menos 3 meses antes de la cirugía, excepto si el riesgo de fractura del paciente es alto (edad > de 70 años, presencia de fracturas previas, T-score < -3,0), en cuyo caso no se debe suspender. En caso de suspensión, este tratamiento debe reinstaurarse en cuanto se produzca la cicatrización (Algoritmo pág. 49).

4. El panel opina que ninguna prueba complementaria ha demostrado su sensibilidad y especificidad en la predicción y diagnóstico precoz de la ONM. Algunos autores han recomendado la utilización del sCTX sérico como marcador de riesgo, pero no existe en este momento evidencia científica sólida que avale su utilización. Las razones son⁹⁰:

a) Los valores propuestos como de alto riesgo de padecer ONM están dentro de los rangos de referencia del sCTX para mujeres premenopáusicas sanas y no tratadas, si bien hay una variación importante en los rangos de referencia según los diferentes estudios y métodos analíticos.

b) Para la interpretación de los valores del sCTX hay que tener en cuenta el coeficiente de variación (CV), que integra la variabilidad analítica y la variabilidad biológica. En el caso del sCTX este CV es elevado.

c) El CV determina el cambio mínimo significativo o diferencia crítica, que es el cambio mínimo (en %) del valor del marcador entre dos determinaciones consecutivas que indica un cambio real y significativo en la actividad del proceso. El cambio mínimo significativo del sCTX no está bien establecido, ya que oscila del 30 al 60%, según los estudios.

d) Diferentes kits comerciales del sCTX dan resultados dispares. Es necesario establecer protocolos de laboratorio estandarizados, determinar los CV, calcular el cambio mínimo significativo y establecer rangos de referencia bien definidos del sCTX.

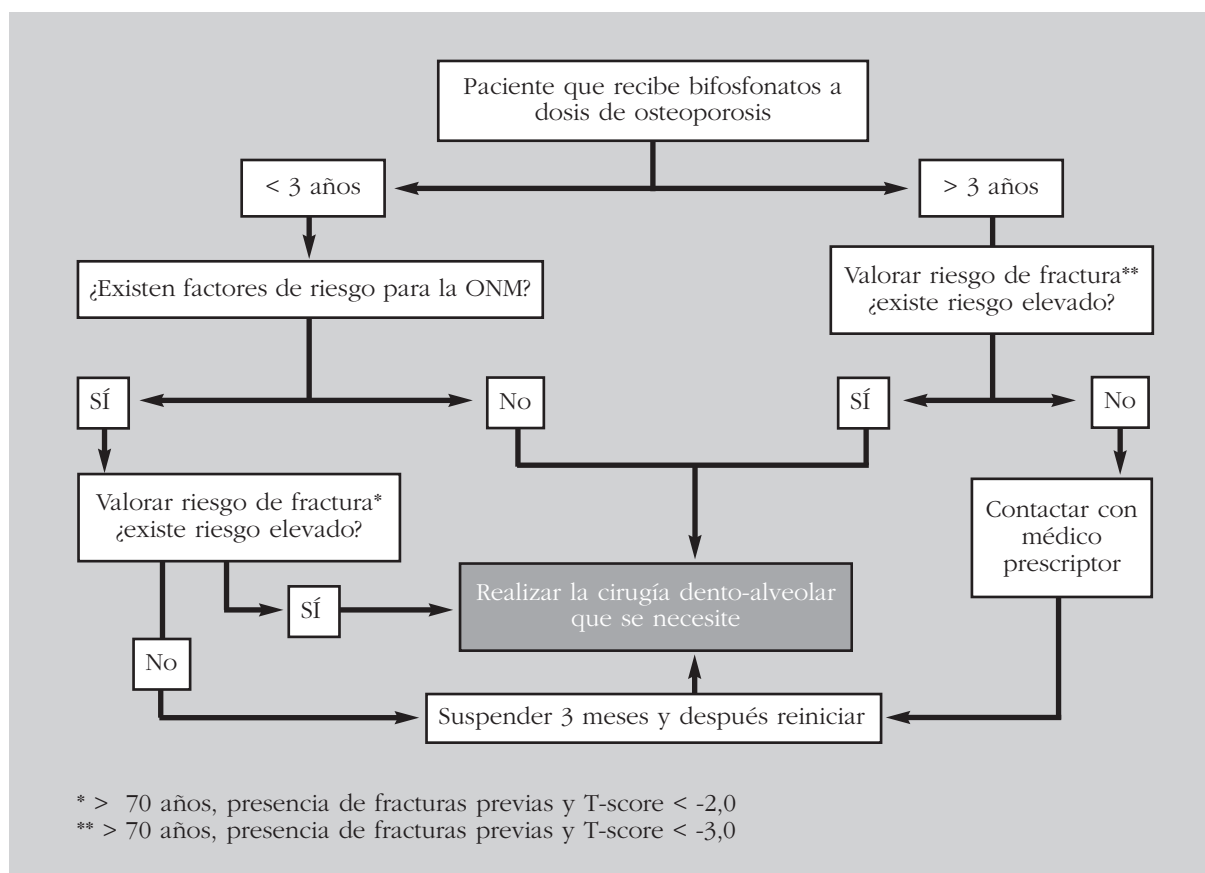
e) No disponemos de estudios controlados que avalen la utilización del sCTX como marcador predictivo de ONM. La capacidad predictiva del sCTX para la ONM debería ser explorada mediante curvas ROC para identificar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Tabla 1. Relación de factores de riesgo descritos en asociación a ONM^{*91}

- Quimioterapia
- Cáncer
- Inmunoterapia
- Diabetes mellitus
- Sexo femenino. Estrógenos
- Alteraciones de la coagulación
- Infecciones
- Tabaco
- Factores de riesgo dentales: patología periapical, enfermedad periodontal, abscesos dentales, procedimientos quirúrgicos que afecten al hueso, trauma por prótesis dentales desajustadas, exóstosis traumatizantes
- Drepanocitosis
- Lupus eritematoso sistémico
- Variaciones en la presión atmosférica
- Hemodiálisis
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hipotiroidismo
- Enfermedades de depósito
- Corticoides
- Hipertensión arterial
- Artritis
- Discrasias hemáticas
- Enfermedades vasculares
- Abuso de alcohol
- Malnutrición
- Edad avanzada
- Enfermedad de Gaucher
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Inactividad crónica
- Hiperlipidemia y embolia grasa
- Osteoporosis
- Daño neurológico

* Factores relacionados en al menos una publicación, sin que se haya diferenciado claramente a los pacientes tratados con bifosfonatos tanto para las neoplasias como para la osteoporosis.

Algoritmo



Bibliografía

1. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:97-101.
2. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
4. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
5. Compston J. Oral bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: are the MHRA recommendations appropriate? *Menopause Int* 2007;13:54-5.
6. Bagán JV, Diz-Dios P, Gallego L, Infante-Cossío P, Jiménez Y, Junquera LM et al. Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:161-7.
7. Reid I. Pathogenesis of osteonecrosis of the Jaw. *IBMS Bonekey* 2008;2:69-77.
8. Kudravi SA, Reed MJ. Aging, cancer, and wound healing. *In vivo (Athens, Greece)* 2000;14:83-92.
9. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
10. Bartl R MG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a pathophysiologic approach. *Bone* 2008;42(Suppl 1):76.
11. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10.
12. Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009;38:107.
13. Fournier P, Boissier S, Filleul S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
14. Lam DK, Sandor GK, Holmes HI, Carmichael RP, Clokie CM. Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc* 2007;73:839-43.
15. Satomura K, Kon M, Tokuyama R, Tomonari M, Takechi M, Yuasa T et al. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: a case report including characterization of the osteopetrotic bone. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:86-93.
16. Albuquerque MA, Melo ES, Jorge WA, Cavalcanti MG. Osteomyelitis of the mandible associated with autosomal dominant osteopetrosis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:94-8.
17. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004;20:903-10.
18. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
20. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res* 2008;23:1712-21.
21. Cartsos VM, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008;139:23-30.
22. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
23. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
24. 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;348:1535-41.
25. Bone HG, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
26. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005;139:101-11.
27. Roelofs AJ, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;15:6222s-30s.
28. Correia Vde F CC, Caldeira CL, Marques MM. Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Dent Traumatol* 2006;22:312-7.
29. Thompson K, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006;69:1624-32.
30. Rubegni P. Images in clinical medicine. Bisphosphonate-associated contact stomatitis. *N Engl J Med* 2006;355:e25.
31. Kamaishi M, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-75.
32. Reid IR, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
33. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
34. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Risk factors, recognition, prevention, treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:96.
35. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780-6.
36. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.
37. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:5904-9.
38. Barker K, Lowe D, Olujuhunge A, Low E, Rogers SN. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007;139:626-8.
39. Borrás-Blasco J, Rosique-Robles D, Giner-Marco V, Galan-Brotos A, Casterá E, Costa S. Possible delayed onset of osteonecrosis of the jaw in association with zoledronic acid. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:651-4.
40. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009(PMID:19240969).
41. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
42. García Sáenz JA, López Tarruella S, García Paredes B, Rodríguez Lajusticia L, Villalobos L, Díaz Rubio E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E351-6.
43. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 2008;13:330-6.
44. Kyrgidis A, Barbas A. Osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121:e21; author reply e3.
45. Mehta RS, Chwistek M. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw #196. *J Palliat Med* 2008;11:1039-40.
46. Montazeri AH, Erskine JG, McQuaker IG. Oral sodium clodronate induced osteonecrosis of the jaw in a patient with myeloma. *Eur J Haematol* 2007;79:69-71.
47. Mouri Y, Yoshida M, Nakano S, Yorozuya K, Fujii K, Fukutomi T et al. A case of osteonecrosis of the jaw in a breast cancer patient with bone metastases receiving long-term treatment with bisphosphonates. *Breast Cancer* 2009;16:147-50.
48. Naveau A, Naveau B. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine* 2006;73:7-9.
49. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F et al. Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)* 2007;46:664-8.
50. Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007;34:301-5.
51. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 2009;140:61-6.
52. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncol (Williston Park, NY)* 2006;20:1053-62; discussion 65-6.
53. Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;128:738.
54. Vieillard MH, Maes JM, Penel G, Facon T, Magro L, Bonnetterre J et al. Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine* 2008;75:34-40.
55. Vomvas D, Vassiliou V, Papavasileiou D, Kalogeropoulou C, Nicolatou-Galitis O, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaw in a patient treated with ibandronate. *J Buon* 2008;13:441-2.

56. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.
57. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81:73-5.
58. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahsevanos K, Banti A, Mihou D et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3.
59. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:1321-7.
60. Junquera L, Gallego L, Villarreal P. Radiology quiz case. Osteonecrosis of the jaw: aminobisphosphonate epidemic. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1229-31.
61. Kubo N, Katayama K, Ishizaki A, Morinaga N, Negishi T, Kuwano H. A case of osteonecrosis of the lower jaw due to bisphosphonates in a breast cancer patient with bone metastasis. *Gan to Kagaku Ryoho* 2008;35:1973-5.
62. Landesberg R, Wilson T, Grbic JT. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series. *Dent Today* 2006;25:52,4-7.
63. Langer CJ. Osteonecrosis of the jaw, a recently recognized sequela of bisphosphonate therapy: case report. *Support Cancer Ther* 2006;3:122-4.
64. Reiriz AB, De Zorzi Pde M, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. *Clin (Sao Paulo, Brazil)* 2008;63:281-4.
65. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope* 2009;119:323-9.
66. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-31.
67. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev (Online)* 2002(3):CD003188.
68. Lipton A, Cook RJ, Major P, Smith MR, Coleman RE. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncol* 2007;12:1035-43.
69. Brown JE, Ellis SP, Lester JE, Gutcher S, Khanna T, Purohit OP et al. Prolonged efficacy of a single dose of the bisphosphonate zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2007;13:5406-10.
70. Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw—a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract* 2006;2:662-3.
71. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006;35:801-3.
72. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
73. 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;344:333-40.
74. 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;19:1241-9.
75. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
76. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
77. Assael L. Serum CTX to prevent osteonecrosis/orthodontic extraction of third molars: paths toward minimizing surgical risk? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2395-6.
78. Schwartz HC. Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1319-20; author reply 20.
79. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1320-1; author reply 1-2.
80. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006;144:753-61.
81. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E336-40.
82. Bagán JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal* 2007;12:279-283.
83. Junquera L. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2008;30:145-156. Disponible en http://www.secom.org/common/view_blog.aspx?ID=860. Última consulta: 13/5/09.
84. Barker K, Rogers S. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner. *Dent Update* 2006;33:270-2, 5.
85. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1674-7.
86. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
87. Felsenberg D, Amling M. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonatherapie. *Dtsch Arztebl* 2006;103:3078-81.
88. Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alshahi M, Amin F et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-7.
89. Lam DK, Sandor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007;73:417-22.
90. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res* 2009;24:561-74.
91. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009;122(2 Suppl):S33-45.
92. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, Schneeweiss S. The relation between bisphosphonates use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int* 2009;20:895-901.
93. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric And Diaphyseal Femur Fractures in Patients Treated with Alendronate: A Register-Based National Cohort Study *J Bone Miner Res* 2009. PMID: 19113931.

Comité de Expertos de la SEIOMM

(Ver Anexo 1)

Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón

Introducción

Cuando se elaboró la última versión de las “Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón”, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral¹ acordó que deberían revisarse al cabo de 5-6 años, redactando una nueva versión de las mismas. En un momento intermedio –hacia los 2-3 años- debería realizarse una actualización, para incluir aspectos que no pudieran esperar a la redacción de la nueva versión, especialmente teniendo en cuenta que ya cuando se escribió la segunda versión, se preveía la próxima incorporación al mercado de nuevos fármacos. El documento que sigue recoge dicha actualización. Debe insistirse en que no se trata de una revisión global de las Guías, sino sólo de aquellos aspectos –fundamentalmente de carácter terapéutico- considerados más urgentes.

Puesto que no se trata de una revisión completa de las Guías, sino sólo de su actualización, hemos considerado procedente tener únicamente en cuenta la información relevante desde el punto de vista práctico; en concreto, la relacionada con la eficacia de los fármacos para disminuir la incidencia de fracturas. No hemos valorado datos relacionados con variables subrogadas, como la densidad mineral ósea (DMO) o los marcadores del recambio. No obstante, sí hemos incluido estudios comparativos o de no inferioridad, habitualmente realizados con la DMO como variable de eficacia, puesto que en definitiva constituyen una forma indirecta de establecer la utilidad de un determinado fármaco –o de una determinada forma de administración del mismo–, sobre las fracturas.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la bibliografía en PubMed con dos estrategias diferentes: a) búsqueda en el apartado de Terapéutica la sección de Clínica Queries, introduciendo el nombre de los diversos fármacos; b) búsqueda en el apartado de términos MeSH, introduciendo el nombre de los diversos fármacos más los términos “fracture” u “osteoporosis”. Los nombres de fármacos introducidos han sido los siguientes: etidronate, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate, strontium ranelate, estrogens, hormone replacement therapy, raloxifene, tibolone, calcitonin, PTH, parathormone, PTH 1-34, teriparatide, PTH 1-84, fluoride. El periodo de búsqueda bibliográfica ha abarcado desde enero del 2006, momento en que terminó la búsqueda sistemática para la segunda versión de las Guías, hasta diciembre del 2008. Además de los trabajos encontrados en la búsqueda sistemática de dicho periodo, hemos considerado para esta actualización la información de que teníamos conocimiento personal a través del manejo habitual de la bibliografía relacionada con el tema y de los datos presentados en congresos; esta información se ha incluido aun cuando se haya recogido con posterioridad a la finalización de la búsqueda sistemática.

Para la valoración de la eficacia frente a fracturas hemos analizado únicamente trabajos con diseño de ensayo clínico o metanálisis, rechazando los estudios observacionales.

Se escribió un primer borrador por el coordinador de las Guías (JGM), que se distribuyó entre todos los miembros de la Comisión de expertos de la SEIOMM encargada de elaborar la segunda ver-

sión. Estos propusieron modificaciones al documento, de acuerdo con las cuales se redactó un segundo borrador, que de nuevo se envió a los miembros de la Comisión. Finalmente, sobre los comentarios a este segundo borrador se realizó la redacción definitiva, que fue aprobada por la Comisión. El documento se sometió a la consideración de las sociedades científicas interesadas en la osteoporosis.

Trabajos seleccionados

Osteoporosis posmenopáusicas

Tras la valoración inicial de los trabajos proporcionados por la búsqueda bibliográfica comentada, hemos considerado de interés para la elaboración de la presente actualización los siguientes: dos estudios de no inferioridad sobre el risedronato administrado mensualmente^{2,3}, dos metanálisis sobre el ibandronato^{4,5}, dos ensayos clínicos sobre el zoledronato^{6,7}, un ensayo clínico sobre la tibolona⁸ otro ensayo clínico sobre la PTH 1-84⁹, y tres estudios¹⁰⁻¹² con ranelato de estroncio, prolongación del SOTT¹³ y del TROPOS¹⁴.

Con el afán de ofrecer una información más completa, hemos incluido también en este documento trabajos realizados con algunos fármacos que no están aún aprobados para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis, pero de los que existen datos sobre su eficacia en la reducción de la fractura osteoporótica (publicados o comunicados a congresos). Por esta razón, haremos referencia a dos ensayos clínicos, uno sobre un nuevo SERM (bazedoxifeno¹⁵) y otro sobre el denosumab¹⁶, así como un metanálisis sobre el flúor¹⁷.

1. Risedronato

Los dos estudios de no inferioridad publicados sobre el risedronato administrado mensualmente difieren exclusivamente en la forma de administración del fármaco: en uno se administran 75 mg en dos días consecutivos, y en el otro 150 mg en un único día.

1.1. Estudio de no inferioridad que compara el efecto de 75 mg. de risedronato administrados dos días consecutivos una vez al mes (150 mg mensuales) con el de 5 mg diarios².

Este ensayo se llevó a cabo en 1.229 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, siendo su objetivo principal la valoración de los cambios en la DMO de columna lumbar a los 12 meses. El límite del margen de no inferioridad se estableció en -1,5%. El grupo tratado con la pauta diaria aumentó su DMO en un 3,6%, y el tratado con la mensual en 3,4%. Los límites del intervalo de confianza de las diferencias al 95% fueron -0,189 y 0,618%, de manera que todos los puntos de dicho intervalo se encontraban dentro del margen de no inferioridad.

1.2. Estudio de no inferioridad que compara el efecto de 150 mg. de risedronato administrados un único día al mes con el de 5 mg diarios³.

Es un estudio prácticamente superponible al anterior, con la diferencia de la pauta mensual con que se administra el risedronato (150 mg. en un

solo día, en vez de en dos días consecutivos). El número de mujeres con osteoporosis posmenopáusica incluidas fue de 1.094. El límite del margen de no inferioridad también se estableció en -1,5%. El grupo tratado con la pauta diaria aumentó su DMO en columna lumbar en un 3,4%, y el tratado con la mensual en 3,5%. Los límites del intervalo de confianza de las diferencias al 95% fueron de -0,51 a 0,27%. Por tanto, también en este caso todos los puntos de dicho intervalo se encontraban dentro del margen de no inferioridad.

Ambos ensayos tienen un nivel de evidencia 1b, y a la vista de los mismos cabe considerar aceptable el régimen terapéutico mensual para el risedronato (grado de recomendación, A).

2. Ibandronato

Del ibandronato han aparecido dos metanálisis caracterizados por la utilización del concepto de "dosis del fármaco acumulada" por los pacientes de los ensayos incluidos en ellos al cabo de un año de tratamiento. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía intravenosa, se considera dosis acumulada la dosis total administrada al cabo de un año. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía oral, se considera dosis acumulada el 0,6% de la dosis total administrada durante el mismo tiempo. Los dos metanálisis se diferencian fundamentalmente en que el primero⁴ utiliza controles históricos y el segundo⁵ no. Por el contrario, tienen en común que en ambos casos el objetivo principal son las fracturas no vertebrales, y que dichas fracturas se recogen con frecuencia como efectos adversos.

2.1. Primer metanálisis

Las pacientes de este primer metanálisis⁴ podían pertenecer a cuatro grupos, dependiendo de la cantidad de fármaco acumulada al año: a) $\geq 10,8$ mg; b) 5,5-7,2 mg; c) 2,0-4,0 mg; d) 0 mg (grupo placebo). Las variables de desenlace fueron: a) las fracturas no vertebrales mayores (clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera, pierna); b) todas las fracturas no vertebrales; c) todas las fracturas clínicas. Los resultados principales derivan de la comparación de los grupos primero ($\geq 10,8$ mg) y último (placebo). La reducción del riesgo del primer tipo de fracturas en el grupo con dosis total acumulada $\geq 10,8$ mg respecto al grupo placebo fue del 34,4% ($p = 0,032$), las del segundo tipo del 29,9% ($p = 0,041$) y las del tercero del 28,8% ($p = 0,010$). La limitación metodológica más importante de este metanálisis es que las pacientes asignadas a placebo pertenecen a estudios diferentes de las que acumularon una dosis $\geq 10,8$ mg, por lo que en definitiva se trata de un estudio con controles históricos. Por otra parte, las fracturas no vertebrales fueron recogidas como efectos adversos en la mitad de los estudios incluidos en el metanálisis. Siendo difícil establecer un grado de evidencia concreto para este trabajo, creemos que, en cualquier caso, por sí mismo, no permitiría un grado de recomendación superior a C.

2.2. Segundo metanálisis

La diferencia fundamental con el metanálisis

anterior⁴ es que en éste⁵ el punto de referencia no es el placebo, sino la dosis diaria de 2,5 mg. A fin de evitar el carácter histórico de los controles, los autores comparan parejas de enfermas pertenecientes a un mismo estudio. Se incluye un mayor número de ensayos. La principal variable de desenlace son las fracturas no vertebrales mayores. El análisis principal se hace comparando las pacientes con las cantidades de fármaco acumuladas más altas ($\geq 10,8$ mg) y las enfermas con las más bajas (5,5 mg). Se hace también otro entre las pacientes con las cantidades más altas y el conjunto de las enfermas con las más bajas y las intermedias. La dosis acumulada de 10,8 mg o más corresponde al conjunto de estudios con 2 ó 3 mg i.v. cada 2 ó 3 meses (respectivamente), y con 150 mg orales al mes. La incidencia de fracturas no vertebrales es significativamente menor en el grupo con dosis acumulada $\geq 10,8$ mg que en el de dosis acumulada de 5,5 mg, con una hazard ratio (HR) de 0,621 (0,396-0,974). El resultado es similar si la dosis alta se compara con el conjunto de las bajas y las medias. Aunque este es un trabajo mucho más consistente que el anterior, mantiene la limitación que supone la recogida de las fracturas como efectos adversos. De hecho, los propios autores del trabajo señalan que, aunque los resultados son consistentes con la idea de que el ibandronato es eficaz en la reducción de las fracturas no vertebrales, no proporciona el mismo nivel de evidencia que un ensayo clínico, por lo que su nivel de evidencia, en el mejor de los casos, no puede ser superior a 2a.

A la vista de este metanálisis, creemos que puede concluirse una recomendación B para el ibandronato en lo que se refiere a la disminución de fracturas no vertebrales.

3. Zoledronato

El zoledronato ya se mencionó en la segunda versión de las Guías, pero no se le consideró en la valoración final –ni por tanto se le incluyó en el algoritmo– por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal en mujeres con osteoporosis posmenopáusica (HORIZON-PFT)⁶. Aquí comentamos dicho trabajo, junto a otro que incluye hombres y mujeres, y que se ha realizado en pacientes con fractura de cadera (HORIZON-RFT)⁷. Este segundo, por tanto, no se refiere estrictamente a la osteoporosis posmenopáusica, sino a la osteoporosis senil.

3.1. Estudio pivotal

Se trata de un estudio⁶ realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, y su diseño es el de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Fue realizado en 7.765 mujeres con DMO $\leq -2,5$ ó $\leq -1,5$ más una fractura vertebral moderada o dos fracturas vertebrales leves. El 21% de las pacientes seguía tratamiento con otros fármacos antiosteoporóticos distintos de los bisfosfonatos o la PTH, como hormonas sexuales, raloxifeno o calcitonina. El estudio tuvo una duración de tres años, y las enfermas fueron asignadas a placebo ó a 5 mg de zoledronato i.v.

anuales. El objetivo primario fue doble: diferencias en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las enfermas que no seguían otro tratamiento antiosteoporótico concomitante, y diferencias en la incidencia de fractura de cadera en la totalidad de las pacientes. Fueron objetivos secundarios el desarrollo de otros tipos de fracturas (fracturas no vertebrales, cualquier fractura clínica, las fracturas vertebrales clínicas), modificaciones en la DMO (columna lumbar, cuello femoral, cadera total) y cambios en los marcadores del recambio óseo (CTX, fosfatasa alcalina ósea y PINP), así como los datos de seguridad. El riesgo relativo (RR) de fracturas vertebrales morfométricas al cabo del tercer año fue de 0,30 (0,24-0,38). En el caso de las fracturas de cadera, la HR fue de 0,59 (0,42-0,83). Por lo que se refiere a las fracturas no vertebrales, la HR fue de 0,75 (0,64-0,87); en el conjunto de las fracturas clínicas fue de 0,67 (0,58-0,77), y en el de las fracturas clínicas vertebrales de 0,23 (0,14-0,387). Respecto a los efectos adversos, debe destacarse la descripción de una mayor incidencia de la denominada por los autores “fibrilación auricular grave” en el grupo tratado con zoledronato (2,5% vs.1%, $p < 0,001$). Junto a ello, y como es conocido para la administración de bisfosfonatos intravenosos, los pacientes asignados a zoledronato presentaron un cuadro “seudogripal” o “de reacción de fase aguda”, que afectó aproximadamente a un 30% de la población en la primera inyección, y a porcentajes muy inferiores en las subsiguientes (en torno a un 6% en la segunda y un 2% en la tercera).

3.2. Estudio de refractura

Este estudio⁷ se efectuó en pacientes de ambos sexos con fractura de cadera previa. De nuevo, tiene un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En esta ocasión el estudio se llevó a cabo en 2.127 pacientes (relación mujeres:hombres = 75:25), seguidos una media de 1,9 años. Se previó mantener el estudio hasta alcanzar la fractura 211. Los enfermos fueron asignados a placebo ó a 5 mg de zoledronato i.v. anuales. La inclusión en el estudio tuvo lugar dentro de los 3 meses siguientes a la intervención quirúrgica. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas clínicas (excluyendo las faciales y de los dedos). Los objetivos secundarios fueron la aparición de nuevas fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales, y la de fracturas de cadera, así como cambios en la DMO en la cadera contralateral, y datos de seguridad establecidos previamente (incluyendo entre ellos la mortalidad). La HR del conjunto de nuevas fracturas clínicas fue de 0,65 (0,50-0,84); la de las fracturas no vertebrales de 0,73 (0,55-0,98); la de fracturas clínicas vertebrales de 0,54 (0,32-0,92), y la de las fracturas de cadera de 0,70 (0,41-1,19). En este ensayo no se observó un aumento de fibrilación auricular en los enfermos tratados con zoledronato, pero en cambio se detectó un efecto beneficioso de particular interés: una reducción del 28% de la mortalidad global (por cualquier causa) en el grupo asignado a zoledronato ($p = 0,01$). Lógicamente, se observaron

también las manifestaciones seudogripales propias de los bisfosfonatos intravenosos, aunque en este caso la incidencia fue bastante inferior (algo menor de un 7% en la primera inyección, y un 0,5-1% en las subsiguientes).

Un análisis *post hoc* de este trabajo¹⁹ ha estudiado si el tiempo transcurrido desde el padecimiento de la fractura hasta la administración del fármaco puede influir en el efecto del fármaco. Los resultados sugieren que el fármaco es más eficaz si se administra pasadas dos semanas, tal vez porque, de hacerlo antes, el fármaco tiende a acumularse en el callo de fractura.

En ninguno de los dos ensayos se comunicaron de forma espontánea casos de osteonecrosis de mandíbula. Una búsqueda posterior dirigida explícitamente a la detección de esta complicación en el estudio pivotal, señaló la posibilidad de que hubiera un caso en cada rama.

Ambos ensayos tienen un nivel de evidencia 1b, lo que permite asignar al zoledronato un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

4. Tibolona

Sobre la tibolona⁸ se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 4.538 mujeres de 65 a 85 años, bien con DMO $\leq -2,5$ T en cadera o columna lumbar, ó bien con DMO $\leq -2,0$ T más fractura vertebral. Fueron asignadas a 1,5 mg de tibolona/día o placebo. El objetivo primario lo constituyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios la incidencia de fractura no vertebral, de cáncer de mama, de trombosis venosa o de enfermedad vascular. El estudio fue interrumpido a los 34 meses, por la aparición de efectos secundarios graves (ictus). Los resultados pueden resumirse de la siguiente manera: HR de fractura vertebral, 0,55 (0,41-0,74); HR de fractura no vertebral, 0,74 (0,58-0,93); HR de cáncer de mama invasivo, 0,32 (0,13-0,80); HR de cáncer de colon, 0,31 (0,10-0,96); HR de ictus, 2,19 (1,14-4,23). La conclusión de los autores es que la tibolona reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, de cáncer de mama y posiblemente de cáncer de colon, pero aumenta el riesgo de ictus en mujeres de edad.

El nivel de evidencia del ensayo es 1b, y por ello debe desaconsejarse el uso de tibolona en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres de edad (> 65 años) y en mujeres con riesgo de ictus (grado de recomendación A).

5. PTH 1-84

Como comentamos para el zoledronato, la PTH 1-84 se mencionó ya en la segunda versión de las Guías, pero no se la consideró en la valoración final por no haberse publicado aun los resultados de su estudio pivotal⁹, ni por tanto estar aprobada su comercialización. A continuación comentamos dicho estudio con mayor detalle.

Consiste en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que ha inclui-

do 2.532 mujeres posmenopáusicas que cumplían alguno de los siguientes criterios: A/ edad de 45-54 años y, D) DMO ≤ -3 T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total, sin fracturas vertebrales ó, II) DMO $\leq -2,5$ T y 1-4 fracturas vertebrales previas; B/ edad ≥ 55 años y, D) DMO $\leq -2,5$ T sin fracturas vertebrales, ó II) DMO $\leq -2,0$ T y 1-4 fracturas vertebrales previas. Aproximadamente, un 19% de las pacientes presentaba alguna fractura vertebral en el momento de la inclusión. Las pacientes fueron asignadas a 100 mg/d de PTH 1-84 administradas por vía subcutánea, o placebo, durante 18 meses. El objetivo principal del estudio fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios fueron la aparición de fracturas no vertebrales y los cambios en la DMO. El RR de nueva fractura vertebral fue de 0,42 (0,24-0,72) y el de fractura no vertebral de 0,97 (0,71-1,33). El porcentaje de mujeres incluidas en el análisis por intención de tratar fue del 67,2%.

El nivel de evidencia es de 1b, con un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas vertebrales.

6. Ranelato de estroncio

Se han publicado dos resultados a 5 años¹⁰ del estudio TROPOS cuyos resultados a 3 años¹⁴ ya fueron comentados en la segunda versión de las Guías, y cuyo objetivo principal era el estudio del efecto del fármaco sobre las fracturas no vertebrales. Se trataba de un ensayo aleatorizado y doble-ciego realizado en 5.091 mujeres que habían sido asignadas a recibir 2g/d de ranelato de estroncio o placebo durante 5 años. A los 3 años el RR de fracturas no vertebrales se había reducido en un 16%. Un análisis *post hoc* efectuado en las mujeres de 74 ó más años con DMO en cuello femoral igual o inferior a -2,4 T (referencia: población NHANES III) mostró una reducción del 36%. Las fracturas vertebrales se redujeron en un 39%. El análisis a 5 años estaba planificado de antemano en el protocolo. El número de mujeres incluidas en el análisis por intención de tratar fue del 97% de las incluidas originalmente en el estudio, aunque el porcentaje de las mismas que lo finalizó fue del 53%. Las pérdidas se repartieron de forma similar en las dos ramas. El RR de fracturas no vertebrales fue de 0,85 (0,73-0,99) y para las fracturas vertebrales del 0,76 (0,65-0,88). El análisis *post hoc* para valorar el efecto sobre la fractura de cadera en mujeres de mayor riesgo mostró un RR de 0,57 (0,33-0,97). El perfil de seguridad de ranelato de estroncio fue similar al de los resultados a 3 años.

También se han publicado los resultados a 4 años¹² del estudio SOTI¹⁵, cuyo objetivo principal era el estudio del efecto del ranelato de estroncio sobre las fracturas vertebrales, también comentado en la versión previa de las Guías, en sus resultados a 3 años. Se trataba de un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 1.649 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral. La rama asignadas a tratamiento recibió 2g/d de ranelato de estroncio.

A los 3 años el RR de fracturas vertebrales se había reducido en un 49%. En el trabajo que comentamos ahora se presentan los resultados en reducción de fracturas al cuarto año. El análisis por intención de tratar incluyó el 87,6% de las mujeres, con unas pérdidas al final del estudio del 30%. El RR de fracturas vertebrales fue del 0,67 (0,55-0,81). El RR de fracturas periféricas fue de 0,92 (0,72-1,19). El diseño original del estudio incluía un análisis adicional a 5 años, después de que la mitad de las mujeres de la rama en tratamiento pasaron a recibir placebo, y todas las de placebo a recibir tratamiento, pero este análisis al quinto año no estaba destinado a proporcionar datos sobre la eficacia en las fracturas sino sobre la evolución de la DMO.

Finalmente, se han presentado los datos de un estudio¹¹ que analizan los efectos de la prolongación de la ingesta de ranelato de estroncio durante 3 años –en régimen abierto– en las mujeres que habían recibido el fármaco durante 5 años en el SOTI o en el TROPOS^{10,12}. Los datos se refieren exclusivamente a las pacientes tratadas con ranelato de estroncio durante los ocho años, sin que exista grupo placebo (todas fueron tratadas al acabar los estudios referidos antes, de cuatro o de cinco años). Lo que se valora en el trabajo es la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales durante estos tres años de prolongación, comparándola con la incidencia de las mismas los tres primeros años de seguimiento (es decir, durante la realización del SOTI y el TROPOS). Los autores no encuentran diferencias significativas, y concluyen que ello sugiere que el ranelato de estroncio mantiene su eficacia frente a ambos tipos de fracturas durante 8 años. Los valores de la incidencia de dichas fracturas en ambos periodos fueron los siguientes: para las fracturas vertebrales, 13,7% los últimos 3 años y 11,5% los 3 primeros; para las fracturas no vertebrales, 12,0% los últimos 3 años y 9,6% los 3 primeros. El fármaco fue bien tolerado.

En conclusión, se han presentado datos que señalan que el ranelato de estroncio mantiene su eficacia frente a las fracturas vertebrales al menos durante 4 años, y sobre las no vertebrales al menos durante 5. Existen, además, datos que sugieren que lo hace durante más tiempo (8 años). Un análisis *post hoc* respecto a la fractura de cadera realizado al cabo de 5 años de tratamiento indica resultados similares a los observados a los 3 años. Los resultados de estos trabajos aunque aportan una valiosa información respecto a la duración del efecto del fármaco, no modifican las recomendaciones de estas Guías respecto al mismo, para el que se mantiene una recomendación A en relación a las fracturas vertebrales y no vertebrales, y B respecto a la fractura de cadera.

7. Bazedoxifeno

El bazedoxifeno ha sido estudiado en un ensayo clínico¹⁵ aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que ha incluido 6.847 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, asignadas a 20 ó 40 mg/d de bazedoxifeno, 60 mg/d de raloxifeno, o

placebo. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios, la aparición de fracturas no vertebrales, y los cambios en la DMO y en los marcadores de recambio óseo. En relación al grupo placebo, el RR de fractura vertebral para el grupo tratado con bazedoxifeno a la dosis de 20 mg/día fue de 0,58 (0,38-0,89); para el tratado con bazedoxifeno a la dosis de 40, de 0,63 (0,42-0,96); y para el tratado con raloxifeno, de 0,58 (0,35-0,89). Ninguno de los tres tratamientos disminuyó las fracturas no vertebrales en relación al placebo, pero en un análisis *post hoc*, el bazedoxifeno a la dosis de 20 mg/d mostró un RR en este tipo de fracturas del 0,50 (0,28-0,90) en mujeres con: I) DMO en cuello femoral $\leq 3T$, o II) con una o más fracturas vertebrales moderadas o graves, o III) con múltiples fracturas leves.

8. Denosumab

Como en el caso del zoledronato y de la PTH 1-84, el denosumab fue ya mencionado en la segunda versión de las guías, pero no se le consideró en la valoración final por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal ni estar aprobada su comercialización. Su eficacia ha sido valorada en el estudio FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), cuyos resultados se han publicado recientemente¹⁶, aunque el fármaco sigue sin estar comercializado aún. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 7.868 mujeres de 60-90 años con valores de DMO inferiores -2,5 T en columna lumbar o cadera total. Por razones éticas se excluyeron las que presentaban valores de DMO por debajo de -4,5 T en dichas localizaciones, y las que habían padecido previamente una fractura vertebral grave o dos moderadas. Las pacientes fueron asignadas a 60 mg. de denosumab o a placebo subcutáneos cada 6 meses durante 3 años. El objetivo principal del estudio fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios incluyeron la aparición de fracturas no vertebrales o de cadera. Se estableció de antemano el estudio de los siguientes efectos adversos: infecciones, procesos neoplásicos, hipocalcemia, retraso en la curación de fracturas y osteonecrosis de mandíbula. El número de mujeres incluidas en el análisis de fracturas vertebrales fue de 7.393. El RR de nueva fractura vertebral radiográfica fue de 0,32 (0,26-0,41). La HR para la fractura no vertebral de 0,80 (0,67-0,95) y para la de cadera de 0,60 (0,37-0,97). La reducción de fracturas vertebrales sintomáticas fue similar al de las radiográficas. No se observó ninguna repercusión del denosumab en los efectos adversos señalados más arriba. Si se comunicó una incidencia mayor de eczema (3% vs. 1,7%), flatulencia (2,2% vs. 1,4%) y celulitis grave (0,3% vs. un paciente [$< 0,1\%$]).

El nivel de evidencia es de 1b, con un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

9. Flúor

Sobre el flúor se han realizado numerosos ensayos clínicos, con resultados dispares. El año 2008 se ha publicado un metanálisis¹⁷ cuya conclusión es que el flúor es eficaz en la reducción de fracturas osteoporóticas cuando se administra a determinadas dosis. Incluyó 25 estudios, y el resultado global mostró ausencia de efecto del flúor tanto sobre las fracturas vertebrales como sobre las no vertebrales. Sin embargo, con dosis diarias ≤ 20 mg de flúor (152 mg de monofluorofosfato ó 44 mg de fluoruro sódico) se observó una reducción significativa tanto de las fracturas vertebrales (OR = 0,3; 0,1-0,9) como de las no vertebrales (OR = 0,5; 0,3-0,8).

En estas Guías no se establecen recomendaciones sobre el uso de los fármacos no aprobados aun para su aplicación en el tratamiento de la osteoporosis.

Osteoporosis del varón

No hemos identificado ningún trabajo que presente nuevos datos sobre eficacia en la disminución del riesgo de fractura en la osteoporosis masculina en relación a lo comentado en la segunda versión de las Guías de la SEIOMM. El trabajo de refractura del zoledronato⁷ incluía varones, pero los resultados correspondientes a los mismos no se comentan en la publicación de forma independiente.

Por analogía con el alendronato y el risedronato, y dado que no existen razones que hagan pensar que el efecto del zoledronato deba ser diferente en las mujeres que en los hombres, la SEIOMM incluye el zoledronato entre los fármacos recomendados en el tratamiento de la osteoporosis masculina. Razones similares determinaron que en la segunda versión de estas Guías se recomendara la utilización de la teriparatida en la osteoporosis del varón con elevado riesgo de fractura, recomendación que posteriormente ha sido refrendada por la EMEA.

Osteoporosis esteroidea

En relación a la osteoporosis por glucocorticoides, para la elaboración de la presente actualización hemos incluido dos trabajos, uno sobre la teriparatida y otro sobre el zoledronato.

1. Teriparatida

La eficacia de la teriparatida en la osteoporosis por glucocorticoides se ha estudiado en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, con control activo, en que se ha comparado el efecto de 20 μ g de PTH 1-34/d. con 10 mg de alendronato diarios administrados durante 18 meses¹⁹. Incluyó 428 hombres y mujeres de 22 a 89 años con osteoporosis, que habían recibido glucocorticoides a una dosis equivalente o superior a 5 mg diarios de prednisona al menos durante 3 meses. El objetivo primario estuvo constituido por los cambios en la DMO de columna lumbar. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO de cadera total, en los marcadores, en la incidencia de fracturas y los datos de seguridad. El porcentaje de pacientes que experimentó una nueva fractura vertebral en el grupo asignado a PTH 1-34 fue del 0,6%, y el que lo hizo en el asignado a alendronato, del 6,1% ($p = 0,004$).

En las fracturas no vertebrales no hubo diferencias significativas.

Una prolongación a tres años, cuyos resultados fueron presentados en el Congreso de la ASBMR de 2008, confirmó la diferencia significativa en cuanto a fractura vertebrales (1,7% vs. 7,7%; $p=0,007^{20}$). Continuó sin haber diferencias significativas en las fracturas no vertebrales.

El nivel de evidencia del ensayo es 1b, y habla a favor de que la PTH 1-34 posee una mayor eficacia que el alendronato en la reducción de fracturas vertebrales en los pacientes tratados con glucocorticoides (recomendación A).

2. Zoledronato

La eficacia del zoledronato en la osteoporosis esteroidea se ha estudiado en un ensayo de no inferioridad²¹, de un año de duración, que compara los efectos del zoledronato, administrado a la dosis de 5 mg/año por vía intravenosa, con los del risedronato, administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día. La población de estudio la constituyeron 383 mujeres que estaban en tratamiento con 7,5 mg prednisona. La intervención se calificó de "tratamiento" cuando las mujeres llevaban más de tres meses recibiendo el corticoide, y de "prevención" cuando llevaban recibiendo un tiempo menor. El objetivo primario lo constituyeron los cambios de DMO en columna lumbar, y el límite del margen de no inferioridad se estableció en el -0,70% para el tratamiento, y en el -1,12% para la prevención. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO apendicular y la incidencia de fracturas vertebrales. Todos los puntos del IC de las diferencias para el grupo de tratamiento (límites 0,67-2,05) y para el de prevención (límites 1,04-2,88) estuvieron dentro del margen de no inferioridad. De hecho, el zoledronato determinó aumentos de DMO significativamente superiores que el risedronato en columna lumbar, tanto en el tratamiento ($4,06 \pm 0,28\%$ vs. $2,71 \pm 0,28\%$; $p < 0,0001$) como en la prevención ($2,60 \pm 0,45\%$ vs. $0,64 \pm 0,46\%$; $p < 0,0001$). También fueron superiores en cuello femoral ($1,45 \pm 0,31\%$ vs. $0,39 \pm 0,30\%$; $1,30 \pm 0,45\%$ vs. $-0,03 \pm 0,46\%$; $p < 0,005$ en ambos casos). No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas.

El ensayo tiene un nivel de evidencia 1b, y permite recomendar el uso de zoledronato en la osteoporosis por glucocorticoides con un nivel de recomendación A.

Calcio y vitamina D

Durante el tiempo transcurrido desde la redacción de la segunda versión de las Guías han aparecido diversos ensayos y metanálisis en relación con la utilidad de ambas sustancias en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, no consideramos necesario entrar en su consideración en esta actualización, ya que en ningún caso puede derivarse de la misma una modificación en las recomendaciones que al respecto se hacen en las Guías. En ellas se concluye que "Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D" (recomendación A).

Al igual que en la mayoría de los ensayos considerados en la segunda versión, también en los incluidos en esta actualización se ha administrado calcio y vitamina D tanto a los enfermos asignados a las ramas de tratamiento como a los asignados a placebo, lo que constituye una de las razones para recomendar su uso en los pacientes tratados por osteoporosis.

Conclusión general

Desde que se redactó la actual versión de las Guías de la SEIOMM para la osteoporosis, han aparecido diversos trabajos con información sobre la eficacia de diferentes fármacos en la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Con independencia de que dichos trabajos aporten datos de interés sobre el uso de los distintos fármacos a que se refieren, la Comisión encargada de elaborar esta actualización de las Guías considera que el contenido de la información referida sólo aconseja introducir un cambio en el algoritmo propuesto en las Guías vigentes. Dicho cambio se refiere a la inclusión del zoledronato.

El zoledronato comparte con el alendronato y el risedronato –los fármacos propuestos como tratamiento estándar– su eficacia sobre los tres tipos de fractura: vertebral, no vertebral y de cadera. Su administración es también bastante cómoda –una vez al año–, lo que puede facilitar la adherencia. No obstante, tiene respecto a ellos algún inconveniente, como su utilización por vía intravenosa y un precio algo mayor. Estas razones nos hacen incluir al zoledronato en el algoritmo dentro del grupo de tratamientos estándar, aunque señalando la necesidad de valorar con el paciente que tipo de fármaco puede ser preferible para él. Probablemente, considerados todos los aspectos en conjunto, el zoledronato constituya la alternativa, dentro de los fármacos de elección, para pacientes que quieran evitar la vía oral, o que prefieran no estar pendientes de la toma del fármaco todas las semanas (p. ej., enfermos polimedicados). La Comisión es consciente, no obstante, de que la administración intravenosa puede suponer una limitación para la utilización de este fármaco en aquellos casos en que no se disponga con facilidad de los medios adecuados, como puede ocurrir en los Centros de Atención Primaria.

La PTH 1-84 no ha demostrado su eficacia en las fracturas no vertebrales, y en consecuencia la comisión encargada de la elaboración de esta actualización no encuentra razones para situarla junto a la teriparatida. Sus características terapéuticas la sitúan, por el contrario, junto a los fármacos que únicamente disminuyen las fracturas vertebrales.

Por lo demás, aunque algunos fármacos incluidos en el algoritmo vigente pueden haber visto reforzada su posición por los datos aportados más recientemente esta Comisión considera que el esquema básico de dicho algoritmo debe mantenerse en su forma actual, considerando fármacos de elección al alendronato y al risedronato, a los que se añade ahora el zoledronato para las ocasiones en que el paciente o el médico piensen que es preferi-

ble la administración vía intravenosa con intervalos anuales. En caso de que el médico estime que existe una respuesta terapéutica inadecuada, o en situaciones de riesgo de fractura elevado (equivalente a la presencia de dos fracturas vertebrales previas), considera recomendable comenzar utilizando teriparatida, que se debe seguir a los 24 meses de un antirresortivo (debe recordarse que en la versión previa se recomendaba que la duración del tratamiento fuera únicamente de 18 meses, habiendo sido modificado este aspecto por la EMEA). El algoritmo señala que cuando existan otras razones para no utilizar el tratamiento estándar (mala tolerancia, preferencia personal, etc.), pueden contemplarse como alternativa otros fármacos, fundamentalmente el estroncio y el ibandronato. Finalmente, en caso de que se trate de una paciente con riesgo de fractura de cadera bajo (densitometría de cadera por encima de rangos osteoporóticos), particularmente si existe un aumento del riesgo de cáncer de mama, puede recurrirse al raloxifeno.

La recomendación para la osteoporosis del varón se mantiene como en el documento anterior (alendronato y risedronato en primera elección, etidronato y calcitonina como alternativas, y teriparatida en caso de alto riesgo de fractura o de respuesta inadecuada), añadiendo ahora zoledronato como una consideración a tener en cuenta desde el principio cuando el paciente o el médico lo prefieran.

El esquema para la osteoporosis esteroidea es bastante similar: alendronato y risedronato en primera elección, zoledronato también en primera elección si se considera preferible por las circunstancias concretas que se den en el caso, y teriparatida si el riesgo de fractura es alto o la respuesta no se estima adecuada. Las indicaciones del zoledronato y la teriparatida no figuraban en el documento anterior.

Por último, queremos recordar que la aplicación de cualquier algoritmo debe realizarse con flexibilidad, teniendo en cuenta las preferencias del enfermo, las opiniones del médico y las posibilidades del sistema sanitario. Estos factores son especialmente importantes cuando es necesario tomar decisiones respecto a fármacos que se encuentran en un mismo nivel de elección.

Representantes de otras Sociedades Científicas Españolas que han valorado las Guías y formulado opiniones sobre ellas

Luis Aguilera García (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]), Javier Ferrer Barriendos (Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia [AEEM]), José Filgueira Rubio (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]), Jordi Fiter Areste (Sociedad Española de Reumatología [SER]), Antonio Herrera Rodríguez (Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica [SECOT]), Aida Iglesias García (Sociedad Española de Medicina Rural y General [SEMERGEN]), Guillermo Martínez Díaz-Guerra (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN]) y Pilar Mesa Lampré (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología [SEGG]).

ANEXO 1**Comité de Expertos de la SEIOMM**

Jorge Cannata Andía, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Manuel Díaz Curiel, Bernardino Díaz López, Adolfo Díez Pérez, Jordi Farrerons Minguela, Alberto García Vadillo, Carlos Gómez Alonso, Jesús González Macías, Nuria Guañabens Gay, Federico Hawkins Carranza, Esteban Jódar Gimeno, Javier del Pino Montes, Pedro Mezquita Raya, Ana Monegal Brancós, Manuel Muñoz Torres, Xavier Nogués Solán, José Manuel Olmos Martínez, Pilar Orozco López, Luis Pérez Edo, Ramón Pérez Cano, Lluís Pérez Edo, Pilar Peris Bernal, José Manuel Quesada Gómez, José Antonio Riancho Moral, Luis del Río Barquero, Daniel Roig Escofet, Manuel Sosa Henríquez y Antonio Torrijos Eslava.

Bibliografía

- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M et al (en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusicas, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;supl.1:1-24.
- Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results Osteoporos Int 2008;19:1039-45.
- Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis Bone 2008;42:36-42.
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008;24:237-45.
- Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. Osteoporos Int 2009;20:291-7.
- 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;356:1809-22.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. Engl N J Med 2007;357:1799-1809.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. N Eng J Med 2008;359:697-708.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial (TOP). Ann Intern Med 2007;146:326-39.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008;58:1687-95.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. Bone. 2009 Aug 11. [Epub ahead of print].
- Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009 Jan 20. [Epub ahead of print].
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005 ;90:2816-22.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Mineral Res 2008;23:1923-34.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris E, Eastell R, Reid IR et al, for the FREEDOM Trial. New Engl J Med 2009;361:756-65.
- Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk - a meta-analysis. Osteoporos Int 2008;19:257-68.
- Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. J Bone Miner Res 2009;24:1308-13.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:2028-39.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, See K, Dalsky GP et al. Teriparatide versus alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 36 month results. J Bone Mineral Res 2008;23 [Supl 1]:S49.
- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1253-63.

Normas de publicación

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

Normas generales

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

Tipos de artículos

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

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

3. Discusión de casos clínicos: En este apartado se publicarán y discutirán aquellos casos clínicos que por su originalidad y curiosidad puedan tener interés para los lectores. El número máximo de

autores es de 4 y las citas bibliográficas no deberían pasar de 15. Con una extensión máxima de 15 páginas es aconsejable que estos casos se acompañen de una iconografía adecuada.

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

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

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

Envío de artículos

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

Referencias bibliográficas

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

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

Aceptación y publicación

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

- Número 1
- Número 3
- Número 4
- Número 5
- Número 6
- Número 7

AVISOS

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)



Versión on-line en Español e Inglés
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

EDITORIAL

- Nuestra revista

ORIGINALES

- Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona
- Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico

REVISIÓN

- Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal

NOTAS CLÍNICAS

- Paciente de 92 años con artropatía gotosa
- Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry

DOCUMENTOS ESPECIALES

- Osteonecrosis de los maxilares
- Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón

Descargar PDF

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

Datos del suscriptor

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

Dirección para envío de la revista

Nombre Apellidos
 Dirección
 Ciudad Provincia Código postal

Cupón de suscripción

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

Forma de pago

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

Fecha y firma

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

**Relación de empresas y laboratorios que han patrocinado este número:**

Empresa	Producto
Amgen	Institucional
Italfarmaco	Natecal D®
Medtronic	Institucional
MSD	Institucional
Nycomed	Preotact®
Novartis	Aclasta®
P&G Pharmaceuticals	Acrel®
P&G Pharmaceuticals	Ideos®
Rovi	Osseor®
Servier	Protelos®