Copyright © The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc. Todos los derechos reservados. Para obtener permiso para volver a utilizar este artículo en forma parcial o total, contáctese con rights@jbjs.org.

Esta traducción ha sido provista por terceras partes. El texto fuente incluye terminología médica que puede ser difícil de traducir con exactitud. Si tiene alguna pregunta relacionada con la exactitud de la información contenida en la traducción, por favor refiérase a la versión en inglés, que es el texto oficial, en www.jbjs.org o en su versión impresa. Si detecta problemas o errores en esta traducción, por favor contáctese con The Journal en mail@jbjs.org.

RESEÑA SOBRE CONCEPTOS ACTUALES

Evaluación del riesgo de fractura

Por Aasis Unnanuntana, MD, Brian P. Gladnick, BA, Eve Donnelly, PhD, y Joseph M. Lane, MD

- Se considera que la densidad mineral ósea es la medida estándar para el diagnóstico de la osteoporosis y la evaluación del riesgo de fractura. La mayoría de las fracturas por fragilidad ocurren en pacientes con densidad mineral ósea en el rango osteopénico.
- La Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura (*Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX) se puede usar como modalidad de evaluación para predecir la posibilidad de sufrir fracturas sobre la base de factores de riesgo clínico, con o sin el uso de la densidad mineral ósea del cuello femoral. Se debe considerar el tratamiento para la osteoporosis en pacientes con baja densidad mineral ósea (un puntaje T entre -1,0 y -2,5), como así también el riesgo a 10 años de una fractura de cadera ≥ 3% o el riesgo a 10 años de una fractura relacionada con la osteoporosis ≥ 20%, según lo determine la FRAX.
- Los marcadores óseos bioquímicos son útiles para controlar la eficacia de la terapia antirresortiva o anabólica, y pueden ayudar a identificar qué pacientes presentan un alto riesgo de sufrir fracturas.
- Un enfoque que combine la evaluación de la densidad mineral ósea, los factores de riesgo clínico de sufrir fracturas con el uso de FRAX, y los marcadores de recambio óseo aumentará la posibilidad de predecir el riesgo de fracturas y mejorará la evaluación de los pacientes con osteoporosis.

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente y afecta hasta un 40% de las mujeres luego de la menopausia.[1] Se considera que esta es una enfermedad silenciosa, ya que la pérdida ósea se presenta sin signos ni síntomas y casi dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas[2]. La osteoporosis con fracturas suele no ser reconocida en entornos clínicos. Aunque es muy importante comenzar un tratamiento para la osteoporosis después de una fractura por fragilidad (una fractura de baja energía que se origina en una caída desde una altura no superior a la posición de sentado), en varios estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis posterior a la fractura de caderas se ha demostrado que las tasas del tratamiento para la osteoporosis son especialmente bajas, del 5% al 30%[3-8]. Por lo tanto, el objetivo de evaluar pacientes es identificar a los que presentan riesgo de sufrir una fractura por osteoporosis y evitar fracturas posteriores una vez que se ha diagnosticado fractura por fragilidad.

El Panel de Consenso de Desarrollo sobre Prevención, Diagnóstico y Terapia de la Osteoporosis de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. (*National Institutes of Health*, NIH) define la osteoporosis como un trastorno esqueletal caracterizado por baja fortaleza ósea y aumento del riesgo de fracturas[9]. Esta definición de osteoporosis refleja la perspectiva cambiante de esta enfermedad; es decir, ya no se considera que la osteoporosis sea un trastorno de baja densidad mineral ósea únicamente. Se han realizado estudios epidemiológicos para examinar los factores de riesgo asociados con la baja densidad mineral ósea y las fracturas de cadera[10,11]. Tal como lo indica la fundación estadounidense de osteoporosis *National Osteoporosis Foundation*, entre los principales factores de riesgo de la osteoporosis

y fracturas relacionadas se incluyen antecedentes personales de fracturas durante la edad adulta, antecedentes de fracturas por fragilidad en un pariente de primer grado (padre, hermano, descendientes), bajo peso corporal, tabaquismo, y uso de terapias orales con corticosteroides[12]. En un Estudio realizado por el Grupo de Investigación sobre Fracturas Osteoporóticas (*Osteoporotic Fractures Research Group*), se examinaron los factores de riesgo de fracturas osteoporóticas de cadera en 9704 mujeres postmenopáusicas de sesenta y cinco años de edad o mayores[13]. Los investigadores determinaron que son varios los factores, además de una baja densidad mineral ósea, que contribuyen por separado al riesgo de sufrir fracturas. Estos factores incluyen la edad, antecedentes de fracturas en la madre, bajo peso corporal, altura, mal estado de salud, hipertiroidismo previo, baja percepción de profundidad, taquicardia, fracturas previas, y uso de benzodiazepina. A pesar de que los médicos usan esta información como una pauta aproximada para cada persona, existe la necesidad de encontrar un enfoque sistémico que permita determinar el riesgo de sufrir fracturas.

En este artículo nos concentraremos en los factores que contribuyen a la fortaleza ósea. Revisaremos los parámetros y métodos usados para evaluar el riesgo de fracturas, entre los que se incluyen la densidad mineral ósea, tal como la evalúa la absorciometría dual de rayos X, la Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura, la absorción ósea y los marcadores bioquímicos óseos.

Evaluación de la cantidad ósea: densidad mineral ósea

En 1994, la Organización Mundial de la Salud desarrolló la definición de osteoporosis considerando estudios realizados en mujeres de varias edades[14]. La densidad mineral ósea, medida con una absorciometría dual de rayos X, se expresa en términos absolutos como gramos de minerales por centímetro cuadrado escaneado (g/cm^2). La densidad mineral ósea de un paciente también se puede relacionar con un valor de referencia para el caso de adultos jóvenes normales del mismo sexo mediante un puntaje T. El puntaje T se informa como la cantidad de desviaciones estándar que presenta el valor de densidad mineral ósea de un paciente, ya sea por debajo o por encima del valor de referencia para un adulto sano de treinta años de edad. Esta definición comenzó a aplicarse ampliamente y, posteriormente, se definió la osteoporosis como la desviación estándar en lugar de usar el valor absoluto de la densidad mineral ósea. El valor límite del puntaje T establecido por la Organización Mundial de la Salud para la osteoporosis es de -2,5. El riesgo de fracturas aumenta casi el doble por cada desviación estándar por debajo del promedio en el caso de un adulto joven[15,16]. Por ello, la densidad mineral ósea continúa siendo un factor de predicción importante del riesgo de sufrir fracturas en un futuro.

Aunque las mediciones de la densidad mineral ósea con absorciometría dual de rayos X son consideradas el parámetro de oro para el diagnóstico de la osteoporosis, existen algunas limitaciones al respecto. En primer lugar, la absorciometría dual de rayos X brinda una proyección bidimensional de una estructura tridimensional y no puede capturar la geometría ósea o la microarquitectura. Por tanto, los valores de densidad mineral ósea obtenidos mediante la absorciometría de rayos X no representan la verdadera densidad mineral ósea volumétrica, sino la densidad mineral ósea por área proyectada. La densidad mineral ósea determinada mediante la absorciometría dual de rayos X se confunde por el tamaño del hueso, ya que la absorciometría dual de rayos X no puede distinguir entre un aumento de los valores de densidad mineral ósea causados por huesos más grandes (cambio geométrico) y el surgido del aumento de la densidad mineral del tejido (cambio material). Asimismo, en una persona más grande con mayor riesgo de sufrir fracturas, los escáneres empleados clínicamente también pueden estar distorsionados por la calcificación aórtica, la calcificación de los tejidos blandos y demás artefactos. Finalmente, la densidad mineral ósea proporciona información estática. Los cambios en la densidad mineral ósea ocurren lentamente y es posible que no logremos detectar ninguna diferencia en varios años luego del tratamiento para la osteoporosis[17-19].

No se puede usar la densidad mineral ósea como el único factor de predicción de la fortaleza ósea; < 50% de la variación en la fortaleza ósea total se atribuye a las variaciones de la densidad mineral ósea[20-23]. Ciertamente, la mayoría de los pacientes que sufren fracturas por fragilidad presentan un puntaje T superior a −2,5[24-26]. El estudio sobre evaluación nacional del riesgo de osteoporosis, *National Osteoporosis Risk Assessment,* reveló que el 82% (1852) de 2259 mujeres postmenopáusicas que padecieron fracturas luego del año de seguimiento presentaron un puntaje T superior a −2,5 y el 67% (1514) presentaron un puntaje T superior a −2,0, según las mediciones de la densitometría periférica[24]. De igual modo, en un

estudio realizado en Rotterdam con 7806 pacientes de cincuenta y cinco años de edad y mayores, el 56% (280 de 499) de las fracturas no vertebrales en mujeres y el 79% (114 de 145) en hombres se presentaron en pacientes con un puntaje T dentro del rango osteopénico (entre -1,0 y -2,5)[25].

A partir del análisis de los datos obtenidos en estos estudios con fármacos antirresortivos, se ha observado que una mejora en la densidad mineral ósea de la columna vertebral durante el tratamiento con tales agentes provocó únicamente una pequeña parte de la reducción observada del riesgo de fractura vertebral[21,27]. Por ejemplo, en un análisis de los datos del Estudio de Intervención de Fracturas en el que se usaron modelos logísticos de datos individuales de pacientes se reveló que una mejora de la densidad mineral ósea de la columna vertebral contribuyó únicamente en un 16% (intervalo de confianza del 95% = 11% a 27%) de la reducción alcanzada del riesgo de fracturas vertebrales durante el tratamiento con fármacos antirresortivos[21]. En un análisis de los datos obtenidos de 2407 pacientes que recibieron risedronato, en comparación con 1177 pacientes del grupo de placebo, se observó que los aumentos de la densidad mineral ósea en la columna lumbar explican el 18% (intervalo de confianza del 95% = 10% al 26%) de la eficacia del fármaco respecto de la prevención de las fracturas vertebrales[28]. Esta información sugiere que hay otros factores, además de la densidad mineral ósea, que contribuyen al riesgo de sufrir fracturas.

Evaluación del riesgo de sufrir fracturas mediante la Herramienta de Evaluación de Riesgos de Fracturas

Se han asociado varios factores clínicos al riesgo de sufrir fracturas, que es mayor al atribuido a la densidad mineral ósea únicamente[29]. Por eso, la evaluación del riesgo de sufrir fracciones debería emplear factores de riesgo específicos además de considerar la densidad mineral ósea. Por ejemplo, la edad es un importante factor de riesgo independiente que se ha ignorado ampliamente en pautas clínicas anteriores. En mujeres con un puntaje T de -2,5, la probabilidad de sufrir fractura de caderas es cinco veces mayor a los ochenta años que a los cincuenta[30]. Por tanto, se puede evaluar con más precisión el riesgo de sufrir fracturas si se consideran la edad y la densidad mineral ósea, en lugar de tener en cuenta únicamente este último factor. De igual modo, existen otros factores de riesgo clínico que contribuyen de forma independiente al riesgo de sufrir fracturas[31] (Fig. 1).

Modelo FRAX

Dadas las limitaciones de la absorciometría dual de rayos X, se han realizado esfuerzos para formular un sistema que ayude a prever mejor los riesgos de sufrir fracturas. En base a una serie de metanálisis realizados para identificar los factores de riesgo clínico de la osteoporosis, se desarrolló la Herramienta de Evaluación del Riesgo de Fracturas (*Fracture Risk Assessment Tool*, FRAX)[32-34]. Esta herramienta, lanzada en 2008 por la Organización Mundial de la Salud, fue desarrollada y validada bajo la dirección del Profesor John Kanis, con el respaldo de varios particulares y organizaciones, entre las que se incluyen la Sociedad Estadounidense de Investigación Ósea y Mineral *(American Society for Bone and Mineral Research)*, la fundación *National Osteoporosis Foundation*, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (*International Society for Clinical Densitometry*) y la fundación internacional *International Osteoporosis Foundation.* Actualmente, FRAX se encuentra disponible en línea en www.shef.ac.uk/FRAX[32,35] (Fig. 2).

El objetivo de FRAX es brindar una herramienta de evaluación para predecir las fracturas en hombres y mujeres mediante el uso de factores de riesgo clínico, con o sin densidad mineral ósea del cuello femoral. Estos factores de riesgo clínico incluyen la edad, sexo, raza, altura, peso, índice de masa corporal, antecedentes de fracturas por fragilidad, antecedentes de fractura de caderas de los padres, uso de glucocorticoides orales, artritis reumatoide y otras causas secundarias de osteoporosis, tabaquismo, e ingesta de alcohol de tres o más unidades diarias (Tabla I). FRAX calcula la probabilidad a diez años de sufrir una fractura osteoporótica grave (en la parte proximal del húmero, la muñeca o la cadera, o una fractura vertebral clínica) y una fractura de cadera calibrada a los riesgos de fracturas y muerte[30,36]. El modelo inicial FRAX requería el cálculo del puntaje T mediante un parche llamado FRAX[37]; sin embargo, en febrero de 2009, se revisó la herramienta FRAX de modo que los médicos puedan ingresar los puntajes T o seleccionar al fabricante del equipo de densitometría (tal como Hologic, GE Lunar o Norland) e ingresar la densidad mineral ósea del cuello femoral en gramos por centímetro cuadrado.

Además de los factores de riesgo clínico, al evaluar el riesgo de sufrir fracturas se debe tener en cuenta el área geográfica en la cual cada individuo reside. La probabilidad de sufrir fracturas varía ampliamente entre las diferentes regiones del mundo[38]. FRAX permite calcular el riesgo de fracturas en los países en que se desconoce la incidencia de fracturas y mortalidad. Actualmente, se encuentra disponible un modelo FRAX en Austria, China, Alemania, Francia, Italia, Japón, España, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Finlandia, Hong Kong, El Líbano y Nueva Zelanda. En los países en los cuales no existe un modelo FRAX, se debe escoger un país reemplazante representativo[31].

Pautas clínicas

La aplicación de FRAX incluye la selección de un grupo adecuado de pacientes para el tratamiento contra la osteoporosis. En los Estados Unidos, la fundación *National Osteoporosis Foundation* recomienda usar FRAX para calcular el riesgo de fracturas en pacientes con puntajes T entre -1,0 y -2,5 en la columna, el cuello femoral o la región total de la cadera. FRAX no debe usarse en pacientes que ya han recibido tratamiento farmacológico para la osteoporosis. Las recomendaciones emitidas en el 2008 por la *National Osteoporosis Foundation* para el tratamiento farmacológico contra la osteoporosis (Tabla II) se basan en parte en las adaptaciones de los EE. UU. del modelo de probabilidad a diez años y los algoritmos para determinar el umbral de tratamiento emitidos por la Organización Mundial de la Salud[39]. Estas recomendaciones se basan en poblaciones de pacientes de bajo costo y deben usarse junto con otras consideraciones al tomar decisiones de tratamiento relacionadas con cada uno de los pacientes.

De conformidad con las recomendaciones del 2008 de la *National Osteoporosis Foundation*, se debe considerar el tratamiento para la osteoporosis para (1) pacientes con antecedentes de fracturas vertebrales o de cadera, (2) pacientes con un puntaje T de -2,5 o inferior en el cuello femoral o la columna vertebral, y (3) pacientes con un puntaje T entre -1,0 y -2,5 en el cuello femoral o en la columna vertebral y un riesgo de sufrir fracturas a diez años ≥ 3% o un riesgo a diez años de sufrir fracturas graves relacionadas con la osteoporosis ≥ 20%, según lo determina FRAX. Las ventajas de esta nueva recomendación en comparación con las emitidas en el 2003 por la *National Osteoporosis Foundation* incluyen una mejor distribución de los recursos de salud limitados a pacientes que presentan un mayor riesgo de sufrir fracturas y que más probablemente se beneficien con la terapia. Asimismo, estas nuevas pautas tienen en cuenta las diferentes etnias de los Estados Unidos e incluyen a la población masculina[41].

El tratamiento para la osteoporosis es accesible para pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad y aquéllos con osteoporosis de conformidad con el criterio de la Organización Mundial de la Salud (un puntaje T de -2,5 o menos), tal como se demuestra en un estudio sobre las implicancias financieras de las nuevas pautas de predicción de fracturas en los Estados Unidos emitidas por la Organización Mundial de la Salud[40]. Sin embargo, no existe un amplio consentimiento acerca de cuándo tratar a los pacientes que presentan una densidad mineral ósea dentro del rango osteopénico (puntaje T entre -1,0 y -2,5), los cuales representan a más de la mitad de los pacientes con fracturas por fragilidad[24-26]. Las posibilidades de sufrir fracturas a diez años calculadas con FRAX ayudan a identificar al subgrupo de pacientes osteopénicos con un mayor riesgo de sufrir fracturas, quienes se beneficiarán más probablemente del tratamiento para la osteoporosis. Por ejemplo, una mujer osteopénica de cincuenta y cinco años con un puntaje T de -2,0 en el cuello femoral, con un peso de 63,5 kg, una altura de 165,1 cm y sin factores de riesgo clínico tiene una probabilidad a diez años del 1,4% de sufrir una fractura de cadera y una probabilidad a diez años del 8,9% de sufrir una fractura osteoporótica grave (todas las probabilidades a diez años fueron extraídas de la herramienta FRAX en línea en agosto de 2009); en este nivel de riesgo no se debe considerar el tratamiento. Por el contrario, las probabilidades de sufrir fracturas a diez años calculadas en pacientes similares con antecedentes de fracturas por fragilidad que están recibiendo una terapia con corticosteroides es del 5,2% para el riesgo de fractura de cadera y del 25% para la fractura osteoporótica grave; en este nivel de riesgo se debe iniciar el tratamiento. Por tanto, la incorporación de factores de riesgo clínico en FRAX brinda datos para poder tomar mejores decisiones clínicas.

Se debe hacer énfasis en que la probabilidad de sufrir fracturas calculada a diez años es meramente una pauta para tomar decisiones sobre tratamiento. Se deben individualizar las decisiones específicas del tratamiento. Algunos factores de riesgo clínico, tales como el uso de glucocorticoides, fueron

considerados como indicaciones para su propio tratamiento. La Facultad Estadounidense de Reumatología, *American College of Rheumatology*, ha recomendado que los pacientes reciban una terapia bifosfonato profiláctica mientras se someten al tratamiento con ≥5 mg/día de prednisolona durante tres meses o más y siempre que su puntaje T sea inferior a -1,0[42]. Por tanto, en estas circunstancias, se debe considerar el tratamiento incluso si las probabilidades de fracturas calculadas con FRAX son < 3% para una fractura de cadera o del < 20% para una fractura grave relacionada con la osteoporosis.

Limitaciones de FRAX

Existen varias limitaciones importantes que se deben tener en cuenta al usar FRAX como herramienta de cálculo. Se han interpretado las relaciones entre los factores de riesgo y el riesgo de sufrir fracturas, incorporadas con el modelo FRAX, sobre la base de los datos primarios de nueve subgrupos de poblaciones de todo el mundo[33,34,38]. Las bases de datos de la mayoría de los países incluidos en FRAX proporcionan índices precisos de fracturas de cadera, ya que todos los pacientes que sufrieron este tipo de fracturas fueron internados en un hospital. Sin embargo, los pacientes con fractura de muñeca o fractura proximal del húmero suelen ser tratados como pacientes ambulatorios, lo cual suele causar una subestimación de la incidencia de este tipo de fracturas[37]. Evaluar la tasa de fractura vertebral clínica también representa un desafío, dado que es difícil distinguir entre pacientes con una fractura vertebral clínica y pacientes con dolor de espalda con una fractura por compresión vertebral. Por tanto, no suelen ser precisas las tasas informadas de fracturas osteoporóticas graves en lugares que no son la cadera. En Kanis et al.[34] se estudió el uso de los factores de riesgo clínico para predecir las fracturas osteoporóticas sobre la base de datos basales y de seguimiento obtenidos de nueve cohortes de la población. Advirtieron que los modelos para predecir las fracturas de cadera eran mucho mejores que los usados para predecir fracturas osteoporóticas en otros lugares del cuerpo, sin perjuicio de si los modelos incluían la densidad mineral ósea únicamente, los factores de riesgo clínico únicamente, o una combinación de ambos[34,43]. Por estos motivos, la predicción de los riesgos de las tres principales fracturas osteoporóticas (proximal del húmero, muñeca y fractura vertebral clínica) puede no ser tan precisa como la predicción de riesgos de fractura de cadera.

También existe una cuestión sobre la posibilidad de generalizar los datos obtenidos en cohortes de la población. Por ejemplo, el modelo FRAX de los EE. UU. fue formulado sobre la base de datos obtenidos del cohorte de Rochester, el cual fue conformado con dos muestras de población aleatorias en el Condado de Olmsted, Minnesota. Esta comunidad es predominantemente blanca y tiene una mejor educación que la población blanca de los Estados Unidos[44]. Asimismo, en los datos recientes se ha demostrado que está disminuyendo la incidencia de las fracturas de cadera entre los residentes del Condado de Olmsted. Por tanto, es posible que los datos de incidencia y mortalidad del modelo FRAX de los EE. UU. no reflejen las tasas reales de incidencia y mortalidad.

A veces, el uso de FRAX puede causar probabilidades de fractura a diez años que necesitan recomendaciones de tratamiento que se contradicen con las emitidas por la fundación *National Osteoporosis Foundation*. Por ejemplo, una mujer postmenopáusica de cincuenta y cinco años con un índice de masa corporal de 24,1 kg/m^2, sin factores de riesgo clínico, y un puntaje T de -2,5 alcanza el umbral para recibir una terapia farmacológica según el puntaje T. Sin embargo, las probabilidades de sufrir fracturas calculadas con FRAX (8,7% para una fractura osteoporótica y 2,5% para una fractura de cadera) se encuentran por debajo del umbral de tratamiento. Por el contrario, una mujer postmenopáusica de ochenta años con el mismo índice de masa corporal, antecedentes de fracturas de cadera de los padres y un puntaje T de -1,0 tiene un riesgo a diez años del 26% y del 9,9%, respectivamente (fractura grave osteoporótica y fractura de cadera); ante este nivel de riesgo debe considerarse el tratamiento. Sin embargo, todavía no existen evidencias suficientes que respalden el tratamiento de los pacientes con este nivel de densidad mineral ósea. Asimismo, es posible que FRAX no logre predecir con precisión los riesgos de fractura de todos los grupos de edad[43]. Más aún, las probabilidades de riesgo de fracturas calculadas con FRAX no son válidas para pacientes que ya han recibido un tratamiento farmacológico para la osteoporosis, tal como bifosfonatos.

En esta herramienta de cálculo no se incluyen otros factores de riesgo importantes de padecer fracturas. Entre ellos se incluye el nivel sérico de 25-hidroxivitaminas D, actividad física, riesgo de caerse y marcadores óseos bioquímicos. Por lo tanto, el riesgo calculado puede ser inferior al riesgo real.

Asimismo, FRAX no tiene en cuenta la densidad mineral ósea de la columna ni el riesgo claramente mayor de sufrir fracturas en la columna entre quienes tienen antecedentes de fracturas vertebrales por compresión. En el estudio de un cohorte de 6459 mujeres de cincuenta y cinco años de edad o mayores con densidad mineral ósea baja, de las cuales un 31% (2027) presentó una fractura vertebral basal detectada mediante radiografía, se demostró que una combinación de fractura vertebral observada radiográficamente en el estadio basal, densidad mineral ósea del cuello femoral, y fracturas vertebrales incidentales y predecibles por la edad evidenciadas radiográficamente fue mucho mejor que lo obtenido con el uso de FRAX y la densidad mineral ósea en el cuello femoral ($p = 0{,}0017$)[46]. Sin embargo, FRAX continúa siendo una herramienta importante que representa un avance en la atención de la osteoporosis. El modelo FRAX actual permite mejorar la evaluación del paciente mediante la integración de los factores de riesgo clínico únicamente y/o junto con la densidad mineral ósea. Se anticipa que las limitaciones antes descritas se tratarán en futuras versiones de la herramienta FRAX.

Evaluación de la absorción ósea

La absorción ósea es el principal factor que controla tanto la cantidad como la calidad de los huesos del esqueleto de los adultos. Un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la formación ósea causa, finalmente, una pérdida o aumento neto del tejido óseo. Una alta absorción ósea provoca una pérdida ósea y una microarquitectura ósea anormal. Por el contrario, una baja absorción ósea puede aumentar la masa ósea, la acumulación de microdaño y la fragilidad ósea. Un ejemplo clínico del desequilibrio en la absorción ósea es la osteoporosis. La osteoporosis se puede clasificar en dos formas, según la absorción ósea: osteoporosis de alta y baja absorción. El estado de baja absorción se caracteriza por una reducción de las actividades de formación y reabsorción ósea. Por el contrario, el estado de absorción alta se caracteriza por un aumento de la actividad de los osteoclastos, mientras que la actividad de los osteoblastos puede ser normal o mayor[47]. El proceso de remodelación ósea cambia, por tanto, hacia una reabsorción ósea, lo cual provoca un desequilibrio de la absorción ósea que provoca osteoporosis. La osteoporosis de alta absorción es la forma más frecuente de osteoporosis y ocurre en mujeres postmenopáusicas (también denominada osteoporosis primaria de tipo I) o en pacientes con hiperparatiroidismo, sin importar el estado menopáusico[48]. La osteoporosis temporaria, observada principalmente en hombres, también representa un estado de alta absorción[49]. La osteoporosis de baja absorción ocurre en personas mayores (también denominada osteoporosis relacionada con la edad, u osteoporosis primaria tipo II) o luego de intervenciones con fármacos, incluida la quimioterapia, corticosteroides y un tratamiento prolongado con bifosfonato[47,50,51].

La absorción ósea se puede evaluar midiendo los marcadores óseos bioquímicos, categorizados como marcadores de formación y reabsorción ósea (Tabla III), en muestras de sangre y orina. Se debe considerar la evaluación de la absorción ósea en pacientes con osteoporosis, con un tratamiento previo adecuado para determinar el perfil metabólico de cada paciente. Los marcadores óseos son indicadores de formación y reabsorción ósea en un momento determinado y pueden ayudar a evaluar la eficacia del medicamento, tal como se describe a continuación.

Marcadores de reabsorción ósea

Cuando los osteoclastos reabsorben el hueso, degradan la matriz extracelular y liberan diferentes productos de descomposición de colágeno hacia la circulación que luego son metabolizados en el hígado y los riñones. Los productos de degradación de colágeno alcanzan concentraciones perceptibles en el suero y la orina (Fig. 3) y se usan como indicadores de la reabsorción ósea. Esto incluye el telopéptido-aminoterminal cruzado (NTX) y el telopéptido carboxiterminal cruzado (CTX), como así también piridinolinas (PID) y deoxipiridinolinas (DPD).

Los osteoclastos producen una fosfatasa ácida resistente al tartrato de las isoenzimas de la fosfatasa (TRAP). Sin embargo, la TRAP total recibe influencia de las enzimas que se originan en los eritrocitos y en las plaquetas, y se puede impedir su medición a través de diferentes inhibidores circulantes[52]. Actualmente, en un estudio cinético para medir específicamente la TRAP tipo 5b, se ha descrito una isoenzima desialilada presente únicamente en los osteoclastos y macrófagos alveolares[53,54]. En condiciones asociadas a la reabsorción ósea, tales como insuficiencia renal en estadio terminal, enfermedad ósea con hemodiálisis y enfermedad ósea metastásica, se han descrito niveles mayores de TRAP tipo 5b[55-58].

Marcadores de formación ósea

Durante la formación ósea, los osteoblastos producen colágeno Tipo I, el cual consiste en su principal producto sintético. El propéptido carboxiterminal y el propéptido aminoterminal del colágeno de Tipo I (conocidos como PICP y PINP, respectivamente) son partes que se desprenden de la molécula de colágeno recientemente formada y se pueden medir en el suero como índices de biosíntesis del colágeno Tipo I. Los osteoblastos también segregan diversas proteínas no colagenosas, dos de las cuales se pueden medir clínicamente como marcadores de la actividad de los osteoblastos: la fosfatasa alcalina específica de los huesos y la osteocalcina. La osteocalcina es una proteína pequeña sintetizada exclusivamente por los osteoblastos. Esta se deposita en la matriz del hueso y se puede liberar hacia la circulación. Sin embargo, en algunos estudios *in vitro* se ha sugerido que los fragmentos de osteocalcina también se pueden liberar gracias a la degradación osteoclástica de la matriz del hueso y, por tanto, podría reflejar una resorción ósea[59-61]. Asimismo, los niveles de osteocalcina varían considerablemente con los factores cicardianos y otros factores biológicos[62,63]. Por tanto, la osteocalcina sérica no se mide de manera rutinaria como los demás marcadores de formación ósea.

La fosfatasa alcalina es una enzima que se encuentra en varios tejidos, incluidos el hígado y los huesos; asimismo, los huesos aportan entre el 40% y el 50% de las enzimas en adultos normales[64]. Aunque se puede separar la enzima ósea de otras formas mediante métodos de laboratorio, existe una reactividad cruzada sustancial (±15%) con la forma del hígado, que puede ser clínicamente relevante cuando el paciente tiene una enfermedad hepática[65]. La vida media de la fosfatasa alcalina específica de los huesos es de uno a dos días, lo cual hace que la variación cicardiana sea menos sensible que los demás marcadores con una vida media más corta.

Factores que afectan niveles de formación ósea y marcadores de reabsorción ósea

Existen varios factores que podrían causar variaciones en los niveles de marcadores óseos bioquímicos. Por tanto, es necesario evaluar ciertos factores que afectan los niveles de marcadores óseos antes de comentar los entornos clínicos específicos en los cuales su medición podría ser exitosa (Tabla IV). Descansar en la cama, hacer ejercicio o estar en la etapa de curación de una fractura son todas situaciones que podrían afectar el nivel de los marcadores óseos. En un estudio prospectivo de los niveles de marcadores óseos en 113 mujeres mayores antes y después de descubrir un trauma, se advirtió que los niveles eran elevados durante el período de reparación de la fractura y permanecieron elevados durante casi un año[66,67]. Varios niveles de marcadores óseos muestran variaciones importantes durante un período de veinticuatro horas[63,68-70]. Todos los marcadores de resorción ósea en suero y orina presentan variaciones diurnas importantes en diferentes niveles, cuyos picos se alcanzan entre las 4:00 a.m. y las 8:00 a.m.[71]. Por ello, para analizar los marcadores de orina es mejor obtener una muestra de orina de veinticuatro horas o una segunda muestra matutina de referencia. Además, los diferentes marcadores de formación o reabsorción ósea presentan diferentes respuestas a los distintos estadios de la enfermedad y a las terapias, tales como enfermedad de Paget, ostromalacio o uso de corticosteroides[51,72,73]. La excreción de creatinina también contribuye a la variación general de los niveles de los marcadores de reabsorción ósea en orina. Por lo cual, una alteración en la masa muscular podría alterar los niveles de los marcadores en orina. Finalmente, los niveles de marcadores en orina no son indicadores confiables para pacientes con insuficiencia renal crónica; por lo tanto, es preferible analizar los niveles de los marcadores óseos en suero en dichos pacientes.

Los marcadores óseos también están sujetos a la variabilidad intraestudio e interestudio. Con las mejoras de los métodos técnicos, especialmente con la introducción de inmunoestudios automáticos, el coeficiente analítico de variación permanece cerca del 5%[63]. De ser posible, las mediciones de cada individuo deben realizarse en el mismo laboratorio[74,75]. La conservación de las muestras es otra preocupación individual. La osteocalcina sérica y TRAP son más lábiles, mientras que los péptidos de colágeno y la fosfatasa alcalina específica de los huesos son más resistentes a la degradación[59]. Los enlaces cruzados de la piridinolina son sensibles a la luz y se degradan bajo la influencia de radiaciones ultravioletas intensas[66].

Posibles usos clínicos de las mediciones de los niveles de los marcadores de reabsorción y formación ósea

Control de la eficacia del tratamiento

Actualmente, el uso clínico más adoptado de análisis de marcadores óseos es el relacionado con el

control de la eficacia del tratamiento. Luego de una terapia antirresortiva, se produce una reducción importante en los niveles de marcadores de reabsorción ósea dentro de las cuatro a seis semanas y en los niveles de marcadores de formación ósea dentro de los dos a tres meses[76,77]. Los agentes antirresortivos deberían provocar una reducción de los marcadores de reabsorción ósea entre un 20% y un 80%, según el agente antirresortivo usado y los marcadores medidos[78-82]. Luego del tratamiento, el punto más bajo en los niveles de marcadores óseos suele presentarse luego de dos a tres meses y permanece constante mientras que el paciente continúe recibiendo la terapia[83]. Por lo tanto, la incapacidad de demostrar la reducción esperada en los niveles de los marcadores de reabsorción ósea podría indicar un escaso cumplimiento del tratamiento o un uso inapropiado de los agentes antirresortivos. El objetivo del tratamiento debe ser regresar los niveles de marcadores óseos al rango premenopáusico. Sin embargo, en algunos pacientes con osteoporosis se presentan valores normales de marcadores óseos, ya que el diagnóstico fue realizado en un estadio más avanzado de la enfermedad. En esta instancia, el objetivo debe ser reducir los niveles de marcadores óseos hasta el cambio menos significativo. El cambio menos importante, definido como una diferencia que refleja un cambio real con un 5% de modificación del error tipo I (positivo falso) es de aproximadamente un 25% al 30% para el caso de marcadores séricos y del 50% al 60% para los marcadores en orina[66].

Luego del tratamiento con un agente anabólico, los niveles de marcadores de formación ósea aumentan considerablemente dentro de las cuatro semanas y los niveles de los marcadores de reabsorción ósea aumentan luego de tal período, aproximadamente tres meses después de la terapia inicial[84,85].

Predicción del riesgo de sufrir fracturas

Probablemente, la predicción del riesgo de fracturas sea el uso potencial más importante de las mediciones de marcadores óseos, ya que la absorción altera la geometría de los huesos y sus propiedades materiales y, por lo tanto, afecta la susceptibilidad del individuo a sufrir fracturas. En varios estudios se ha demostrado que la absorción ósea puede ser un factor de predicción independiente del riesgo de sufrir fracturas[86-90]. En un estudio con 671 mujeres postmenopáusicas, de las cuales 116 ha sufrido fracturas, los niveles altos de fosfatasa alcalina específica de los huesos de los marcadores de absorción ósea estuvieron asociados por separado con un mayor riesgo de sufrir fracturas, en una proporción de peligro ajustada según la edad de 2,2 (rango: 1,4 a 3,8). La probabilidad de sufrir fracturas a diez años en mujeres osteopénicas fue del 26% si, al menos, un factor de riesgo (edad, nivel elevado de fosfatasa alcalina específica de los huesos, o fractura previa) estaba presente en comparación con un 6% en mujeres sin ninguno de los tres factores de riesgo[26]. En el estudio *Os des Femmes de Lyon* (OFELY), se realizó una comparación entre los niveles de marcadores óseos basales en 55 mujeres que tenían una fractura y los niveles de marcadores óseos en 380 mujeres que no tuvieron ninguna fractura dentro de los cinco años previos al momento del seguimiento, en el cual se observó que las mujeres con niveles de marcadores de reabsorción ósea en el cuartel mayor tuvieron un aumento de casi el doble del riesgo de fracturas en comparación con las mujeres con estos niveles en los tres cuarteles inferiores. Luego del ajuste de la densidad mineral ósea, los niveles de marcadores óseos todavía predecían el riesgo de fracturas, con riesgos relativos similares del 1,7 al 2,3. Estos resultados indican que los marcadores de absorción ósea y la densidad mineral ósea predicen los riesgos de fractura de forma independiente. En caso de modificar ambos factores, el riesgo de fracturas es compuesto[91]. Aunque algunos marcadores óseos son factores independientes de predicción del riesgo de fracturas, todavía no se ha determinado el uso óptimo de las mediciones de los marcadores óseos solos o junto con la densidad mineral ósea para predecir el riesgo de fractura absoluto.

Selección de pacientes para el tratamiento

En varios estudios se indica que las personas con los niveles más altos de absorción ósea parecieran tener una mejor respuesta a la terapia antirresortiva[83,92]. Sin embargo, la relación ente los niveles de marcadores óseos y la respuesta a los agentes antirresortivos es controversial[-96]. Los autores de un estudio farmacoeconómico concluyeron que la medición de los niveles de marcadores óseos tiene la posibilidad de identificar un subconjunto de mujeres postmenopáusicas con niveles de marcadores óseos dentro del cuartil mayor, pero que no presentan osteoporosis, tal como la define la Organización Mundial de la Salud, para quienes el tratamiento con alendronato para prevenir las fracturas es muy costoso[95]. En un

estudio que evalúa la eficacia del risedronato en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en 1593 mujeres, se observó que la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales era independiente de la medición basal del nivel de deoxipiridinolina en orina. Sin embargo, la cantidad necesaria que debió recibir con el tratamiento para evitar una fractura vertebral en doce meses fue de quince con niveles altos de deoxipiridinolina en orina y veinticinco con niveles bajos de deoxipiridinolina en orina[93]. Por tanto, desde un punto de vista farmacoeconómico, podría ser exitoso estratificar a los pacientes según la tasa de reabsorción ósea durante el tratamiento previo[93,94].

Respecto de la terapia con anabólicos, en un análisis reciente post hoc de los datos obtenidos del estudio sobre prevención de fracturas *Fracture Prevention Trial*, en el cual se usó teriparatida para tratar la osteoporosis, se observó una correlación marcada positiva ente los marcadores óseos basales PINP, NTX, PICP, la fosfatasa alcalina específica de los huesos y la deoxipiridinolina y los posteriores aumentos en la densidad mineral ósea de la columna lumbar a los dieciocho meses[97]. Por tanto, incluso los pacientes con tasas altas de absorción ósea durante el período basal podrían presentar una respuesta sólida de la densidad mineral ósea al tratamiento con teriparatida[97].

Revisión

La fractura osteoporótica es un problema habitual y debilitante en las personas mayores. Sin embargo, si los médicos pueden identificar a los pacientes con riesgo de sufrir fracturas, se pueden iniciar programas de prevención para evitar la cantidad de fracturas sufridas. Aunque la densidad mineral ósea se usa para diagnosticar la osteoporosis y para evaluar el riesgo de fracturas, se ha advertido cada vez con mayor frecuencia que la densidad mineral ósea refleja solamente un componente de la fortaleza ósea. Recientemente, se desarrolló la herramienta FRAX para calcular las probabilidades de sufrir fracturas específicas de cada edad en hombres y mujeres según factores de riesgo clínico y la densidad mineral ósea del cuello femoral. Se debe considerar el tratamiento para la osteoporosis en pacientes con baja densidad mineral ósea y riesgo de fractura de cadera a diez años ≥ 3% o con un riesgo a diez años ≥ 20% de sufrir una fractura grave relacionada con la osteoporosis, tal como se determina mediante el uso de FRAX. Las mediciones de los niveles de marcadores óseos bioquímicos se pueden usar no solo para controlar la eficacia del tratamiento, sino también para evaluar el riesgo de fractura y ayudar a seleccionar a los pacientes aptos para recibir una terapia. Los medicamentos antirresortivos son los más apropiados para pacientes con alta absorción ósea, mientras que los agentes anabólicos resultan ser eficaces tanto en condiciones de baja absorción como de alta absorción. Se prevé que el desarrollo de nuevas herramientas de toma de imágenes para evaluar la calidad ósea mejorará la evaluación del riesgo de fractura de un paciente y su respuesta al tratamiento en el futuro. Mientras tanto, se debe evaluar la fortaleza ósea con el uso de los factores de riesgo clínico (tal como se identifican con la FRAX) y la medición de los niveles de los marcadores de absorción ósea como complemento de la medición de la densidad mineral ósea para mejorar la evaluación del paciente, y el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

NOTA: Los autores agradecen a Adele Boskey, PhD, por sus útiles debates.

Información: para financiar su investigación o la preparación de este trabajo, uno o más de los autores recibieron, en algún año, fondos o subsidios externos superiores a USD 10.000 de los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health)* (F32 AR561482) y la fundación *Cohn Foundation*. Además, uno o más de los autores o alguno de sus familiares directos recibieron, en algún año, pagos u otros beneficios por más de US $10.000, o un compromiso o acuerdo para brindar beneficios de este tipo, de entidades comerciales (Eli Lilly & Company, P&G, Sanofi-aventis y Novartis).

Aasis Unnanuntana, MD
Joseph M. Lane, MD
Departamento de Cirugía Ortopédica (*Department of Orthopaedic Surgery*), Hospital for Special Surgery, 535 East 70th Street, Nueva York, Nueva York 10021. Dirección de correo electrónico de Unnanuntana: unnanuntanaa@hss.edu

Brian P. Gladnick, BA
Weill Cornell Medical College, Cornell University, 1300 York Avenue, Nueva York, Nueva York 10021

Eve Donnelly, PhD
Mineralized Tissues Laboratory, Hospital for Special Surgery, 535 East 70th Street, Nueva York, Nueva York 10021

J Bone Joint Surg Am. 743-753 • doi:10.2106/JBJS.I.00919

Referencias

1. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. *Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation*. J Bone Miner Res. 1997;12:24-35.

2. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989*. J Bone Miner Res. 1992;7:221-7.

3. Gardner MJ, Flik KR, Mooar P, Lane JM. *Improvement in the undertreatment of osteoporosis following hip fracture*. J Bone Joint Surg Am. 2002;84:1342-8.

4. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, Koob J, Hong R, Rana A, Lin JT, Lane JM. *Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture. A prospective, randomized trial*. J Bone Joint Surg Am. 2005;87:3-7.

5. Bahl S, Coates PS, Greenspan SL. *The management of osteoporosis following hip fracture: have we improved our care?* Osteoporos Int. 2003;14:884-8.

6. Follin SL, Black JN, McDermott MT. *Lack of diagnosis and treatment of osteoporosis in men and women after hip fracture*. Pharmacotherapy. 2003;23:190-8.

7. Harrington JT, Broy SB, Derosa AM, Licata AA, Shewmon DA. *Hip fracture patients are not treated for osteoporosis: a call to action*. Arthritis Rheum. 2002;47:651-4.

8. Kamel HK, Hussain MS, Tariq S, Perry HM, Morley JE. *Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture*. Am J Med. 2000;109:326-8.

9. *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy*. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001;285:785-95.

10. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. *Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly*. JAMA. 1994;271:128-33.

11. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study*. J Bone Miner Res. 1996;11:1531-8.

12. National Osteoporosis Foundation. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica; 2003.

13. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. *Risk factors for hip fracture in white women*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332:767-73.

14. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. *The diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res. 1994;9:1137-41.

15. Marshall D, Johnell O, Wedel H. *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. BMJ. 1996;312:1254-9.

16. Cummings SR, Bates D, Black DM. *Clinical use of bone densitometry: scientific review*. JAMA. 2002;288:1889-97. Erratum in: JAMA. 2002;288:2825.

17. Bonnick SL, Shulman L. *Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both?* Am J Med. 2006;119:S25-31.

18. Delmas PD. *Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs*. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6:S66-76.

19. Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M; Comite Scientifique du GRIO. *Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis*. Joint Bone Spine. 2005;72:26-31.

20. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. *Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography*. Calcif Tissue Int. 2003;73:423-32.

21. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. *Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs*. Am J Med. 2002;112:281-9.

22. Lochmuller EM, Zeller JB, Kaiser D, Eckstein F, Landgraf J, Putz R, Steldinger R. *Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur*. Osteoporos Int. 1998;8:591-8.

23. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. *How many women have osteoporosis?* J Bone Miner Res. 1992;7:1005-10.

24. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. *Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures*. Arch Intern Med. 2004;164:1108-12.

25. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. *Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study*. Bone. 2004;34:195-202. Erratum in: Bone. 2006;38:603.

26. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. *Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study*. J Bone Miner Res. 2005;20:1813-9.

27. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. *Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy*. J Bone Miner Res. 2002;17:1-10.

28. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, van Staa TP, Adachi JD. *Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk*. J Clin Densitom. 2004;7:255-61.

29. Kanis JA. *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. Lancet. 2002;359:1929-36.

30. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK*. Osteoporos Int. 2008;19:1395-408.

31. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. *FRAX and its applications to clinical practice*. Bone. 2009;44:734-43.

32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK*. Osteoporos Int. 2008;19:385-97.

33. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. *A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk*. Bone. 2004;35:375-82.

34. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. Osteoporos Int. 2007;18:1033-46.

35. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report*. University of Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre; 2008.

36. Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis JA, Jonsson B. *Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis—a review of the literature and a reference model*. Osteoporos Int. 2007;18:9-23.

37. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. *FRAX facts*. J Bone Miner Res. 2009;24:975-9.

38. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. *International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment*. J Bone Miner Res. 2002;17:1237-44.

39. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. 2008. http://www.nof.org/professionals/cliniciansguide_form.asp. Accessed 2009 Oct 22.

40. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. *Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA*. Osteoporos Int. 2008;19:449-58.

41. Lewiecki EM, Watts NB. *New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis*. South Med J. 2009;102:175-9.

42. *Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update*. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheum. 2001;44:1496-503.

43. Browner WS. *Predicting fracture risk: tougher than it looks*. BoneKEy. 2007;4:226-30.

44. Melton LJ 3rd. *History of the Rochester Epidemiology Project.* Mayo Clin Proc. 1996;71:266-74.

45. Melton LJ 3rd, Kearns AE, Atkinson EJ, Bolander ME, Achenbach SJ, Huddleston JM, Therneau TM, Leibson CL. *Secular trends in hip fracture incidence and recurrence.* Osteoporos Int. 2009;20:687-94.

46. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. *FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial (FIT)*. J Bone Miner Res. 2009;24:1793-9.

47. Boskey AL, DiCarlo E, Paschalis E, West P, Mendelsohn R. *Comparison of mineral quality and quantity in iliac crest biopsies from high- and low-turnover osteoporosis: an FT-IR microspectroscopic investigation.* Osteoporos Int. 2005;16:2031-8.

48. Shidara K, Inaba M. [*Bone metabolic marker for osteoporosis*]. Nippon Rinsho. 2009;67:927-31. Japanese.

49. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. *Transient osteoporosis.* J Am Acad Orthop Surg. 2008;16:480-9.

50. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. *Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib.* J Bone Miner Res. 2000;15:613-20.

51. Masaki H, Miki T. [*Biochemical markers of bone in steroid (glucocorticoid)-induced osteoporosis (GIOP)*]. Clin Calcium. 2006;16:1823-32. Japanese.

52. Camacho P, Kleerekoper M. *Biochemical markers of bone turnover*. In: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p 127-33.

53. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Vaananen HK. *Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption*. J Bone Miner Res. 2000;15:1337-45.

54. Henriksen K, Tanko LB, Qvist P, Delmas PD, Christiansen C, Karsdal MA. *Assessment of osteoclast number and function: application in the development of new and improved treatment modalities for bone diseases*. Osteoporos Int. 2007;18:681-5.

55. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Wolczynski S, Mysliwiec M. *Tartrate-resistant acid phosphatase 5b and its correlations with other markers of bone metabolism in kidney transplant recipients and dialyzed patients*. Adv Med Sci. 2006;51:69-72.

56. Lyubimova NV, Pashkov MV, Tyulyandin SA, Gol'dberg VE, Kushlinskii NE. *Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone metastases in patients with breast cancer and prostate cancer*. Bull Exp Biol Med. 2004;138:77-9.

57. Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hosslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D. *Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications*. Int J Cancer. 2004;111:783-91.

58. Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. *Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients*. Calcif Tissue Int. 2008;82:278-87.

59. Blumsohn A, Hannon RA, Eastell R. *Apparent instability of osteocalcin in serum as measured with different commercially available immunoassays*. Clin Chem. 1995;41:318-9.

60. Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J, Ylipahkala H, Pettersson K, Väänänen HK. *Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro.* J Biol Chem. 2004;279:18361-9.

61. Garnero P. *Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring.* Mol Diagn Ther. 2008;12:157-70.

62. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. *Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice.* Osteoporos Int. 2009;20:843-51.

63. Seibel MJ. *Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability*. Clin Biochem Rev. 2005;26:97-122.

64. Van Hoof VO, Hoylaerts MF, Geryl H, Van Mullem M, Lepoutre LG, De Broe ME. *Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis*. Clin Chem. 1990;36:875-8.

65. Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, Lu WD, Mizrahi IA, Nunnelly PA, Ngo TA, Noell J, Christenson RH, Kress BC. *Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase*. Clin Chem. 1998;44:2139-47.

66. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V; Members of Advisory Board on Bone Markers. *Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club*. Int J Clin Pract. 2009;63:19-26.

67. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. *Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women*. J Bone Miner Res. 2007;22:1155-64.

68. Hannon R, Eastell R. *Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover*. Osteoporos Int. 2000;11 Suppl 6:S30-44.

69. Hassager C, Risteli J, Risteli L, Jensen SB, Christiansen C. *Diurnal variation in serum markers of type I collagen synthesis and degradation in healthy premenopausal women*. J Bone Miner Res. 1992;7:1307-11.

70. Eastell R, Simmons PS, Colwell A, Assiri AM, Burritt MF, Russell RG, Riggs BL. *Nyctohemeral changes in bone turnover assessed by serum bone Gla-protein concentration and urinary deoxypyridinoline excretion: effects of growth and ageing*. Clin Sci (Lond). 1992;83:375-82.

71. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. *Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption*. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1699-703.

72. Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. *Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion.* J Bone Miner Res. 1995;10:641-9.

73. Daniels ED, Pettifor JM, Moodley GP. *Serum osteocalcin has limited usefulness as a diagnostic marker for rickets*. Eur J Pediatr. 2000;159:730-3.

74. Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. *Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover*. Clin Chem. 2001;47:1443-50.

75. Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. *Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet?* J Bone Miner Res. 2009;24:386-8.

76. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. *Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment*. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1693-700.

77. Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, Raisz LG. *The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women*. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:366-71.

78. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. *Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1586-92.

79. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. *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.

80. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial*. JAMA. 1998;280:2077-82.

81. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. *Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density*. N Engl J Med. 2002;346:653-61.

82. Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). *Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis*. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-9.

83. Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC Jr, Notelovitz M, Rosen C, Cain DF, Flessland KA, Mallinak NJ. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density*. Am J Med. 1997;102:29-37.

84. Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. *Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study*. J Bone Miner Metab. 2008;26:624-34.

85. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Moricke R, Hawkins F, Kapetanos G, de la Pena MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. *Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis*. J Bone Miner Res. 2009;24:1358-68.

86. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. *Relationship of bone turnover to bone density and fractures*. J Bone Miner Res. 1997;12:1083-91.

87. Riggs BL, Melton LJ 3rd, 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):197S-201S.

88. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, Birkenhager JC, Pols HA. *Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study*. BMJ. 1996;312:482-3.

89. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. *Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study*. Osteoporos Int. 2000;11:76-82.

90. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. *Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study*. Bone. 2000;27:283-6.

91. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. *Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study*. J Bone Miner Res. 2000;15:1526-36.

92. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. *Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int. 2001;12:922-30.

93. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. *Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate*. J Bone Miner Res. 2004;19:323-9.

94. Seibel MJ. *Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis*. Clin Biochem Rev. 2006;27:123-38.

95. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. *Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy*. Osteoporos Int. 2007;18:201-10.

96. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK, Black DM; for the Fracture Intervention Research Group. *Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial*. J Bone Miner Res. 2006;21:292-9.

97. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB. *Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis*. J Bone Miner Res. 2005;20:962-70.

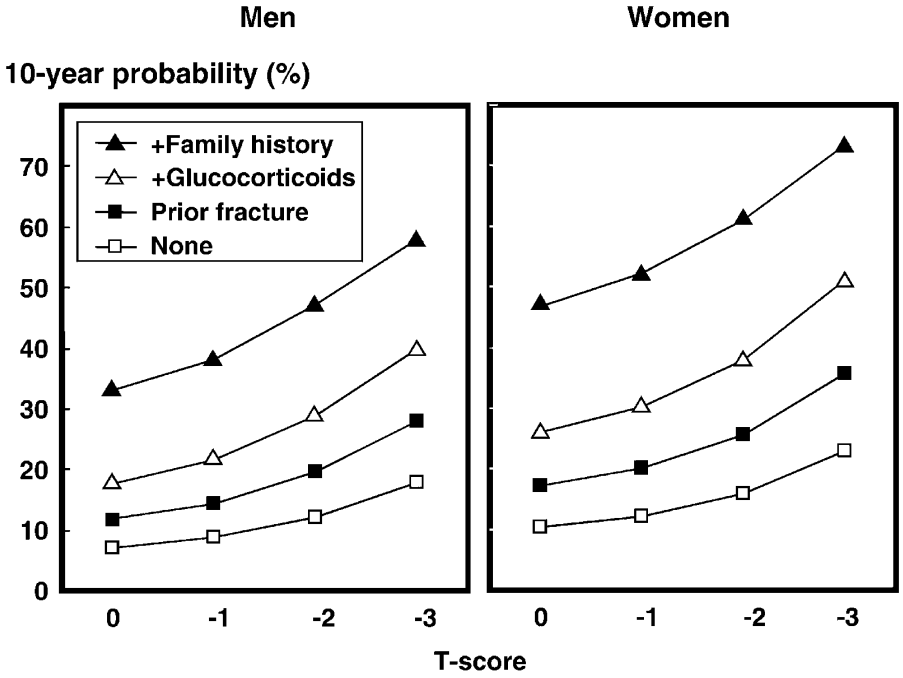

Fig. 1

Efectos de varios factores de riesgo clínico con una probabilidad a diez años de sufrir fracturas osteoporóticas graves en hombres y mujeres blancos de sesenta y cinco años de los Estados Unidos. (Reimpreso de: Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX® y sus aplicaciones a la práctica clínica. Bone. 2009;44:734-43, con permiso de Elsevier.)

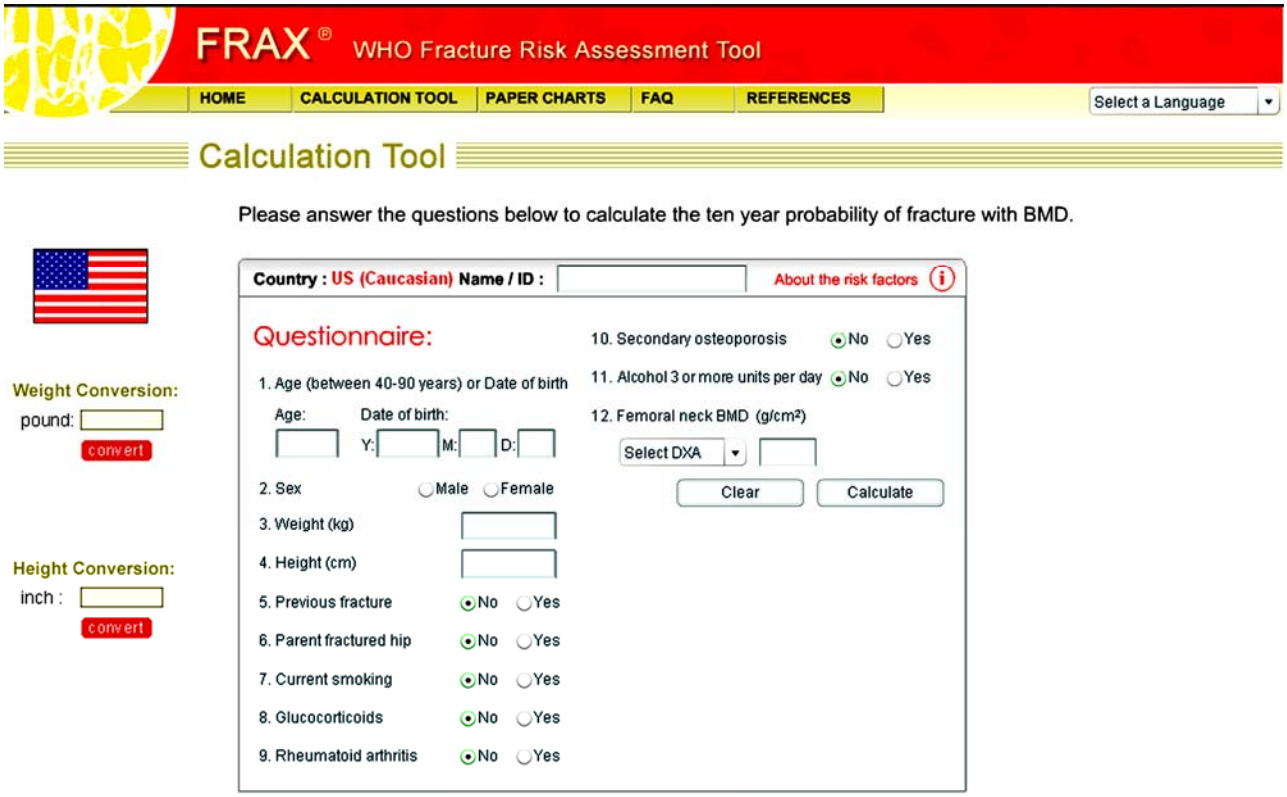

Fig. 2

Imagen de la página web de FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX) en la que se muestra la tabla de ingreso de datos y el formato de los resultados en la versión para EE. UU. de la herramienta FRAX®. (Impreso con permiso del Centro de Colaboración para Enfermedades Óseas Metabólicas de la Organización Mundial de la Salud, Universidad de Sheffield. FRAX® está registrado por el Profesor J.A. Kanis, Universidad de Sheffield.)

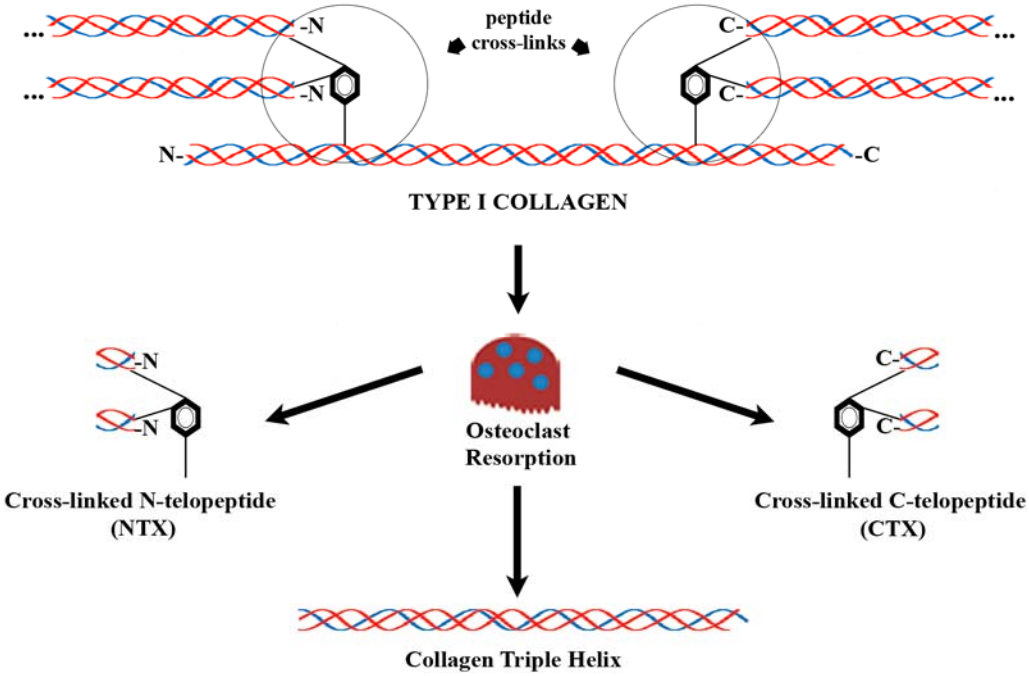

Fig. 3

Tanto NTX como CTX son marcadores confiables de reabsorción ósea. Durante la reabsorción de un hueso mediada por osteoclastos, se degrada la molécula de colágeno, generando un aminoterminal (o N)-telopéptido, un carboxiterminal (o C)-telopéptido, y una región central de hélice triple intacta. Los N-telopéptidos y C-telopéptidos con enlace cruzado, conocidos como NTX y CTX, respectivamente, son específicos de los huesos y alcanzan una concentración perceptible en sangre y orina.

TABLA I Factores de riesgo clínico considerados en FRAX

Factores de riesgo clínico	Descripción
País de residencia	Desde junio de 2009, se encuentra disponible Austria, China, Alemania, Francia, Italia, Japón, España, Suecia, Suiza, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Finlandia, Hong Kong, El Líbano y Nueva Zelanda.
Edad	Acepta edades entre 40 y 90 años
Sexo	
Raza	Ofrecido únicamente en los Estados Unidos: Caucásica, afroamericana, hispánica y asiática
Peso, altura, índice de masa corporal	Peso en kg y altura en cm para calcular el índice de masa corporal (kg/m^2)
Antecedentes de fracturas por fragilidad	Incluida toda evidencia radiográfica de fractura vertebral por compresión
Antecedentes familiares de osteoporosis	Fractura de cadera de la madre o el padre
Tabaquismo	
Uso de corticosteroides	Expuesto a ≥ 5 mg/día de prednisolona durante ≥ 3 meses (o dosis equivalentes de otros glucocorticoides)
Artritis reumatoidea	Diagnóstico confirmado por un profesional de la salud
Osteoporosis secundaria	Diabetes tipo I, osteogénesis imperfecta en adultos, hipotiroidismo e hipogonadismo no tratado por largo plazo o menopausia precoz, desnutrición crónica o mala absorción y enfermedad hepática crónica.
Consumo de alcohol	> 3 unidades por día (una unidad de alcohol equivale a un vaso de cerveza [285 mL], una onza [30 mL] de licor o un vaso mediano de vino [120 mL])

TABLA II Pautas de la fundación *National Osteoporosis Foundation* de 2008 para el tratamiento farmacológico de la osteoporosis[39]

Categoría	Se debe considerar el tratamiento farmacológico
Población aplicable	Mujeres postmenopáusicas y hombres ≥ 50 años de edad que presenten:
Fractura previa	Fractura vertebral o de la cadera *o*
Osteopenia	Puntaje T entre -1,0 y -2,5 en el cuello femoral o la columna y una probabilidad a diez años de sufrir una fractura de cadera ≥ 3% o una probabilidad a diez años de sufrir una fractura grave relacionada con la osteoporosis ≥ 20% en base al algoritmo de la Organización Mundial de la Salud, adaptado para los Estados Unidos *o*
Osteoporosis	Puntaje T de -2,5 o inferior en el cuello femoral o la columna

TABLA III Marcadores bioquímicos de la absorción ósea

Marcadores de formación ósea	Marcadores de reabsorción ósea
Proteína no colagenosa: la fosfatasa alcalina específica de los huesos y la osteocalcina	Producido por osteoclastos: fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)
Proteína colagenosa: propéptido carboxiterminal de colágeno tipo I (PICP) y propéptido aminoterminal de colágeno tipo I (PINP)	Productos de degradación del colágeno: piridinolinas libres y totales (PYD), deoxipiridinolinas (DPD) libres y totales, N-telopéptido en suero y orina de los enlaces cruzados del colágeno (NTX) y C-telopéptido en orina y suero de los enlaces cruzados del colágeno (CTX)

TABLA IV Factores que afectan los niveles de los marcadores de formación y reabsorción ósea

Factores biológicos	Factores analíticos
Ritmo cardíaco, variación estacionaria, reposo en la cama, ejercicio, dolor por fractura, afecciones médicas (diabetes mellitas, enfermedades de la tiroides, etc.), medicamentos (anticonvulsivos, glucocorticoides, etc.)	Variabilidad técnica, conservación de la muestra