

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA

2003

3

- **DISLIPIDEMIAS MIXTAS**
- **ALTERACIONES DEL PESO Y LA TALLA EN PEDIATRÍA**
- **OSTEOPOROSIS**

SUSALUD

Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.

ASCOFAME



EDUCON

© SUSALUDEPS

MAURICIO TORO BRIDGE
Gerente General

MAURICIO VÉLEZ CADAVID
Gerente de Salud

ÁLVARO SANCLEMENTE MESA
Coordinador Nacional de Salud Pública

ÁLVARO JIMÉNEZ PATIÑO
Asesor Científico en Pediatría

ALFONSO JUBIZ HAZBUN
Asesor Científico en Ginecología y Obstetricia

PABLO ROBLES VERGARA
Asesor Científico en Medicina Interna

© Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME
División de Salud y Educación
Calle 39A N° 28-63
Bogotá, Colombia

JULIO ENRIQUE OSPINA L., MD.
Director Ejecutivo

RICARDO H. ESCOBAR GAVIRIA, MD.
Jefe División de Salud y Educación
Coordinador Educon - Ascofame

JACQUELINE MOLINA DE URIZA
Gerente

DIEGO GIRALDO SAMPER
Jefe División de Evaluación

CÉSAR A. RENDÓN VALENCIA
Jefe División de Información

ISBN Obra completa: 958-878-21-0
Volumen III: 958-8078-36-9

1a. edición: 2003

Autores: Fernando Londoño M.
Juan Manuel Alfaro Velásquez
Patricia Hormaza

Diagramación:
ARFO Editores e Impresores Ltda.
Carrera 15 N° 53-86
Tels.: 2175794 - 2494753
arfo@casaeditorial.com
Bogotá, D. C.

CONTENIDO

	Pág.
Presentación	5
Dislipidemias mixtas DR. FERNANDO LONDOÑO M.	7
Alteraciones del peso y la talla en pediatría DR. JUAN MANUEL ALFARO VELÁSQUEZ	20
Osteoporosis DRA. PATRICIA HORMAZA	39

PRESENTACIÓN

En la búsqueda permanente de ofrecerle una atención en salud de alta calidad a sus afiliados, Susalud EPS ha implementado el Programa de Educación Continua para los Médicos Generales que laboran en las I.P.S. básicas adscritas, con el fin de actualizar y capacitar, de manera permanente al personal médico.

Para lograr este objetivo, ha establecido una alianza con la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME, entidad con la experiencia e infraestructura necesaria para desarrollar procesos de capacitación para los médicos, a fin de fortalecer los conocimientos y actitudes necesarias para mejorar su competencia.

Con este primer módulo se da inicio a un programa de Evaluación y Educación Continua dirigido a 850 médicos generales que prestan sus servicios a la Red de Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de SUSALUD EPS, de primer nivel o básicas, en las ciudades de Medellín, Bogotá, Cali y Barranquilla.

La metodología que se empleará para el desarrollo del programa es a distancia, desescolarizada, basada en la lectura individual de un material especialmente preparado, el cual se entregará en cuatro módulos con una periodicidad trimestral. En ellos se revisarán temas de interés para la práctica diaria, definidos previamente por SUSALUD EPS, de acuerdo con el perfil epidemiológico de su población afiliada.

Cada uno de los temas brindará una visión actualizada al médico, con base en la literatura científica internacional, tales como guías, protocolos y consensos basados en la evidencia, lo cual garantiza una revisión amplia del conocimiento científicamente sustentado y generalmente aceptado de manera universal, no ligado necesariamente a aspectos puntuales de la normatividad del país. Por lo anterior, es posible que algunos de los conceptos se aparten de las normas técnicas del Ministerio de Salud y/o de la Institución donde trabaja el profesional. Esto no quiere decir que estas normas vigentes no deban ser acatadas.

Cada cuaderno incluirá una herramienta de autoevaluación llamada examen consultado, que el profesional inscrito tendrá la obligación de enviar en un plazo no mayor de 30 días a ASCOFAME, luego de haber recibido el cuadernillo, como constancia de su participación activa y sobre el cual recibirá retroalimentación en su proceso de actualización.

Adicionalmente, se brindará el reconocimiento al esfuerzo de actualización de los profesionales inscritos en el programa, a través de la obtención de créditos de educación continua, con el equivalente de 5 créditos por cada tema estudiado. El proceso de asignación de créditos se realizará luego que el examen consultado sea verificado por parte de ASCOFAME; si el participante contestó acertadamente al menos el 80%, se le asignará el número de créditos correspondiente y se retroalimentará sobre las áreas fuertes o débiles que haya mostrado. En caso contrario, también se le dará retroalimentación para que revise nuevamente el material, y tendrá la oportunidad de volver a enviar el examen consultado. Este proceso se llevará a cabo en cada uno de los módulos.

Al finalizar el curso se darán dos tipos de certificados:

- A los participantes que obtengan entre el 70% y el 85% del total de créditos, se les entregará un Certificado de Actualización en Medicina.
- Quienes obtengan más del 85% del total de los créditos, se harán acreedores a un Certificado de Actualización con Excelencia en Medicina.

Les damos la bienvenida a este programa de educación continua, y esperamos que sea de provecho para los médicos inscritos y se refleje en una mayor satisfacción personal y profesional, así como en una mejor atención a sus pacientes.

DISLIPIDEMIAS MIXTAS

Dr. Fernando Londoño M.
Docente Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana

Antes de abordar el tema de las dislipidemias mixtas, es necesario aclarar que la clasificación inicial de estos desórdenes se basaba en la clasificación de Frederickson, la cual usaba la electroforesis de lipoproteínas, que es bastante compleja desde el punto de vista clínico, aunque muy útil en investigación.

Hoy la clasificación más corriente se basa en la lipoproteína preponderante en el plasma, y de acuerdo con ello, se habla de:

1. Hipercolesterolemia aislada, cuando se encuentra elevación aislada de colesterol con varias formas clínicas.
2. Hipertrigliceridemia aislada, cuando son los triglicéridos los que predominan en el plasma, de la que hay tres variantes principales.
3. Hiperlipidemia mixta, en la cual hay aumento tanto de colesterol LDL como de triglicéridos, y de la que se conocen tres grupos:
 - a. Hiperlipidemia combinada familiar, con aumento simultáneo de colesterol y triglicéridos.
 - b. Disbetalipoproteinemia familiar, llamada también hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia mixta.
 - c. Deficiencia familiar de CETP con hiperalfalipoproteinemia.

En este artículo hablaremos de las dislipidemias mixtas.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR

Es una dislipidemia donde simultáneamente están aumentados tanto el colesterol, como los triglicéridos. Es una entidad común de naturaleza genética desconocida, con herencia autosómica dominante, y posiblemente muy heterogénea. Tiene clara relación con enfermedad coronaria.

Dentro de esta denominación probablemente están comprendidas la antes llamada hiperapobetalipoproteinemia con hipertensión y la dislipidemia familiar con hipertensión.

El fenotipo de esta dislipidemia es muy heterogéneo y puede ser similar al de la hiperapobetalipoproteinemia, como también al que se encuentra en sujetos con partículas LDL pequeñas y densas, que son muy aterogénicas; o similar a los pacientes con síndrome metabólico, con resistencia periférica a la acción de la insulina, obesidad abdominal, aumento de la presión arterial y alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2; alteraciones de los factores de la coagulación, con tendencia a la trombosis etc., y que fenotípicamente cursan con partículas de LDL colesterol pequeñas y densas, con aumento de triglicéridos y HDL bajas.

Se identifica por el hallazgo de algún tipo de dislipidemia en familiares de primer grado, que pueden tener hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada o colesterol HDL muy bajo, o patrón de dislipidemia mixta cambiante en el tiempo. Generalmente tienen triglicéridos entre 200 y 400 mg/dl, LDL colesterol siempre por encima de 100 mg/dl, y casi siempre una ApoB muy elevada, la cual se ha propuesto como marcador de la entidad.

Prevalencia

Es una forma común de hiperlipidemia primaria. Ocurre en uno de cada 30 a 50 sujetos caucásicos, y es responsable del 15 al 20% de la enfermedad coronaria diagnosticada por angiografía antes de los 60 años. Representa, en general, del 2 al 5% de todas las dislipidemias.

Manifestaciones clínicas

En general son moderadas y la mayor parte inespecíficas. A veces la presencia de xantelasma, arcus corneae o manifestaciones de enfermedad vascular periférica pueden ser la clave. La mayor parte de los casos se diagnostica por tamizaje

Patofisiología

La anomalía metabólica más común es la sobreproducción de ApoB por el hígado en forma de partículas de VLDL pequeñas, lo cual trae como consecuencia partículas plasmáticas de LDL pequeñas y densas y aumento de ApoB. Hay también retardo en la depuración postprandial de los remanentes de quilomicrones y elevación postprandial de ácidos grasos libres.

También se ha postulado que una deficiencia heterocigótica de la lipoproteinlipasa pudiera traer como consecuencia una variedad de dislipidemia combinada familiar. En algunas formas se ha detectado una forma relacionada con el índice de masa corporal.

En otros casos se ha encontrado una disminución de la actividad de dos moléculas relacionadas con el metabolismo de los lípidos: la lipasa sensible a hormonas, responsable de la lipólisis intracelular, y la proteína estimulante de la acylación, proteína que se une a los receptores para estimular la síntesis de triglicéridos en el hígado.

En la hiperlipidemia combinada familiar se ha encontrado aumento de los niveles de C3 y C4, sin que se conozca el papel de este hallazgo.

Se desconoce el cromosoma responsable de la alteración genética, pero se han implicado el 1, el 11 y el 19, y se cree que la alteración es de un solo gene con efectos alélicos en los niveles de ApoB.

Como ya se ha mencionado, el fenotipo es muy variable, pues depende de factores dietéticos y del tratamiento. Varía en un mismo paciente con el paso del tiempo, y se confunde con el fenotipo de la dislipidemia combinada familiar con hipertensión y de la hiperapobetalipoproteinemia.

Algunas familias expresan un fenotipo parecido al B de la LDL, pero con ApoB alta, otros expresan la forma A.

Diagnóstico

La entidad debe sospecharse en pacientes con moderadas elevaciones de triglicéridos y/o colesterol LDL (que corresponderían a las formas IIa, IIb o IV de Frederickson), especialmente cuando hay historia familiar de la dislipidemia o enfermedad coronaria temprana. Los xantomas y xantelasma no son muy comunes, y con frecuencia muestran hallazgos similares a los del síndrome metabólico con HDL bajo e hiperuricemia. El diagnóstico, además de la clínica, requiere comprobación de fenotipos similares en parientes próximos, y sobre todo la exclusión de causas secundarias como diabetes mellitus, hipotiroidismo y síndrome nefrótico.

HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA COMBINADA

Hoy llamada disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III de la clasificación de Frederickson.

Esta entidad sólo se comprendió completamente cuando se desarrollaron la electroforesis de lipoproteínas y las técnicas de ultracentrifugación, aunque —como lo mencionamos antes— no se usan de rutina en la clínica práctica (algunos dicen que el diagnóstico de esta entidad es la única indicación actual de la electroforesis). Se descubrió en un paciente con xantomas tuberosos, quien tenía una banda ancha muy típica de lipoproteínas localizada entre las fracciones 12 a 20 de la ultracentrifugación, compuesta por una acumulación de triglicéridos, remanentes de quilomicrones, pequeñas partículas de VLDL, IDL y quilomicrones, y que corresponde en la electroforesis a la hiperlipoproteinemia tipo III. Lo más típico es la acumulación de las IDL ricas en colesterol y llamadas por algunos Beta VLDL.

La relación de VLDL/triglicéridos es menor de 0.30, y se considera un criterio diagnóstico.

Manifestaciones clínicas y defectos metabólicos

Es una enfermedad rara que se encuentra en 1 a 5 de cada 5000 sujetos estudiados. Las manifestaciones cutáneas son muy comunes y son xantomas estríados en las manos, pigmentación amarilla de las palmas y plantas y xantomas eruptivos de color amarillo huevo, localizados en los codos y rodillas, los cuales se consideran casi patognomónicos de la enfermedad.

Se asocia con enfermedad coronaria, vascular periférica y cerebral vascular, en varias combinaciones, en pacientes en edad media de la vida con colesterol y triglicéridos elevados, generalmente mayores de 300 mg/dl, aunque a veces se encuentran niveles muy altos de triglicéridos que pueden llegar hasta 1000 mg/dl. El HDL suele ser normal. El fenotipo E2E2 es confirmatorio. Hay por lo menos tres alelos de la apoE: el E2, el E3 y el E4.

La ApoE, cuando es codificada por el alelo E2, reduce la habilidad de la lipoproteína que la contiene para unirse a los receptores; los homocigóticos E2E2, que representan el 2% de la población, tienen defectos en las LDL y en el catabolismo de los remanentes de quilomicrones. Hay también aumento de la producción de las VLDL, las cuales, acumuladas y luego oxidadas, son tomadas por los macrófagos, convirtiéndose en muy aterogénicas.

Herencia

Se hereda como una enfermedad autosómica recesiva, y generalmente necesita un segundo factor para expresarse. Condiciones que promueven una sobreproducción de VLDL como el hipotiroidismo, la diabetes mellitus, la obesidad y el embarazo, suelen obrar como segundos factores. También otros genes que causan hiperlipidemia, factores dietéticos y ambientales pueden ser el factor accesorio.

En varias familias se ha encontrado la coexistencia con dislipidemia combinada familiar, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas genéticas.

Se ha descrito una glomerulopatía asociada al alelo E2E2, que puede causar síndrome nefrótico y se manifiesta con disbetalipoproteinemia. A veces ocurre sin la dislipidemia, como en el genotipo E3E2.

Diagnóstico

Debe sospecharse en pacientes con elevaciones moderadas de colesterol y triglicéridos alrededor de 300 mg/dl. Como es una enfermedad recesiva, a menudo no se encuentran familiares con la enfermedad o coronariopatía. La presencia de xantomas en las palmas de las manos es de gran ayuda. El hallazgo de VLDL muy alto y la relación de VLDL/ triglicéridos $>$ de 0.30 es de ayuda.

La comprobación definitiva sólo se logra con la electroforesis, que muestra una banda ancha en la región beta de la migración de las lipoproteínas. También se comprueba con estudios genéticos de DNA en leucocitos que muestren la alteración alélica, lo que obviamente es de laboratorios muy especializados.

TRATAMIENTO

Antes de abordar el tratamiento de ambas enfermedades es muy importante dar las razones por las cuales vale la pena el tamizaje de los lípidos, especialmente en personas con antecedentes familiares:

1. La hipercolesterolemia y la enfermedad coronaria son muy comunes en los países industrializados.
2. Hay una relación directa entre el nivel de colesterol total y LDL, así como entre el riesgo de enfermedad coronaria y su mortalidad.
3. La disminución del colesterol LDL en pacientes con riesgo alto o moderado reduce los eventos cardiovasculares.
4. Otras anomalías de los lípidos, como la dislipidemia combinada familiar y la disbetalipoproteinemia, son frecuentes en pacientes con enfermedad coronaria de iniciación temprana.
5. Los niveles de HDL se relacionan con la enfermedad coronaria.
6. Los exámenes para el diagnóstico de las hiperlipidemias son fácilmente accesibles.

La incidencia de enfermedad coronaria es muy alta en personas con antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana (55 años en el hombre o 65 en la mujer), la prevalencia de dislipidemia en estas personas es 80 a 88%, comparada con 40 a 48% en controles de igual edad (1).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que una disminución de los niveles de LDL reduce la mortalidad por enfermedad coronaria. Un metanálisis de 38 estudios de prevención primaria y secundaria demostró que con cada 10% de reducción del colesterol, se disminuye un 15% la mortalidad por enfermedad cardíaca y un 11% la mortalidad total (2).

La oxidación de las LDL por varios mecanismos es uno de los factores que promueven la arteriosclerosis, y gran cantidad de estudios relacionan estos niveles con enfermedad cardiovascular (3).

Bajos niveles de HDL son factor de riesgo de arteriosclerosis (4).

Comparaciones angiográficas han mostrado la relación con niveles bajos de HDL (5). En el estudio de Framingham el riesgo de infarto aumentó 25% por cada 5 mg menos de HDL, comparado con el nivel medio tanto en hombres como en mujeres (6). Tanto en el estudio de Framingham como en el Lipid Research Clinics, la relación de colesterol total/HDL es más predictiva que las cifras absolutas (7). En el hombre, una relación de 6.4 o más identifica grupos con 2 a 14% mayor de riesgo, y en mujeres, una relación de 5.6 o más identifica grupos con 25 a 45% mayor de riesgo, que la cifra absoluta del LDL.

El nivel de triglicéridos se relaciona con eventos cardiovasculares. El análisis de 16 estudios en 46.413 hombres asoció en forma univariada un riesgo relativo de 1.32 (8), y en 5 estudios con 18.800 mujeres asoció en forma univariada un riesgo relativo de 1.76.

En el Physicians Health Study, el riesgo de infarto se relacionó con el nivel de triglicéridos (9). En el estudio de Helsinki hubo correlación entre enfermedad cardiovascular y los niveles de triglicéridos. En el Copenhagen Male Study hay una clara correlación entre la enfermedad cardiovascular y los percentiles de HDL, pero el efecto protector del HDL se perdió en los pacientes con percentiles más altos de triglicéridos. Además, se conoce que los altos niveles de triglicéridos aumentan el fibrinógeno, factores de coagulación como el VII y el X y la viscosidad sanguínea.

La lipoproteína (a) es una forma modificada de LDL, en la que una glicoproteína grande está unida por enlace covalente a una ApoB por puentes sulfhidrilo.

Si los niveles de la lipoproteína (a) son un factor de riesgo independiente no es todavía muy claro (10). En pacientes con LDL altos, los niveles de lipoproteína (a) son muy importantes, en pacientes con niveles normales de LDL, los niveles de lipoproteína (a) son más importantes si las HDL son bajas (11).

El colesterol no HDL es la diferencia entre colesterol total y HDL, y comprende todo el colesterol de las LDL, IDL, la lipoproteína (a) y las VLDL. Es un concepto que ha ido ganando importancia. Se ha sugerido que el colesterol no HDL sea mejor herramienta pronóstica que la LDL. En el Lipid Research Clinics, en 2.406 hombres y 2.056 mujeres de 40 a 60 años, y seguidos por 19 años, una diferencia de 30 mg en el colesterol no HDL y LDL aumentó la mortalidad cardiovascular en 19 y 15% en hombres y en 11 y 8% en mujeres.

Apo A y B: El estudio Amorís evaluó esta relación en 175.553 personas seguidas durante 65 meses. El riesgo de infarto fatal se correlacionó más con estas fracciones que con las mediciones de triglicéridos y LDL. En análisis multivariado la medición de ApoB fue más significativa que el LDL solo, y añadió valor predictivo al LDL; sin embargo, la falta de estandarización para su medida hace poco práctico este examen (12).

Del estudio ARIC, que siguió 12.339 pacientes por 10 años, con edades de 45 a 64 años, se han sacado estas conclusiones: el valor óptimo de LDL es 100 mg/dl con una desviación estándar de 38.5. Un aumento de LDL por encima de 118 aumentó el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en 1.42 para el hombre y 1.37 para mujeres.

Una desviación estándar de 15.5 mg/dl de HDL por encima de 40 en hombres y de 51 en mujeres se asoció con un riesgo relativo de 0.64 y 0.69 respectivamente (13).

Una desviación estándar de 10 mg/dl de la lipoproteína (a) por encima de 8.7 en el hombre y 11 en la mujer se asoció con un riesgo relativo de 1.15 y de 1.17 respectivamente.

En el mismo estudio, los triglicéridos fueron riesgo independiente sólo en las mujeres; una desviación estándar de 62 mg por encima de 115 aumentó el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en 1.31.

Las subfracciones de las HDL no fueron predictivas.

El colesterol total y el HDL deben medirse en ayunas (10 a 12 horas de ayuno). El colesterol total puede variar de 4 a 11% por estrés, enfermedad menor o postura. La cifra varía de laboratorio en laboratorio en un 14%. Así, un colesterol de 200 mg/dl puede estar de 172 a 228 (14 y 15), lo que sugiere que se necesita más de una medición para una mayor seguridad de la cifra real. Los triglicéridos pueden variar aún más.

El nivel sérico de los lípidos es 3% menor que los valores plasmáticos.

El LDL se obtiene por la fórmula de Friedewald, así: $LDL = \text{colesterol total} - HDL - VLDL$. Este último se obtiene dividiendo el nivel de triglicéridos entre 5, cuando el nivel de éstos no pasa de 400 mg/dl.

El cálculo del VLDL desestima el colesterol de las IDL y de los remanentes de quilomicrones.

Durante las fases agudas de enfermedades como el infarto del miocardio, ECV, etc., disminuyen los niveles de colesterol total, LDL, HDL y Apo B, pues las proteínas de inflamación aguda alteran la síntesis de lipoproteínas en el hígado. Estos cambios permanecen por dos meses.

Es obvio que si el paciente tiene simultáneamente aumentados el colesterol y los triglicéridos, como ocurre en las dos enfermedades que hemos analizado, la dislipidemia combinada familiar y la disbetalipoproteinemia son factores sumatorios que obligan a una mayor rigurosidad del tratamiento.

El panel del tratamiento de adultos (ATP), en su primera publicación, hizo énfasis en la prevención primaria, dada la magnitud de estudios que mostraban su efectividad. El segundo panel hizo énfasis en la prevención secundaria, con base en los estudios que mostraban regresión de la placa arteriosclerótica con estatinas.

En el tercer panel se introdujeron varios conceptos, el más importante de los cuales es la necesidad de evaluar el riesgo global de sufrir enfermedad coronaria.

Riesgo global es el riesgo que tiene una persona de desarrollar un evento cardiovascular en los próximos 10 años, que depende de la cantidad y severidad de factores de riesgo que posea.

En los pacientes que no tienen enfermedad coronaria demostrada puede evaluarse el riesgo a corto y largo plazo.

Los que tienen enfermedad coronaria clínica o comprobada por exámenes, o los que tienen enfermedades que se consideran equivalentes, el riesgo a 10 años es superior al 20% y se llama riesgo alto.

Entre nosotros aplicamos más las guías de la ILIB latinoamericana, que aunque muy similares a las del ATP III, tienen algunas sugerencias más prácticas y definen unas recomendaciones muy lógicas (16), cuyo texto cito casi al pie de la letra.

Categoría de riesgo coronario

Es el riesgo de tener un evento coronario en los próximos 10 años, sea angina de pecho, infarto o muerte súbita.

Riesgo alto

Son todas las personas que han tenido un evento coronario o que tienen pruebas positivas para enfermedad coronaria, así como las que tienen un riesgo equivalente a un paciente coronario (lista que se dará más adelante), cuyo riesgo es superior a 20% en 10 años.

Riesgo intermedio

Son aquellas cuyo riesgo global a 10 años es de 10 a 20%.

Riesgo latente

Son aquellas cuyo riesgo a 10 años es menor a 10%, pero tienen un factor de riesgo coronario (lista que se dará más adelante).

Riesgo bajo

Son aquellas que no tienen ningún factor de riesgo coronario, y cuyo riesgo global a 10 años es menor al 1%.

La definición del riesgo se basa en los puntajes que surgen de las tablas de Framingham, según los factores de riesgo.

Condiciones patológicas cuyo riesgo coronario es evidente (Tabla 3 del documento de la ILIB de junio del 2002).

Enfermedades equivalentes a enfermedad coronaria

Enfermedad arterioesclerótica no coronaria, como enfermedad vascular periférica, aneurisma de aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática; dislipidemia primaria aterogénica: hipercolesterolemia familiar primaria tipo IIa, la disbetalipoproteinemia tipo III y la dislipidemia familiar combinada. Estas tres últimas, de por sí, tienen riesgo alto y unas metas de tratamiento especiales.

La diabetes mellitus, si tiene otro factor de riesgo coronario, se considera riesgo alto; si es sola, se considera riesgo intermedio.

Por su parte, el síndrome metabólico se considera riesgo intermedio.

Los otros factores de riesgo cardiovascular (tabla 2 del documento de ILIB) son:

- Edad: hombre mayor de 45 años o mujer mayor de 55 años.
- Antecedentes familiares: parientes en primer grado con un evento coronario que se presentó antes de los 55 años en el hombre o de 65 años en la mujer.
- Colesterol HDL bajo: menor de 40 mg/dl en ambos sexos.
- Hipertensión arterial: PA = o mayor a 140/90, o que esté en tratamiento.
- Tabaquismo: el hecho de fumar cigarrillo.

Las tablas que permiten obtener el puntaje según la edad, hábito de fumar, niveles de colesterol y presión arterial se escriben en anexo aparte, lo mismo que el riesgo global según el puntaje obtenido, que es también diferente según el sexo.

El riesgo global es bajo cuando el puntaje total es 0; latente cuando el puntaje en hombres es de 0 a 11 puntos y en la mujer de 9 a 19 puntos; intermedio cuando el puntaje global es de 12 a 15 puntos en el hombre y de 20 a 22 puntos en la mujer; y riesgo alto cuando el puntaje total es de más de 16 puntos en el hombre o 23 puntos en la mujer.

Los valores deseables (metas de tratamiento) de los componentes del perfil lipídico son:

	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo latente
Colesterol LDL	< de 100	< de 130	< de 160
Colesterol HDL	> de 40	> de 40	> de 40
Colesterol no HDL	< de 130	< de 160	< de 190
Triglicéridos	< de 150	< de 200	< de 200

RECOMENDACIONES

Cambios terapéuticos en el estilo de vida

Estos se deben recomendar en toda persona con dislipidemia, independiente de la categoría de riesgo en que se encuentre. Incluyen modificaciones de la dieta y de los hábitos no saludables, como fumar o llevar una vida sedentaria, los cuales se deben cambiar por hábitos saludables, como actividad física programada y técnicas de relajación para el estrés.

Modificación de la dieta

1. Reducir paulatinamente el sobrepeso. La meta inicial debe ser perder un 10% del peso corporal, aunque los beneficios metabólicos comienzan a verse desde los 5 kilos. Buscar un IMC menor o igual a 25.
2. Reducir el consumo de ácidos grasos saturados, ácidos grasos hidrogenados y colesterol. Los saturados están principalmente en la grasa de origen animal, incluyendo lácteos enteros. Los hidrogenados están contenidos en las margarinas sólidas. El colesterol está contenido principalmente en las vísceras y en la yema de huevo.
3. Reducir el consumo de las frituras y no reutilizar los aceites vegetales porque se hidrogenan progresivamente.
4. Preferir una dieta de tipo mediterráneo, rica en cereales, frutas, legumbres y verduras frescas. Comer carne magra sólo en pequeña cantidad y reemplazar los ácidos grasos saturados por los poliinsaturados, pero principalmente por los monoinsaturados. Estos están contenidos en pescados de aguas marinas frías y en el aceite de oliva y en el de canola, aguacate, nueces y maní.
5. Consumir pescados de origen marino, al menos una vez por semana, y en grupos de alto riesgo se recomienda comerlos por lo menos tres veces a la semana. El suplemento de omega 3 en cápsulas tiene efectos antitrombóticos, reduce los triglicéridos y disminuye eventos cardiovasculares en el grupo de alto riesgo.
6. Agregar alimentos funcionales como avena, soya y fitosteroles que a la dieta producen pequeñas modificaciones del perfil lipídico, logrando ayudar en algo. Se puede aconsejarlos en lugares donde son parte de la dieta local, pero no se justifica su compra en forma de suplementos.
7. La evidencia para sustentar el uso de antioxidantes vitamínicos es contradictoria. Los alimentos como aceite virgen de oliva, tomates, zanahoria y otras verduras, trigo entero, cebollas y té, constituyen una buena fuente natural de antioxidantes y pueden incrementarse en los lugares en donde forman parte de la dieta habitual.

Modificación de la vida sedentaria

Se recomienda practicar ejercicio regular durante 30 minutos diarios que pueden fraccionarse en dos o tres sesiones. El ejercicio debe ser aeróbico, caminar rápidamente, trotar o montar en bicicleta; éstos son muy buenos ejercicios y deben implementarse según las condiciones físicas de cada paciente. Las personas con alto riesgo deben practicarlos al menos tres veces por semana y mínimo media hora diaria, con evaluación y supervisión adecuadas.

Modificación de otros hábitos no saludables

El consumo excesivo de alcohol, más de dos onzas de licor destilado o más de dos cervezas o más de dos copas de vino, debe evitarse, pero no es necesario prohibirlo en aquellas personas que lo consumen en forma moderada, excepto cuando tengan hipertrigliceridemia.

Aunque algunos tipos de tragos han demostrado que reducen un poco la incidencia de enfermedades cardiovasculares, no deben prescribirse bajo ninguna circunstancia.

El hábito de fumar debe prohibirse terminantemente.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS DISLIPIDEMIAS COMBINADAS

Dislipidemia Combinada Familiar

Como tienen alto riesgo de sufrir enfermedad coronaria, a menudo requieren terapia combinada para alcanzar las metas del ATP III. Además de las metas para el colesterol LDL y los triglicéridos, se establecen parámetros para el colesterol No HDL, sobre todo en pacientes con triglicéridos mayores de 200 mg/dl.

La monoterapia con estatinas ha mostrado buenos resultados, aunque a menudo requiere adicionar una segunda droga que aumente las HDL y disminuya los triglicéridos, pero como la adición de un fibrato aumenta el riesgo de miopatía, se requiere un monitoreo más constante, lo que también aumenta los costos y disminuye la adherencia. Se han desarrollado drogas que aumentan la efectividad de la combinación, como el ezetimibe, que es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol y una pastilla que combina niacina de liberación sostenida con lovastatina.

En el Procain Prospective Cardiovascular Study y en el Physician Health Study (17 y 18) los pacientes con dislipidemia combinada tuvieron 2 a 5 veces más riesgo de enfermedad coronaria y también en el Helsinki Heart Study y en el Québec Cardiovascular Study se demostró una clara asociación de la dislipidemia mixta con enfermedad coronaria (19 y 20).

El efecto predominante de la monoterapia con estatinas es la disminución del LDL de 18 a 55%, los triglicéridos bajan del 7 al 30% y aumentan las HDL del 5 al 15%.

Las estatinas reducen la concentración de todas las lipoproteínas que contienen ApoB, reduciendo la producción de VLDL como resultado de la inhibición de la síntesis de colesterol y sobreexpresión de los receptores, lo cual remueve remanentes de VLDL y IDL.

The Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety es un estudio multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de 5 estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina) y su habilidad para reducir el LDL a las metas y seguido por 54 semanas. La atorvastatina produjo la más grande reducción de LDL: 42%; la lovastatina 36% y la simvastatina 36%. Los triglicéridos disminuyeron así: con atorvastatina 19%, con simvastatina 13% y con lovastatina 12%. El HDL aumentó con todas en cifras de 5 a 6%.

El colesterol no HDL disminuyó con atorvastatina el 33%.

Muchos estudios han demostrado disminución de los eventos en hiperlipidemias mixtas, aunque originalmente no estaban diseñados para demostrar esto. El estudio escocés de prevención primaria, "West Of Scotland Coronary Prevention Study", mostró una reducción de LDL de 29% en pacientes con cifras medias de triglicéridos, y de 32% en pacientes con cifras de triglicéridos más altas que la media (21).

En el estudio de las 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) los mejores resultados se obtuvieron en pacientes con LDL altos, pero en los más bajos cuartiles de triglicéridos, con reducción de 52% de eventos en este subgrupo.

Monoterapia con ibratos

El principal efecto es reducir los triglicéridos de 20 a 50% y aumentar las HDL de 10 a 35%. En cuanto al LDL, los efectos son variables, los fibratos estimulan la oxidación de los ácidos grasos en el hígado, lo que disminuye la producción de VLDL; en el músculo activan la lipoproteín lipasa que aumenta el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos; a nivel molecular, los fibratos se unen a los PPAR alfa, lo que aumenta la expresión del gene de la lipoproteín lipasa con "down" regulación de la ApoC III y sobreexpresión de la ApoA1 (22 y 23).

Los estudios POTHOC con fibratos han demostrado que su mayor beneficio ocurre en las dislipidemias mixtas.

En el estudio de Helsinki los eventos cardiovasculares se redujeron con gemfibrozil en 34%, pero en el subgrupo con triglicéridos altos y relación de LDL/HDL > de 5 la reducción fue de 71%.

En el estudio de prevención de infarto con bezafibrato los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes que tenían TG altos, mayores de 200 mg/dl, comparado con sólo 7% en el grupo total.

Según el "Diabetes Atherosclerosis Intervention Study", en pacientes diabéticos el fenofibrato redujo la progresión angiográfica de enfermedad cardiovascular en pacientes tipo 2, con disminución de TG del 30%, LDL del 6% y aumento de las HDL del 8%.

Monoterapia con Niacina

Es la droga que más reduce la lipoproteína (a) y la que más aumenta las HDL, la disminución de LDL es de 5 a 25% y la de los TG es de 20 a 50% y el aumento de las HDL es de 5 a 35%. La formulación de liberación extendida incrementa la tolerancia y la seguridad hepática, no se asocia con

miopatía y su efecto es inhibir el transporte de los ácidos grasos libres de los tejidos periféricos al hígado, reduciendo así la síntesis de TG, lo que disminuye la síntesis de ApoB y sus lipoproteínas, también disminuye el catabolismo de APO AI, aumentando el HDL.

En el "Coronary Drug Project", en pacientes con infarto previo, la niacina a dosis de 3 gr. diarios por 5 años redujo el colesterol total en 10%, los TG en 26% y disminuyó la recurrencia de infarto en 27%.

Combinación de drogas

En 389 pacientes con dislipidemia combinada familiar, divididos en tres grupos, uno con pravastatina 20 mg + genfibrozil 1200 mg, otro con simvastatina 20 mg + gemfibrozil 1200 mg y el tercero con simvastatina 20 mg + ciprofibrate 100 mg, el LDL disminuyó 35, 39 y 42%, respectivamente, los TG descendieron 48, 54 y 57% y el HDL aumentó 14, 25, y 17% (24)

En otro trabajo, en diabéticos con dislipidemia combinada familiar, en 120 pacientes sin enfermedad cardiovascular se dio una combinación de fenofibrato micronizado 200 mg + 20 mg de atorvastatina y se obtuvo disminución de LDL de 46%, TG de 50% y aumento de HDL de 22%.

Hay también estudios de fluvastatina con benzafibrato, con buenos resultados.

Hay informes de rabdomiolisis con la combinación, la miopatía es sólo de 0.1 a 0.2 % con estatinas solas. En 36 estudios de combinación de estatinas con fibratos, en 1674 pacientes no se reportó rabdomiolisis, miopatía en sólo 12 pacientes y sólo 1.41% tuvo que discontinuar la medicación. Hay que monitorizar frecuentemente la creatinquinasa, si ésta es más de 10 veces la cifra normal, chequear la función renal y las enfermedades asociadas como el alcoholismo, el trauma, la cirugía, la enfermedad hepática y el hipotirodismo.

La combinación de estatinas con niacina parece muy atractiva porque ambas muestran buenos resultados. En 9 estudios con fluvastatina 20 mg, pravastatina 20 a 40 mg, lovastatina 20 a 40 mg + niacina de 1 a 3 grs. diarios, la LDL disminuyó de 25 a 57% y las HDL aumentaron de 13 a 36%.

La combinación fluvastatina 20 mg + niacina 3 grs. redujo la lipoproteína (a) en 37%.

La pravastatina en dosis de 40 mg + niacina 3 grs. disminuyó las LDL pequeñas y densas en 43% (26). Hay casos reportados de toxicidad hepática, miopatía y rabdomiolisis con la niacina de liberación sostenida, pero escasos. De 871 casos de rabdomiolisis, sólo cuatro eran por la niacina y 80 por los fibratos.

En el estudio Advicor, abierto por 52 semanas, en 814 pacientes, con la niacina de liberación sostenida «Niaspan» 200 mg y lovastatina 40mg se presentó una disminución de las LDL del 47% y triglicéridos del 41%, y un aumento de las HDL del 30%. No hubo miopatía ni lesión hepática, y sólo 10% de los pacientes abandonó el tratamiento por el *flushing*.

En otro estudio, "HDL Atheromatosis Treatment Study", con simvastatina 13 mg y niacina 2.4 grs., se redujo el riesgo de cualquier evento cardiovascular en 90 pacientes, comparado con el placebo y revisado con angiografía (27). En un subgrupo con síndrome metabólico, 77 pacientes con triglicéridos más de 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y 50 mg /dl en mujeres y PA > 130/85, el grupo placebo de estos pacientes de síndrome metabólico tuvo el mas alto índice de eventos cardiovasculares, con aumento de la estenosis en la angiografía. En este subgrupo, la reducción de eventos cardiovasculares fue del 40% con las drogas.

Estatinas + Omega 3

Epidemiológicamente se ha demostrado que los ácidos omega 3, tanto el eicosapentanóico, como decosaexanóico, en dosis de 3 a 5 grs., disminuyen los triglicéridos en 20 a 30% y en hipertrigliceridemia severa, dosis de 3.4 grs., reducen los triglicéridos hasta en 50%, debido a la disminución de la síntesis hepática de triglicéridos y descenso de las lipoproteínas ricas en ellos, efectos éstos mediados por la activación de los PPAR, que aumentan la oxidación de ácidos grasos, disminuyendo su síntesis. Los omega 3 también incrementan los HDL en pacientes con altos niveles de triglicéridos. A dosis bajas de 1 gr. al día no disminuyen la síntesis de triglicéridos, pero pueden tener otros efectos benéficos de tipo antiarrítmico.

Hay pocos estudios de combinaciones de estatinas y omega 3. Pravastatina o Simvastatina 40 mg con 3.6 grs. de omega 3 redujo LDL de 13 a 24% y triglicéridos de 27 a 30%, sin aumento significativo de HDL. En un estudio de 42 pacientes con dislipidemia combinada familiar, la adición de omega 3 a la simvastatina aumentó significativamente las HDL, pero no redujo más ni las LDL ni los triglicéridos, aunque sí disminuyó las partículas LDL pequeñas y densas.

NUEVOS COMPUESTOS

Hay dos nuevos compuestos que pudieran usarse en dislipidemia combinada familiar. La rosuvastatina reduce el LDL en 55% y aumenta las HDL en cifras similares a las de atorvastatina. El ezetimibe, un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol sin bloquear la absorción de los triglicéridos y vitaminas liposolubles, en monoterapia sólo disminuye el LDL en 18%, pero con estatinas y fibratos (28), la adición de ezetimibe incrementa en un 21% la disminución de LDL y en 11% la de triglicéridos.

Lograr la reducción pretendida de LDL y el colesterol no HDL no es fácil, como lo demuestran los estudios recientes, el "Lipid Treatment Assessment Project" (LTAP) y el "European Action Secondary Prevention Thorough Intervention To Reduce Events" (EuroASPIRE II). En hiperlipidemia combinada familiar el objetivo es difícil y requiere, casi siempre, la mezcla de dos o tres drogas.

TRATAMIENTO DE LA DISBETALIPOPROTEINEMIA

Es de gran ayuda el tratamiento de los factores secundarios. El tratamiento del hipotiroidismo, cuando está presente, produce resultados dramáticos. El reemplazo hormonal en menopáusicas es de gran ayuda, el tratamiento de la obesidad es fundamental y el tratamiento de la diabetes, cuando existe, produce excelentes resultados.

El tratamiento farmacológico, que incluye toda la recomendación del ATP III, se hace con derivados de fibratos como: gemfibrozil, fenofibratos, clofibratos y bezafibratos; sin embargo, las estatinas también se usan simultáneamente. Aunque el paciente con esta patología es raro en la práctica clínica, el tratamiento es salvador. La combinación más usada, especialmente en el grupo español de Civeira, es gemfibrozil + lovastatina + niacina.

REFERENCIAS

1. The expert panel. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults. NIH publication No 93-3095 Us government printing office, Washington DC 1993.
2. Gould AI, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol Reduction yields clinical benefit. Impact of statins trials. *Circulation* 1998; 97:946.
3. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793.
4. Gordon T, Catell WP, Hjartland MC. High density lipoprotein as protective factor against coronary artery disease, The Framingham study. *Am J Med* 1977; 62 :707.
5. Romm PA, Green CE, Regan K. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J. Cardiol* 1991;67:479.
6. Igual a la 4.
7. Kinoshita B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease. Predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641.
8. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level. A metaanalysis of population based prospective studies. *J cardiovas risk* 1996;3:213.
9. Stamfer MJ, Krauss RM, Maj, et al. A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameters and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882.
10. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight years follow up in the Copenhagen Male study. *Circulation* 1998; 97: 1029.
11. Cobbaert C, Jukema J W, Zwinderman A H, et al. On behalf of the regression growth. Evaluation statin study (Regress) study group. Modulation of atherogenicity by high density lipoprotein cholesterol levels in middle aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderate elevated serum cholesterol. *J Am Coll cardiol* 1997; 30: 1491.
12. Srinivasan SR, Berenson GS. Apolipoproteins B y A1 as predictor of risk of coronary artery disease. *Lancet* 2001;358:2012.
13. Sharret AR, Ballanatyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein a, apolipoproteins A1 y B and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC Study). *Circulation* 2001;104:1108.
14. Cooper GR, Myers GL, Smith SJ, Schlant RC. Blood lipid measurements. Variations and practical utility. *JAMA* 1992;267:1652.
15. US Preventive services task force. Guide to clinical preventive services 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1996, p. 15.
16. Ashner P. Diagnóstico y manejo de las dislipidemias. De las propuestas del ATP I, II, y III a las guías ILIB Latinoamérica. *Lipid digest* junio 2002.
17. Assman G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (Procamb). *Am J cardiol* 1992;70:733.
18. Stampfer MJ, Kraus RM, MAJ, Blanche PJ, Hol LG, Sacks FM. A prospective study of triglyceride levels. Low density lipoprotein particle diameter and risk of myocardial infarction *JAMA* 1996; 276: 882.
19. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Hutunen JK. Joint effects of serum triglycerides and LDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki heart Study implications for treatment. *Circulation* 1992;85: 35.

20. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bernard PM, Dagenais GR. Apolipoprotein A1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five year follow up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273.
21. Shepperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW. Westcop Study. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *N Engl J Med* 1995; 333: 1301.
22. Auwerx J, Shoonjans K, Fruchart JC, Staels B. Transcriptional control of triglyceride metabolism: fibrates and fatty acids change the expression of the LPL and Apo CIII genes by activating the nuclear receptor PPAR. *Atherosclerosis* 1996 ; 14: 29.
23. Gervois P, Torra IP, Fruchart JC, staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 3.
24. Athiros VG, Papageorgiou AA, Hatsikonstandinou HA, Didangelos TP. Safety and efficacy of long term statin/fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608.
25. Jacobson TA, Chin MM, Frommel GJ. Fluvastatin with and without niacin for hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 1994;74: 149.
26. O'Keefe Jr JH, Harris WS, Nelson J, Windsor SL. Effects of pravastatin with niacin or magnesium on lipid levels and postprandial lipemia. *Am J Cardiol* 1995; 76:480.
27. Brown BG, Morse J, Chait A, Dowdy A. Simvastatin plus niacin protect against atherosclerosis progression and clinical events in coronary artery disease patient with metabolic syndrome *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 242.
28. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka L. Ezetimibe study group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in 668 patients with primary hypercholesterolemia *J Am Coll Cardiol* 2002 ;39: suppl A 226.

LECTURAS RECOMENDADAS

Ashner P. Diagnóstico y manejo de las dislipidemias ; de las propuestas del ATP I, II y III a las guías de la ILIB Latinoamérica. *Lipid Digest Latinoamérica* Vol 8 n 1 Junio 2002.

Rosenson R MD. Screening guidelines for dyslipidemia. UP to date in internal Medicine Version 10.1 changed on January 14 de 2002.

Durrington P. The year in dyslipidemia 2003 Clinical publishing services Manchester England Marzo del 2003.

Hoeg J. guest editor. Lipid disorders Endocrinology and metabolism clinics of North America septiembre de 1998.

Expert panel on detection, evaluation and treatment of high Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the Third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert Panel on detection, evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult treatment panel III) *Jama* Vol 285 n 19 mayo de 2001.

EXAMEN CONSULTADO

1. En la hiperlipidemia combinada familiar:
 - a) Hay aumento de las LDL y de las IDL.
 - b) Hay aumento de las HDL y de las VLDL.
 - c) Hay aumento tanto del LDL como de los triglicéridos.
 - d) Hay aumento del colesterol total y de las LDL.
 - e) Hay aumento de las IDL y de las VLDL.
2. La hiperlipidemia combinada familiar es responsable:
 - a) De la mayoría de los casos de enfermedad coronaria.
 - b) Del 15 al 20 % de los casos de enfermedad coronaria.
 - c) Solamente del 1% de los casos de enfermedad coronaria.
 - d) Es una enfermedad muy rara y no se ve en la práctica clínica.
 - e) De la mitad de los casos de enfermedad coronaria.
3. La anomalía metabólica más común en la hiperlipidemia combinada familiar es:
 - a) La hiperproducción de Apo B por parte del hígado, en forma de VLDL.
 - b) La producción exagerada de Apo A en el hígado.

- c) Una mezcla de sobreproducción de Apo B y Apo A.
 d) No se relaciona para nada con las apoproteínas.
 e) Un aumento de producción de triglicéridos por el tejido adiposo.
4. La disbetalipoproteinemia es una enfermedad del metabolismo de los lípidos y:
- a) Es la causa más común de enfermedad coronaria entre nosotros.
 b) Es una entidad común que debe buscarse en todos los casos de arteriosclerosis.
 c) Es una enfermedad relativamente rara, de tipo genético.
 d) Es una alteración secundaria a otras enfermedades metabólicas.
 e) Es una enfermedad que sólo se ve en los países nórdicos.
5. En relación con el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia combinada familiar:
- a) Generalmente responde muy bien a la monoterapia.
 b) La mejor respuesta es con terapia combinada.
 c) Deben usarse por lo menos tres ó cuatro drogas.
 d) La mejor respuesta se obtiene con dos estatinas diferentes.
 e) La respuesta al tratamiento farmacológico es muy mala.

ANEXO

TABLAS DE FRAMINGHAM PARA ENCONTRAR EL PUNTAJE DE CADA FACTOR DE RIESGO

Hay una para hombres y una para mujeres.

		Puntajes para hombres:	Para mujeres:
EDAD			
20 a 34 años	=	-9 puntos	-7 puntos
35 a 39 años	=	-4 puntos	-3 puntos
40 a 44 años	=	0 puntos	0 puntos
45 a 49 años	=	3 puntos	3 puntos
50 a 54 años	=	6 puntos	6 puntos
55 a 59 años	=	8 puntos	8 puntos
60 a 64 años	=	10 puntos	10 puntos
65 a 69 años	=	11 puntos	12 puntos
70 a 74 años	=	12 puntos	14 puntos
75 a 79 años	=	13 puntos	16 puntos
Puntos por fumar:			
20 a 39 años	=	8 puntos	9 puntos
40 a 49 años	=	5 puntos	7 puntos
50 a 59 años	=	3 puntos	4 puntos
60 a 69 años	=	1 punto	2 puntos
70 a 79 años	=	1 punto	1 punto

Puntos por colesterol total para hombres:					
Edad	> 160	160-199	200-239	240-279	>280
20 a 39	0	4	7	9	11
40 a 49	0	3	5	6	8
50 a 59	0	2	3	4	5
60 a 69	0	1	1	2	3
70 a 79	0	0	0	1	1

Puntos por colesterol total para mujeres:					
20 a 39	0	4	8	11	13
40 a 49	0	3	6	8	10
50 a 59	0	2	4	5	7
60 a 69	0	1	2	3	4
70 a 79	0	1	1	2	2

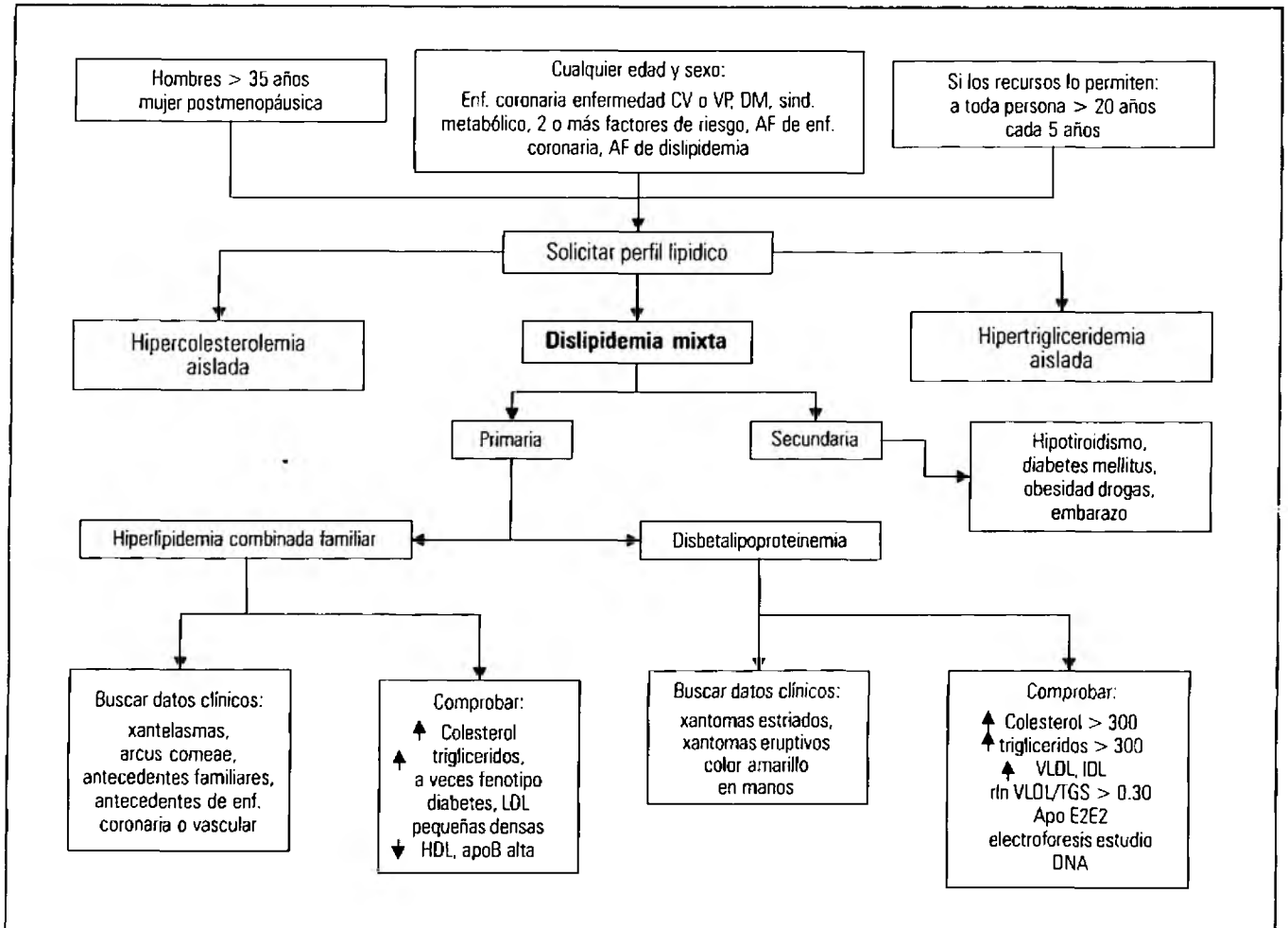
PA sistólica			Colesterol HDL	Hombres
	No tratada	tratada		
<120	0	0	> 60	-1
120 a 129	0	1	50 a 59	0
130 a 139	1	2	40 a 49	1
140 a 159	1	2	< de 40	2
> de 160	2	3		

PA sistólica			Colesterol HDL	Mujeres
	No tratada	tratada		
< de 120	0	0	> 60	-1
120 a 129	1	3	50 a 60	0
130 a 139	2	4	40 a 49	1
140 a 159	3	5	< de 40	2
> de 160	4	6		

Puntajes totales

Total Hombres	Riesgo a 10 años	Total Mujeres	Riesgo a 10 años
<0	< 1	<9	< 1
0	1	9	1
1	1	10	1
2	1	11	1
3	1	12	1
4	1	13	2
5	2	14	2
6	2	15	3
7	3	16	4
8	4	17	5
9	5	18	6
10	6	19	8
11	8	20	11
12	10	21	14
13	12	22	17
14	16	23	22
15	20	24	27
16	25	>25	>30
>17	>30		

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ALTERACIONES DEL PESO Y LA TALLA EN PEDIATRÍA (Talla baja, obesidad y niño delgado)

Dr. Juan Manuel Alfaro Velásquez
Pediatra. Docente Pediatría CES - U. de A.
Entrenamiento en Endocrinología Pediátrica U. de Chile.

TALLA BAJA

DEFINICIÓN

Talla baja es todo individuo que registra una talla por debajo de percentil 3, o se ubica a menos dos desviaciones estándar en la curva de crecimiento considerada como normal para la población y el estado Tanner de desarrollo genital (gráfica No. 1) (A). En Colombia, dada la ausencia de tales registros, determinamos la normalidad con las curvas de la NCHS, adaptadas y corregidas en el año 2000. (D).

Aproximadamente el 20% de los niños que caen en tal determinación presentan alguna enfermedad, bien sea de origen endocrino, sistémico o cromosómico; el 80% restante corresponde a individuos con talla baja familiar, retardo constitucional del crecimiento y formas mixtas (D). Esta revisión no incluye la talla baja de origen prenatal.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades crónicas y el enanismo sicosocial pueden llegar a representar el 15% de los casos de los niños que consultan por talla baja, en tanto que la talla baja como variante normal del crecimiento reúne al 80% de los casos, incluyendo la talla baja familiar, el retardo constitucional del crecimiento y las formas mixtas (D); las causas endocrinológicas de talla baja sólo reúnen del 3 al 5% de los casos (A).

En relación con el retardo constitucional del crecimiento se ha propuesto una herencia autosómica dominante y multifactorial; este grupo de niños siempre planteará al lector el diagnóstico diferencial con el déficit de la hormona de crecimiento (GH), e inclusive se ha propuesto en ellos un déficit transitorio de la misma con normalización posterior. (C).

FISIOPATOLOGÍA

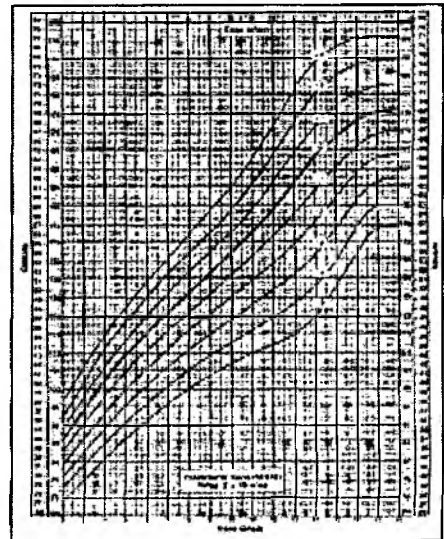
Se deben considerar dos grupos fisiopatológicos:

Grupo 1

1. Talla baja familiar

Si bien estos pacientes frecuentemente nacen un poco más pequeños que la población general, su desempeño se realiza en paralelo con la curva normal de referencia, pero por debajo del percentil 3, alcanzando una talla final acorde con los antecedentes de talla baja de sus familiares: se estima que el aporte genético a la talla es 50% procedente de los padres, 25% de los abuelos y tíos, y sólo un 8% de los primos (D). Como queda establecido, su velocidad de crecimiento es normal para la edad y para el estado Tanner de desarrollo genital. En estos niños el reporte de edad ósea y los antecedentes familiares son normales, así como el examen físico y los laboratorios.

Gráfica No. 1. Crecimiento físico según la NCHS (varones).



Tomado y adaptado de www.cdc.gov/growthcharts

2. Talla baja secundaria a retardo constitucional del crecimiento

Son niños que al nacer presentan talla normal con adecuado desempeño en la lactancia temprana, pero caen en su velocidad y en su patrón de crecimiento entre los 6 a 36 meses de vida, para retomar un ritmo de crecimiento definido como normal, logrando conservar evidentemente un desempeño paralelo al patrón de referencia (incluye una velocidad de crecimiento normal y un retardo en la edad ósea) (B).

En general, al momento de la evaluación están creciendo a un ritmo normal, se acompañan de pubertad retardada y realizarán su estirón puberal cuando registren una edad ósea de 13 años en las niñas y 14 años en los niños (D); el origen exacto de esta variante no está completamente precisado, pero sobre ella se acepta una gran influencia genética al verificar comportamiento similar en los padres (alta incidencia familiar).

3. Talla baja por retardo constitucional asociado a talla baja familiar

En algunas oportunidades se logra determinar que un individuo perteneciente a una talla baja familiar registra características consistentes con retardo constitucional del crecimiento, demostrando, en lo particular, una pubertad diferida y un retardo en la edad ósea; sus implicaciones no se escapan a las descritas en los dos numerales anteriores (D).

4. Talla baja secundaria a enfermedades crónicas

Posiblemente en este trastorno están implicados múltiples factores que impactan el desempeño de la talla.

Son causa de talla baja la enfermedad cardíaca congénita que aporta bajos niveles de oxígeno a los tejidos y una respiración celular ineficaz, la enfermedad malformativa cardíaca sin cianosis pero con gasto defectuoso, y algunos de los síndromes que se acompañan de anomalía cardíaca (Williams, Down, Turner y Noonan); las afecciones que conducen a impedimentos en la absorción intestinal, la fibrosis quística del páncreas, la diarrea crónica y las parasitosis también suelen contribuir en su origen (A).

Hay que mencionar con particular interés el impacto que hacen las enfermedades renales crónicas sobre la talla; la insuficiencia renal de larga evolución y todas aquellas situaciones donde se comprometa la capacidad de filtración glomerular están eficazmente involucradas, lo mismo que la osteodistrofia renal, la acidosis tubular, la hipocalcemia de origen renal y la resistencia a la vitamina D (A). En paralelo con la enfermedad renal están las principales anomalías hematológicas como la anemia crónica, la enfermedad hemolítica persistente, las neoplasias con su reconocida politerapia, y en nuestro país la drepanocitosis.

5. Enanismo sicosocial

Si bien este término no está universalmente aceptado en la literatura, (C) corresponde inequívocamente a la desnutrición crónica en la que aparecen involucrados los factores medioambientales, las hospitalizaciones frecuentes, el maltrato infantil, las infecciones recurrentes, el síndrome de desgaste por SIDA y el bajo aporte de zinc, entre otros (D).

Buena parte de la explicación endocrina de la talla baja en el enanismo sicosocial tiene que ver con las bajas respuestas a la función tiroidea y suprarrenal, con los malos niveles circulantes de hormona de crecimiento y con el panhipopituitarismo funcional (B).

Grupo 2

1. Talla baja secundaria a enfermedad endocrina

Si bien la talla baja de origen endocrino (3 a 5% de los casos) puede presentarse asociada a un importante grupo de enfermedades, sólo dos de ellas suelen ser de frecuente ocurrencia: el déficit de hormona de crecimiento o su disfunción neurosecretora y la talla baja secundaria a hipotiroidismo (A).

1.1. Talla baja secundaria déficit de hormona de crecimiento o a su disfunción neurosecretora

La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) estimula durante la fase REM del sueño a la hipófisis para sintetizar GH; una vez secretada la GH es transportada por proteínas ligantes de origen hepático denominadas "*binding proteins* – BP" hasta los tejidos blancos (A). Para la acción integral de la GH en los tejidos se requiere de las somatomedinas (especialmente de la tipo 1 o IGF-1 o somatomedina (C), proteínas semejantes a la insulina con potente acción estimuladora de la proliferación y la diferenciación celular en la placa epifisiaria (B); la IGF-1 (generada principalmente en el hígado y en los tejidos) es transportada con la GH por las proteínas ligantes específicas ya mencionadas (particularmente por la BP tipo 3) para ejecutar un accionar integral.

Como se describe, la acción de la GH en el crecimiento está mediada, en primera instancia, por la IGF-1, pero depende secundariamente de factores permisivos como los estrógenos y las hormonas tiroideas (C). Si bien la GH estimula poblaciones celulares indiferenciadas para que inicien su transformación y la IGF-1 induce crecimiento clonal de esas células ya cebadas por la GH, las hormonas tiroideas, por ejemplo, interactúan con los condrocitos epifisarios para invitarlos a proliferar y a madurar hasta alcanzar el crecimiento longitudinal del hueso o diferenciación terminal (C).

Los estrógenos a bajas dosis estarían participando en la estimulación de la condrogénesis sobre las epífisis, obligando al crecimiento longitudinal y a la adquisición mineral ósea del esqueleto axial y del hueso apendicular, implicando un efecto anabólico sobre los osteoblastos y un efecto apoptótico sobre los osteoclastos; a dosis más elevadas (pubertad avanzada), los estrógenos hacen cierre progresivo de la placa de crecimiento o fin de la condrogénesis al generar nuevos vasos derivados, tanto de su accionar como de la invasión de osteoblastos (B).

De acuerdo con los conceptos anteriores, el síndrome de insuficiencia de GH puede resultar de cualquier alteración o disfunción en la cadena hipotálamo-hipófisis-receptor celular (A).

1.2. Talla baja secundaria a hipotiroidismo

Con una función tiroidea normal es posible impulsar la síntesis de GH y mediar en su accionar, incrementar la fosforilación oxidativa mitocondrial, mejorar la absorción intestinal de glucosa, optimizar la actividad de la bomba calcio ATPasa de los glóbulos rojos e inducir la diferenciación tisular con la síntesis, tanto de proteínas como de factores de crecimiento (A). Por su papel en el accionar de prácticamente todos los tejidos durante la existencia del niño, su ausencia genera grave retraso del crecimiento, acortamiento de la longitud ósea y retardo de su maduración, condiciones caracterizadas por la baja fosforilación, el lento anabolismo, la pobre diferenciación celular y la mínima generación de ATP (B).

En nuestra experiencia de consulta externa, la talla baja asociada a hipotiroidismo adquirido es la causa principal de este síndrome desde el punto de vista endocrinológico; si tal situación se desencadena después de los 2 a 3 años de vida y se logra su detección temprana, el manejo adecuado revierte la mayoría de los casos (C).

2 Talla baja secundaria a enfermedad genética

2.1. Síndrome de TURNER

Síndrome causado por la ausencia completa o parcial de uno de los cromosomas X en la mujer, con una incidencia aproximada de 1:2000 a 1:5000 niñas recién nacidas vivas; cerca del 60% de los casos tiene un cariotipo 45,X (A).

Se especula si el origen de la talla baja está asociado a déficit en ciertos genes del cromosoma X, a defectos de la aneuploidia o a una selección específica de los cromosomas sexuales femeninos (gen SHOX) (B).

2.2. Síndromes genéticos con talla baja

Dada la importancia que puede revestir su descripción para el núcleo familiar, la tabla No. 1 relaciona los principales síndromes genéticos de talla baja y sus características (A).

Tabla No. 1. Talla baja de causa genética

Descripción	Herencia	Incidencia	Cromosoma	Comentarios sobre la talla baja
Acondroplasia	Autosómico dominante y mutación espontánea	1:10.000 - 1:40.000	4 (4p16.3)	Anomalía en condrocitos articulares y daño del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3.
Síndrome de Down		1:700 - 1:1000	Trisomía 21 Traslocación 21 Mosaicos 21	Talla al nacer en - 0.5 DE Persistencia de talla en bajo perfil Estirón puberal menos intenso.
Síndrome X frágil	Ligado al X	0.1 - 0.9 x 1000	X (Xq 27.3)	Deterioro del crecimiento entre los 10 a 15 años de edad.
Hipocondroplasia	Autosómica dominante y mutación espontánea	< 1:10.000	4 (4p16.3)	Daño del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 3. Desproporción acentuada post-puberal de los miembros inferiores.
Síndrome de Laron	Autosómico recesivo	No precisada	5 (5p13.1 - 12)	Enanos, microcéfalos y obesos. No hay generación de IGF-1 (Somatomedina C) Altos niveles de hormona de crecimiento.
Síndrome de Prader - Willi	Isodisomía parental paterna del 15 (¿)	1:10.000 - 1:25000	15 (q11-13)	Talla corta (final) y severa obesidad. Manos y pies pequeños.
Síndrome de Rett	Dominante ligado al X	1: 10000 (niñas)	X (Xq 28)	Desaceleración de la talla luego del 16 meses.
Síndrome de Silver - Russell	Autosómica dominante y recesiva (se sugiere).	Casos esporádicos	No establecido	Severo retardo del crecimiento al nacer. Cae su velocidad de crecimiento antes del tercer año.
Síndrome de Williams	Autosómica dominante y expresión variable	1:20000 - 1:50000	7 (7q 11.23) Microdelección	Aislado retardo prenatal del crecimiento. Retardo del crecimiento post-natal.

Por último, hay un variado grupo de enfermedades monogénicas que llevan a talla baja proporcionada que no han sido nominadas pero que no deben quedar sin referencia; citamos a las afecciones mendelianas de un solo gen que acompañan a errores congénitos del metabolismo (Fenilcetonuria, Galactosemia, Glucogenosis) y a las mutaciones puntuales de algunos hipotiroidismos congénitos con dishormonogénesis, a las anomalías del receptor del calcio que llevan a raquitismo y a la resistencia periférica al uso de vitamina D (raquitismo renal) (C).

CLÍNICA

La talla baja suele ser detectada en la atención primaria por dos indicadores sencillos: la ubicación del tamaño del afectado por debajo de P3 en una curva de referencia, y la velocidad de crecimiento inferior a P 5 a 25 para el género y el estado Tanner genital (A).

El patrón de crecimiento es de gran utilidad para encasillar al paciente en una categoría general clínica; si se trata de una alteración congénita del crecimiento, la anomalía aleja desde temprana edad el patrón de crecimiento de lo normal (antes de los 12 a 18 meses), asociado por lo regular al antecedente de pequeño para la edad gestacional. Si la situación se aproxima a una anomalía adquirida del crecimiento, el niño demuestra el antecedente de poseer una curva de crecimiento normal por un periodo apreciable de tiempo, para dar paso a una desviación de ésta sobre la referencia (C). Si se trata de un retraso constitucional (variante normal de talla baja), hay desaceleración transitoria en la velocidad de crecimiento para el final de la lactancia o alrededor del tercer año de vida, para retomar un nuevo carril de desempeño con características de velocidad normal; si es la variante familiar, la curva de crecimiento, aún siendo inferior a lo normal, se desempeña a entera satisfacción durante toda la infancia (C).

Los pacientes con talla baja por déficit de GH pueden tener el desorden por origen congénito (gráfica No. 2) o por una situación adquirida. Los primeros son, en general, niños que durante la lactancia registran hipoglicemia, micropene y/o defectos anatómicos de la línea medio-facial, habiendo nacido con talla y peso normal para la edad gestacional (B). La desaceleración del crecimiento toma lugar después de los 6 meses de vida, siendo evidente a los dos años para cuando empiezan a demostrar ganancias inferiores a los 3 o 4 cm/año, con proporcionalidad corporal conservada y tendencia al sobrepeso (A). Algunos niños con velocidad de crecimiento inferior a 4 o 5 cm/año (P 5 a 25 de la gráfica NCHS -2000), con proporcionalidad entre segmentos corporales y con estado nutricional óptimo, pueden ser productores deficitarios de GH tras demostrar pruebas de secreción anormal para su liberación (A) (ver diagnóstico). A este trastorno se le denomina disfunción neurosecretora GH, condición anormal susceptible de tratamiento con GH exógena (B).

Gráfica No. 2.

Hermanas con déficit de GH y sobrepeso



Gráfica No. 3.

Hipertrofia muscular por mixedema del hipotiroidismo



Si la talla baja es por un hipotiroidismo, se evidencia una constante caída en el canal de crecimiento precedente y una edad ósea profundamente retrasada (A); éstos son niños que disminuyen el ritmo de crecimiento, aumentan discretamente de peso, se tornan sedentarios y dejan el buen rendimiento escolar. Son características del hipotiroidismo, la pseudo hipertrofia muscular por mixedema local (gráfica No. 3), las alteraciones del desarrollo puberal, bien sea con una pubertad diferida como precoz, la silla turca grande a los rayos X de cráneo, el pelo y la piel secos y la disminución del metabolismo basal (B).

Tratándose de las niñas con talla baja, sugerimos realizar cariotipo en todos los casos para desvirtuar o confirmar el síndrome de Turner (A); la característica clínica más importante, además de la talla baja, es la disgenesia gonadal con amenorrea primaria (80 - 100% cumplen con ambos criterios y solamente el 5% menstrúan espontáneamente) (C).

Estas niñas poseen antecedente de baja talla al nacer y linfedema notable de manos y pies (gráfica No. 4) (A). En la tabla No. 2 aparecen algunas de las diferentes características clínicas del síndrome de Turner, destacándose el paladar profundo, el cuello corto y palmeado (gráfica No. 5), la displasia de las uñas, la alopecia, el vitiligo, la inserción dorsal baja del cabello (gráfica No. 5), el tórax en escudo, el cuarto metacarpo corto (gráfica No. 6) y los pezones invertidos.

Gráfica No. 4.
Linfedema neonatal en el S. Turner



Gráfica No. 5.
Cuello corto y palmeado en el S. Turner
Cabello de inserción bajo en el S. Turner



Gráfica No. 6.
Metacarpo corto en el S. Turner



Tabla N° 2. Principales hallazgos clínicos del síndrome de Turner

Musculoesqueléticos	Talla corta	100%
	Cuello corto	40%
	Desproporción entre segmento sup./segmento inf.	97%
	Cubitus valgus	47%
	Metacarpianos cortos	37%
	Micrognatia y paladar ojival	38%
	Mamilas hipoplásicas y muy separadas	80%
Obstrucción linfática	Pterigium colli	25%
	Implantación baja de cabello	42%
	Edema de manos y pies	80%
Defecto de células germinales	Fallo gonadal	96%
	Infertilidad	99%
Otras anomalías	Cardiovasculares tipo coartación de aorta	55%
	Renales	39%
	Nevus pigmentarios	50%
Anomalías asociadas	Tiroiditis de Hashimoto	34%
	Hipotiroidismo	10%
	Intolerancia a carbohidratos	40%

DIAGNÓSTICO

Por la alta frecuencia encontrada en nuestro medio, sugiero iniciar el estudio de la talla baja con la inclusión del niño en el rango de talla baja familiar, haciendo reparo en la calificación de la talla de ambos padres, en la edad de maduración ósea o esquelética y en la evaluación de la velocidad de crecimiento precedente (D).

Si bien un retardo en la edad ósea acompaña a otros trastornos con talla baja, esta herramienta debe ser estimada como normal en la talla baja de origen genético o familiar, acompañada siempre de velocidad de crecimiento normal y de una talla de padres concordante con la del niño, igualmente baja (A); la edad de maduración ósea o esquelética que frecuentemente debe ser solicitada, es la reportada tras comparar las estructuras del carpo y las falanges de la mano no dominante del niño con las referencias fotográficas ilustradas en el atlas de Greulich & Pyle (C). El reporte radiológico

hace la aproximación cualitativa entre la edad cronológica y la edad de maduración ósea; en ningún momento el rango de dispersión debe ser superior a 18 meses (D).

Si bien el aporte genético a la talla es 50% procedente de los padres, resulta útil en la práctica una aproximación o cálculo aritmético hacia la talla final del afectado, partiendo de la talla de los padres con la siguiente operación aritmética (talla blanco o final dependiente de dos variables) (C):

En el varón:

$$\frac{(\text{Talla de la madre} + 13 \text{ cm}) + \text{Talla del padre}}{2}$$

En la niña:

$$\frac{(\text{Talla del padre} - 13 \text{ cm}) + \text{Talla de la madre}}{2}$$

Si no se trata de una talla baja como variante familiar, corrobore en detalle los antecedentes perinatales, la curva de crecimiento precedente (si existe), la edad ósea, el estado de madurez sexual (Tanner) y la composición corporal; una aproximación a la composición corporal la da el cociente entre segmento superior y segmento inferior (medidas tomadas respectivamente desde el borde superior de la sínfisis púbica) y la comparación entre la envergadura y la talla del individuo. Estas anotaciones permiten evaluar el crecimiento de los miembros inferiores respecto al tronco, su calidad de armonía y los acortamientos correspondientes que rompen la armonía entre el tronco y las extremidades (C); si bien su margen de fiabilidad es relativamente pobre, una desarmonía entre segmentos puede resultar útil para clarificar o desvirtuar una enfermedad cromosómica y la necesidad de complementación con laboratorios o la remisión al especialista (nivel uno de evaluación con laboratorios - párrafos siguientes).

Antes de precisar en qué consiste el nivel uno de laboratorios en talla baja, es pertinente ilustrar que el cociente entre el segmento superior y el segmento inferior sufre cambios durante las diferentes edades pediátricas: en el recién nacido se estima en 1.7, a la edad de 4 años es aproximadamente de 1.4, antes de la pubertad puede oscilar entre 1.1 y 1.2, puesto que una vez iniciada la pubertad los valores son de 1 o menores (C).

El nivel uno de laboratorios (al alcance del médico general) debe incluir un hemograma, la velocidad de entrosedimentación en una hora, el perfil bioquímico, el estado de la TSH, la edad ósea si aún no se ha realizado y la función renal (C). Si en este punto de la evaluación se aprecia que no hay anomalía entre segmentos, no hay hipotiroidismo, se posee una edad ósea normal y la talla apenas es inferior a P3 en la gráfica de referencia, sugiero la observación del ritmo de crecimiento del paciente en un lapso corto de tiempo (cuatro a seis meses), a menos que se trate de una niña, en donde se hace necesario un cariotipo como evaluación urgente para excluir el síndrome de Turner (D).

Antes de pensar en talla baja de origen endocrino, el lector debe descartar una talla baja con retardo constitucional del crecimiento (variante normal). Estos pacientes, por tener una maduración más lenta, poseen retraso importante de la edad ósea que acompaña a su patrón típico de crecimiento retardado, seguido de una velocidad de crecimiento normal y permitiendo en forma espontánea, no sólo una talla adulta normal y adecuada, sino un grado pleno de maduración sexual (B). Es muy importante precisar el antecedente familiar del desorden en hasta el 90% de los casos (B).

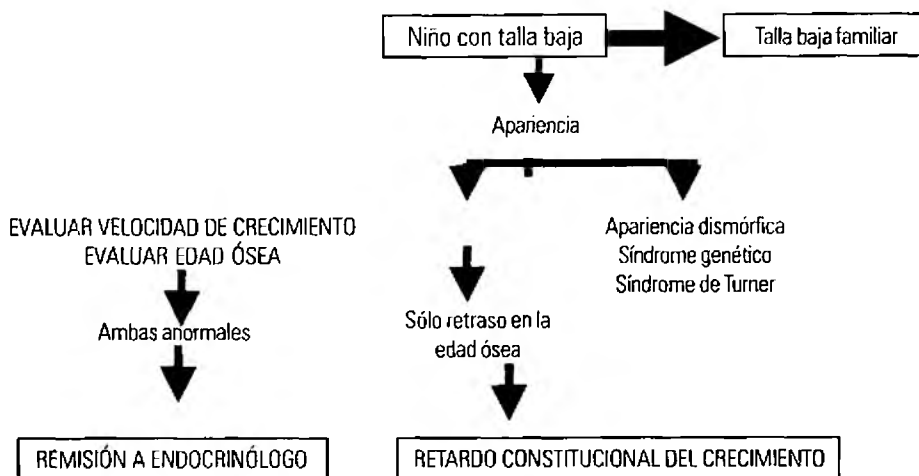
En los casos de hipotiroidismo es importante solicitar niveles plasmáticos de TSH y de T4 total o libre previos a la remisión al especialista en endocrinología pediátrica. Tratándose de un hipotiroidismo es completamente necesario verificar la tardanza importante en la edad ósea y el bajo desempeño de la velocidad de crecimiento (A).

Si hay sospecha de talla baja relacionada con un déficit de GH, se requiere el concurso del endocrinólogo pediatra con premura para la realización de ensayos farmacológicos confirmatorios: no existe alternativa diferente que verificar con dos retos dinámicos diferentes la baja producción de GH y la cuantificación de sus proteínas efectoras (A).

Para que el lector tenga idea de las pruebas realizadas a este nivel, los retos dinámicos para la liberación de GH se realizan con sustancias como arginina, insulina, L dopa, alfa 2 clonidina y propanolol entre otras, y la cualificación de sus efectores se confirma, no sólo con los niveles de somatomedina C, sino con los valores de su principal proteína transportadora, la llamada IGF BP 3 (A).

A manera de información general, son anormales los retos para la liberación de GH que no alcanzan valores superiores a 10 ng/mL post-estímulo, advirtiendo que incrementos mayores a 7 ng/ml pero menores de 10 ng/ml constituyen la disfunción neurosecretora de la hormona de crecimiento con idéntica repercusión (talla baja patológica) (A).

ALGORITMO



TRATAMIENTO

Las formas familiares, el retardo constitucional y aquellas variantes mixtas no requieren tratamiento (B); en caso de un retardo constitucional y considerando el probable déficit parcial-transitorio de GH, se han publicado ensayos con uso farmacológico de GH, conducta no aprobada como de rutina por los autores (C); esta última determinación queda a criterio del endocrinólogo pediatra (D).

La identificación de una talla baja asociada a endocrinopatía diferente al déficit de GH requiere manejo individual por el especialista y dirigido a su etiología (A).

Son objeto de uso exógeno de GH, no sólo su déficit comprobado y su disfunción neurosecretora, sino la niña afectada de S. de Turner y la talla baja asociada a nefropatía crónica (A). Son usos alternativos con buen nivel de evidencia y a criterio del especialista, la talla baja asociada a síndromes, con especial énfasis en el S. de Prader Willi y en el S. de consunción por SIDA (B).

Los alargamientos externos con fijadores no se indican en pediatría, y no existen otras alternativas de manejo de las aquí propuestas (D).

CASO CLÍNICO

Femenina, 9 años y 11 meses, cuarta hija, residente en zona urbana, escolarizada (5º elemental).

Motivo de consulta: traída por "talla baja".

Antecedentes: cuarto embarazo (3650 gramos y 51 cm al nacer), sin co-morbilidad perinatal.

Talla de la madre 145,8 cm. Talla del padre 153 cm.

E. Físico

Talla 122,4 cm. Peso 22,25 Kg. Sin apariencia dismórfica.

Tanner mamario II bilateral; vello púbico Tanner I; no hay vellos axilares.

Envergadura 124,5 centímetros. Segmento inferior 61,7 cm.

Diagnóstico (1)

Talla baja **FAMILIAR** (NCHS-2000) con ambos padres en idénticas condiciones.

Conducta (1)

1. Verificar velocidad de crecimiento, edad ósea y excluir un hipotiroidismo.

ANÁLISIS

1. Su talla actual está 2 cm. bajo P3 (NCHS-2000). Talla esperada con dos variables: 142,9 cm
2. Diagnóstico: Talla baja **FAMILIAR** (variante normal del crecimiento).
3. Nivel 1 de laboratorios para una talla baja **FAMILIAR**:
 - 3.1. Edad ósea, velocidad de crecimiento y TSH.

SEGUNDA VISITA:

1. Velocidad de crecimiento 5,3 cm/año. TSH normal.
2. Edad ósea de 8 años (Greulich & Pyle - dispersión de la edad ósea superior a menos 2 DE).

3. Conducta (2)
 - 3.1. Considerando el retraso importante en la edad ósea ($>$ de -2 DE), se verificará déficit de GH
 - 3.2. Se solicita test de reto para la liberación de GH.
 - 3.3. Diagnóstico: Talla baja **FAMILIAR** con **RETARDO CONSTITUCIONAL** (retraso en la edad ósea).

TERCERA VISITA:

1. Adecuada velocidad de crecimiento.
2. Reporte de la liberación (reto) de GH: **anormal**
3. Conducta (3)
 - 3.1. Solicitud de segundo test de reto para la liberación de GH.
 - 3.2. Diagnóstico: Talla baja **MIXTA** y probable déficit de GH.

CUARTA VISITA:

1. Adecuada velocidad de crecimiento.
2. Reporte de la liberación de GH (segundo reto): **normal**.
3. Diagnóstico: Talla baja **FAMILIAR** con **RETARDO CONSTITUCIONAL** (variante mixta de la talla baja).
4. Conducta Final: Seguimiento por la consulta externa sin tratamiento.

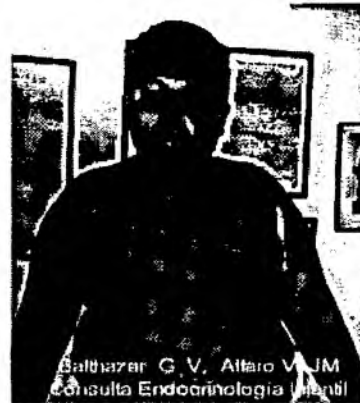
Lecturas recomendadas

1. Klug, W.S., Cummings, M.R. 1999. Conceptos de Genética. Quinta edición. Prentice Hall Iberia, Madrid, 1999. Cap. 16: Aplicaciones de la tecnología del DNA recombinante.
2. Chavarria Bonequi, C. Fisiología de la Hormona de Crecimiento. En: Endocrinología 1988. Temas de Pediatría, McGraw-Hill Interamericana. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. Páginas 25 - 35.
3. Pombo, M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera edición. 2002. McGraw-Hill Interamericana. Capítulos 13 a 17. Páginas 244 a 311.
4. Beas F, F. Manual de Endocrinología Pediátrica 1997. Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda. Capítulos 2 al 4. Páginas 26 a 67.
5. Rodríguez Portales, J.A. Endocrinología Clínica. 2000. Mediterráneo. Capítulos 12 a 16. Páginas 75 a 99.
6. Styne DM. Crecimiento. En: Greenspan, F.S., Strewler, F. S. Endocrinología Básica y Clínica 1998. Cuarta edición. Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V. Páginas 181 a 220.
7. Delbert A. J.F. Pediatric Endocrinology. 2000. The quest diagnostics manual. Test and methods. Specimen Requirments. Test Selection and interpretation. First edition.

OBESIDAD



Gráfica No. 7. Niña obesa con S. de Prader Willi



Gráfica No. 8. Adolescente con obesidad exógena

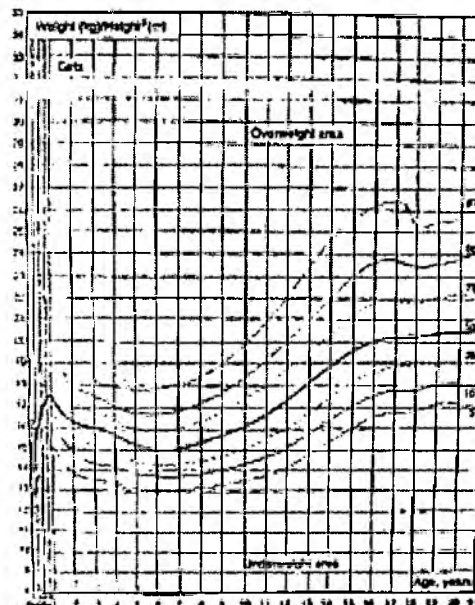
Si bien la cuantificación del peso suele ser la medida más utilizada para valorar el estado nutricional del individuo, es una estimación inexacta que conlleva a errores y resulta útil únicamente para aceptar que sus alteraciones están asociadas a los cambios en la salud del individuo (A), por lo que se deben practicar mediciones del peso de forma seriada, y aún mejor, combinar la interpretación de la evolución del peso con la inspección clínica y con la información aportada por otras mediciones como la talla (B).

DEFINICIÓN

La definición más apropiada es la que referencia el sobrepeso con respecto al índice de masa corporal (IMC según establecido por Quetelet desde 1869 y modificada por Keys en 1972), adaptada para niños de acuerdo con la experiencia de adultos (C):

1. Utilizando el índice IMC (peso dividido por la talla en metros elevada al cuadrado: peso/m^2), y considerando las diferentes variaciones dependientes del desarrollo adiposo del niño, el percentil 85-90 es considerado como el límite inferior de la obesidad. Para algunos autores, la obesidad sólo es definida si el IMC es mayor de percentil 95 (gráfica No. 9).

Gráfica No. 9. Índice de masa corporal o índice de Quetelet



Adaptada de www.cdc.gov/growthcharts

2. Obesidad se define como la situación en que la relación entre el peso actual y el peso ideal, según la talla, es mayor del 120% para la edad y el sexo; sobrepeso sin obesidad es cuando esta relación se ubica entre el 110% y el 120% (C).

ETIOLOGÍA

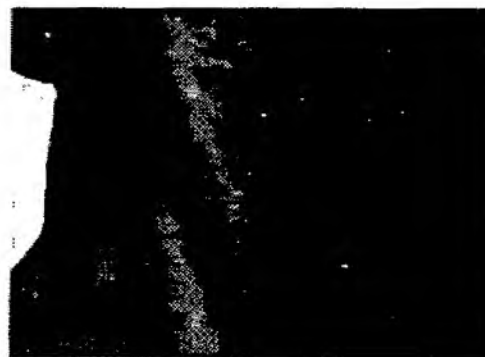
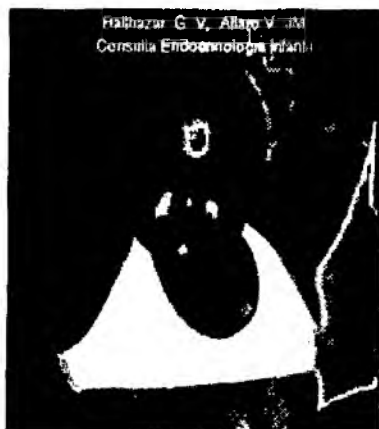
Hay tres períodos críticos para el desarrollo de la obesidad: en primer lugar el período comprendido entre la gestación y la primera infancia, en segundo lugar las edades de 5 a 7 años, y finalmente la adolescencia (D). Si la obesidad se desarrolla durante alguno de estos períodos se suele aumentar el riesgo de que ésta se torne persistente, particularmente si consideramos que el 80% de los adolescentes obesos serán adultos obesos (C).

El origen de la obesidad es controversial (A); si bien recientemente se acepta que el mismo tejido blanco adiposo logra autorregular su masa a través de mensajeros hormonales y que errores en sus señales inducen obesidad (véase fisiopatología), desde la perspectiva genética esta entidad no corresponde a más del 20 o 30% de los casos, dejando a los factores medioambientales la principal implicación (B y C). En el individuo obeso la forma predominante es la denominada de origen nutricional, con el 95% de los casos (obesidad simple o exógena); el restante 5% comprende las causas orgánicas o endógenas (intrínsecas), y de éstas, solamente el 1% son de origen endocrino (B y C).

El aporte genético a la etiología de la obesidad exógena ha tenido un impulso reciente con la descripción de los mensajeros del tejido blanco adiposo y con la relación poligénica encontrada; son bien conocidos los trabajos en búsqueda de los "genes de la obesidad" que referencian mutaciones del gen de la leptina y de su receptor (cromosomas 1 y 7), mutación del gen del receptor de la melanocortina (cromosoma 4), mutación del gen de la pro-opiomelanocortina (cromosoma 2), alteraciones en los genes de la lipólisis (cromosomas 5, 8 y 10) y alteraciones en los genes que afectan la sensibilidad a la insulina (cromosoma 6) (B y C). Puede resultar que, en detalle, sólo tales genes alteren únicamente el medio interno.

Estos argumentos que intentan demostrar la influencia génica con la obesidad humana sólo resisten análisis en la comprobada deficiencia congénita de leptina en niños, en los síndromes dismórficos cromosómicos que se acompañan de obesidad (S. de Prader Willi - gráfica No. 10) y en las anomalías del gen RSTN involucrado en la relación obesidad-insulina resistencia-diabetes tipo 2-acantosis nigricans (gráfica 4) (véase fisiopatología) (B y C).

Gráfica N° 10. Acantosis nigricans en el cuello y las axilas de dos niñas obesas.
Signos sugestivos de resistencia insulínica



La influencia medioambiental en la obesidad infantil puede depender, tanto de lo físico y socioeconómico como de la raza, el tamaño de la familia y patrones o conductas de ésta (B).

De acuerdo con lo publicado por NHANES-III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) existe clara evidencia entre obesidad y región geográfica o densidad poblacional en Norteamérica, reconociendo mayor impacto en el ciudadano de niveles socioeconómicos altos (C). Son también frecuentes las asociaciones de obesidad y raza blanca, expectativa que en Colombia no parece ser reproducible dada la alta prevalencia en nuestra consulta de adolescentes negros obesos (D).

Probablemente la influencia medio ambiental gire alrededor de los cambios en el estilo de vida que ha desviado los hábitos dietéticos tradicionales hacia una alimentación más occidental, con incremento del sedentarismo. De una u otra manera, no es clara la interacción entre estos planteamientos y los factores genéticos ya explicados. Hay mayor obesidad en familias con los hijos únicos y en los hogares donde aparece como relevante el incremento del tiempo dedicado a la televisión y al mayor consumo de alimentos ricos en calorías (B y C).

FISIOPATOLOGÍA

Si bien el tejido blanco adiposo se comporta como fuente de energía, como intermediario en la homeostasis de la glucosa y como colaborador en la inflamación, es un órgano endocrino con mensajeros químicos que pasan la barrera hematoencefálica para incidir sobre el hipotálamo (B y C).

Su primer mensajero conocido es la leptina, proteína de 167 aminoácidos, que no sólo ejecuta acciones protectoras durante la inanición tras inducir un mínimo gasto de energía, sino que evidencia la condición de obesidad inactivando el deseo de comer; se encuentra en concentraciones directamente proporcionales al índice de masa corporal, actúa sobre receptores hipotalámicos evitando los efectos estimulantes del apetito, promueve los efectos supresores del mismo y estimula los factores de transcripción hipotalámicos dependientes de anfetaminas. Su acción principal es regular el acopio de energía (apetito), papel que puede verse alterado en algunos obesos por deterioro de su información secundaria a la mutación de su gen o la resistencia de su accionar ante el receptor (OB-R) (B y C).

La segunda proteína de secreción específica del adipocito es la adiponectina, hormona codificada por el cromosoma 3 con características eminentemente protectoras al inhibir la resistencia insulínica y al interactuar con el balance de energía; posee un poderoso efecto antiinflamatorio sobre la pared vascular, y probablemente realiza su mejor expresión al comportarse como anti ateroma y antiinflamatoria, logrando suprimir la acumulación de lípidos en el macrófago, bajando los ésteres de colesterol intracelulares, inhibiendo el TNF alfa y ejerciendo excelente efecto modulador de la respuesta antiinflamatoria de las células endoteliales al inhibir la proliferación del músculo liso vascular (B y C). Tras sus niveles más bajos (p. e. mutación de su gen) se genera obesidad al dispararse una regulación decreciente mediada por el inicio de la resistencia insulínica y dando paso, fundamentalmente, a la enfermedad ateromatosa coronaria, al componente vascular del síndrome metabólico pediátrico y a la hipertensión (C).

El último de los compuestos hormonales derivados del tejido blanco adiposo a los que me voy a referir es a la resistina, molécula que aparece incrementada en el plasma cuando hay resistencia comprobada a la insulina. Es la resistina una proteína pequeña de 114 aminoácidos codificada por el cromosoma 19 e inducida desde la adipogénesis temprana, de la que se desconoce el mecanismo que la relaciona con la resistencia a la insulina y su blanco molecular, pero de la que se espera tenga alguna participación en la secuencia unidireccional defectuosa o aberrante que parte de sus niveles aumentados, precipitando obesidad y diabetes tipo 2 (B y C).

Esta proteína con papel pro inflamatorio hace parte de una nueva familia de proteínas secretadas por el adipocito, las denominadas RELM (resistin like molecule – presentes en la glándula mamaria, el corazón, los pulmones y la lengua), con unos niveles incrementados ante las dietas calóricas y ante la intolerancia insulínica; es considerada reguladora a largo plazo del metabolismo del adiposito, haciendo de su gen un candidato importante para el origen de la obesidad. De ella se ha podido establecer una variación polimórfica según la raza y un comportamiento antagónico de la acción insulínica tras bloquear el transporte de glucosa que ésta media (B y C).

Si bien estas tres hormonas investigadas en la última década han mostrado relaciones fisiopatológicas con la obesidad, sólo la resistina soporta algún análisis al considerar a su gen (RSTN) como el primer gen responsable del vínculo demostrable entre obesidad, insulino resistencia y diabetes tipo 2. Se acepta que su papel probablemente repercute sobre receptores musculares, hepáticos y de los tejidos sensibles a la insulina (C).

La obesidad de origen medioambiental (95% de los casos denominada nutricional, simple o exógena) puede tener su origen en una complicada gama de interacciones, bien resumida por algunos autores en la siguiente ecuación: *obesidad (O) es igual a factores genéticos (G) más factores ambientales (A), más la interacción del producto genes y ambiente (GxA), asociado a la variable confusión (E)* (B y C):

$$O = G + A + (GxA) + E$$

CLÍNICA

Los efectos perjudiciales de la obesidad pueden llegar a constituir el motivo de consulta del niño (a ellos me referiré mas adelante).

En primer lugar debe elaborarse la adecuada historia clínica para intentar precisar su origen, haciendo énfasis en el tipo de lactancia, la introducción de alimentos complementarios, el desarrollo psicomotor, las enfermedades que obligaron a largos períodos de inactividad, el tipo de deporte y el carácter del niño, entre otras. Suele ser importante la referencia del peso de progenitores y hermanos, así como los hábitos dietéticos de la familia, los antecedentes de diabetes, hipertensión, hiperuricemia, enfermedad cardiovascular y obesidad (C).

El obeso simple o exógeno (95% de los casos) generalmente posee talla alta, edad ósea avanzada, adiposidad generalizada de predominio en el tronco, pseudo ginecomastia (gráfica No. 5) y abundante grasa peripúbica, que en los varones suele introducir la duda acerca de un micropene (B y C). Son usuales las estrías abdominales blancas, o incluso rosadas, las mismas que pueden estar también presentes en caderas y tórax. Hay quejas por parte del niño de pie plano y escoliosis, de inaceptación social y pobre autoimagen, de inestabilidad emocional, y finalmente de baja autoestima (B).

El sobrepeso y la adiposidad en los adolescentes se asocia para la vida adulta con hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares degenerativas, hiperinsulinemia, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (B y C); algunas de las complicaciones más frecuentes son:

1. Psicosociales: discriminación escolar, aislamiento, aceptación escolar disminuida.
2. Crecimiento: edad ósea avanzada, talla alta y menarquia precoz.
3. Neurológicas: Pseudo tumor cerebral.
4. Respiratorias: Apneas del sueño, infecciones.

5. Cardiovasculares: Hipertensión (cardiomegalia) y muerte súbita.
6. Ortopédicas: Epifisiolisis de cabeza femoral.
7. Metabólicas: resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, estatois hepática y enfermedad ovárica poliquística.

Por último, dos conceptos deben ser destacados en el trabajo con los niños obesos, son de interés para el lector. En primer lugar, el estudio de Framingham demostró que cada 10% ganado de peso en los varones da lugar a incrementar en 6,6 mmHg la presión sistólica, alza en la glicemia (ayuno) y las concentraciones séricas de insulina. En segundo lugar, la distribución androide (tipo manzana) está referenciada como más asociada a hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. Bajo estas apreciaciones, es importante que el médico identifique, no sólo el acumulo anormal de grasa, sino su distribución (B y C).

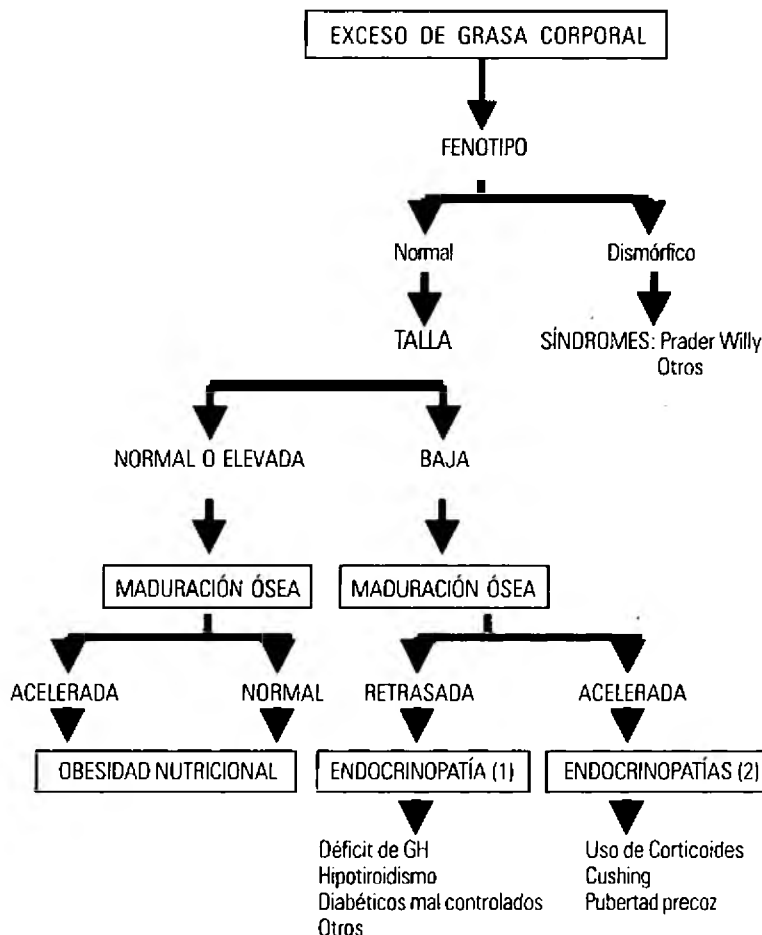
DIAGNÓSTICO

El lector debe tomar por costumbre la elaboración del IMC (índice relativo de masa corporal) en todos los pacientes de su consulta, puesto que esta sencilla ecuación resulta ser el principal criterio definitorio de obesidad infantil (D). Aquellos adolescentes con IMC mayor de P 95 para la edad y sexo deben ser considerados como obesos y remitidos para investigación médica especializada (nivel III); aquellos situados entre P 85 y 95 son considerados en situación de alto riesgo y serán objeto de vigilancia y control en nivel II de atención (historia familiar, presión arterial y colesterol total) (B y C).

El diagnóstico puede resultar sencillo si se conjugan los factores de exceso de peso, talla y maduración ósea según edad y sexo del afectado (ver algoritmo): en la práctica diaria debe implementarse el uso de la medición del pliegue tricúspital en los varones, en tanto que para las niñas es muy significativo los pliegues cutáneos subescapular y supraíliaco (C).

Si bien los obesos con maduración ósea acelerada suelen presentar pubertad anticipada, este parámetro no debe confundir al clínico en la exploración física, conservando como fundamentales para su diagnóstico correcto, en caso de obesidad exógena, la talla más alta del promedio y el discreto adelanto de la edad ósea: si ambas son normales o superiores a la normalidad y si no existe una tendencia hacia la disminución de la velocidad de crecimiento, probablemente pueda excluirse una causa "endógena y endocrina" (D).

ALGORITMO



TRATAMIENTO

La obesidad pediátrica es un trastorno notablemente resistente a la intervención terapéutica; y en especial el adelgazamiento en este grupo poblacional suele conducir a riesgos de morbilidad asociada (B y C): ninguna terapéutica única parece ser efectiva, debe ser de manejo multidisciplinario y suele presentarse por etapas (D).

Un programa ideal de pérdida de peso debe tener ausencia de repercusiones metabólicas desfavorables, poca persistencia de la sensación de hambre, preservación de la masa magra, ausencia de reacciones psiquiátricas y debe asegurar una actividad física y un crecimiento normales; las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas son excepcionales (D).

1. **Dieta.** Debe ser dirigida al ahorro y a la conservación del tejido magro, aportando un régimen hipocalórico asociado al ejercicio (A). Es importante que los padres y familiares participen en el programa, puesto que buena parte de los resultados están en función de la motivación del paciente y del seguimiento (B y C).
2. **Ejercicio.** Debe cumplirse una actividad con carácter regular que permita una pérdida "saludable" del peso (A): un mínimo de tres sesiones aeróbicas por semana debe ser el punto de partida para ir las aumentando a cuatro o seis por semana (D).
3. **Modificación de la conducta.** El programa terapéutico debe acompañarse de una modificación del estilo de vida bajo la colaboración de la familia, reconociendo por parte del afectado los patrones que perpetúan la obesidad, la sobrealimentación y el sedentarismo (B y C).
4. **Adherencia al tratamiento.** No hay resultados satisfactorios si el niño obeso no sigue las instrucciones dadas: debe existir, no sólo comprensión de las medidas sino aceptación de las mismas (B y C).
5. **Mantenimiento.** Es la última fase y toma lugar una vez alcanzado el peso ideal: comprende evidentemente una dieta de mantenimiento y la actividad física (B y C).
6. **Tratamiento farmacológico.** No han sido publicados ensayos clínicos serios en obesidad infantil (D); queda abierta la investigación sobre los inhibidores de la lipasa de reciente aplicación en la obesidad de adultos (C).
7. **Tratamiento quirúrgico.** Sólo en casos seleccionados y refractarios al manejo convencional se puede recurrir a la cirugía (súper obesidad del adolescente y síndrome de Prader Willi) (B y C).

CASO CLÍNICO

Femenina, 10 años y 4 meses, segunda hija, residente en zona urbana, escolarizada con irregular rendimiento.

Motivo de consulta: obesidad.

Nace del segundo embarazo con un peso que no recuerdan y con 50 cm de talla, sin co-morbilidad perinatal; antecedentes de sobrepeso desde los 5 años de edad. Sin historia familiar de diabetes tipo 2.

E. Físico

Talla 140 cm. Peso 52 Kg. PA 100/65. Sin apariencia dismórfica. IMC 26.34

Tanner mamario I bilateral con gran adipomastia; vello púbico Tanner I; axila húmeda.

Acantosis nigricans en dorso de cuello y en axilas (gráfica 4). No hay estrías rojas pero sí blancas.

Diagnóstico (1)

OBESIDAD

Conducta (1)

1. Glicemia en ayunas, edad ósea, colesterol, triglicéridos e Insulinemia (medición puntual).

ANÁLISIS

IMC > P 95. Talla P 50.

Signos sugestivos de resistencia insulínica (acantosis nigricans).

No hay apariencia dismórfica o sindrómica.

Diagnóstico: Obesidad mórbida (exógena)

SEGUNDA VISITA:

Glicemia 95.1 mg/dL (65 – 110); estado de los lípidos normales.

Edad ósea (Greulich & Pyle: 11 – 11.5 años)

Niveles de Insulina 25.1 uU/mL (1.9 – 20 uU/mL)

Diagnóstico: OBESIDAD EXÓGENA (síndrome metabólico pediátrico)

Conducta.

Manejo dietético y ejercicio. Manejo interdisciplinario.

Lecturas recomendadas

1. Chavarria Bonequi, C. Obesidad en el niño y el adolescente. En: Endocrinología 1988. Temas de Pediatría, McGraw-Hill Interamericana. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. Páginas 207 - 226.
2. Chavarria Bonequi, C. Síndrome de Wideman - Beckwith. En: Endocrinología 1988. Temas de Pediatría, McGraw-Hill Interamericana. Asociación Mexicana de Pediatría, A.C. Páginas 227 - 252.
3. Pombo, M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera edición. 2002. McGraw-Hill Interamericana. Capítulos 73 y 74. Páginas 1228 - 1258.
4. Beas F, F. Obesidad en el niño y el adolescente 1997. En: Manual de Endocrinología Pediátrica. Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda. Capítulo 19. Páginas 217- 228.
5. Rodríguez Portales, J.A. Endocrinología Clínica. 2000. Mediterráneo. Capítulos 72. Páginas 439 - 444
6. Fisher, D.A. Pediatric Endocrinology 2000. The Quest diagnostic manual. First edition
7. www.cdc.gov/growthcharts
8. Flodmark, C.E. 2002. Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of early – onset obesity. Acta Paediatr 91: 737 - 38.
9. Sorof J.M., Peffenbarger T., Franco K., Bernard L. Portman R. 2002. Isolate systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. The Journal of Pediatrics 140 (6): 660 – 66.
10. Freemark, M, Bursey, D. 2001. The effects of Metformin on body index glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics 107 (4): p. e 55.
11. Lustig, R. Obesity Childhood 1999. En: International Symposium on A Current Review of Pediatric Endocrinology. April 25-29, 1999. San Francisco California.

EL NIÑO DELGADO

DEFINICIÓN

Considerando como patrón de referencia el índice establecido entre el peso/m², el niño delgado es el que se ubica por debajo del percentil 25 (el lector puede revisar la gráfica No. 3 del tema obesidad en pediatría (C).

Son definiciones de soporte las siguientes:

1. Niño delgado es aquel cuyo peso está por debajo de una (1) desviación estándar del promedio (C y D).
2. Niño delgado es aquel que se ubica por debajo de percentil 20, según la curva de referencia (NCHS en nuestro medio) (D).
3. Niño delgado es aquel cuya relación peso para la talla tiene un déficit mayor del 5% sobre su percentil 50 (C).

ETIOLOGÍA

El origen de un niño delgado puede ubicarse en uno de los siguientes grupos:

1. Delgadez constitucional.
2. Falla del medro (especialmente en lactantes).
3. Enfermedad crónica y sindrómica.
4. Malnutrición.
5. Anorexia nerviosa.

Si bien el peso está directamente relacionado con el incremento de la grasa corporal o número de células con capacidad de almacenar lípidos, en su determinación intervienen no sólo las características genéticas y familiares, sino el número de fibras musculares multinucleadas que se posee al nacer, la adecuada nutrición y el ejercicio practicado. Tal conglomerado de variables participan en el origen y mantenimiento del peso corporal, como se detalla a continuación (B).

En primer lugar, y bajo condiciones normales, el incremento en la grasa corporal es particularmente fundamental durante el último trimestre de la gestación y en los primeros meses postnatales, determinando que durante la pubertad del 12 al 16% de la masa corporal total sea grasa, y que para la adolescencia ésta alcance un 25% (las células grasas se quintuplican entre el primero y los 15 años de vida) (A).

En segundo lugar, si bien el número de fibras musculares multinucleadas (músculo estriado y esquelético) está definido al momento del nacimiento, o muy poco después por las características genéticas y familiares, para su posterior cualificación se requiere tanto de un buen estado nutricional como del ejercicio, condiciones que incrementan respectivamente su longitud y grosor: el crecimiento de la masa muscular se acompaña de un aumento del número de núcleos en la fibra y de su carga de ADN (A).

En el niño delgado se altera el comportamiento fisiológico anterior. Si el niño se torna delgado desde temprano está expresando, con grados variables de intensidad, tanto la alteración de la composición corporal en relación con su grasa, como una anomalía en su área magra adquirida y una distribución inequitativa de ambas (C y D); en ellos, la pérdida en la ganancia de peso no es otra cosa que la expresión antropométrica de las modificaciones a la composición corporal que indican un déficit en la velocidad de síntesis y de recambio celular, deteriorando el metabolismo proteico-energético y alterando el equilibrio hídrico y mineral.

De manera clara y precisa se acepta que en el niño delgado los factores ambientales, el estado nutricional, la persistencia o no de infecciones, las medidas de salud pública no eficaces y las condiciones individuales del afectado son la causa de su desorden (A y D).

FISIOPATOLOGÍA

El niño delgado sin desnutrición precoz temprana y sin antecedentes de retardo en el crecimiento intrauterino empieza a dibujar su trastorno desde los 2 a 3 meses de edad, con mayor prevalencia entre los 12 a 24 meses (C y D). En nuestro país, es muy probable que el niño delgado que alcanza esta condición durante la lactancia no tenga un factor constitucional sino una desnutrición primaria, anomalía que se rodea de un brusco cambio en el canal de crecimiento, de exposición a factores ambientales lesivos, de un déficit de ingesta energética y proteica, de una infección aguda precedente, de una detención reciente en el desarrollo sicomotor y de edemas, entre otras circunstancias (D).

Sin embargo puede sólo tratarse del impacto nutricional transitorio inducido por enfermedades que exigen atención y cuidados calificados: son bien conocidas las repercusiones nutricionales en los pacientes hospitalizados por neumonías, diarreas prolongadas, intervenciones gastrointestinales que demandan nutrición parenteral, etc. (A), por lo que se deben realizar esfuerzos importantes para atenuar el efecto lesivo sobre los pacientes corrigiendo, no sólo las malas prácticas alimentarias, sino evitando el ayuno prolongado. En ciertas afecciones de índole tumoral e infeccioso se ha implicado al factor de necrosis tumoral como un condicionador determinante del origen del enflaquecimiento y del balance nitrogenado negativo observado; son también reconocidas las asociaciones entre hipovitaminosis A y sarampión y entre el déficit de fibronectina y la susceptibilidad infecciosa, para citar algunos ejemplos (A).

La falla en el medro (referenciada en los textos como *failure to thrive*), concepto introducido desde 1915 para denominar inicialmente a la carencia psicoafectiva de los paciente lactantes institucionalizados, es un desorden extendido inclusive a los niños preescolares que aún en su medio familiar desarrollan un síndrome de falta de progreso pondoestatural sin falla orgánica; si bien tuvo su énfasis particular en la relación que se estableció inicialmente con la depravación emocional, es una condición de complejas interacciones entre la nutrición inadecuada y el ambiente sicosocial adverso en lo afectivo (A, B y C). De ella se puede aceptar que no sólo su falta de progreso se relaciona con algún grado de conducta negligente familiar o institucional en el aporte de energía, proteínas y nutrientes esenciales, sino con la aparición secundaria de inapetencia en un ambiente adverso o poco estimulante (B).

Suele resultar común para el niño, en estos casos, la asociación con estrés familiar, con alteraciones conductuales, con trastornos precedentes del apetito (inapetencia o voracidad) y con conductas que le son agresivas; no es extraño asociarlo con posturas bizarras persistentes, con desarrollo psicomotor disarmónico y con bajos niveles de hormona de crecimiento y somatomedina C (D).

En los preescolares sólo debe considerarse como importante si este desorden induce secuelas nutricionales como el bajo peso para la talla y la talla baja para la edad. A esta misma edad se pueden verificar las consecuencias de enfermedades genéticas, neurológicas y endocrinas, especialmente si se conjugan signos de hipertonía, espasticidad e hipercatabolismo (gráfica No. 11) (A).

Gráfica No. 11. Niño delgado (enfermedad genética)



El niño hiperactivo con o sin déficit de la atención suele ser asociado con delgadez que preocupa a la familia; en ellos es claro su incremento del gasto energético, los trastornos del apetito y de los hábitos de alimentación, y en algunas circunstancias la reducción de apetito por la medicación (C).

CLÍNICA

En la evaluación del niño delgado la clínica lo es casi todo, especialmente considerando que las enfermedades endocrino-metabólicas son raras y que la desnutrición mixta es muy frecuente (A).

Debe excluirse, en primera instancia, la delgadez constitucional como variante normal; para tal fin evalúe el canal de crecimiento precedente y verifique que el paciente (desempeñándose entre percentil 5 y 95) presenta deterioro persistente en su ritmo de ganancia de peso durante una unidad de tiempo variable, y revise si esta característica ha sido habitual en sus progenitores y hermanos. Por el contrario, si un lactante menor de seis meses registra pérdida del canal de peso acostumbrado durante dos controles sucesivos separados por un mes, debe ser rotulado como niño delgado; en los demás lactantes se alcanza esta nominación si se reporta idéntico fenómeno durante tres controles sucesivos separados por un mes, asumiendo igual notificación si este cambio se verifica en dos controles sucesivos separados por tres meses para las demás edades pediátricas (D).

Si bien el lactante con delgadez constitucional no registra anomalía en los primeros 4 o 5 meses postnatales, el anormalmente delgado en esta etapa es impactado por una pérdida en su óptima nutrición, permitiendo que probablemente el tejido más lesionado sea el graso, estructura que se debe desarrollar armoniosamente con la evolución ponderoestatural, no sólo antenatal sino postnatal. En general, el niño delgado constitucional se acompaña de idénticas características de crecimiento ponderoestatural en hermanos, padres y abuelos, reflejando, no sólo hábitos de alimentación y dietas específicas del grupo familiar, sino características semejantes en el embarazo o en las variantes antropométricas al nacer (A y D).

Reseñar los errores en la crianza (hábitos), las alteraciones psicofamiliares y las anomalías durante el embarazo (especialmente prematuridad y el bajo peso para la edad gestacional), introducen modificaciones al perfil biológico del niño; sucesos trascendentales a edades posteriores como las infecciones repetidas, la hipoalimentación, la pobre lactancia materna, el régimen de comidas establecidas y las hospitalizaciones previas suelen marcar el deterioro del incremento ponderal; hay que reconocer la frecuencia de antecedentes de enfermedades que cursen con vómitos, diarreas y procesos respiratorios crónicos (D).

En el examen físico se debe considerar con detenimiento la antropometría y sus características, la masa muscular, el tejido adiposo y su distribución, así como la determinación del área magra y del área grasa con la ayuda del experto en nutrición. Pueden tener significado las anomalías esqueléticas y las dismorfias faciales, la evaluación comparativa con otros miembros de la familia (rasgos familiares más impactantes durante la pubertad), los estigmas genéticos, las visceromegalias, las alteraciones musculares, las anomalías neurológicas y el raquitismo (B y C).

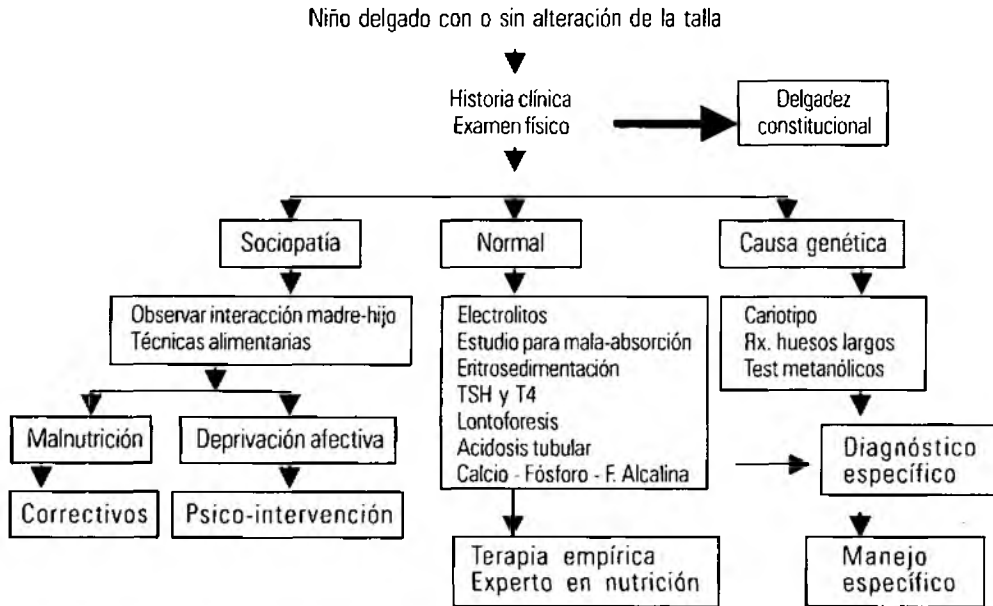
Si el niño delgado es un escolar, debe descartarse la coexistencia de enfermedades crónicas como una leucemia, las afecciones renales y hepáticas, y los síndromes de mal absorción entre otras; si el enflaquecimiento es de rápida evolución puede corresponder a una manifestación de diabetes tipo 1. Por último, el grupo de más creciente interés (especialmente en el período puberal) es el conformado por niños afectados por conductas tendenciosas hacia la anorexia, que aún con ingestas proteico-calóricas adecuadas se acompañen de vómitos, de uso exagerado de laxantes, de alteraciones menstruales, de bulimia compulsiva y de enflaquecimiento progresivo (la consideración de anorexia en esta presentación escapa a sus objetivos, y deberá ser revisada por el lector en texto de referencia) (C y D).

DIAGNÓSTICO

Suelen ser necesarias la confirmación e identificación de factores precipitantes del bajo peso. En nuestro medio, la anemia, la infección crónica y las parasitosis ejercen papel decisivo, bien sea como nosologías individuales o como asociadas a los estados carenciales. Se sugiere que en la evaluación con laboratorios de un niño desnutrido de causa poco clara se incluya la determinación de un reactante de fase aguda como indicador de infección o inflamación, un coproparasitológico, una creatinina sérica, una radiografía torácica, unos gases arteriales y los niveles de albúmina y ferritina para determinar comorbilidad (D).

Si bien el médico general puede sugerir nuevas exploraciones tanto estáticas como dinámicas en la evaluación del niño con bajo peso, se puede llegar a requerir el concurso del especialista en pediatría, en endocrinología pediátrica, en nutrición y en genética; la investigación de punta en este trastorno puede necesitar del concurso de pruebas que evalúen el balance nitrogenado, de una tomografía computarizada, de la resonancia nuclear magnética y de pruebas de función absorbente intestinal (C).

ALGORITMO



TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido indudablemente a la etiología; el manejo nutricional es la herramienta fundamental, demostrando su pobre utilidad en los casos correspondientes a la expresión de la normalidad extrema y en las causas de tipo genético (B).

Si hay una desnutrición primaria, el aporte adecuado de nutrientes y la corrección de las carencias específicas genera la normalización de la curva de crecimiento, primero en peso y luego en talla (A); considerar el ambiente sicosocial y familiar lo mismo que los déficits de microelementos y de zinc suelen ser de valor fundamental (D).

El empleo de medicamentos estimulantes del apetito como la ciproheptadina son de utilidad muy controversial, prefiriéndose un adecuado manejo nutricional, afectivo y en la búsqueda de la causa (C y D).

Lecturas recomendadas

1. Beas F, F. Obesidad en el niño y el adolescente 1997. En: Manual de Endocrinología Pediátrica. Publicaciones técnicas Mediterráneo Ltda. Capítulo 20. Páginas 228 - 238.
2. Pombo, M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera edición. 2002. McGraw-Hill Interamericana. Capítulos 72, 73, 75 y 76.

DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel	Fuentes de la evidencia	Caracterización
(A)	Estudios clínicos aleatorizados Información abundante	Evidencia nacida de estudios clínicos aleatorizados, de un patrón de hallazgos consistentes para la población a la que van dirigidas las recomendaciones. Requiere gran cantidad de estudios con gran cantidad de pacientes.
(B)	Estudios clínicos aleatorizados Información limitada	Evidencia nacida de estudios clínicos aleatorizados con un número limitado de pacientes o número limitado de meta-análisis. Esta caracterización corresponde a evidencias nacidas de estudios en poblaciones diferentes a la población a la que van dirigidas las recomendaciones, o a evidencias algo inconsistentes.
(C)	Estudios clínicos no aleatorizados Estudios de observación	Evidencia nacida de estudios clínicos no aleatorizados o no controlados, o de estudios de observación.
(D)	Opinión de expertos	Caracterización que se utiliza cuando la información es insuficiente para que las recomendaciones se basen en las categorías anteriores. La opinión de los expertos se basa en su conocimiento y en su experiencia clínica.

AUTOEVALUACIÓN

Las inquietudes relacionadas con esta autoevaluación, el lector las podrá resolver en el texto escrito que acaba de revisar; no obstante, encontrará una justificación anexa luego de cada respuesta, buscando integrar su lectura con las tablas, los gráficos y los algoritmos.

1. En el estudio de la talla baja, señale la afirmación falsa:
 - a. Se debe solicitar la edad ósea.
 - b. Se deben medir ambos padres.
 - c. Se debe evaluar la velocidad de crecimiento.
 - d. No importa la talla del nacimiento.
 - e. Se deben medir los segmentos corporales.

2. Si un niño tiene una talla que evidentemente es más baja que la aceptada para su familia, señale la falsa:
 - a. Sólo es explicada por un retardo constitucional del crecimiento.
 - b. Puede poseer un síndrome polimalformativo.
 - c. Puede estar padeciendo una enfermedad sistémica.
 - d. Puede ser (si corresponde a una niña) una persona 45 XO.
 - e. Puede tener una enfermedad endocrina.

3. Al considerar una talla baja asociada a retraso constitucional del crecimiento, señale la afirmación falsa:
 - a. Aunque su patogenia no esté completamente conocida, se puede aceptar un déficit parcial y autolimitado de GH.
 - b. Es un modo de crecer normal pero más lento.
 - c. Es un modo de crecer normal pero durante mayor duración.
 - d. Tiene una edad ósea exigentemente avanzada.
 - e. Es muy clásico que se encuentre antecedentes familiares semejantes.

La edad ósea es considerada como un marcador biológico del desarrollo.

4. En un niño con talla baja familiar, señale la afirmación falsa:
 - a. Hay indudablemente menor velocidad de crecimiento.
 - b. En general, es un niño con apariencia completamente normal.
 - c. Su talla final puede ser aproximada con la utilización de dos variables.
 - d. Poseen por regla general una adecuada edad ósea para su edad cronológica.
 - e. Puede acompañarse de un retardo constitucional del crecimiento (formas mixtas).

5. Con respecto a la obesidad, señale la afirmación falsa:
 - a. Si se usa el criterio de peso para la edad, un niño puede resultar obeso si posee abundante desarrollo muscular.
 - b. El peso y la grasa corporal son resultantes, a largo plazo, del equilibrio entre ingreso y egreso de energía.
 - c. Todos los obesos adolescentes van a ser obesos en la vida adulta.
 - d. La introducción de alimentación complementaria adecuada en el lactante menor no suele estar relacionada con la obesidad.
 - e. Los factores genéticos y ambientales actúan sobre el balance ingreso y gasto.

6. Uno de los siguientes eventos semiológicos no hacen parte del síndrome de Turner, señálelo:
 - a. Talla baja.
 - b. Falla ovárica primaria.
 - c. Prognatismo.
 - d. Linfedema de manos.
 - e. Cardiopatía congénita.

SIGLAS EMPLEADAS

BP: proteínas ligantes o transportadoras.

DE: desviación estándar.

GH: hormona de crecimiento.

GHRH: hormona liberadora de GH.

IGF-1: somatomedina C.

IGF BP 3: proteína tipo 3 para el transporte de GH y de IGF-1.

IMC: índice de masa corporal o índice de Quetelet.

NCHS-2000: versión del año 2000 de las gráficas del instituto de estadísticas en salud de los Estados Unidos.

OB-R: receptor de leptina.

RELM: moléculas similares a la insulina o a la somatomedina C.

RSTN: gen de la resistina.

TNF: factor de necrosis tumoral alfa.

TSH: tiotropina.

FOTOS CLÍNICAS

El material gráfico aquí empleado es tomado de la consulta docente del autor en la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y en el Instituto de Ciencias de la Salud CES (Medellín).

Talla baja: Gráfica No. 2: Hermanas con déficit de GH y sobrepeso
Gráfica No. 3: Síndrome de Kocher-Debre-Semeleaigne
Gráficas No. 4, 5 y 6: Semiología del síndrome de Turner

Obesidad: Gráfica No. 7: Síndrome de Prader Willi
Gráfica No. 8: Adolescente obeso
Gráfica No. 10: Acantosis Nigricans

Niño delgado: Gráfica No. 11: Síndrome de Seckel

AGRADECIMIENTO

Agradecimiento sincero al Dr. Vital Balthazar González, Pediatra endocrinólogo, compañero, amigo y maestro en Pediatría; sus enseñanzas y el cariño hacia los pacientes trazaron los horizontes de su alumno. Nunca tendré cómo compensarle.

El autor: Dr. Juan Manuel Alfaro Velásquez.

OSTEOPOROSIS

Dra. Patricia Hormaza
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
Universidad Pontificia Bolivariana

DEFINICIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la micro arquitectura del hueso, que conduce a un aumento del riesgo de fracturas^{1,2}. Esta ha sido la definición clásica de osteoporosis. Se debería considerar más un síndrome que una enfermedad, ya que puede ser producida por múltiples causas y manifestarse de diferentes maneras. Factores genéticos, físicos, hormonales, metabólicos, nutricionales y tóxicos pueden actuar solos o en combinación³.

El deterioro de la micro arquitectura se refiere más a la calidad del hueso, pero no especifica si el trastorno supone un defecto en cantidad y distribución del material óseo, o en la composición de la matriz, o en la mineralización^{3,4}.

En el año 1994, el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ definió la osteoporosis en términos de t-score, valor que compara cuan desviada (desviación estándar: DS) de la media se encuentra la densidad mineral ósea (DMO) de una persona en particular, en comparación con la DMO de una población femenina adulta normal, no mayor de 30 años, de raza blanca. De manera que la distribución de la DMO puede estar encasillada en algunas de las siguientes cuatro áreas:

1. Normal: densidad mineral ósea dentro de un desvío estándar (DS): t score: -1 a +1 o más.
2. Osteopenia: DMO entre 1 y 2.5 DS por debajo del pico máximo de masa ósea. T score: -1 a -2.5.
3. Osteoporosis: DMO igual o mayor de 2.5 DS por debajo del promedio del adulto joven: t score: -2.5 o por debajo.
4. Osteoporosis severa: DMO igual o mayor de 2.5 DS por debajo del promedio del adulto joven, acompañado de una fractura por fragilidad.

El valor de t-score se calculó determinando la DMO en columna lumbar, el cuello del fémur y el radio distal en mujeres jóvenes de raza blanca^{5,6}.

Son tres los factores principales responsables de la fragilidad del hueso:

- Masa ósea disminuida.
- Reparación inadecuada de la microlesión causada por el uso y desgaste natural del hueso.
- La intensidad del trauma.

El diagnóstico y manejo de la osteoporosis recae principalmente en la identificación de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), ya que ésta se ha relacionado con la resistencia ósea y ha sido un buen predictor del riesgo de fractura. Hay que tener en cuenta que también existen cambios en la micro arquitectura del hueso que son responsables de la fragilidad ósea, pero que no pueden ser medidos por las técnicas que conocemos. En este contexto, es importante señalar una clara distinción entre **osteopenia**, masa ósea disminuida por síntesis osteoide inadecuada, sin mayores implicaciones, y **osteoporosis** propiamente dicha, como enfermedad esquelética que aumenta el riesgo de fracturas. La osteopenia es un factor de riesgo, la osteoporosis es el trastorno en sí⁷.

La osteoporosis tiene una incidencia mucho mayor en mujeres que en hombres y se presenta principalmente después de la menopausia. Es más común en mujeres caucásicas que en mujeres negras. Se cree que la masa ósea es la responsable del 75 a 85% de la dureza del hueso.

EPIDEMIOLOGÍA

La fractura es la principal manifestación clínica de la osteoporosis, puede afectar cualquier hueso del organismo, pero los sitios más frecuentes son a nivel de vértebras por aplastamiento, cuello femoral y región distal de radio o fractura de Colles.

El 80% de los casos de osteoporosis sucede en mujeres. El 15% de los casos son fracturas de cadera. Dentro del primer año de una fractura de cadera, el 20% mueren, 25% sobreviven, pero se ven confinados a una gran morbilidad, y el 50% quedan con gran pérdida de movilidad^{8,9}, por lo que se considera que la osteoporosis es un problema de salud pública con efectos sobre la economía, la sociedad y la familia. En la tabla No. 1 se muestra la incidencia de fractura de cadera en algunas ciudades y países iberoamericanos¹⁰.

Tabla No. 1. Incidencia de fracturas de caderas en Iberoamérica

CIUDAD (PAÍS)	INCIDENCIA TOTAL	MUJERES	HOMBRES
Sevilla (España)	234	370	98
La Plata (Argentina)	263.3	379.4	101
Luján (Argentina)	304	442.9	135.3
Colombia	175.7	234.9	116.5
Venezuela	69	94	44
Chile	155.9	192.5	119.3
San Pablo (Brasil)	153.3	202	104.7
Manilá (Brasil)	343.8	500.3	187.3

Estudio epidemiológico sobre población general y hospitalaria. Índices por cada 100.000 personas de 50 años o más. Excepto Chile: 55 años o más y Manilá: 60 años ó más. Adaptado de Suplemento especial del Journal of Clinical Rheumatology: Reunión de expertos iberoamericanos: recomendaciones para el manejo de la osteoporosis¹⁰.

La edad es el factor más importante relacionado con la osteoporosis. El número de personas afectadas aumentará en el futuro, en la medida en que la población envejece. Se espera en Estados Unidos que la población de 65 años y más aumente de 32 a 69 millones, entre 1990 y 2050, y la de 85 años, de 3 a 15 millones. Se estima que 8 millones de mujeres y 2.1 millones de hombres en Estados Unidos están afectados hoy, pero esta cifra podría elevarse a 11.9 millones y 2.5 millones respectivamente, para el 2015. Estos cambios demográficos podrían hacer que el número de fracturas de cadera se duplicara o triplicara^{11,12}. En Latinoamérica se espera que el número de individuos de 65 años y más aumente de 21 millones a 145 millones, entre 1990 y 2050, con un incremento de 7 veces en el número de fracturas de cadera^{13,14}. Colombia se comporta más o menos igual.

La masa ósea es otro factor de riesgo independiente que predice fractura por fragilidad; en las mujeres cada disminución de una desviación estándar de la densidad ósea normal duplica el riesgo de fractura. En un estudio español, la evaluación de la masa ósea en el grupo mayor de 50 años de edad, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sugiere que antes de los 70 años el 25% de la población tiene osteoporosis, el 24% tiene osteopenia y el 51% restante masa ósea normal. Después de los 70 años, el 51% de la población tiene osteoporosis, el 41% tiene osteopenia y el 8% tiene masa ósea normal¹⁵.

En un estudio colombiano, donde analizaron 206 densitometrías por la técnica absorciometría de doble fotón (DEXA ó DXA) de columna y fémur, se encontró una prevalencia de osteopenia del 50 % y de osteoporosis del 22% en hueso trabecular, y del 44% de osteopenia y del 10% de osteoporosis en hueso cortical¹⁶.

Factores de riesgo (Tabla No. 2)

Edad: Según la Encuesta Nacional de Alimentación y Salud en población de Estados Unidos, se pudo observar que la DMO del cuello femoral disminuye, en mujeres blancas no hispanas, en un tercio a través de los años, de 0.849 gr./cm², a los 20 - 29 años, a 0.569 gr./cm² en el grupo etario de 80 o más años. Lo mismo sucede en los hombres, en quienes la DMO del cuello femoral cae un 25% a lo largo de su vida. Declinaciones similares se observaron entre hombres y mujeres de otras razas, como mexicanas-americanas y afroamericanos^{17,18}. En concordancia con otras investigaciones, el EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) determinó que la edad es un factor de riesgo muy potente de fractura por fragilidad en mujeres y hombres. Entre las primeras, el porcentaje de fracturas vertebrales aumentó en forma lineal desde el 15%, antes de los 51 años, al 35% entre los 75 - 79 años¹⁹.

La prevalencia de osteoporosis en mujeres blancas postmenopáusicas es del 35% y entre los hombres del 5 - 10%²⁰. El riesgo varía según el sitio; para el cuello femoral la prevalencia de osteoporosis entre mujeres blancas postmenopáusicas aumenta 10 veces, del 4%, a la edad de 50 - 59 años,

a 40%, a los 80 años²⁰, para una prevalencia total del 15%²¹. Para la columna lumbar el aumento con respecto a grupos de edad es de 2 a 4 veces más, para una prevalencia total del 8%, y para la fractura de Colles' es del 33% para mujeres blancas postmenopáusicas¹⁴. El riesgo de una fractura, para la mujer norteamericana a los 50 años, es del 15% para una fractura de Colles'; 16% para la cadera y 32% para vértebras²². La mayoría de las fracturas ocurren a los 65 años y se relacionan con baja masa ósea.

Sexo: La masa ósea es un cuarto a un tercio mayor en los hombres que en las mujeres. La prevalencia de osteoporosis del fémur proximal en los hombres blancos, en los Estados Unidos, es del 5%, entre los 50 - 79 años, y del 24%, después de los 80 años, a diferencia de las mujeres blancas, que de 4%, entre los 50 - 59 años, se eleva constantemente al 52%, entre mujeres de 80 y más años²¹. El 80% de las fracturas de cadera ocurre en mujeres.

Raza: La densidad ósea generalmente es menor en la raza caucásica y asiática que en otras razas. Los negros americanos tienen una mayor masa ósea que los blancos, al compararse la población de la misma edad y sexo; por ejemplo, la DMO de la cadera es 10% mayor^{14,17}, y si se comparan mujeres blancas no hispánicas con mujeres afroamericanas, la incidencia de osteoporosis en cuello femoral en mujeres postmenopáusicas es del 17% versus 6%^{14,21}.

Constitución genética: Su influencia está principalmente en la determinación del pico de masa ósea. Existe correlación entre la masa ósea de madres e hijas. El riesgo de fractura de cadera aumenta al doble en mujeres con antecedente materno de fractura de cadera²³. Se ha sugerido que existe un gen para la osteoporosis, asociado con el gen del receptor de la vitamina D, que modula los efectos genéticos sobre la masa ósea²⁴.

Estado hormonal: El déficit de estrógenos es un factor de riesgo importante para la osteoporosis. En la menopausia empieza una rápida caída de la masa ósea. La tasa de pérdida es más notable en los primeros 5 años, del 2 al 5% por año, para luego estabilizarse de 1 a 1.5% por año²⁵. La terapia de estrógenos reduce la tasa de pérdida ósea en un promedio del 40%, reduciendo el riesgo de fractura al 50%²⁵. La menarca tardía, la disgenesias ováricas y las alteraciones del ciclo menstrual como anovulación crónica o amenorreas por estrés, se asocian con bajo pico de masa ósea, en tanto que la menarca temprana produce un efecto opuesto^{26,27}. Los andrógenos también influyen en la conservación de la masa, tanto en los hombres como en las mujeres.

Peso corporal: Un índice de masa corporal bajo < de 20 se relaciona con mayor riesgo de fractura²⁵.

Ejercicio: Tiene un efecto positivo porque estimula los osteoblastos para la formación de nuevo hueso. Depende del tipo y frecuencia del ejercicio y de los efectos de la gravedad, y debe ser regular y continuo para tener efecto. La actividad física reduce la pérdida ósea durante la edad adulta, aumentando en un 7 a 8% la densidad ósea, lo que se traduce en una reducción del 1.5 el riesgo de fractura²⁸. No sólo aumenta la masa ósea, sino también la masa muscular, mejorando la fuerza y la coordinación, disminuyendo el riesgo de caída. Cualquier tipo de ejercicio es beneficioso, aunque el más relacionado para el aumento de masa ósea es el ejercicio de carga o resistencia, levantar pesas, trotar y caminar. Se aconseja que sea realizado tres veces a la semana durante 30 minutos. Se debe evitar el ejercicio excesivo, especialmente si se asocia a amenorrea.

Calcio y vitamina D: La adecuada ingesta de calcio y vitamina D es necesaria para mantener el pico de masa ósea. La ingesta, la absorción y la excreción renal son los determinantes más importantes del balance positivo o negativo de calcio. El principal determinante de la absorción de calcio es la 1, 25 DH vitamina D, el metabolito activo de la vitamina D que se forma en el riñón. La absorción es mala en insuficiencia renal, en síndromes de mala absorción por déficit nutricionales de vitamina D y en casos de baja exposición solar, como se observa en personas de edad avanzada. El efecto de mala absorción de calcio sobre la DMO es esencialmente el mismo que se produce en condiciones de baja ingesta de calcio: la resorción ósea aumenta para mantener la calcemia y la excreción obligada de calcio por la orina. Es probable que estos efectos sean mediados por la paratohormona, produciéndose un hiperparatiroidismo secundario. Durante la menopausia hay un aumento en la pérdida de calcio por la orina, lo que eleva los requerimientos de calcio diario, reflejo del aumento de la tasa de resorción que sucede en esta etapa.

Sodio y proteínas en la dieta: La ingesta exagerada de sal y proteína incrementa la pérdida urinaria de calcio. El efecto negativo de estos constituyentes de la dieta sobre el hueso se debe a un aumento en la resorción ósea, en respuesta a la pérdida extra de calcio por la orina; esto, probablemente, es mediado por la paratohormona²⁹.

Corticosteroides: Usados para el tratamiento de alergias, enfermedades reumáticas, respiratorias y en transplantes, inhiben directamente la formación ósea, disminuyendo la masa ósea entre el 5 - 35%, y aumentan el riesgo de fracturas en un 50%. Afectan principalmente el hueso trabecular. También tienen un efecto indirecto aumentando la resorción, al disminuir la absorción del calcio del intestino y aumentar su excreción^{9,29}.

Hormonas tiroideas y paratiroidea: Los estados de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo se relacionan con un aumento en la resorción ósea.

Alcohol: Efecto tóxico sobre el hueso por disminución en la formación.

Cigarrillo: Aumenta el riesgo de osteoporosis en 1.4³⁰. Su efecto, al parecer, es por enzimas hepáticas que metabolizan los estrógenos, y de esta forma disminuyen los efectos protectores de éstos.

Cafeína: Se considera factor de riesgo porque aumenta la excreción de calcio en orina. Los estudios son contradictorios; se considera que se requeriría un consumo excesivo de café, más de 5 tazas al día, para llegar a disminuir la masa ósea.

Medicamentos: Como heparina, anticonvulsivos, tiroxina, diuréticos de asa, disminuyen la masa ósea. Las tiazidas tienen un efecto contrario, conservan masa ósea.

Tabla No. 2. Factores de riesgo de la osteoporosis

VARIABLE	EFFECTO ÓSEO	EFFECTO DMO	MODIFICABLE
Herencia	Pico masa ósea	+	No
Edad	↓ Formación	-	No
Género femenino	↓ Formación	-	No
Raza caucásica	↓ Formación	-	No
Estrógenos	↓ Resorción	+	Sí
Peso corporal	↑ Formación	+	Sí
Ejercicio	↑ Formación	+	Sí
Inmovilización	↑ Resorción	-	Sí
Calcio, dieta	↓ Resorción	+	Sí
Vitamina D	↓ Resorción	+	Sí
Sodio y Proteínas	↑ Resorción	-	Sí
Corticosteroides	↓ Formación	-	Sí
Hormonas tiroideas	↑ Resorción	-	Sí
Parathormona	↑ Resorción	-	Sí
Alcohol	↓ Formación	-	Sí
Cigarrillo	↑ Resorción	-	Sí
Cafeína	↑ Resorción	-	Sí

Adaptado: Nardin C, Talbot JR. Factores de riesgo. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento, 2001 y Ross PD. Risk factors for osteoporotic fracture. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998^{25,29}.

PATOGÉNESIS DE LA OSTEOPOROSIS

El mecanismo patogénico de la osteoporosis no está completamente comprendido. Hay múltiples factores que pueden llevar a la fragilidad ósea, y de allí al aumento de riesgo de fracturas. En esencia, la osteoporosis es una falla en mantener el balance fisiológico normal del hueso, similar a los procesos degenerativos que suceden con la edad en los diferentes sistemas del organismo: cardiovascular, renal, sistema nervioso central.

El esqueleto está diseñado de manera que su masa ósea máxima sea la mínima necesaria para soportar el cuerpo correctamente. La masa ósea se pierde a una tasa casi constante a lo largo de la vida adulta, como consecuencia del envejecimiento normal. La estructura ósea debe ser rediseñada y redistribuida todo el tiempo para cumplir con su función de soporte. Este proceso está controlado por la carga mecánica y por factores hormonales. Si ocurre una pérdida pronunciada de masa ósea, o si fracasa la optimización del rediseño, la resistencia ósea declina críticamente, se excede el umbral de fractura y tiene lugar la osteoporosis.

Para entender la patogénesis de la osteoporosis, primero hay que conocer las características del hueso normal y su proceso de remodelación.

El cuerpo humano está formado por dos tipos de huesos: el reticular o trabecular, propio de la columna y vértebras, y el compacto o cortical, propio de los huesos largos de brazos y piernas.

El hueso cortical constituye un 80% del esqueleto y el hueso trabecular el 20% del total de la masa ósea. En los extremos de los huesos largos hay una combinación de hueso trabecular y cortical. El radio distal consta de aproximadamente 25% de hueso cortical y 75% de hueso trabecular, la zona media del radio es 90% hueso cortical. Una composición similar se observa en cuello del fémur, trocánter mayor y cuerpo del fémur. El ciclo de remodelación del hueso es más activo en el hueso trabecular; aproximadamente el 40% del hueso trabecular es reciclado anualmente versus el 10% del hueso cortical. Debido a la variedad anatómica de estos compartimentos, la pérdida ósea se presenta más rápido en el hueso trabecular, aumentando su vulnerabilidad a las fracturas. Esto explica por qué las fracturas osteoporóticas tienden a presentarse en las vértebras, cuello de fémur y extremos de huesos largos³¹.

El tejido óseo está formado por un 80% de mineral y sólo un 20% de materia orgánica. La relación entre los componentes orgánicos e inorgánicos es estrecha y bien organizada, tanto a nivel microscópico como ultra estructural, para proveer el soporte mecánico óptimo. Los componentes inorgánicos son principalmente cristales cálcicos de hidroxapatita y fosfato de calcio amorfo, y se relacionan estrechamente con fibras de colágeno, principal componente orgánico del hueso.

En los procesos dinámicos del hueso están implicados cuatro tipos de células³²:

1. Células de coberturas (lining cells), que cubren las superficies óseas de reposo donde no hay resorción ni formación, y yacen sobre un delgado lecho de matriz no mineralizada, colágeno tipo I. Este lecho debe ser removido antes de comenzar cualquier proceso dinámico.
2. Osteoblastos, cuya función principal es sintetizar, sobre la matriz ósea existente, osteoide para la formación de hueso nuevo. El material neoformado se convierte rápidamente en matriz ósea dura por el depósito de cristales de hidroxapatita entre las fibras colágenas, densamente empaquetadas.
3. Osteocitos, derivados de las células osteoformadoras que ya no secretan material óseo. Parecen fundamentales para controlar las funciones de los osteoblastos, osteocitos y células de coberturas.
4. Osteoclastos, derivados de células mononucleares de la médula ósea (preosteoclastos), que tapizan la superficie formadora de hueso. Su función principal es disolver y digerir la matriz mineral, el colágeno y los osteocitos. La diferenciación, el reclutamiento y la inhibición de los osteoclastos están controlados por numerosos factores hormonales y de crecimiento.

Los mecanismos de diseño y rediseño óseo involucran tres procesos diferentes: crecimiento, modelado y remodelado³².

Los dos primeros procesos, el crecimiento y el modelado, suceden principalmente en la niñez y primeros años de la adultez, cuando las epífisis aún están abiertas. El balance neto de masa ósea del proceso es positivo, y durante estos períodos los huesos alcanzan su forma externa final y su más alta densidad ósea dependiente de las hormonas y de las fuerzas mecánicas. El pico de masa ósea se alcanza alrededor de la tercera década como resultado de estos procesos, y depende de factores genéticos, raciales y hormonales y de agentes externos como la nutrición y la actividad física. La adquisición de un alto pico de masa ósea otorga un banco óseo óptimo para enfrentar las pérdidas durante el envejecimiento. Normalmente este pico es un 20 a 25% más alto en hombres que en mujeres³³.

La masa ósea comienza a decrecer a partir de los 30 años. Esta pérdida temprana relacionada con la edad es especialmente detectable en los sitios donde predomina el hueso trabecular, como los cuerpos vertebrales. La pérdida de masa ósea es inevitable, y está ocasionada por el tercer proceso, el remodelado.

Ciclo de remodelación ósea

Es un proceso continuo, acoplado la remoción de hueso antiguo (resorción ósea) con la síntesis de nueva matriz ósea y su posterior mineralización (formación ósea). Durante este proceso los osteoblastos y los osteoclastos trabajan muy cerca unos de otros, en tiempo y espacio (acoplamiento), en unidades denominadas BMU (bone multicellular units)³². El hueso trabecular se remodela mucho más rápido, de 5 a 10 veces, que el cortical. Este proceso también está gobernado por las hormonas y la estimulación mecánica.

Comprende cuatro etapas:

- **Activación:** Los preosteoclastos son estimulados por el factor de crecimiento de macrófagos, y se diferencian bajo la influencia de otras citoquinas y factores de crecimiento para madurar a osteoclastos. Las células de progenie osteoblástica comienzan a segregar colagenasa, enzima que remueve la delgada capa de hueso no mineralizado, típica de una superficie ósea en reposo, y el hueso mineralizado queda expuesto a la acción de los osteoclastos.
- **Resorción:** Los recién formados osteoclastos segregan proteasas y sustancias ácidas que disuelven y digieren la matriz orgánica y el mineral del hueso antiguo.
- **Reversión:** La resorción se suspende cuando la cavidad alcanza una profundidad máxima de 50 - 60 μm . Las células derivadas de monocitos forman una superficie cementada que evita la posterior erosión del hueso.
- **Formación:** Los osteoblastos son atraídos hacia la cavidad de resorción, y bajo la influencia de diversos factores hormonales y de crecimiento maduran para llenar la cavidad de resorción con hueso nuevo. Esto ocurre en dos etapas: en la primera etapa los osteoblastos producen osteoide a partir de colágeno tipo I. Dos proteínas diferentes al colágeno también participan: osteocalcina (proteína GLA ósea, BGP, bone GLA protein), exclusiva del hueso, y la osteonectina, que son utilizadas como marcadores de formación ósea. Estas glicoproteínas conectan los cristales de hidroxapatita de calcio. En la segunda etapa, el osteoide recién formado se mineraliza con cristales de hidroxapatita de calcio. La vitamina D (1,25 OH vitamina D) es esencial para este proceso; en su ausencia la mineralización es defectuosa, llevando a la osteomalacia.

La masa ósea se conserva cuando las fases de resorción y formación se balancean, se acoplan. En el adulto, normalmente después de la tercera década de la vida, el balance óseo es negativo, por lo tanto la pérdida de hueso es negativa.

En la regulación de la actividad resorptiva de los osteoclastos y la formativa de los osteoblastos participan un sinnúmero de factores, tanto hormonales como locales (Tabla No. 3)³⁴.

Entre los factores locales que participan en la activación de los osteoclastos y osteoblastos están: el factor estimulante de colonias (M-CSF), las interleuquinas 1, 6 y 11, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor transformador del crecimiento (TGF β), los factores de crecimiento semejantes a la insulina tipo I y II, la proteína RANK y su receptor, la osteoprotegerina, proteína cuya acción es inhibir la resorción, y varias citoquinas 35,36.

Tabla No. 3. Factores que regulan el metabolismo óseo

HORMONAS	Hormona paratiroidea (PTH)
	Calcitonina
	Vitamina D
	Insulina
	Hormona de crecimiento
	Hormonas sexuales
LOCALES	Hormonas tiroideas
	Factores de crecimiento insulínicos I- II
	Factores de transformación (TGF)
	Factores derivados de las plaquetas
	Factores de crecimiento fibroblástico
	Citoquina

Adaptado de Massari F: Homeostasis metabólica (control endocrino). Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento, 1999³⁴.

Entre las hormonas que influyen sobre la formación ósea, tenemos³⁴:

- **Hormona paratiroidea:** Tiene un efecto complejo, ya que puede estimular o inhibir la síntesis de colágeno y de matriz ósea. Aumenta el reclutamiento y actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Si es excesiva, el ciclo óseo aumenta, puede ser por causa primaria, como un adenoma paratiroideo (hiperparatiroidismo primario), o secundaria (hiperparatiroidismo secundario) por deficiencia de vitamina D.
- **Vitamina D:** Participa en la absorción del calcio intestinal, y aumentando el reclutamiento de osteoclastos en el hueso estimula la síntesis protéica de los osteoblastos y participa en la mineralización de la matriz. Su falta ocasiona disfunción de la mineralización y osteomalacia en los adultos.
- **Calcitonina:** Su función principal es inhibir la actividad de los osteoclastos.
- **Hormonas tiroideas:** Afectan directamente o indirectamente los osteocitos a través de factores de crecimiento locales. Las altas concentraciones incrementan la resorción ósea.
- **Glucocorticoides:** Conducen a la inhibición de los osteoblastos y de la formación de matriz osteoide, y disminuyen la absorción de calcio produciendo un hiperparatiroidismo secundario.
- **Estrógenos:** Influyen en la siguiente forma:
 - Aumentan el número de osteoblastos.
 - Aumentan la producción de colágeno de los osteoblastos.
 - Aumentan los receptores nucleares de progesterona en los osteoblastos.
 - Aumentan el RNA mensajero (RNA-m) osteoblástico para transformar el factor de transformación de crecimiento β (TGF- β).
 - Inhiben el aumento del monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), asociado a la hormona paratiroidea (PTH).
 Entre las acciones indirectas de los estrógenos están la inhibición de la actividad de la PTH, estimulación de secreción de calcitonina y aumento en la absorción gastrointestinal del calcio, directa o por activación renal de vitamina D.
- **Progesterona:** Tiene una acción sinérgica a la acción de los estrógenos.
- **Andrógenos:** La falta de éstos produce desacople con actividad osteoclástica aumentada.

Cualquier situación, ya sea genética o ambiental, que influya sobre los factores locales óseos y/o hormonales, va a producir una alteración en la remodelación ósea con la consiguiente disminución en la masa ósea y el mayor riesgo de fractura, característico de la osteoporosis.

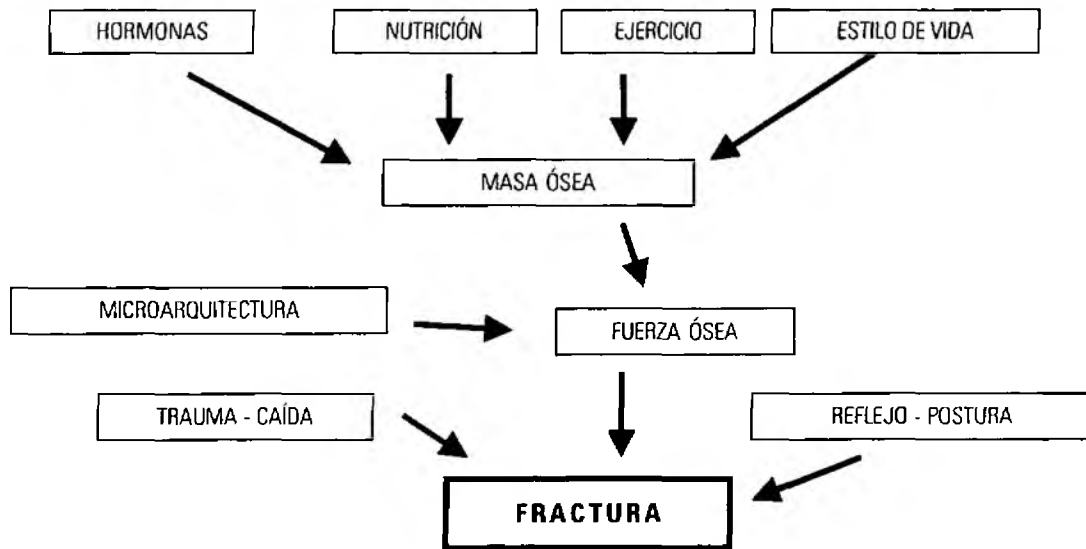
Resumiendo, la osteoporosis, caracterizada por la disminución en la masa ósea, se puede deber a tres razones³⁵:

1. A la falla en lograr el máximo pico de masa ósea. Mientras en la niñez y adolescencia la tasa de formación ósea es mucho mayor que la de resorción, a partir de la tercera década de la vida predomina la tasa de resorción sobre la de formación, con la consiguiente pérdida de densidad ósea. Este factor es determinado genéticamente, pero puede verse afectado por el estilo de vida, ingesta de calcio y actividad física³⁷.
2. Al aumento en la resorción ósea por una actividad aumentada de los osteoclastos, como sucede en la menopausia por la deficiencia de estrógenos³⁹. También se presenta cuando hay deficiencia de calcio y vitamina D, como sucede en las personas ancianas, produciendo un hiperparatiroidismo secundario³⁹. Otras anomalías endocrinas, citoquinas y factores locales juegan un papel importante en la resorción ósea.
3. A la formación ósea inadecuada por parte de los osteoblastos, que son disfuncionales; es decir, secretan osteoide inadecuado para llenar una cavidad de resorción normal. Este déficit se relaciona con la edad o con cambios en factores locales o sistémicos que regulan la formación.

La pérdida acelerada de hueso en mujeres en menopausia inicial se asocia con actividad osteoclástica aumentada. La pérdida de hueso más lenta, asociada a la edad, es resultado de la baja actividad osteoblástica. El resultado neto es el mismo, pérdida de la masa ósea. La masa ósea máxima, cantidad máxima de mineral óseo adquirido durante la edad adulta premenopáusica hacia los 35 años, es un indicador biológico importante y útil. Entre más alta es la masa ósea máxima, menor el riesgo de osteoporosis posterior. De esta manera, las mujeres deben ser animadas a alcanzar la máxima densidad mineral ósea premenopáusica.

En conclusión, en la producción de fracturas juega un papel importante la masa ósea, la micro arquitectura de hueso, y otros factores como la macro arquitectura del hueso, por ejemplo las diferencias en la longitud y ángulo de cuello femoral, las caídas en los ancianos por tejidos disminuidos, debilidad muscular, enfermedades concomitantes y medicamentos usados. La comprensión de todos estos múltiples factores hace posible la prevención adecuada de la osteoporosis y su consecuencia principal, la fractura (Figura No. 1)³⁹.

Figura No. 1. Patogénesis de la fractura osteoporótica



Adaptado de Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 27 (2): 255 – 265, 1998³⁹.

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

1. Osteoporosis Primaria o Idiopática

Es la que no se relaciona con ninguna enfermedad determinada. Se cree que ésta resulta de un desacople exagerado del proceso de remodelación ósea. Se puede dividir en:

Osteoporosis tipo I o postmenopáusica: la pérdida ósea se presenta, principalmente, en el hueso trabecular, y se relaciona estrechamente con la pérdida postmenopáusica de la función ovárica.

Osteoporosis tipo II, involutiva o senil: la pérdida ósea compromete el hueso cortical, y es una exageración del proceso fisiológico del envejecimiento.

Estos tipos de osteoporosis pueden coexistir en una misma persona. Esta clasificación refleja la tendencia de las mujeres de 55 a 65 años a presentar fracturas de vértebra, en tanto que las fracturas de fémur se presentan en mujeres por encima de los 70 años.

2. Osteoporosis Secundaria

Se produce como consecuencia de una enfermedad o condición preexistente. La prevalencia de causas secundarias de osteoporosis varía de acuerdo con el grupo de estudio. **Son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas y en los hombres, en los cuales se ha reportado una prevalencia tan alta, hasta del 64%**⁴⁰. Sin embargo, las causas secundarias no son limitadas a este grupo; más o menos el 30% de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tienen otra condición que contribuye a la pérdida de hueso⁴¹. Cerca del 20% de las fracturas osteoporóticas pueden ser secundarias a otras patologías. En la tabla No. 4 se enumeran las causas secundarias más frecuentes de osteoporosis.

Se debe sospechar osteoporosis secundaria por la historia clínica, examen físico y cuando el Z-score de la densitometría, o sea la masa ósea, comparándola con los de su misma edad, está por debajo de -1 DS (desviación estándar).

Ayudas diagnósticas en Osteoporosis Secundaria

Los exámenes de rutina, cuando se sospecha una causa secundaria de osteoporosis, son⁴²:

Hemoleucograma y sedimentación.

Función renal.

Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albúmina y función hepática.

Función tiroidea: TSH y T

Calcio en orina de 24 horas y creatinina.

Función gonadal: FSH, LH, estradiol, testosterona, prolactina.

Paratohormona: Si el calcio está alterado.

Cortisol libre en orina o test de supresión de dexametasona, si se sospecha Cushing.

Otros: Electroforesis de proteínas, hierro y ferritina y biopsia de hueso en selectos casos.

Una buena historia clínica y examen físico nos orientarán a qué patología se debe, posiblemente, la osteoporosis, y así pedir los exámenes correspondientes.

Tabla No. 4. Causas secundarias de osteoporosis

Enfermedades endocrinas: Acromegalia Diabetes mellitus Hipertiroidismo	Síndrome de Cushing Hiperparatiroidismo Hipotiroidismo
Estados de hipogonadismo: Anorexia nerviosa Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Amenorrea por estrés	Menopausia prematura Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter
Enfermedades gastrointestinales: Gastrectomía Enfermedad celíaca Colitis ulcerativa	Síndrome de mala absorción Cirrosis primaria
Desórdenes genéticos Enfermedad de Gaucher Homocistinuria Estados hipogonadales Síndrome de Enlers-Dantos	Hemocromatosis Síndrome de de Marfán Osteogénesis imperfecta
Medicamentos: Glucocorticoides Heparina	Anticonvulsiantes Tiroxina
Otras: Falla renal crónica Anemia falciforme Mieloma múltiple	Artritis reumatoidea Talasemia Hipercalciurias

Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 115, 2003⁴².

OSTEOPOROSIS EN HOMBRES

La menor incidencia de osteoporosis se debe, primero, a que en la andropausia masculina no se produce una pérdida acelerada ósea, como ocurre con la menopausia en las mujeres; segundo, porque el pico de masa ósea que el hombre alcanza es mayor que el de la mujer, y tercero, la expectativa de vida en los hombres es menor que el de las mujeres. Sin embargo, la incidencia de fracturas en el hombre ha ido incrementándose en los últimos

años; actualmente, un tercio de las fracturas de cadera ocurren en los hombres, y el riesgo de cualquier fractura en los mayores de 60 años es del 30%, para los hombres, a diferencia del 56%, para las mujeres⁴³.

Entre los mecanismos responsables de osteoporosis en los hombres se encuentra el envejecimiento de las células óseas, propio de la edad, con la disminución de la actividad de los osteoblastos; el hiperparatiroidismo secundario, debido a la disminución de la función renal y reducción de la absorción del calcio intestinal, y el déficit androgénico que comienza después de los 50 años⁴⁴.

Antes de hacer el diagnóstico de osteoporosis senil en los hombres, siempre se deben descartar las causas secundarias de osteoporosis, tales como: fármacos, los esteroides son los más comunes; el alcoholismo, hipogonadismo, síndrome de mala absorción, idiopática, etc. El diagnóstico se realiza con la densitometría ósea.

DIAGNÓSTICO

MEDICIÓN DE MASA ÓSEA

Para hacer el diagnóstico de disminución de masa ósea existen varios métodos como los siguientes:

Densitometría ósea

La densitometría ósea es la medición de la densidad cálcica de un hueso. Su fundamento técnico se basa en la propiedad de los tejidos de absorber una porción de la radiación ionizante emitida por una fuente, la que posteriormente es registrada por un detector situado por detrás del hueso en estudio. La cantidad de radiación absorbida es inversamente proporcional al contenido mineral existente⁴⁵.

Han existido varias técnicas como la densitometría de fotón único (SPA) y la densitometría de fotón dual periférico, útiles para regiones periféricas, generalmente el antebrazo. Su precisión y su exactitud son menores si se compara con la densitometría de rayos X dual (DXA central o DEXA).

La más utilizada, actualmente, es la densitometría de rayos X dual, llamada también como DEXA o DXA (del inglés, dual energy X ray absorptiometry: absorción de rayos X de doble energía). El software calcula la densidad mineral ósea (DMO) gramos por cm^2 . Tiene la ventaja que ha mejorado la precisión y exactitud y ha acortado el tiempo de barrido a 5 - 10 minutos. Existen varias marcas de equipos conocidos con estas técnicas que es necesario distinguir y tener en cuenta, principalmente para el seguimiento de los pacientes, ya que, aunque los equipos operan sobre principios básicos similares, tienen diferencias en el diseño del escáner, la calibración y los algoritmos de análisis, con software específicos para cada uno de los valores de densidad ósea de cada uno de los huesos medidos. Las marcas más conocidas y usadas son: Lunar, Hologic y Norland. La densidad del equipo Lunar es 11% mayor que con el Hologic y 12% mayor que con el Norland⁴⁶. Generalmente, para el diagnóstico de osteoporosis se determina la masa ósea de columna lumbar y del fémur.

La medición antero posterior de la columna lumbar determina la DMO de las vértebras L1 a L4. La medición de densidad ósea en proyección lateral no ha demostrado ninguna ventaja con respecto a la antero-posterior, incluso tiene un mayor error de precisión (2 - 4%) y técnicamente requiere más tiempo⁴⁷. Existen diferencias de los valores normales de los distintos equipos, expresados en valores absolutos gr./cm^2 . La zona determinada es L2 - L4, con los equipos de Lunar y Norland, y L1 - L4, con Hologic.

En la cadera, aunque los equipos permiten medir tres zonas: cuello femoral, el trocánter y el triángulo de Ward, la zona con mayor importancia, por su precisión y porque numerosos estudios han documentado la relación inversa entre su DMO y el riesgo de fractura, es el cuello femoral. Los equipos Hologic y Lunar ya han desarrollado la medición de cadera total o fémur total, que disminuye el error de precisión del 2 al 1%⁴⁸.

La medida de la densidad ósea en la cadera ha demostrado ser la forma más real de evaluar el riesgo de fractura³⁰, porque a pesar que el hueso trabecular sea más sensitivo a los cambios asociados a la edad, enfermedad y terapia, tiene la desventaja que las medidas en los ancianos se vean afectadas por la presencia de cambios degenerativos que guían a la elevación artificial de los valores de la densidad.

El resultado obtenido se expresa en tres formas: 1) en valor absoluto de la densidad ósea en gr./cm^2 ; 2) en relación con el valor promedio de los jóvenes o pico de masa ósea, en porcentaje y en desviación estándar (DE): t-score y 3) en relación con el valor normal para la edad y el sexo del paciente: en porcentaje y desviación estándar, z -score. La precisión es del 1% y la irradiación por estudio es de menor de 1.5 mrem.

Para la interpretación correcta de los datos, es indispensable tener en cuenta:

1. Aplastamiento vertebral: Una vértebra fracturada va a tener mayor densidad.
2. Artrosis por los osteofitos produce una mayor densidad ósea.
3. Calcificación de la arteria aorta.
4. Prótesis de columna o fémur.
5. Medios de contraste en columna.
6. Cirugías previas de columna: si se ha resecado parte de una o más vértebras, la DMO será menor.

El Dexa es el sistema más amplio usado para medir la DMO, debido a su alta precisión, baja dosis de radiación, su estable calibración y por el tiempo tan corto que necesita⁴⁹. Los DXA de muñeca y calcáneo no son tan sensibles como el OEXA central. Faltan estudios para tener más información sobre el uso clínico de estas medidas periféricas.

Diagnóstico de osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud, en su informe de expertos en 1994, definió la osteoporosis basada en la densidad ósea medida por DXA, con los siguientes criterios⁵:

Normal: densidad mineral ósea (DMO) entre 0 y -1 desviación estándar (DS) del valor del adulto joven (t score).

Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DS del valor del adulto joven.

Osteoporosis: DMO menor de -2.5 DS del valor del adulto joven.

Osteoporosis severa: DMO menor de 2.5 DE del valor del adulto joven y presencia de fracturas.

Basados en esta definición, aproximadamente el 17% de mujeres postmenopáusicas saludables tienen osteoporosis en la columna, 16% tienen en el cuello femoral y el 12% en la cadera total⁵.

Estas categorías son exclusivas para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Se debe tener precaución cuando se aplica a mujeres de otras razas o en hombres, donde el pico de masa ósea y el riesgo de fractura son diferentes. Cada desvío estándar equivale a un 10% de DMO en la columna lumbar y a un 12% en el cuello femoral. Se ha establecido que por cada desvío estándar de DMO por debajo del valor del joven (t-score), el riesgo de fracturas se incrementa al doble⁵⁰.

Otra medida en la densitometría ósea es el z-score, que es la desviación estándar de la masa ósea con respecto a los de su misma edad, raza y sexo. Un z-score con una desviación mayor de -2, hace pensar en causas secundarias de osteoporosis.

Indicaciones del uso de la Densitometría

Existen varias guías para el apropiado uso de la densitometría. Las más conocidas son de la Nacional Osteoporosis Foundation (NOF), que elaboró en 1999 una guía para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, en conjunto con nueve sociedades médicas que estudian esta afección en los Estados Unidos⁵¹. En ella se recomienda la densitometría en:

1. Todas las mujeres de 65 años o más, independiente de los factores de riesgo.
2. Todas las mujeres postmenopáusicas menores de 65 años, que tengan por lo menos un factor de riesgo adicional, además de la menopausia.
3. Mujeres postmenopáusicas que han tenido fracturas a los 45 años o más.
4. Mujeres que se considere deben recibir terapia para osteoporosis, si la determinación de la DMO facilita la decisión.
5. Mujeres que han estado medicadas con terapia de reposición hormonal por períodos prolongados.

Se consideran factores de riesgo: historia familiar de fracturas, índice de masa corporal bajo (< de 20), menopausia temprana antes de los 45 años, antecedentes personales de fracturas, uso de esteroides por más de tres meses, tabaco, osteopenia radiológica, amenorrea secundaria prolongada y patología crónica asociada como hipertiroidismo, síndrome de mala absorción u otra enfermedad endocrina (Tabla No. 5)^{10,52,53}.

En el Reino Unido, el Colegio de Médicos (Royal Collage de Physicians) publicó sus guías para la prevención y tratamiento de la osteoporosis⁵². Ellos concluyen que no hay consenso en el uso de densitometría como screen, y recomiendan realizar densitometría basados en factores de riesgo clínicos de osteoporosis.

Tabla No. 5. Factores de riesgo asociados con baja densidad mineral ósea

1.	Edad avanzada (> 65 años).
2.	Bajo índice de masa corporal < 20.
3.	Fractura de cadera en algún familiar de primer grado.
4.	Antecedente de fracturas a causa de un trauma de baja energía después de los 45 años.
5.	Tabaquismo.
6.	Tratamiento con glucocorticoides (dosis de prednisona > 7.5 mg/día durante 3 meses o más).
7.	Sexo femenino.
8.	Deficiencia de estrógenos.
9.	Raza: blanca caucásica o asiática.
10.	Aumento de recambio (evidencia a través de marcadores bioquímicos anormales de recambio óseo).
11.	Baja ingesta de calcio de larga data.
12.	Consumo excesivo de alcohol.

Adaptado de Suplemento especial del Journal of Clinical Rheumatology: Reunión de expertos iberoamericanos: recomendaciones para el manejo de la osteoporosis y del Royal Collage of Physicians. London^{10,52}.

El screen de rutina con densitometría en las mujeres premenopáusicas no está recomendado, aunque la osteoporosis puede existir en este grupo. Las excepciones pueden ser aquellas pacientes que tienen varios factores de riesgo o una historia documentada, ya sea personal o familiar de fragilidad ósea. En la tabla No. 6 se resumen las indicaciones para realizar densitometría ósea en nuestro medio, según el consenso nacional de osteoporosis realizado en el 2001⁵⁴.

Tabla No. 6. Indicaciones para la realización de densitometría ósea

1.	Mujeres mayores de 65 años.
2.	Mujeres deficientes de estrógenos, sin suplencia.
3.	Mujeres deficientes de estrógenos, con bajo peso.
4.	Historia personal de fracturas.
5.	Mujeres en las que se considera la posibilidad de iniciar tratamiento diferente a la terapia hormonal, recomendado por otras causas.
6.	Mujeres en tratamiento, como seguimiento.
7.	Hallazgos radiológicos sugestivos.
8.	Uso prolongado de glucocorticoides, mayor de 6 meses, y una dosis diaria mayor de 7.5 mg/día, y otros medicamentos como hormonas tiroideas.
9.	Causas potenciales de osteoporosis secundarias (hiperparatiroidismo, Cushing, hipertiroidismo).
10.	Enfatizar sobre la importancia de no hacerla nunca cuando el resultado no vaya a generar una intervención terapéutica.

Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM). Conferencia de consenso: Diagnóstico y manejo de la osteoporosis: 26, 2001⁵⁴.

DENSITOMETRÍA PERIFÉRICA – ACUDEXA DE FALANGE

No se recomienda, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, ya que al seguir los parámetros de diagnóstico de la OMS, hay un gran número de pacientes mal clasificados como normales, cuando en verdad son osteopénicos y osteoporóticos al hacer la medición en fémur o columna. Hasta que no se establezca la equivalencia del t-score para cada sitio y equipo, no es posible recomendar estas técnicas periféricas para el diagnóstico⁵⁴.

TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CUANTITATIVA (QCT)

Es útil para medir densidad ósea de hueso cortical y trabecular, permitiendo el análisis discriminado de las estructuras óseas con buena precisión, y además mide la densidad volumétrica con una dosis baja de radiación. Su costo, la dosis de radiación y la accesibilidad a la técnica han impedido su amplio uso. Está indicada cuando se quiere medir DMD en presencia de fracturas, ateromatosis o calcificaciones de la aorta y tejidos blandos, esclerosis facetaria, cirugía previa de columna, presencia de medio de contraste en el canal raquídeo, escoliosis o alteraciones congénitas, situaciones en que el Dexa no es tan preciso. Además, como mide volumen, sirve para medir en forma exacta la densidad ósea en niños. No se utiliza como predictor del riesgo de fractura.

RADIOGRAFÍA SIMPLE

Para el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis no es útil porque tiene muy baja sensibilidad y especificidad, y sólo cuando el hueso ha perdido más del 30% de su masa, la radiografía es sensible. Su utilidad radica en la posibilidad de identificar las anomalías de las vértebras que son observadas en osteoporosis, y diferenciarlas de las variantes anatómicas normales y en la identificación de fracturas vertebrales.

ULTRASONIDO

Puede medir el estado óseo del calcáneo, tibia o cualquier hueso periférico. No mide masa ósea, sino la velocidad del sonido (o SOS), y su frecuencia de atenuación (o BUA) que viajan a través del hueso y son parámetros que se relacionan con la densidad, elasticidad y estructura ósea. Su medida no es tan precisa como el DEXA y su correlación varía dependiendo del sitio. El más utilizado es el ultrasonido del calcáneo, y es el que tiene la mayoría de los estudios con buenos resultados. La ventaja del ultrasonido es que es rápido, barato, carece de radiación y práctico para transportarlo. Se ha utilizado como tamizaje para seleccionar candidatas a estudios DEXA. La desventaja es que no se tiene una idea clara de qué valor límite se puede usar para distinguir entre normal y anormal. Por eso sirve más como herramienta de preevaluación para la densitometría, o puede ser usada en combinación con los factores de riesgo de fractura⁵⁵.

Algunas características de las diferentes técnicas de medición de densidad ósea, se enuncian en la tabla No. 7.

Tabla No. 7. Técnicas para medir masa ósea

Técnica	Sitio	Tiempo minutos	% de error	Radiación mrem
DXA - SPA Periférico	Radio, calcáneo	5 – 15	1 – 3	1
DXA o DEXA	Columna, cadera Cualquier parte	5 – 10	1 – 2	1 – 5
Tomografía Computarizada	Vértebra	10 – 30	2 – 4	50
Ultrasonido	Calcáneo – tibia	5 – 10	3 – 4	0

Cummings SR, Bates D, Black D. Clinical use of bone densitometry. *Jama* 288: 1889 – 1897, 2002⁶².

MARCADORES BIOQUÍMICOS ÓSEOS

En osteoporosis, los marcadores de recambio óseo se han sugerido porque predicen la proporción de pérdida de hueso en la postmenopausia, la ocurrencia de fracturas osteoporóticas, y pueden ser útiles para monitorizar la eficacia del tratamiento, especialmente de la terapia antiresortiva, como es la terapia hormonal, los bifosfonatos y la calcitonina⁶⁶.

Habitualmente son enzimas o componentes de la matriz ósea que se liberan a la circulación durante la síntesis o degradación del hueso, y se pueden medir en sangre u orina. Permiten evaluar la actividad metabólica del hueso durante su proceso de formación o síntesis osteoblástica y de resorción o degradación osteoclástica. Son clasificados en dos grupos: marcadores de formación o marcadores de resorción (Tabla No. 8)⁶⁷.

La sensibilidad y especificidad de los marcadores es muy variable, depende del tipo de marcador, del método de laboratorio realizado, de las condiciones de la persona y de las influencias del medio ambiente. Son costosos, y para mejorar su precisión se recomienda medir varios al mismo tiempo, lo que en la práctica es difícil.

No tienen ninguna utilidad en el diagnóstico de osteoporosis. Su mayor utilidad actual es en el seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica, ya que las terapias antiresortivas: estrógenos, bisfosfonatos, SERMs, disminuyen el marcador en un 30 a 60%, entre los 3 y 6 meses después de iniciada la terapia. También puede tener utilidad en la predicción de la rata de pérdida ósea posmenopáusica, distinguiendo la perdedoras rápidas (pérdida > del 3%) de las lentas o normales.

Entre los más usados y sensibles están la osteocalcina, como marcador de formación, y los N y C telopéptidos, como marcadores de reabsorción.

No existe un marcador ideal, la aplicación clínica de los marcadores bioquímicos de recambio óseo es cada día más importante, como también lo es su investigación, tendiente a mejorar las técnicas para su valoración y evaluar la posibilidad de lograr diferenciar las alteraciones del tejido óseo cortical de las del trabecular. Debido las desventajas que presentan dichos marcadores, es un examen de manejo exclusivo de especialistas.

Tabla No. 8. Marcadores bioquímicos óseos

TIPO DE MARCADOR	MARCADOR	MUESTRA
Formación	Fosfatasa alcalina	Suero
	Osteocalcina	Suero
	Pépticos de extensión de Procolágeno I	Suero
Resorción	Calcio Urinario	Orina
	Hidroxiprolina urinaria	Orina
	Piridinolina y deoxipiridinolina	Orina
	N y C Telopéptidos	Orina y sangre
	Fosfata ácida tartrato resistente	Suero

Wasserman LV, Marino AJ. Marcadores bioquímicos de recambio óseo. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento: pág. 191⁶⁷.

PREVENCIÓN

La osteoporosis es un trastorno que definitivamente se puede prevenir. La base para esta prevención va dirigida a lograr y conservar el máximo de pico de masa ósea que se alcanza desde la adolescencia hasta la tercera década de la vida.

La pérdida ósea es inevitable y es parte del proceso de envejecimiento. La pérdida ósea es mayor en el hueso trabecular que en el cortical, presentándose con patrón lineal de 1.2% al año desde los 30 años.

Prevención en la niñez y adolescencia

La prevención debe comenzar desde la niñez y la adolescencia, tratando de obtenerse el máximo pico de masa ósea con una adecuada ingesta de calcio. El consenso del Instituto Nacional de Salud de los EE-UU, en 1994, determinó que la ingesta óptima de calcio era de 800 mg. en niños, y 1200 mg. en adolescentes⁵⁸.

Se debe hacer educación familiar a los padres, educación en escuelas a maestros y a personal de la salud, para crear una cultura alimentaria adecuada. La principal fuente de calcio es la leche y sus derivados. En la tabla No. 9 se encuentra la cantidad de calcio que tienen algunos de estos alimentos. Además de la ingesta del calcio se debe promulgar la actividad física como parte de la prevención en este grupo de pacientes.

Tabla No. 9. Contenido de calcio de algunos alimentos

ALIMENTO	CONTENIDO CALCIO MG
Vaso de Leche (250 CC)	300 mg
1 tajada de Queso (30gr)	250 – 270 mg
1 vaso de Yogurt (250 CC)	400 mg
1 vaso de Kumis	210 mg
Helado 125 CC	100 mg
1 huevo	30 mg
Sardina	60 mg
1 porción de repollo	103 mg
1 porción de espinaca	30 mg

Adaptado de: Talbot Jr y Zanchetta JR. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento y Conferencia de consenso: Diagnóstico y manejo de la osteoporosis^{59, 60}

Prevención en la mujer premenopáusica

Tratar de identificar factores de riesgos que se puedan controlar como:

- Aumentar la ingesta de calcio durante los embarazos y lactancia.
- Evitar cigarrillo y alcohol.
- Evaluar ciclos menstruales y tratar las irregularidades y anovulaciones.
- Tratar cualquier otra enfermedad endocrina o crónica que pueda presentarse, como hiperprolactinemia, hipo e hipertiroidismo, enfermedades reumatológicas.
- Dar tratamiento preventivo con drogas anti-resortivas en pacientes con ingesta de esteroides.

Prevención en la mujer postmenopáusica

El objetivo es la conservación de masa ósea para evitar las pérdidas intensas en esta época. Se logra adoptando medidas como: (Tabla No.10)

- Ingesta de calcio: la dosis recomendada es de 1000 mg/diario y 1500 mg/día para las que no toman terapia hormonal⁵⁸.
- Vitamina D: si existe deficiencia o en mayores de 65 años, que por lo general no reciben sol, principal fuente de vitamina D.
- Actividad física, no sólo para preservar la masa ósea y muscular, sino para mejorar el balance y la fuerza muscular.
- Mejorar otras condiciones de salud, por ejemplo problemas visuales como cataratas, y alteraciones de equilibrio que pueden facilitar las caídas.
- Controlar medicamentos que puedan facilitar mareos e hipotensión postural, que predispongan a caídas
- Mejorar las condiciones físicas de la casa o habitación: piso antideslizante, principalmente en baño, quitar obstáculos, etc.

Los objetivos de toda prevención buscan que la mujer premenopáusica adquiera la máxima masa ósea. Nunca es tarde para tratar la osteopenia y la osteoporosis. Se deben identificar las mujeres en alto riesgo de osteoporosis a edad temprana, se puede hacer mucho para aumentar su densidad ósea mediante ejercicio, buena nutrición, estilo de vida saludable y uso selectivo de hormonas y otros tratamientos, y en la mujer postmenopáusica se debe controlar la pérdida ósea, que normalmente sucede en esta edad.

Un grupo especial para la prevención son los pacientes que están tomando esteroides por otras enfermedades, como la artritis reumatoide, lupus, enfermedades pulmonares. Estos pacientes tienen el doble de riesgo de presentar fracturas de cadera y de otras partes⁶¹. Los pacientes con altas dosis de corticosteroides, de 7.5 mg/día de prednisona o más, son de alto riesgo⁴⁹. El grupo de consenso del Reino Unido recomendó el tratamiento preventivo a partir de un t-score menor o igual a -1.5 en columna o cadera⁶².

Tabla No. 10. Medidas preventivas generales para todas las mujeres posmenopáusicas

1.	Ingestión diaria de calcio de 1500 mg.
2.	Suplemento de calcio para complementar los requerimientos si la dieta no es suficiente.
3.	Ejercicios con soporte de peso (caminar, bicicleta durante 3 horas aproximadamente por semana.
4.	Exposición al sol con la ropa habitual, durante 20 a 30 minutos por día.
5.	Dejar de fumar. Evitar el consumo excesivo de alcohol.
6.	Vitamina D, 400 unidades internacionales por día.
7.	Analizar abiertamente posibles beneficios y riesgo de la terapia hormonal con estrógenos.
8.	Prevención activa de caídas, especialmente en mujeres de 65 años o más.

Adaptado de Suplemento especial del Journal of Clinical Rheumatology: Reunión de expertos iberoamericanos: recomendaciones para el manejo de la osteoporosis¹⁹.

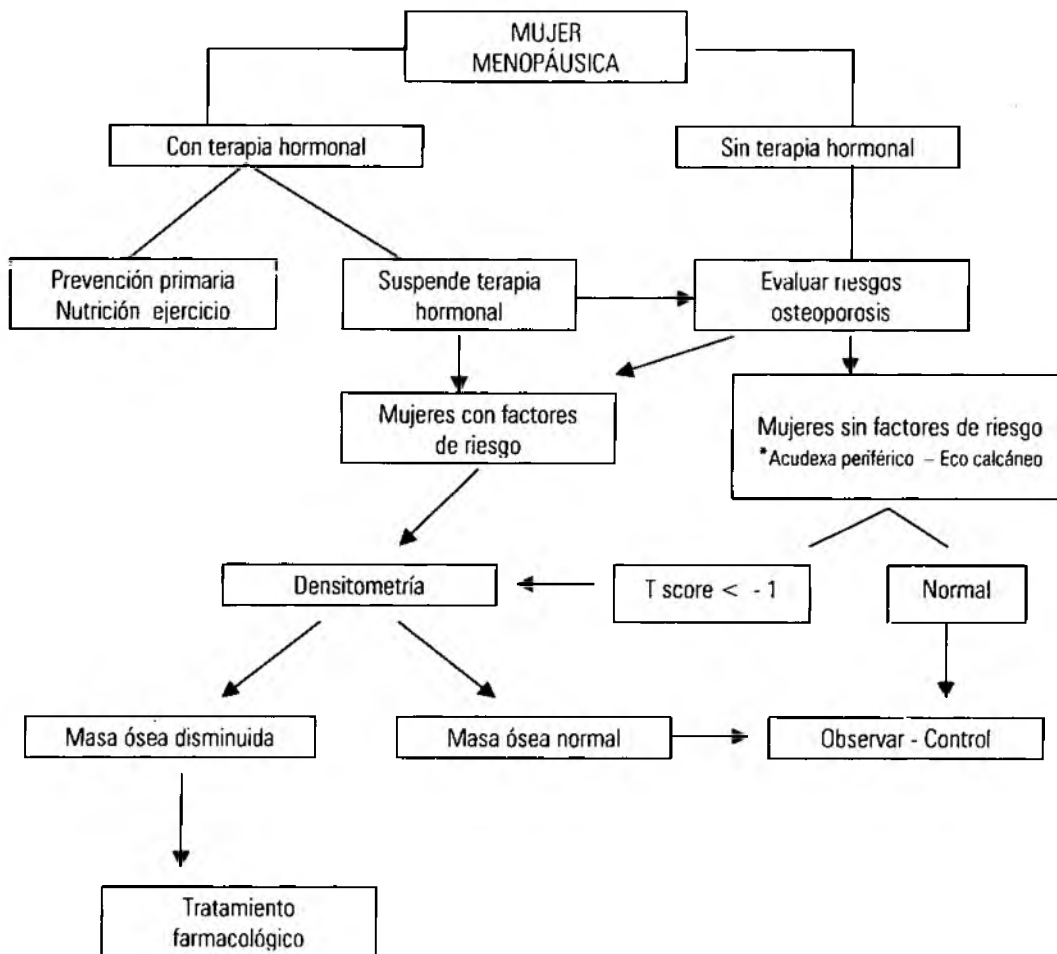
ENFOQUE DEL PACIENTE CON RIESGO DE OSTEOPOROSIS

A toda persona, principalmente si es mujer y si está en la perimenopausia, se le deben evaluar sus factores de riesgo para osteoporosis. Se debe realizar:

- Una historia clínica y examen físico completos, que comprendan los siguientes aspectos:
 - Edad.
 - Raza.
 - Características de ciclos menstruales: anovulación y/o amenorreas.
 - Edad de la menopausia: mayor riesgo si sucede antes de los 45 años.
 - Años de menopausia.
 - Ingesta de Calcio.
 - Actividad física.
 - Tabaquismo.
 - Alcoholismo.
 - Ingesta de lácteos, antecedentes nutricionales.
 - Antecedentes personales de enfermedades endocrinológicas y reumáticas.
 - Antecedente personal de fracturas.
 - Cirugías ginecológicas previas o de transplantes.
 - Antecedente familiar de fracturas u osteoporosis.
 - Índice de masa corporal: entre menor su valor, mayor el riesgo.
 - Ingesta de medicamentos: corticoides, anticonvulsiantes, heparina, tiroxina.
 - Enfermedades crónicas: artritis, enfermedad renal, diabetes.
- Una vez evaluada la historia clínica, determinar cuántos y cuáles son los factores de riesgo asociados con osteoporosis, y cuáles de ellos pueden ser potencialmente modificables con educación o tratamiento, por ejemplo: tabaquismo, bajo peso, deficiencia de estrógenos, amenorrea premenopáusica prolongada, la baja ingesta de calcio, la menopausia precoz, alcohol, alteraciones de visión, actividad física.
- Enviar densitometría ósea de acuerdo con los criterios de indicación según la Conferencia de Consenso: Diagnóstico y Manejo de la Osteoporosis de la Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM) (Tabla No. 6).

- Según los criterios clasificatorios de la OMS, determinar si tiene osteopenia u osteoporosis. Si tiene osteopenia continuar con medidas de prevención primaria, y si tiene osteoporosis, evaluar tratamiento farmacológico, generalmente manejado por especialista (Figura No. 2). Descartar siempre osteoporosis secundaria, si el Z-score tiene más de -1 desviaciones estándar.
- Remitir al especialista los pacientes que ya tienen fracturas, para el tratamiento mediato de la fractura, y luego clasificar su estado de masa ósea para determinar si necesita o no tratamiento.

Figura No. 2. Guía para el screen y manejo de la osteoporosis para mujeres menopáusicas



Adaptado ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Osteoporosis. Educational Bulletin 246: 1 - 8, 1998.
El acudexa periférico o la eco de calcáneo es una alternativa para screen de poblaciones en general, con los inconvenientes ya mencionados.

TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS

Primero, para recomendar el tratamiento es indispensable partir del diagnóstico de osteoporosis; hasta el momento el patrón de oro del diagnóstico es la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA o DXA). La decisión para tratar la osteoporosis con agentes farmacológicos debe ser basada en la evidencia que la intervención será efectiva para prevenir las fracturas y sus consecuencias, y que los beneficios esperados sobrepasen los riesgos y efectos adversos. Los pacientes que probablemente más se benefician con el tratamiento son los que tienen factores de riesgo importantes de fracturas por fragilidad, que es la consecuencia nociva de la osteoporosis. Por ejemplo, el antecedente de fractura vertebral es un factor de riesgo de osteoporosis, 15 veces más potente que otros⁶³.

La Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos recomienda iniciar tratamiento en mujeres, cuando⁵¹:

1. El T-score en la densitometría sea < -2 , en ausencia de factores de riesgo, y en mujeres con T-score < -1.5 , si hay factores de riesgo.
2. En mujeres mayores de 70 años con múltiples factores de riesgo, ya que tienen alto riesgo de fractura, e iniciar tratamiento aun sin realizar densitometría ósea.

No hay datos suficientes sobre la efectividad para prevenir fractura, ni seguridad para usar tratamiento por largo tiempo en mujeres menopáusicas con densitometría normal, basándose en que es una etapa donde la pérdida de hueso es mayor. Sólo se ha propuesto tratamiento preventivo en osteopenia (t-score entre -1 a -2 DS), principalmente para los pacientes con varios factores de riesgo.

En un paciente con osteoporosis son muchos los factores que pesan en la decisión terapéutica definitiva. La solidez de las pruebas, las ventajas adicionales, los riesgos, los efectos adversos y el precio de los distintos medicamentos son elementos que tienen un enorme peso en la decisión sobre el tratamiento. Cuando se considera la magnitud del efecto sobre las fracturas vertebrales y no vertebrales de los diversos medicamentos, los bifosfonatos alendronato y risedronato tienen sólidas pruebas de su eficacia. Otras opciones de tratamiento como la terapia hormonal, la vitamina D, el raloxifeno, la tibolona y la calcitonina no cumplen criterios tan estrictos, pero son opciones para los diferentes tipos de pacientes, principalmente para las mujeres postmenopáusicas⁶⁴. La selección de cualquier tratamiento de osteoporosis en un paciente individual deberá depender del riesgo individual de fracturas vertebrales y no vertebrales, patologías asociadas (como enfermedades del esófago, el riesgo de trombosis, etc.), factores de riesgo y efectos adversos. Esa decisión también debe tener en cuenta las preferencias del paciente y los costos de los medicamentos, los cuales pueden limitar su uso. No obstante, es necesario informar sobre la necesidad de prolongar dichos tratamientos por períodos que pueden durar varios años.

En las figuras No. 3 y No. 4 se dan pautas de manejo y tratamiento para los pacientes con osteoporosis, con o sin fracturas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

CALCIO

La ingesta de calcio en la dieta es un importante modulador de la masa ósea, especialmente durante la niñez, adolescencia y edad avanzada. En las mujeres posmenopáusicas la eficiencia de absorción de calcio gastrointestinal y la reabsorción tubular renal están reducidas, requiriendo mayor ingesta de calcio para mantener el balance⁹. La terapia hormonal con estrógenos mejora este aspecto, haciendo suponer que es un efecto dependiente de los estrógenos (60, 61). La ingesta de calcio solo no compensa efectos negativos sobre el recambio óseo de otros factores de riesgo como el déficit hormonal, la buena nutrición y el cigarrillo (62).

Las recomendaciones de ingesta de calcio diario está en la tabla No. 11 sobre los requerimientos de calcio⁵⁸.

Tabla No. 11. Requerimientos de calcio

Edad	Ingesta de Calcio (mg/día)
Niños:	
1 a 5 años	800
6 a 10 años	800 - 1200
Adolescentes	1200 - 1500
Hombres:	
25 - 65 años	1000
> de 65 años	1500
Mujeres premenopáusicas	1000
Mujeres menopáusicas con terapia hormonal	1000
Mujer menopáusicas sin terapia hormonal	1500
Embarazo y Lactancia	1200 - 1500

Adaptado de la ingesta de calcio óptima. NIH Consensus Statement, 1994

Hay varios tipos de suplementos de calcio: carbonato, fosfato, citrato, gluconato y lactato. Cada uno contiene cantidades diferentes de calcio elemental, el cual es la cantidad real de calcio en el suplemento. Entre los más usados, el carbonato tiene el 40% de calcio elemental, el citrato el 27% y fosfato el 38%. El citrato de calcio es el más soluble y mejor absorbido a cualquier hora, a diferencia del carbonato que se absorbe mejor lejos de las comidas. En general, la absorción de ambas formas es similar. La ingesta de calcio hasta 2.000 mg/día es segura. La Fundación Nacional de Osteoporosis recomienda una ingesta diaria de 1.200 mg/día en los adultos. Si la dieta no alcanza a suplir esta necesidad, se debe dar suplemento; además, es una terapia complementaria a los demás tratamientos de osteoporosis.

VITAMINA D

La vitamina D y sus metabolitos son esenciales para el metabolismo de calcio y mantener el balance mineral. El calcitriol (1, 25 OH vitamina D₃) es el metabolito activo. La fuente principal de vitamina D es el sol. Su deficiencia es más frecuente en los ancianos, ya que éstos tienen insuficiente exposición al sol, o por problemas de piel ya no captan lo necesario para cubrir sus requerimientos. Por esto la recomendación de ingesta de suplementos de vitamina D en mayores de 65 años es de 600 a 800 UI/día (15 µg/día). En pacientes con osteoporosis o con terapia con glucocorticoides se recomienda suplemento, mínimo de 1000 UI/día (25 µg/día) 67.

El alfalcidol y calcitriol son metabolitos activos de la vitamina D que se han usado para osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo, raquitismo dependiente de vitamina D, osteomalacia, y cada vez más en osteoporosis. El alfalcidol es un análogo sintético del calcitriol, que en el hígado se convierte en forma activa. Hay estudios a favor y otros en contra del uso de estos metabolitos en la osteoporosis. Su principal indicación está en pacientes osteoporóticos en que se compruebe deficiencia de vitamina D, aspecto difícil de comprobar, ya que en el medio no se miden rutinariamente niveles de vitamina D. De allí que, partiendo del hecho que las osteoporosis tipo I y II se acompañan de déficit de vitamina D, principalmente la tipo II, en personas de edad es que han tenido uso estos compuestos, aunque los estudios no han demostrado en forma contundente que sean efectivos. En general, se recomienda administración de vitamina D en todos los pacientes de edad avanzada, para compensar el hiperparatiroidismo secundario, común a esta edad⁶⁸.

En una meta-análisis sobre la eficacia de vitamina D en la prevención de osteoporosis, en las mujeres posmenopáusicas se demostró que reducía en forma significativa las fracturas vertebrales (RR 0,63%, IC: 95%). En las fracturas no vertebrales, aunque la reducción no fue estadísticamente significativa, sí se demostró una tendencia a la disminución⁶⁹.

La dosis indicada del calcitriol es de 0.25 mcg dos veces al día y de alfalcidol 1 mg/día. Puede producir hipercalcemia e hipercalcemia, por esto se recomienda controlar periódicamente el calcio sérico.

ESTRÓGENOS

Los estrógenos incrementan o preservan la densidad ósea en un 2 al 5%, disminuyendo el riesgo de fractura en un 25 – 50%⁷⁰. Su mayor beneficio se logra cuando se comienzan tempranamente en la etapa menopáusica. Los estudios epidemiológicos indican una disminución del 50 a 80% de fracturas vertebrales y de un 25% en fracturas no vertebrales, por el uso de estrógenos por 5 años o más en mujeres menopáusicas. Esto se confirmó en el estudio WHI (Iniciativa de salud de las mujeres) en Estados Unidos, en el que la terapia combinada de estrógenos conjugados con una progestina (acetato medroxiprogesterona) redujo el número de fractura de cadera en un 30% (RR 0,66 IC 0.45 – 0.98) y la reducción del total de fracturas fue del 24%⁷¹.

Los riesgos del uso de terapia con estrógenos, principalmente combinados con progestágenos, es el aumento de cáncer de seno, con un riesgo relativo (R:R) de 1.26 (IC 1.00 – 1.59); de embolismo pulmonar (R:R: 2.13 IC 1.39 – 3.25) y de cáncer de endometrio (RR 0.83 IC 0.47 – 1.47), este último cuando se usa solo, sin progestina, cuando la paciente tiene útero⁷¹. Además, también el WHI cuestionó el efecto cardioprotector de la terapia continua combinada de estrógenos más progestina, ya que el estudio reveló una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, los cuales fueron estadísticamente significativos (RR: 1.29 IC: 1.02 – 1.63)⁷¹.

Dosis: estrógenos conjugados 0.625 mg/día, valerianato de estradiol 2mg/día y estradiol transdérmico 50 mcg/día. Se debe prescribir con progestinas en forma cíclica, por 14 días o continua en mujeres con útero.

Debido a todos estos hallazgos del WHI, la terapia hormonal con estrógenos, con o sin progestinas, se debe individualizar en cada paciente, evaluando sus riesgos versus beneficios. Está indicada principalmente para mujeres con síntomas vasomotores de la menopausia y/o que tengan alto riesgo de desarrollar osteoporosis, y se recomienda usar por períodos no mayores de 5 años. Con estos cambios de indicación de la terapia hormonal con estrógenos, debido a los resultados del WHI, hay que tener en cuenta que cada día habrá más mujeres expuestas a riesgo de osteoporosis, debido a que no tomarán estrógenos durante la menopausia.

BIFOSFONATOS

Reduce la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea, disminuyendo el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en pacientes con baja masa ósea o con fractura previa. Se consideran drogas antiresortivas, normalizan el recambio óseo pero no forman hueso nuevo.

El etidronato fue el primero que se utilizó, se usa cíclico 400 mg/día, por dos semanas, cada tres meses.

El alendronato se evaluó en el estudio FIT (Fracture Intervention Trial) con 1000 pacientes con osteoporosis, que fueron randomizados en dos grupos, uno con placebo y el otro con alendronato^{72,73}. El resultado, la disminución de un 30 a 50% en la tasa de nuevas fracturas. El alendronato disminuye el recambio óseo, mejora la densidad ósea en un 6 - 8% o más y reduce la tasa de fractura de cadera, vértebras y muñeca en 50%. La ventajas, no tiene efecto sobre el endometrio, ni en mama. La mayoría de los efectos secundarios son la dispepsia, que ocurre en cerca del 5%. Como la comida interfiere con la absorción y biodisponibilidad, se recomienda tomar la droga con el estómago vacío, sólo con agua y esperar 30 minutos antes de

ingerir cualquier alimento. Tiene un efecto prolongado, en cuanto conservación de masa ósea, que puede perdurar de 2 a 7 años, una vez suspendido el tratamiento^{74,75}. Inicialmente el esquema era la dosis diaria de 10 mg, actualmente ya hay en el mercado la dosis de 70 mg semanales para tratamiento. Está aprobado por la administración de drogas y alimentos (Food and Drug administration: FDA) para la prevención de la osteoporosis, a una dosis de 5 mg/día o 35mg/semanal.

El risedronato es otro bifosfonato, cuyo mecanismo de acción es semejante al alendronato. Reduce en un 35 - 45% el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo cadera^{76,77,78}. La seguridad, eficacia y efectos secundarios son similares a los del alendronato. La dosis es de 5mg/día o 35mg/semanal para la prevención y tratamiento de osteoporosis.

Indicaciones: Para el tratamiento y prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, hombres y osteoporosis inducida por glucocorticoides⁷⁹. La duración del tratamiento es de 5 a 7 años.

SERMS: MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

Modulan de manera selectiva los receptores de estrógenos produciendo efectos similares a éstos en tejidos como el hueso; en otros tienen efecto antagonista como en el seno y algunos en el endometrio.

Raloxifeno

En el estudio MDRE (Multiple Outcomes of Raloxifeno Evaluation), 7.705 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis fueron randomizadas en dos grupos, uno recibió raloxifeno y otro un placebo, por 36 meses. El raloxifeno demostró un aumento del 2 al 3% en la densidad ósea en la columna y en la cadera⁸⁰. Hubo disminución significativa, del 30 al 50%, en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las mujeres tratadas con raloxifeno. Además, los marcadores de recambio disminuyeron a los niveles de las mujeres premenopáusicas, en el grupo con raloxifeno. Las ventajas del raloxifeno se centran en que no tiene acción sobre el endometrio, altera de manera favorable los marcadores séricos de enfermedad coronaria y reduce el riesgo de cáncer de mama. En cuanto a efectos secundarios está el aumento de los síntomas vasomotores, parestesias de miembros inferiores e incremento, 2 a 3 veces, del riesgo de tromboembolismo venoso.

Está aprobado por la administración de drogas y alimentos (Food and Drug administration: FDA) para el tratamiento de la osteoporosis.

Dosis de raloxifeno: 60 mg/día continuo a cualquier hora del día. Contraindicado en pacientes con trombosis venosa o trombofilia, alteración hepática y renal severa.

TIBOLONA

Es un esteroide estructuralmente relacionado con derivados de la 19 nortestosterona, que tiene una triple actividad hormonal: estrogénica, androgénica y progestagénica. El efecto hormonal dependerá del tejido donde actúe. A nivel óseo tiene un efecto semejante al estrógeno, produciendo un aumento en la densidad mineral ósea del hueso trabecular y cortical. Además, mejora los síntomas vasomotores, la libido, la atrofia vaginal, y al parecer tiene poco efecto sobre la mama. A nivel del perfil lipídico disminuye HDL-colesterol y no modifica el colesterol total, los triglicéridos ni LDL-colesterol. Es una alternativa para las mujeres menopáusicas que no desean o están contraindicadas para la terapia con estrógenos⁸¹.

La tibolona tiene un efecto favorable para la osificación, ha demostrado su efectividad para reducir pérdida ósea, pero no existen estudios que prueben la efectividad de este compuesto para evitar el riesgo de fractura⁸². Requiere de más estudios. La dosis recomendada es de 2.5 mg /día.

CALCITONINA

Está aprobada para el tratamiento, no para prevención. Posee una actividad antiosteoclástica. Una dosis intranasal o subcutánea de 200 UI diaria es eficaz para aumentar la densidad ósea en columna lumbar, en 1 a 1.5%, y reducir el recambio y disminuir el riesgo de nuevas fracturas en un 33 a 36% en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis⁸³; pero comparada con los bifosfonatos, parece menos efectiva en proteger la DMO⁸⁴. Tiene efecto anestésico, lo que favorece la disminución del dolor, en caso de fractura vertebral, y la rápida movilización⁸⁵. Es una alternativa para el tratamiento de osteoporosis y en casos de fracturas dolorosas.

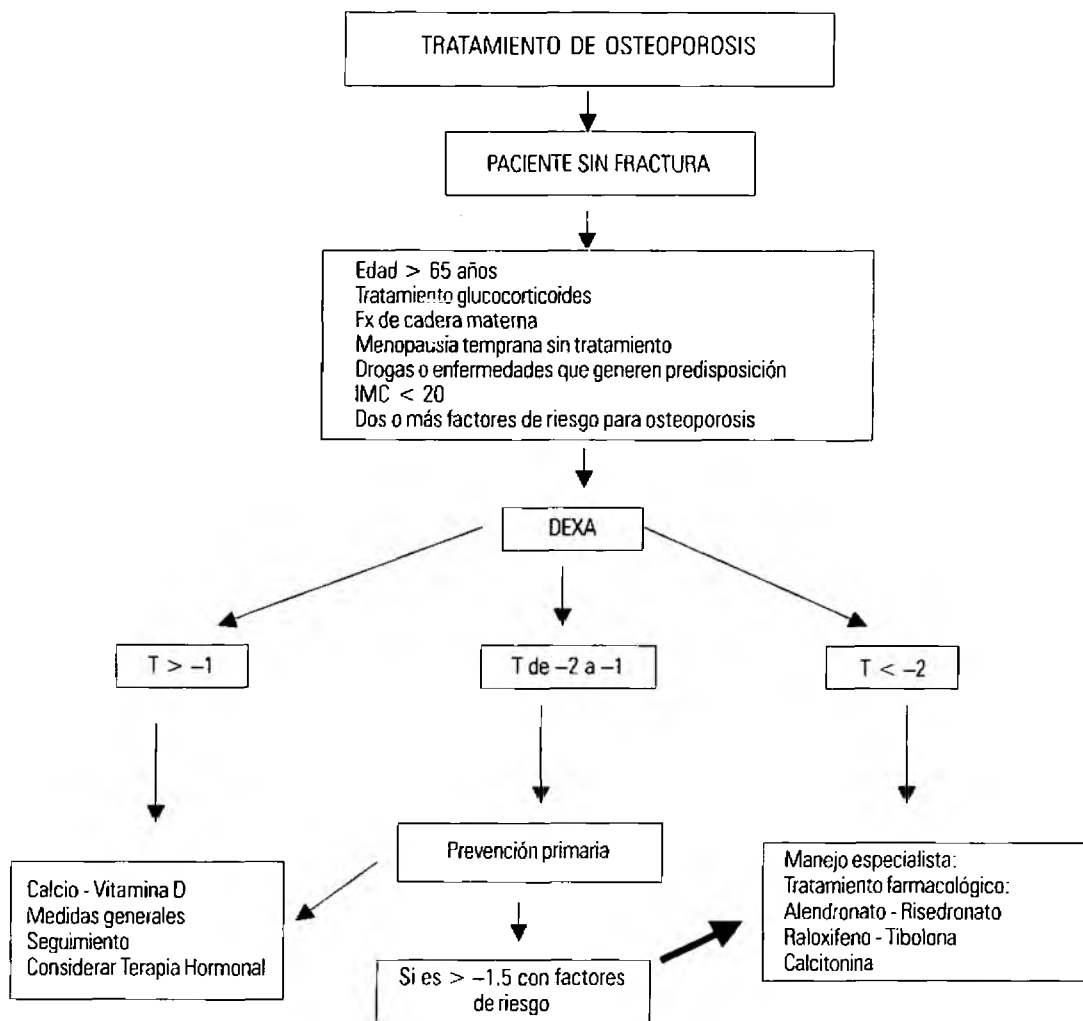
OTRAS TERAPIAS

Hormona paratiroidea: A diferencia de las terapias existentes, que son todas antiresortivas, la hormona paratiroidea se comporta como un agente anabólico, porque estimula la formación de nuevo hueso. Cuando se administra en baja dosis y en modo intermitente tiene su mayor efecto. Ha demostrado aumento de la DMO en los cuerpos vertebrales a los seis meses de tratamiento. Parece ser muy promisorio en el manejo de la osteoporosis. Unos de sus inconvenientes es el costo⁸⁶.

SEGUIMIENTO

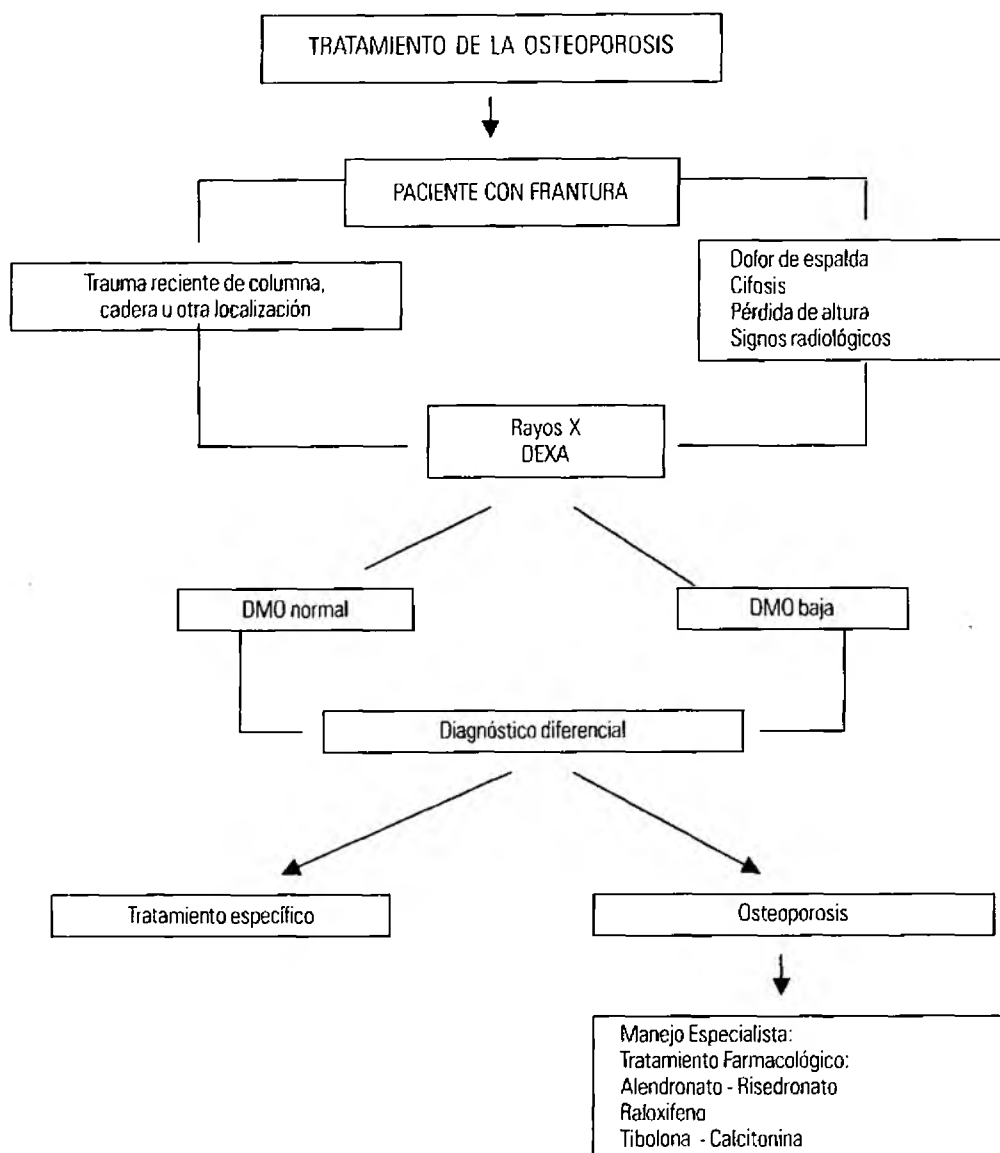
Densitometría: Generalmente cada año a dos en osteoporosis primaria. En algunas patologías, como osteoporosis secundaria a los glucocorticoides, se justifica realizarla cada año. Para el control del examen se debe tener en cuenta el equipo donde se realizó la primera vez, si es Lunar o Hologic, ya que se debe realizar en ese mismo debido a las variaciones propias del software de cada equipo.

Figura No. 3. Guía de manejo de tratamiento de osteoporosis en pacientes sin fracturas



Adaptado de Reunión de expertos iberoamericanos: Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. Journal of Clinical Rheumatology: suplemento especial, 2001¹⁰.

Figura No. 4. Guía de manejo de tratamiento de osteoporosis en pacientes con fracturas



Adaptado de Reunión de expertos iberoamericanos: Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. Journal of Clinical Rheumatology: suplemento especial, 2001¹⁰.

CASO CLÍNICO DE OSTEOPOROSIS

Mujer de 60 años, soltera, sin hijos, empleada, residente en zona urbana y que desde hace un año se le realizó diagnóstico de osteoporosis por densitometría ósea, y desde entonces viene siendo manejada con calcio más vitamina D y con terapia de reemplazo hormonal con estrógenos conjugados 0.625 mg/día y acetato medroxiprogesterona de 5 mg/día en forma continua diaria.

Llega a la consulta ginecológica. Motivo consulta: revisión de su terapia hormonal. Como antecedentes importantes presenta:

Antecedentes ginecoobstétricos: Menarca a los 12 años. Menopausia a los 43 años, nunca recibió terapia hormonal hasta hace un año. Nulípara, embarazos: 0. Nunca planificó. Sus ciclos eran irregulares, generalmente oligomenorreas hasta de seis meses en su edad reproductiva.

Antecedentes patológicos: Ha presentado en el último año dos episodios de litiasis renal, atendidos por urgencias y confirmados por urografía excretora, que demuestra cálculos renales en pelvis renal derecha. Está pendiente de cirugía. No es hipertensa, sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares ni de fracturas previas.

Antecedentes quirúrgicos: Cirugía de hernia inguinal derecha y de desprendimiento de retina.

Antecedentes personales: No fuma. No consume alcohol. Vida sedentaria. No practica ningún ejercicio. Consumo lácteos: 2 vasos de leche al día y calcio diario.

Examen físico: Peso de 48 Kg. Talla: 1:60 cm. IMC: 18.75. PA: 120/70. Pulso: 88 X'. Blanca, constitución muy delgada, buenas condiciones. Tiroides: Normal, no se palpa. Mamas: simétricas, de aspecto y forma normales. Cardiopulmonar: clínicamente normal. Abdomen: blando, depresible, no masas. Genitales externos normales, atróficos.

Ayudas diagnósticas: Traen los siguientes exámenes:

- Un informe de densitometría ósea realizada en el año anterior, que muestra una densidad mineral ósea (DMO) en columna, $L_1 - L_4$ de 0.656 gr/cm² para una pérdida ósea del 38% con respecto a la población joven: T-score de -4.5 y un Z-score de -2.8. Para cadera total reportaron una DMO de 0.644, para un pérdida del 30% con respecto al joven: T-score -3.0 y un Z-score de -1.7.
- Una urografía excretora que muestra cálculos a nivel de pelvis renal derecha.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El caso clínico anterior puede ser la paciente típica que, por su edad, su estado francamente menopáusico y una densitometría realizada pero no analizada debidamente, se le ha comenzado tratamiento sólo con terapia hormonal para tratar su osteoporosis y su menopausia al mismo tiempo.

Al analizar el caso, se tiene a una paciente que, por sus antecedentes, tiene alto riesgo de tener una osteoporosis primaria tipo I postmenopáusica, por todos los factores de riesgo que presenta, como:

- La edad: 60 años.
- Menopausia temprana a los 43 años, hipoestrogénica durante 16 años, no recibió ninguna terapia hormonal.
- Antecedente de ciclos irregulares, oligomenorreas, posiblemente con un síndrome de anovulación crónico en su edad reproductiva.
- Raza blanca.
- IMC bajo, de 18.75.

Al analizar el resultado de la densitometría se aprecia una gran pérdida de masa ósea, del 38% y 30% de columna y cadera respectivamente, con un T-score de -4.5 y -3.0. Indudablemente, esta paciente, por los criterios de la OMS, presenta una osteoporosis. Por sus antecedentes podría pensarse que sólo se trata de una osteoporosis primaria tipo I, pero si se analizan los Z-score (comparando la masa ósea con respecto a los de su misma edad), también se aprecia una desviación mayor de -1, que hace pensar en causas secundarias de osteoporosis.

El otro dato importante a tener en cuenta es el antecedente de litiasis renal, por lo que se debe descartar cualquier trastorno del metabolismo del calcio.

En resumen, se tiene una paciente climatérica, con una osteoporosis franca, en parte por sus factores de riesgo y estado de hipoestrogenismo, pero en quien también se debe descartar causa secundaria.

Debido a los anteriores datos, y antes de comenzar cualquier otra terapia, se comenzó a estudiar a la paciente para descartar causas secundarias. Se le realizó:

Calcio sérico:	10.50 mg/dl	(VN: 8.40 – 10.20 mg/dl)
Fósforo sérico:	2.00 mg/dl	(VN: 2.5 a 4.5 mg/d)
Albumina sérica:	35 g/l	(VN: 35 a 50 g/l)
Calcio en orina 24 horas:	168 mg/kg/día	
TSH:	2.28 uUI/ml	(VN: 0.40 – 4.00 uUI/ml).
Paratohormona:	208 pg/ml	(VN: 12 a 72 pg/ml).
C- telopéptidos:	0.57	(VN: 0.136 – 0.420 mg/ml).
Creatinina sérica:	1.34	(VN: 0.5 – 1.0 mg/dl).

Hemoleucograma y sedimentación, con parámetros normales.

Se encuentra con estos exámenes una hipercalcemia, con una hipofosfatemia y una paratohormona alta. Se hace el diagnóstico de un hiperparatiroidismo primario, posiblemente por un adenoma. Se realiza TAC de cuello, el que identifica lesión nodular sólida de 10 mm, ubicada tercio medio y polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, altamente sugestivo de adenoma paratiroideo. Se somete a cirugía de paratiroides del lado izquierdo y el resultado de la biopsia confirma un adenoma de paratiroideo.

Los controles posquirúrgicos de calcio, fósforo, calcio en orina y paratohormona han sido normales. Tiene pendiente la densitometría de control. Actualmente continúa en controles y en tratamiento con terapia antiresortiva (alendronato), que se justifica porque, aunque debe mejorar con la cirugía del adenoma, de todas formas es una paciente que tiene de base, por su edad y factores de riesgo, una osteoporosis primaria tipo I.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 6467 – 6500, 1993.
2. Notelovitz M: Introducción. In: Osteoporosis: Prevención, Diagnóstico y Manejo. 3º ed. Estados Unidos. Professional Communications, Inc: 13 – 16, 1999.
3. Marcus R. The nature of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1 – 5, 1996.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. March 27 – 29, 2000: 17 (1): 2001.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
6. Odvina C, Wedgedals, Libanati C, et al. Relationship between trabecular body density and fractures: a quantitative definition of spinal osteoporosis. *Metabolism* 37: 221 – 228, 1998.
7. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(2): 255 – 265, 1998.
8. Sayegh RA, Stubblefield PG. Bone metabolism and the perimenopause. Overview, risk factors, screening and osteoporosis preventive measures. *Obstet Gynecol Clin N Am* 29: 495 – 510, 2002.
9. ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Osteoporosis. Educational Bulletin 246: 1 – 8, 1998.
10. Morales Torres J. Reunión de expertos iberoamericanos: Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. Cancún, México. *Journal of Clinical Rheumatology: suplemento especial*: 20 - 26, 2001.
11. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, cost and potencial effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop* 252: 163 – 166, 1990.
12. Schneider EL, Guralnik JM. The aging of America. Impact on health care cost. *JAMA* 263: 2335 – 2340, 1990.
13. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 2: 285 – 289, 1992.
14. Melton LJ III. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 1 – 10, 2003.
15. Gómez C, Naves ML, Diaz López JB, et – al. Could we assume in the clinical practice the WHO densitometric criteria for the diagnosis of osteopenia and osteoporosis? *Osteoporosis Int* 6 (suppl 1): 154 – 158, 1996.
16. Barón G. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la población postmenopáusica. *Revista Colombiana de Menopausia* 8 (1): 25 – 30, 2002.
17. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8: 468 - 489, 1998.
18. Melton LJ III, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Cross-sectional versus longitudinal evaluation of bone loss in men and woman *Osteoporos Int* 11: 592-599, 2000.
19. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study: *J Bone Min Res* 11 (7): 1010 – 1018, 1996.
20. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 13: 1915 – 1923, 1998.
21. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12: 1761 – 1768, 1997.
22. Riggs BL, Melton LJ, The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology 17 (suppl5): 505 S – 11S, 1995.
23. Flicker L, Hooper JL, Rodgers L, et al. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res* 10: 1607 – 1613, 1995.
24. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Miner Res* 10: 1289 – 1293, 1995.
25. Ross PD. Risk factores for osteoporotic fracture. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27 (2): 289 – 301, 1998.
26. Prior JC, Vigna VM, Schechter MT, et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 323: 1221 – 1227, 1990.
27. Iro M, Yamada M, Hayashi K, et al. Relation to early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 57: 11 – 14, 1995.

28. Henderson NK, White CP, Eximan JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(2): 269 – 387, 1998.
29. Nordin BE and Talbot JR. Factores de riesgo. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 121 – 135, 1999
30. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 303: 453 – 459, 1991.
31. Notelovitz M: La fisiología del hueso: Prevención, Diagnóstico y Manejo. 3º ed. Estados Unidos. Professional Communications, Inc: 17 – 40, 1999.
32. Mosekilde Lis: Histofisiología ósea: Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 23 – 38, 1999.
33. Hanson Y, Roos B: The influence of age height and weight on the bone mineral content of lumbar vertebrae. *Spine* 5: 545 – 551, 1980.
34. Massari F: Homeostais metabólica (control endocrino). Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 99 – 104, 1999.
35. Raisz L, Rodan G: Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 15 – 23, 2003
36. Fradinger E: Composición ósea. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 17 – 22, 1999.
37. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, et al: High impact exercise and bones of growing girls: a 9 month controlled trial. *Osteoporos Int* 11: 1010 – 1017, 2000.
38. Falahiti-Nini A, Rigg BL, Atkinson EJ, et al: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106: 1553 – 1560, 2000.
39. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27 (2): 255 – 265, 1998.
40. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis diagnostic considerations. *Endocrinology Metab Clin North Am* 27: 325 – 348, 1998.
41. Orlic ZC, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. *J Clin Densitom* 2: 79 – 92, 1999.
42. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 115, 2003.
43. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, et al.. Progressive loss of bone in femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Osteoporos Int* 4: 277 – 282, 1994
44. Riera G, Rapado A. Osteoporosis masculina. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 254 – 265, 2001.
45. Mansur JL. Densitometría ósea. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 151 – 178.
46. Pocock N, Sambrook P, Nguyen T. Assessment of spinal and femoral bone density by dual x-ray absorptiometry: comparison of Lunar and Hologic instruments. *J Bone Miner Res* 7: 1081 – 1084, 1992.
47. Jergas M, Genant HK. Lateral dual x-ray absorptiometry of the lumbar spine: current status. *Bone* 20: 311-314, 1997.
48. Hanson J. Standardization of femur BMD: *J Bone Miner Res* 12: 1316 – 1317, 1997.
49. Blake GM and Fogelman I. Bone densitometry, steroids and osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 641 – 647, 2002.
50. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC and the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density in various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 341 (1): 72 – 75. 1993.
51. National Osteoporosis Foundation. Physicians guide to prevention and treatment of osteoporosis. Bell Mead, NJ: Exerpta Medica INC; 1999.
52. Royal College of Physicians. Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and algorithm for management. London: RCP: 2000.
53. Cummings SR, Bates D, Black D. Clinical use of bone densitometry. *Jama* 288: 1889 – 1897, 2002.
54. Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM). DEXA en el diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis. Conferencia de consenso: Diagnóstico y manejo de la osteoporosis: 21 – 28, 2001.
55. Hosking DJ. Consideraciones sobre la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis. Reunión de expertos iberoamericanos: Recomendaciones para el manejo de la osteoporosis. Cancún, México. *Journal of Clinical Rheumatology: suplemento especial*: 8 – 11, 2001.
56. Riis BJ. Biochemical markers of bone turnover II: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 95(5A): 17S-21S, 1993
57. Wasserman LV, Marino AJ. Marcadores bioquímicos de recambio óseo. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 191 – 198, 2001.

58. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 272: 1942 – 1948, 1994.
59. Asociación Colombiana de Osteología y Metabolismo Mineral (ACOMM). Conferencia de consenso: Diagnóstico y manejo de la osteoporosis: 48 – 56, 2001.
60. Talbot Jr y Zanchetta JR. Calcio. Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. 1º ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana: 322 – 337, 2001.
61. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim I, et al. Use of oral corticosteroid therapy and the risk of hip fracture. *J Bone Mineral Res* 15: 993 – 1000, 2000.
62. Eastell R, Reid DM, Compston JE, et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis : an update. *J Intern Med* 244: 271 – 292, 1998.
63. Luna M, Felsenberg D, Reeve J, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European Centers: The EVOS study. *J Bone Min Res* 11: 1883 – 1894, 1997.
64. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et – al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 23 (4): 570–578, 2002.
65. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both Type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 13: 763 – 773, 1998.
66. Heany RP. Estrogen-calcium interacciones in the postmenopause a quantitative descriptions. *Bone Miner* 11: 67 – 84, 1990.
67. Heany RP, Weaver CN. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 181, 2003.
68. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences of bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 22: 477 – 501, 2001.
69. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. VIII: Meta-Analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 23 (4): 560 – 569, 2002.
70. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 345 (1): 34 – 40, 2001.
71. The Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Jama* 288 (3): 321 – 333, 2002.
72. Cummings SR, Black DM, Thomson DE, et al. Effects of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from The Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280: 2077 – 2082, 1998.
73. Black DM, Thompspon DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4118 – 4124, 2000.
74. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7 year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase II Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3109 – 3115, 2000.
75. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med*: 103: 291 -297, 1997.
76. Register j, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronato on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11 : 83 – 91, 2000.
77. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 282:1344 – 1352, 1999.
78. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et – al Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*: 88: 542 -- 549, 2003.
79. Clung MR. Bisphosphonates. Review article. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 253, 2003.
80. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al: Reduction of vertebral fracture risk in potmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial, Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282: 637 – 645, 1999.
81. Palacio S. Concepto de ATE: acción tejido específica. *Revista Colombiana de Menopausia* 7 (1): 40 – 51, 2001.
82. Zarate A. Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia. *Revista Colombiana de Menopausia* 8 (2): 115 – 122, 2002.
83. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study, PROOF Study Group. *Osteoporos Int* 11: 83 – 91, 2000.

84. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1783 – 1788, 2000.
85. Maksymowych WP, Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician* 44: 2160 – 2166, 1998.
86. Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32 (1): 285, 2003.

EXAMEN CONSULTADO

1. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se considera osteoporosis severa cuando:
 - a. El T-score sea igual o menor de -2.5.
 - b. El Z-score sea igual o menor de -2.5.
 - c. Hay alguna fractura, más un T- score igual o < -2.5.
 - d. Hay alguna fractura, más un Z- score igual o < -2.5.
2. Con respecto a la epidemiología de la osteoporosis, es verdadero todo, excepto:
 - a. Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres.
 - b. La edad es un factor poco importante.
 - c. Es más frecuente en raza caucásica y asiática, que en raza negra.
 - d. Un índice de masa corporal < de 20 aumenta el riesgo de osteoporosis.
3. En la patogénesis de una fractura de cadera con osteoporosis influye:
 - a. La intensidad del trauma.
 - b. La microarquitectura del hueso.
 - c. La densidad mineral ósea.
 - d. Todas las anteriores.
4. Los mecanismos por los cuales los estrógenos influyen sobre la formación de masa son, excepto:
 - a. Inhiben la actividad de la hormona paratiroidea.
 - b. Inhiben la secreción de calcitonina.
 - c. Aumentan la absorción gastrointestinal de calcio.
 - d. Aumentan el número y la producción de colágeno de los osteoblastos.
5. Son medidas para la prevención de fracturas osteoporóticas, en mujeres postmenopáusicas:
 - a. Ingesta de calcio de 1500 mg/día.
 - b. Operar las cataratas.
 - c. Colocar piso antideslizante.
 - d. Todas las anteriores.

