

CAPÍTULO 42- ENFERMEDADES METABÓLICAS Y ÓSEAS(EXCEPTO OSTEOPOROSIS)

Autores: Jonathan Castillo Solano, Cristina Camacho Jañez
Coordinador: Jorge Luis Riera Cabanilles
Hospital Virgen de la Concha de Zamora

1.- EL SISTEMA ÓSEO

1.1. Composición del hueso

El hueso es un tejido conectivo especializado compuesto por:

La matriz extracelular, con dos componentes, uno orgánico que representa el 30-35% siendo el 95% colágeno tipo I y el resto matriz no colágena, constituida por proteoglicanos y fosfoproteínas (albúmina, glucoproteína alfa-HS, proteína AGL ósea, osteocalcina, osteopontina,...etc.) y otro inorgánico con el 65-70% en forma de cristales de hidroxiapatita (1).

Y los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, células de estirpe mesenquimal. Los osteoblastos, sintetizan y secretan la matriz orgánica y participan en los fenómenos de mineralización. Se han demostrado dos genes que regulan el desarrollo de los osteoblastos "Factor A1 unido al núcleo (CBFA1) y el Erizo indio (Ihh)" (2). Los osteocitos que ocupan las lagunas situadas en el interior de la sustancia ósea y cuyos márgenes son asiento de cambios de mineralización. Y los osteoclastos, responsables de la resorción ósea y cuyo desarrollo está regulado por el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) y la vía de señales RANK (receptor activador del factor nuclear kB). La unión del ligando RANK expresado sobre la superficie de los progenitores de los osteoclastos, estimulan la cascada de diferenciación y activación de los osteoclastos. Alternativamente, la osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble, puede unirse al ligando RANK e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Diversas citocinas y factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1,6 y 11,...) regularan también la diferenciación y función de los osteoclastos.

1.2. El remodelado óseo y su regulación

El tejido óseo, es metabólicamente muy activo, sometido a un proceso de resorción y formación ósea que durante la infancia y adolescencia se conoce como "modelado" y en la edad adulta como "remodelado", éste tiene lugar en las BRU (unidades de remodelado óseo).

Cada ciclo de remodelado óseo consta de 3 fases sucesivas, resorción, reposo o inversión y formación (Figura 1).

La resorción comienza con la estimulación de células de estirpe osteoblástica de revestimiento en reposo (lining cells), que producen colagenasas que disuelven la matriz ósea, liberándose de ella productos (osteopontina, sialoproteína y fragmentos del colágeno degradado) que activan y atraen a los osteoclastos sobre la superficie ósea a remodelar. Éstos se adhieren a ésta formando el "borde en cepillo" por el que realizan la resorción, mediante acidificación y digestión proteolítica, formando una cavidad de forma y dimensiones características ("laguna de Howship" en el hueso trabecular y "cono penetrante" en el

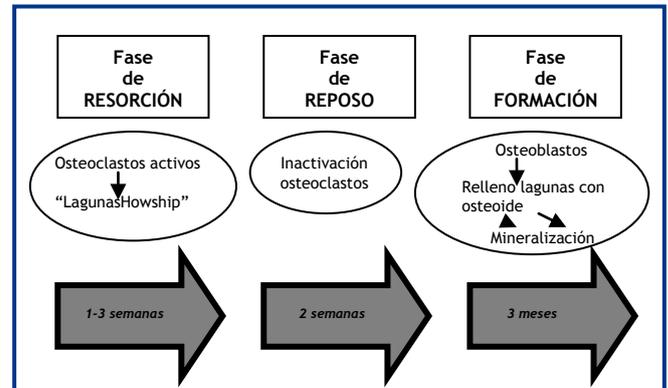


Figura 1. Secuencia y duración del ciclo de la remodelación ósea, con sus fases de resorción, reposo y formación.

cortical). Esta fase dura entre 1-3 semanas, tras las cuales se entra en un período de inactividad aparente (fase de reposo o inversión) que dura unas 2 semanas. El cese de la actividad osteoclástica se produce por el aumento local de productos liberados por la matriz ósea Ca, P y TGF-B.

En la fase de formación llegan a la zona de resorción los precursores osteoblásticos, gracias a factores quimiotácticos como el TGF-B, y lo abandonan los osteoclastos. Los osteoblastos generan los componentes orgánicos de la matriz ósea (colágeno, fibronectina, proteoglicanos...), relleno las cavidades previamente formadas por los osteoclastos. Entre el inicio del depósito de osteoide y el comienzo de la mineralización de esta matriz pasan unos 10 - 20 días.

La mineralización empieza a producirse en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado preexistente y avanza hacia la superficie ("frente de mineralización"), denominándose "superficie de inversión o cementación" a la línea ondulada que limita el hueso preexistente y la nueva BSU (Unidad estructural ósea). A medida que este frente se desplaza va dejando tras de sí matriz ósea mineralizada en forma de cristales de hidroxiapatita. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se aplanan y forman una capa celular que tapiza la BSU (nuevo segmento de tejido óseo resultante de la BRU). En total la fase de formación dura unos 3 meses.

En condiciones normales, se renovará, al cabo de un año, el 4-5% del hueso cortical y el 25% del hueso trabecular (1).

1.3. Regulación de la remodelación ósea

El tejido óseo se ve sometido a complejos mecanismos de regulación local y general. Entre los factores locales, hallamos la sobrecarga mecánica, el pH del medio interno alcalino, factores de crecimiento (fibroblástico, epidérmico, insulínico, derivado de las plaquetas...), citocinas (interleucina 1, 3, 6, factor de necrosis tumoral α

Tabla 1. Factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea (1,2)

		FUNCIÓN	SECRECIÓN
Hormonas polipeptídicas	<i>Parathormona (PTH)</i>	- Mantener la concentración de calcio extracelular. - A nivel óseo: aumenta la resorción, estimula la función osteoclástica, aumentando el número y actividad de estas células.	Mecanismo de retroalimentación negativa, siendo el calcio iónico su principal determinante.
	<i>Calcitonina</i>	Aumenta la resorción ósea, disminuyendo la diferenciación y actividad de los osteoclastos	En respuesta a la elevación de la concentración plasmática de calcio
	<i>Insulina</i>	Estimula la síntesis de la matriz ósea y favorece la correcta mineralización	
	<i>Hormona del crecimiento</i>	Estimula la formación ósea y es necesaria para el mantenimiento de una masa ósea normal	
Hormonas Esteroideas	<i>Vitamina D (calcitriol, su metabolito activo)</i>	Estimula el recambio óseo y la mineralización a través del aumento de la producción de osteocalcina y osteopontina.	En respuesta a la disminución de la concentración sérica de calcio y de fósforo.
	<i>Andrógenos</i>	Su déficit, produce una disminución de la secreción de calcitonina y de calcitriol, a través de sus receptores "osteoblasto-like"	
	<i>Estrógenos</i>	Ejercen un papel protector frente a la pérdida ósea al disminuir la síntesis de citocinas con potencial resorptivo.	
	<i>Glucocorticoides</i>	A concentraciones fisiológicas, actúan como moduladores del remodelado óseo. A dosis suprafisiológicas, inhiben a los osteoblastos e inhiben la síntesis de factores de crecimiento similares a la insulina, induciendo pérdida ósea.	
	<i>Hormonas tiroideas</i>	A nivel óseo, estimulan la actividad osteoclástica y el recambio óseo.	

y β , interferón γ), cininas, prostaglandinas, adenosina. Los factores generales se detallan en la Tabla 1.

2.- ALTERACIONES ÓSEAS CUANTITATIVAS

2.1. Osteoporosis



Figura 2. Aplastamiento vertebral osteoporótico, cuerpo D9.

Tabla 2. Diferentes causas de osteoporosis secundaria

Enfermedades endocrinas y metabólicas	Hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, hipertiroidismo e hipofosfatasa, diabetes mellitus tipo I, hipogonadismo masculino y femenino (hiperprolactinemia, amenorrea hipotalámica, anorexia nerviosa, menopausia precoz).
Genéticas	Sd. de Ehlers-Danlos, Sdm. de Marfan, Homocistinuria
Enfermedades digestivas	Síndromes de malabsorción (celiaquía, enfermedad inflamatoria intestinal...), gastrectomía subtotal, cirrosis hepática, cirrosis biliar primaria, ictericia obstructiva crónica...
Enfermedades hematológicas	Mieloma múltiple, leucocitosis, linfomas, anemias hemolíticas y mastocitosis sistémica
Conectivopatías	Artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, espondilitis anquilopoyética.
Farmacológicas	Corticoides, heparina, antiestrógenos, quimioterápicos, anticomiciales, diuréticos de asa...
Tumorales	Tumores primarios o metastáticos
Alimentarias	Ingesta baja en calcio, desnutrición, escorbuto, dieta rica en fosfatos y proteínas, alcoholismo, consumo de cafeína, tabaco...
Otras	Inmovilización, falta de ejercicio, ingravidez...

	Tipo I (posmenopáusica)	Tipo II (senil)
Edad	50-75 años	>70
Sexo (M/V)	6/1	2/1
Causa	Déficit estrogénico	Disminución de estrógenos, de OPG y de función renal, con déficit de 1,25(OH)2D, disminución de la absorción intestinal de calcio y aumento secundario de PTH.
Hueso afectado	Trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad de pérdida	Acelerada	No acelerada
Fracturas características	Vértebra y Extremidad distal de radio	Extremidad proximal de fémur y húmero
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada

Definición	Criterios
Normal	Valor de CMO o DMO superior a 0,1 DE por debajo de la media normal en jóvenes
Baja masa ósea (osteopenia)	CMO o DMO 1-2,5 DE por debajo de la media de un joven normal
Osteoporosis	CMO o DMO más de 2,5 DE por debajo de la media normal en jóvenes
Osteoporosis establecida	Osteoporosis, con una o más fracturas por fragilidad

2.2. Osteosclerosis

Es el aumento de masa ósea por unidad de volumen, por insuficiencia funcional de los osteoclastos con disminución de osteolisis y/o aumento de osteogénesis.

Radiológicamente presenta aumento de densidad en el esqueleto (“vértebras en jersey de rugby”).

Se produce en trastornos endocrinos (hipoparatiroidismo primario, hipotiroidismo, acromegalia), osteítis por radiación, la fase osteosclerótica de la enfermedad de Paget, eristoblastosis fetal, osteopetrosis y metástasis, linfoma maligno y trastornos hemáticos (síndromes mieloproliferativos, leucemia, mieloma múltiple) (1).

2.3. Osteodistrofia renal

Se manifiesta en la evolución de la insuficiencia renal con pérdida progresiva de nefronas que provocará retención de fosfato, una inhibición de la 1-alfa-hidroxilasa con menor formación de calcitriol y disminución de la absorción de calcio, lo que provocará un aumento de PTH (hiperparatiroidismo secundario).

La osteopatía más frecuente será la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), con aceleración del recambio sin aumento de grosor de los ribetes de osteoide (a veces tiende a la osteosclerosis). En fases avanzadas presentará signos de osteomalacia.

Clínicamente suele ser asintomática, pudiendo causar dolores lumbares y pélvicos, debilidad muscular proximal,

prurito (por depósito de calcio en la piel) y calcificaciones arteriales, periarticulares y viscerales.

Radiológicamente destaca la reabsorción subperióstica, endostal y subcondral. En ocasiones signos de osteosclerosis (“vértebras en jersey de rugby”).

En la analítica se detecta, hipo-hipercalcemia (en hiperparatiroidismo grave), aumento de PTH, hiperfosfatemia y déficit de calcitriol en estados avanzados.

Como tratamiento, se debe restringir los fosfatos, tanto con la ingesta como administrando ligadores que impidan su absorción (carbonato cálcico). Administrar suplementos de calcio, manteniendo el producto Ca x P inferior a 70 mg. para evitar calcificaciones de partes blandas, y suplementos de vitamina D si hay hiperparatiroidismo secundario. Está indicada la paratiroidectomía en caso de hipercalcemia persistente y sintomática o hiperfosfatemia resistente a los ligadores o si las concentraciones de PTH son muy altas y los signos de osteítis fibrosa aumentan a pesar del tratamiento (1).

3.- ALTERACIONES CUALITATIVAS

3.1. Osteomalacia y raquitismo

Se caracterizan por la disminución de la mineralización del hueso con matriz ósea orgánica normal, por un déficit local de iones calcio y fósforo, lo que produce un incremento de su espesor y se reduce el frente de mineralización.

En el **Raquitismo**, el defecto de mineralización ocurre tanto en el hueso recién formado que tenderá a deformarse combándose, al ser incapaz de soportar las tensiones mecánicas, como en la matriz cartilaginosa del cartilago de crecimiento, produciendo un ensanchamiento de las placas epifisarias de los huesos largos y una disminución de su crecimiento en longitud. El término de Osteomalacia se reserva para dicho trastorno en el adulto.

La etiología está relacionada con un gran número de trastornos, la mayoría con alteración en el metabolismo de la vitamina D, Tabla 5. Como consecuencia de la hipovitaminosis D, se produce hipofosfatemia con hipocalcemia (en fases avanzadas) y niveles elevados de PTH (que amortiguan la hipocalcemia).

Clínicamente cursan con dolor esquelético difuso e hiperestesia ósea, debilidad muscular, fracturas óseas ante microtraumatismos, con reducción de la talla del paciente si existen aplastamientos vertebrales (clínica sutil típica de la Osteomalacia).

En el raquitismo se añaden apatía, irritabilidad, aplanamiento patológico parietal con prominencia frontal, craneotabes y ensanchamiento de suturas craneales. Rosario costal (prominencia de las uniones costocondrales), surco de Harrison (por inserción del diafragma) y tórax en quilla. Erupción retardada de dientes y defectos del esmalte. Coxa y genu varo con ensanchamiento de los extremos metafisarios y aplanamiento de la pelvis (riesgo de mortalidad materno-fetal durante el parto). Si la enfermedad progresa, el niño no logra andar sin apoyo, por la debilidad muscular y las deformidades esqueléticas (1).

Tabla 5. Relación de causas de Raquitismo y Osteomalacia (2)	
Carencia de vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit dietético • Síntesis endógena deficitaria • Trastornos gastrointestinales que ↓ absorción: <ol style="list-style-type: none"> a) Gastrectomía, enfermedad hepato- biliar, insuficiencia pancreática crónica y enfermedades del intestino delgado con malaabsorción
Trastornos del metabolismo de la Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditarios: “<i>Raquitismo dependiente de la Vitamina D tipo I</i>”: menor producción renal de 1,25(OH)₂D. y “<i>Raquitismo dependiente de la VitD tipo II</i>”: la mutación altera el funcionamiento del receptor de la VitD (sus niveles séricos serán elevados) • Adquiridos: Anticonvulsivos, Insuficiencia renal crónica, tumores.
Disminución de fósforo	<ul style="list-style-type: none"> • Dietética • Defectos de la reabsorción tubular renal: <ol style="list-style-type: none"> b) Hereditaria: “<i>Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X</i>” y “<i>osteomalacia hipofosfatémica resistente a la VitD de comienzo en el adulto</i>”. • Adquirida: Neurofibromatosis, displasia fibrosa, tumores...
Enfermedades generalizadas de los túmulos renales	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías renales primarias • <i>Asociadas a anomalías metabólicas sistémicas</i>: glucogenosis, Sdm. Lowe • Adquiridos: Mieloma múltiple, sdm. Nefrótico, trasplante de riñón, intoxicaciones por cadmio, plomo...
Defectos primarios de mineralización	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hereditarios</i>: hipofosfatasa. • <i>Adquiridos</i>: tratamiento con etidronato disódico o con fluoruro, hiperparatiroidismo.. • <i>Defectos de síntesis de matriz</i>: “fibrogénesis imperfecta ósea”...
Insuficiencia renal crónica Osteodistrofia renal	

Radiológicamente aparece una disminución de la densidad ósea, borrándose el patrón trabecular (“imagen en vidrio esmerilado”). En el raquitismo, ensanchamiento de metafisis (“en copa”) con corticales óseas adelgazadas y médulas rarificadas y la diáfisis puede arquearse. En la osteomalacia, “seudofracturas de Looser-Milkman” (bandas radiotransparentes perpendiculares a la superficie ósea, frecuentes en cuello femoral, pelvis, borde externo de escápula..., desplazamiento epifisario de la cabeza femoral y fracturas de huesos largos (Figura 3).

El tratamiento será acorde a su etiología, con suplementos de Ergocalciferol (Vitamina D₂) o Colecalciferol (Vitamina D₃) en casos secundarios a carencia dietética de Vitamina D o exposición solar inadecuada. En los casos de malaabsorción intestinal, se necesitarán dosis mucho más elevadas de Vitamina D y de calcio, que se pueden suplementar con radiación ultravioleta artificial. En los trastornos tubulares renales se darán suplementos orales



Figura 3. Osteomalacia. Seudofracturas de Looser-Milkman.

de fósforo y de calcitriol. Y en los pacientes sometidos a diálisis, sobre todo para corregir la osteítis fibrosa resistente, calcitriol vía intravenosa.

Para evitar la aparición de enfermedad articular degenerativa, secundaria a las graves deformidades óseas del raquitismo infantil, efectuar osteotomías en el momento adecuado, después de la curación, para evitar la necesidad de artroplastias en una etapa posterior (1,2).

3.2. Enfermedad de Paget

La enfermedad de **Paget** del hueso se caracteriza por un aumento intenso de la resorción ósea seguida de una respuesta osteoblástica compensatoria con neoformación de tejido óseo estructuralmente anómalo.

Después de la osteoporosis, la enfermedad de Paget es la osteopatía más frecuente, predomina en varones y afecta al 3% de la población mayor de 40 años, y al 10% de los mayores de 70 años.

La etiología es desconocida pero el hecho de haber encontrado inclusiones en el citoplasma y el núcleo de los osteoclastos que se asemejan a la de algunos virus y haber

detectado la enfermedad en familias, apoyan tanto causas infecciosas víricas como genéticas.

La enfermedad se caracteriza por una acentuada estimulación de las actividades osteoclástica y osteoblástica y una tasa aumentada de recambio óseo. Según esta actividad metabólica existen distintas fases. En la fase inicial predomina la resorción ósea (fase osteolítica o destructiva), seguida de una fase mixta en la que la formación ósea se une a la resorción. A medida que disminuye la actividad osteoclástica aumenta la formación de hueso denso y menos vascularizado (fase osteoblástica o esclerótica). Finalmente, existe una fase de reposo (inactiva) quedando esclerótico, deformado y propenso a las fracturas.

La mayoría de pacientes con la enfermedad de Paget son asintomáticos y el diagnóstico de la enfermedad se realiza de forma casual al realizar exploraciones radiográficas o por la elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. Las manifestaciones clínicas más frecuentes se reflejan en la Tabla 6.

La localización del proceso puede ser en un solo hueso (forma monostótica) con preferencia en tibia y fémur, pero más a menudo se presenta en varias localizaciones (forma poliestótica) como en pelvis, cráneo y raquis Tabla 7 (4).

La enfermedad se descubre a menudo de manera accidental y la confirmación se consigue a través las pruebas complementarias. La radiología varía según la fase del proceso, inicialmente las lesiones tienen un patrón osteolítico que en el cráneo adopta una forma redondeada, mientras en los huesos largos tiene un aspecto “en uve”. Al evolucionar, las lesiones craneales adquieren una imagen de condensación algodonosa y en los huesos largos se observa esclerosis intensa con un patrón trabecular irregular. El hueso pierde su trabeculación normal, que se hace grosera, desordenada y filamentosa. Un rasgo radiológico casi constante, importante en el diagnóstico

Tabla 6. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Paget

Asintomática (80%)

Sintomática:

- **Manifestaciones locales**

- a) Dolor
- b) Óseo (primario)
- c) Articular (artropatía)
- d) Secundario a complicaciones (Fracturas, degeneración sarcomatosa)
- e) Deformidad ósea focal
- f) Aumento de temperatura local
- g) Síndromes neurológicos
- h) Hipoacusia o sordera
- i) Cefalea
- j) Compresión de pares craneales (II, V, VII, VIII)
- k) Radiculitis
- l) Mielopatía, síndrome de la cola de caballo
- m) Trastornos bucodentales

- **Manifestaciones sistémicas**

- a) Insuficiencia cardíaca con aumento del gasto cardíaco
- b) Alteraciones renales (Hipercalcemia / Hipercalciuria)

Tabla 7. Localización porcentual ósea de la enfermedad de Paget (19)

Hueso	Frecuencia
Columna vertebral (lumbar)	50 %
Fémur derecho	31 %
Cráneo	28 %
Esternón	23 %
Pelvis	21 %
Fémur izquierdo	15 %
Clavícula	13 %
Tibia	8 %
Costillas	7 %
Húmero	4 %

deferencial, es el aumento local del tamaño óseo, secundario a la formación de hueso cortical subperióstico. Los huesos largos se arquean (tibia en sable), el cráneo se ensancha y en la pelvis suele aparecer un engrosamiento característico del orificio pelviano superior (Figuras 4 y 5).

Con el fin de determinar si existe o no una afectación sistémica de la enfermedad (forma poliestótica), es conveniente realizar una gammagrafía ósea con tecnecio 99m (3).

En las pruebas de laboratorio los marcadores de formación y de resorción ósea, fosfatasa alcalina sérica e hidroxiprolina en orina, suelen estar elevados.

Como complicaciones, las fracturas óseas son frecuentes y su pronóstico incierto debido a una consolidación anómala. Es frecuente la artropatía degenerativa, que puede requerir una artroplastia de sustitución, más frecuente de cadera que de rodilla. También puede resultar comprimido cualquier nervio craneal que atraviese una escotadura ósea (II, V, VII, VIII pares craneales) así como compromisos medulares y radiculares (5). Sin embargo, la complicación más grave de la enfermedad es la degeneración sarcomatosa de las lesiones óseas, que aparece en el 1% de los pacientes. El aumento del dolor y de la tumefacción, junto con un aumento exagerado de los niveles de fosfatasa alcalina debe hacer sospechar su presencia. Para confirmar el diagnóstico de malignización se hace imprescindible la biopsia ósea.

En cuanto al tratamiento, la tendencia actual es la de tratar a todos los pacientes, sintomáticos o no, que corran el riesgo de sufrir complicaciones (6). El tratamiento ideal de la enfermedad de Paget sería aquel capaz de eliminar el dolor óseo, normalizar el remodelado óseo, restablecer la estructura ósea y prevenir las recidivas y las complicaciones. Actualmente, los fármacos de elección son los bifosfonatos de nueva generación, como el Risedronato por vía oral y el Pamidronato y Zoledronato de administración intravenosa que son eficaces en la reducción del dolor, la disminución de la actividad osteolítica así como en la formación de hueso lamelar. Existen otros bifosfonatos con cierta utilidad en la enfermedad de Paget como Clodronato y Alendronato; y en estudio se encuentran Ibandronato, Neridronato y Olpadronato.

4.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La **osteogénesis imperfecta** es una enfermedad congénita en la cual existe una alteración en la formación del colágeno tipo I (6). Este defecto ocasiona una excesiva



Figura 4. Enfermedad de Paget polioestótica. Detalle de cadera y cráneo.

fragilidad de los huesos produciéndose con frecuencia fracturas tras un traumatismo mínimo e incluso inexistente. La incidencia aproximada es de un caso por 20000 nacimientos, abarcando todos los grupos raciales y étnicos, sin predominio geográfico evidente. El patrón de herencia predominante de la enfermedad es autosómico dominante. En la mayoría de pacientes existe una mutación a nivel de los cromosomas 7 y 17, concretamente en uno de los dos genes que codifican la cadena alfa del colágeno tipo I (genes COL1A1 y COL1A2). Sin embargo, en un 10%



Figura 5. Deformidad en de tibia en la enfermedad de Paget.

de pacientes no se detectan mutaciones a este nivel, lo que sugiere la presencia de mutaciones en otros genes.

En los diferentes tipos de Osteogénesis Imperfecta existen una gran variedad de manifestaciones clínicas. Basándose en los diferentes patrones genéticos, radiográficos y manifestaciones clínicas, Silience (1979) clasificó en cuatro tipos la enfermedad (7), posteriormente se han añadido cuatro más, Tablas 8 y 9.

El diagnóstico clínico de la enfermedad se basa en los signos y síntomas anteriormente descritos. No existen pruebas diagnósticas específicas para la enfermedad, aunque la radiología es muy útil al mostrar hallazgos típicos de la enfermedad y la biopsia cutánea puede mostrar mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el raquitismo, la osteomalacia, el maltrato infantil y otros síndromes esqueléticos poco frecuentes.

Actualmente, no existe un tratamiento que logre la curación de la enfermedad. El objetivo es reducir el riesgo de fracturas, prevenir la deformidad de huesos largos y la escoliosis, minimizar el dolor, y potenciar las capacidades funcionales de los enfermos, mediante un equipo multidisciplinar formado por fisioterapeutas, médicos rehabilitadores y cirujanos ortopédicos (7). El tratamiento médico más utilizado en la actualidad son los bifosfonatos. Los resultados de su uso en niños son esperanzadores, pero son necesarios estudios a largo plazo para demostrar su verdadera eficacia. Por su parte, la Rehabilitación es fundamental en el tratamiento de la enfermedad, ya que

Tabla 8. Tipos de Osteogénesis imperfecta (24)

- **Tipo I o forma leve de la enfermedad**
 - a) Tipo más frecuente
 - b) Transmisión autosómica dominante
 - c) Fragilidad ósea variable
 - d) Escleróticas azuladas en todas las edades
 - e) Hipoacusia neurosensorial presenil
 - f) Dos subgrupos según presencia o ausencia dentinogénesis imperfecta
- **Tipo II o forma letal perinatal**
 - a) Poco frecuente (10% de los casos)
 - b) Resulta de una nueva mutación
 - c) Forma más severa de la enfermedad
 - d) Muerte intraútero o en periodo neonatal en la mayoría de casos
 - e) Fragilidad ósea extremadamente severa
 - f) Dividida en tres subgrupos según patrón radiológico
- **Tipo III o forma deformante progresiva**
 - a) Fracturas espontáneas debidas a la marcada fragilidad ósea
 - b) Deformidad progresiva de huesos largos con escaso desarrollo de extremidades
 - c) Talla baja, retraso del crecimiento, deformidad de caja torácica y escoliosis
 - d) Escleras azuladas o no
- **Tipo IV o forma moderadamente severa**
 - a) Las fracturas se presentan durante la infancia
 - b) Deformidades esqueléticas variables
 - c) Retraso de crecimiento menos marcado
 - d) Escleras blancas (pueden ser azuladas en la infancia)

Tabla 9. Tipos de Osteogénesis imperfecta (23)

- **Tipo V o forma moderadamente deformante**
 - a) Transmisión autosómica dominante
 - b) Moderada fragilidad ósea
 - c) Talla baja (leve a moderada)
 - d) Esclera blanca
 - e) Ausencia de dentinogénesis imperfecta
 - f) Radiología: calo óseo hiperplásico, calcificación de membrana interósea y subluxación de la cabeza radial
- **Tipo VI**
 - a) Patrón de herencia desconocido
 - b) Manifestaciones clínicas similares al tipo V
 - c) Histología característica: patrón en escamas en hueso lamelar
- **Tipo VII**
 - a) Patrón de herencia recesivo
 - b) Descrito únicamente en una comunidad (norte del Quebec)
 - c) Similar al tipo V y VI con extremidades superiores e inferiores acortadas
 - d) Radiología: húmero y fémur cortos, y coxa vara
- **Tipo VIII o deficiencia de la prolil 3-hydroxilasa**
 - a) Patrón de herencia recesivo
 - b) Clínicamente: escleras blancas, cara redondeada, tórax en quilla, manos relativamente largas comparadas con antebrazos y falanges alargadas con metacarpianos cortos.
 - c) Radiología: desmineralización de costillas y huesos largos, metáfisis abultadas y matriz ósea desorganizada

un programa de actividad física en niños es crucial para mantener un buen nivel funcional y con ello disminuir el número de fracturas. Los periodos de inmovilización tras las fracturas deben ser lo más cortos posibles y procurando que exista carga incluso en el postoperatorio. El tratamiento quirúrgico ortopédico va dirigido al tratamiento de las fracturas, así como a la corrección y prevención de las deformidades de los huesos largos. Están en estudio terapias hormonales, génicas y con células madre.

5.- ENDOCRINOPATÍAS

5.1. Hipercalcemia

La **hipercalcemia** es un trastorno del metabolismo del calcio relativamente frecuente. Aparece como resultado de un desbalance en la homeostasis cálcica en el que la entrada de calcio en el torrente sanguíneo excede a la excreción urinaria y/o al depósito de éste en hueso.

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia incluye un considerable número de etiologías. Sin embargo, en más de un 90% de los casos, es debida a una alteración a nivel de paratiroides o a una enfermedad tumoral maligna (8) Tabla 10. Clínica e independientemente de su causa, la hipercalcemia produce astenia, anorexia, depresión, confusión mental, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipotonía, letargia, alteraciones renales, aumento de la diuresis, alteraciones electrocardiográficas (acortamiento de QT) e incluso arritmias.

Tabla 10. Diferentes causas de hipercalcemia

- **Aumento de la resorción ósea**
 - a) Hiperparatiroidismo primario
 - b) Hiperparatiroidismo secundario
 - c) Enfermedad tumoral maligna
 - d) Tirotoxicosis
 - e) Otras: Inmovilización, enfermedad de Paget, Hipervitaminosis A
- **Aumento de la absorción de calcio**
 - a) Ingesta aumentada de calcio
 - b) Hipervitaminosis D
 - c) Síndrome leche-alcalinos
- **Disminución de la excreción de calcio**
 - a) Insuficiencia renal crónica
- **Miscelánea**
 - a) Tratamiento con Litio, diuréticos tiazidas
 - b) Feocromocitoma
 - c) Insuficiencia adrenal
 - d) Rabdomiolisis con fallo renal agudo
 - e) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, etc.

5.2. Hiperparatiroidismo

Hiperparatiroidismo primario. Se caracteriza por una secreción aumentada de PTH debido a un trastorno en el metabolismo óseo y en la homeostasis calcio-fósforo, constituyendo dicha enfermedad la causa más importante de hipercalcemia. Su incidencia se estima en 100 casos por

100.000 habitantes con una relación hombre/mujer de 1/2. El 80 - 85% de los casos está causado por un adenoma paratiroideo único; el 5% por adenomas múltiples (9); y la hiperplasia glandular es la responsable del resto de los

casos. Raramente, entre el 1-2% de los casos, el hiperparatiroidismo primario es causado por un carcinoma paratiroideo. Clínicamente, la mayoría de los casos diagnosticados actualmente son asintomáticos y la hipercalcemia se descubre de manera accidental. En pacientes sintomáticos, los signos y síntomas más frecuentes son los propios de la hipercalcemia, la mayoría inespecíficos. Pese a ello, existen dos grupos de manifestaciones clínicas muy representativas de esta enfermedad. Como manifestaciones óseas pueden aparecer dolores óseos e incluso fracturas patológicas. La forma más grave (osteítis fibrosa quística) es actualmente poco frecuente, se caracteriza por la aparición de quistes óseos en los huesos largos o “tumores pardos”. En cuanto las manifestaciones renales, las más importantes son la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis que pueden producir a largo plazo insuficiencia renal.

El diagnóstico precoz es complicado y debemos basarnos en la sospecha clínica. La radiología tiene un valor diagnóstico limitado, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. La alteración radiológica más precoz es la resorción ósea subperióstica, especialmente manifiesta en los bordes radiales de las falanges medias de los dedos de las manos. Esta alteración puede ser tan importante que puede conducir a la desaparición completa de la cortical. Al progresar la enfermedad aparecen formaciones expansivas tumorales (tumores pardos). También son de ayuda las pruebas de laboratorio aunque actualmente podemos hacer un diagnóstico más correcto y precoz gracias a la introducción del radioinmunoanálisis (RIA) para la determinación exacta de las distintas fracciones de PTH.

El tratamiento varía en función de las manifestaciones clínicas que aparecen así como los niveles séricos de calcio. De esta manera, la actitud terapéutica va desde expectante en los pacientes asintomáticos con vigilancia periódica, hasta el tratamiento quirúrgico (paratiroidectomía total/subtotal) en casos con manifestaciones clínicas avanzadas.

Hiperparatiroidismo secundario. Su causa más frecuente es la insuficiencia renal crónica (IRC), aunque también puede aparecer en la osteomalacia y en el pseudohipoparatiroidismo. Se diferencia del primario al existir una hiperplasia adaptativa y posiblemente reversible de todas las glándulas. El aumento de PTH provoca resorción ósea excesiva y mala mineralización del hueso, que lleva a osteodistrofia renal. (10) Bioquímicamente, se caracteriza por calcemia normal, hiperfosfatemia, fosfatasa alcalina elevada y aumento de PTH intacta (PTH_i). En cuanto a sus manifestaciones clínicas encontramos algunas diferencias con el primario; así, la osteítis fibrosa quística y la osteomalacia afectan hasta el 95% de los enfermos con insuficiencia renal crónica, es decir, son más importantes y frecuentes que en el Hiperparatiroidismo primario. Otras manifestaciones clínicas son la calcificación de tejidos blandos, tejido intersticial, riñón, pulmón, corazón y piel, así como prurito que puede llegar a ser invalidante. En la actualidad, el hiperparatiroidismo secundario ha cobrado importancia ya que aparece como una complicación relativamente frecuente en pacientes hemodializados.

5.3. Pseudohipoparatiroidismo

Engloba a varios trastornos hereditarios en los que existe una resistencia a la acción de la PTH en sus receptores periféricos. Se han descrito varias formas de la enfermedad. El Pseudohipoparatiroidismo Tipo Ia es la forma más frecuente. Se caracteriza por talla baja, facies redondeada, obesidad y acortamiento del 4º y 5º metacarpiano. Este cuadro clínico se conoce como “osteodistrofia hereditaria de Albright”. Al igual que en el hipoparatiroidismo, aparece hipocalcemia e hiperfosforemia, sin embargo los niveles de PTH se encuentran elevados. Tanto el Tipo Ib como el Tipo II se caracterizan por manifestaciones bioquímicas similares al anterior, pero ambos carecen de las características somáticas del morfotipo Albright.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michael F. Holick ; Stephen m. Krane. Introducción al metabolismo óseo y mineral. En: Harrison T.R. [Ed: in chef]. Principios de medicina Interna. Vol.2. 15ª edición. Madrid: Mc Graw Hill; 2002. p.2564-2578.
2. Ducy, P et al. Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation. Cell 89: 677, 1997
3. García Borrás JJ, Muñoz Guillén ML. Enfermedad ósea de Paget. En: Herrero-Beaumont G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL, Tornero Molina J [dir]. Manual de enfermedades reumáticas. Madrid: Ediciones Doyma; 1992. p.482-486
4. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. N Eng J Med 2006; 355:593
5. García Borrás JJ, Muñoz Guillén ML. Enfermedad ósea de Paget. En: Herrero-Beaumont G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL, Tornero Molina J [dir]. Manual de enfermedades reumáticas. Madrid: Ediciones Doyma; 1992. p.482-486
6. Burnei et al. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2008; 16: 356-366
7. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogenesis Imperfecta. J Med Genet 1979; 16: 101
8. Shane E, Dinaz I, Hypercalcemia: Patogénesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams, and Wilkins. 2006; 26:176
9. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132:359
10. De Francisco AL. Secondary hyperparathyroidism: review of the disease and its treatment. Clin Ther. 2004 Dec; 26(12):1976-93.