



TESIS DOCTORAL

Doctorado Internacional

**ESTUDIO DE FACTORES LITOGÉNICOS EN
PACIENTES CON FRACTURA OSTEOPORÓTICA**

STUDY OF LITHOGENIC FACTORS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC FRACTURE

MIGUEL ÁNGEL OCHOA-HORTAL RULL

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de cirugía y sus Especialidades

Granada

2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Miguel Ángel Ochoa-Hortal Rull
ISBN: 978-84-9125-499-7
URI: <http://hdl.handle.net/10481/42404>

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE MEDICINA

DON MIGUEL ÁNGEL ARRABAL POLO, Doctor Internacional en Medicina y Facultativo Especialista de Área en Urología en el Hospital La Inmaculada del SSPA.

CERTIFICA: Que la tesis doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor Internacional, D. MIGUEL ÁNGEL OCHOA-HORTAL RULL bajo el título “ESTUDIO DE FACTORES LITGÉNICOS EN PACIENTES CON FRACTURA OSTEOPORÓTICA”, ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, 28 de octubre de 2015

Fdo. Miguel Ángel Arrabal Polo

A Dios, a mis padres, Miguel y Mercedes y a mi país, España.

“El que tiene fé en sí mismo no necesita que los demás crean en él”

Miguel de Unamuno (1864-1936)

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis: a mi amigo Miguel Ángel. Gracias a tu empeño y ayuda constante ha sido posible culminar este trabajo. Tu ejemplo como médico e investigador es digno de todo elogio, pero lo que más destaca en ti es tu generosidad como amigo.

A mis amigos de la carrera Juan, Salva y Miguel Ángel ya que vosotros fuistéis, sois y seréis mis mejores amigos hasta el día en que ya no esté aquí. Soy un privilegiado por poder dedicarme a este trabajo al que amo, pero sin duda lo mejor que tengo después de haber estudiado medicina es haberos conocido.

A mi amigo Miguel Ángel, por ser la persona que procura guiar mi alma hacia Dios, además de ser una persona imprescindible en mi vida.

A mis amigos de la infancia y juventud. Muchos se han convertido en “amigos de otras épocas”, pero otros han perdurado como buenos amigos gracias al cariño demostrado como Jose Antonio, Sabrina, Andrew, Melania, César, Rafa Quiñones, Juan Luis, Borja, Enrique, Jose, Vicente, Pedro, Rodrigo, Manolo, Ángel y los hermanos Jimesa.

A mis amigos y compañeros de las FAS, en especial a mi binomio Pepe, Esteban, Alejandro, José Andrés, José Miguel, Javier, Asterio, Stte. García, Cap. Camuñas, Cte. Piedra y TCol. Ramírez por su valentía, compromiso y lealtad con su país y sus amigos.

A los amigos de mi barrio Pepe, Moisés, Paco, Fernando, Juanma y Francisco. Con vosotros uno se olvida de las preocupaciones diarias y disfruta de los pequeños placeres de la vida.

A todos mis compañeros de Antequera, residentes y adjuntos y en especial a Alberto, Jose, Álvaro, Yolanda, Cristina y Ricardo, así como al equipo de enfermería y auxiliares del Hospital de Antequera. Vosotros me formastéis como traumatólogo y me hicistéis sentir en familia.

A todos mis compañeros adjuntos (Juan, Raúl, Marcos, Lorena, Pedro Ardila y Pedro Zamora, Pepe, Antonio, Lorena, Sebastián y Mario), personal de enfermería y auxiliares del servicio de COT del Hospital Universitario Rafael Méndez de Lorca, por la gran acogida dada y por haberme permitido comenzar a desarrollar mi trabajo como médico especialista.

A la Dra. Ibáñez y a todo el servicio de Análisis clínicos por su inestimable colaboración e interés en la recogida de datos para nuestro estudio.

A las Dras. Gallardo, Portero, Ramírez y miembros del servicio de Radiodiagnóstico por su colaboración desinteresada en la realización de los estudios radiológicos.

A toda mi familia y de manera especial a mi tío Miguel Ángel, José María, Joaquín, Norberto y mis primos Alexia, José María, Antonio, Joaquín y Ron por ser siempre tan cariñosos conmigo, vuestro sabios consejos, afecto y lo bien que me hacéis sentir cuando estamos juntos.

A mi hermano Norberto por ser quien es y saber hacerle frente a situaciones difíciles que se nos presentan. Eres especial.

A mis padres, Miguel y Mercedes por haberse desvivido para que nunca nos faltara de nada. Me lo habéis dado todo y sin vosotros jamás habría llegado hasta lo que soy hoy día. Sois el mejor ejemplo de padres y sólo puedo deciros gracias por estar siempre ahí.

Quiero dedicar esta tesis a la memoria de mi abuelo Norberto, mi abuela Plácida, mi abuela Carmen y mi tía Angustias. Ya no estáis aquí pero desde el Cielo espero que os sintáis honrados con mis acciones.

Y finalmente a Dios por haberme traído a este mundo a servirlo y por haber puesto a estas maravillosas personas en mi vida.

El doctorando, Miguel Ángel Ochoa-Hortal Rull y el director de la tesis, Miguel Ángel Arrabal Polo, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 28 Octubre 2015

Director de la Tesis

Fdo:



Doctorando

Fdo.:



PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

PUBLICACIONES EN REVISTAS NACIONALES

1.- AUTORES: Ochoa-Hortal Rull MÁ, Cano-García MC, Arrabal Martín M, Cano Gea R, Reyes García R, Arrabal-Polo MA.

TÍTULO: Metabolismo fosfocálcico y factores litogénicos en pacientes con fractura osteoporótica.

REFERENCIA: Actas Urol Esp. 2015; 39: 279-82.

FACTOR IMPACTO: 1.148 (Ranking Urología/Nefrología: 58/77; 3er Tercil)

PUBLICACIONES EN REVISTAS INTERNACIONALES

1.- AUTORES: Ochoa-Hortal Rull MA, Cano-García M, Arrabal-Martín M, Arrabal-Polo MA

TÍTULO: Lithogenic factors in postmenopausal women with osteoporotic fracture.

REFERENCIA: Minerva Endocrinol. 2015. In press

FACTOR IMPACTO: 1.323 (Ranking Endocrinología/Metabolismo: 102/124; 3er Tercil)

2.- AUTORES: Rull MA, Cano-García Mdel C, Arrabal-Martín M, Arrabal-Polo MA.

TÍTULO: The importance of urinary calcium in postmenopausal women with osteoporotic fracture.

REFERENCIA: Can Urol Assoc J. 2015; 9: E183-6.

FACTOR IMPACTO: 1.920 (Ranking Urología/Nefrología: 34/77; 2ºTercil)

SUMMARY

INTRODUCTION

Several studies in the literature have shown a relationship between osteopenia/osteoporosis and calcium nephrolithiasis. Apart from this clinical relationship, patients with recurrent calcium nephrolithiasis show altered markers of bone remodeling (bone formation and mainly resorption) and urinary lithogenic activity markers such as calciuria, citraturia, calcium/creatinine ratio and calcium/citrate ratio.

Although the relationship and causality link between these two conditions is not well known, genetic, immunologic, inflammatory and dietetic factors could be facilitating the appearance and maintenance of the osteoporosis-renal lithiasis pairing. It seems that the presence of recurrent calcium nephrolithiasis is a risk factor in the development of bone fractures in patients with osteoporosis due to an increase of its accumulated incidence as time passes.

The aim of this doctoral dissertation is to study the lithogenic factors in patients with osteoporotic fractures in order to determine if they are altered as compared to the general population.

METHODS AND MATERIALS

Sixty-seven patients (55 women and 12 men) were selected with osteoporotic fracture determined by radiologic imaging or bone densitometry using dual energy X-ray absorptiometry. An additional group of 32 patients without osteoporosis or lithiasis was studied.

Exclusion criteria included patients with a previous or current diagnosis of renal lithiasis based on abdominal X-rays and ultrasound, lithogenic treatment and bone or known endocrine and metabolic disorders.

+ Analyzed variables:

- Blood analysis of creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, sodium, potassium, chloride, PTH, 25-OH-vitamin D.
- Urine analysis of 24h calcium, 24h uric acid, 24h citrate and 24h oxalate.
- Fasting urine calcium/creatinine ratio.

+ Statistic analysis: SPSS software for Windows was used. Different statistical tests were used depending on the characteristics of the variables used. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

+ Ethical considerations: All patients read and signed the consent form to take part in this research and this study was approved by the Ethical Committee of Rafael Méndez Hospital of Lorca (Spain).

RESULTS

In the first study, among the 67 patients with osteoporotic fracture, we found 42% with hypercalciuria and up to 34% with hypocitraturia and hyperoxaluria. Patients with hypercalciuria had a calcium/creatinine ratio statistically higher than patients with normal calciuria. The second study confirmed these results among 55 women with osteoporotic fracture showing fasting calcium/creatinine ratio to be statistically higher in those with hypercalciuria. The third study compared women with osteoporotic fracture with

women without osteoporosis and showed that the former group had a higher percentage of hypercalciuria (40% vs. 18.8%) and a decrease in the excretion of citrate in the urine (303 mg/24h vs. 1047mc/24h) and an increase in the fasting calcium/creatinine ratio (0.12 vs. 0.08).

CONCLUSIONS

Patients with osteoporotic fracture show a high percentage of hypercalciuria, fasting calcium/creatinine >0.11 , a decrease in the excretion of citrate and a significant percentage of hyperoxaluria and hypocitraturia. These factors could contribute to the development of lithiasis and have implications for the medical treatment of osteoporosis. Therefore, their measurement could be recommended in these patients, although further prospective studies with larger number of patients are needed to confirm our findings.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. OSTEOPOROSIS

1.1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más frecuente. Se define como *“una enfermedad ósea sistémica asintomática, caracterizada por una reducción de la masa mineral ósea y una pérdida paralela del componente mineral y de matriz colágena, donde la tasa de resorción es mayor que la de síntesis, provocando el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y una disminución de la resistencia, lo que ocasiona un aumento de la fragilidad del hueso, haciéndolo más susceptible de sufrir una fractura de baja energía”*(1). Debido al deterioro de la arquitectura ósea, se producirá un incremento del riesgo de presentar una fractura, siendo ésta su mayor complicación (2). En la osteoporosis existe una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) que puede ser calibrado por medio de la densitometría. Existe una fuerte asociación entre los valores densitométricos y el riesgo de fractura osteoporótica, aunque dicho riesgo no sólo depende de estos valores, sino que obedece a una etiología multifactorial, en parte, desconocida (3).

Para el estadiaje de la osteoporosis/osteopenia se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en la determinación de los valores densitométricos:

- Normal, en pacientes con valores superiores a -1 desviaciones estándar (DE) respecto a la media de adultos jóvenes (T-score > -1 DE).
- Osteopenia a valores -1 y -2,5 DE (T-score -1 y -2,5 DE).
- Osteoporosis pacientes con valores < -2,5 DE
- (T-score < 2,5 DE)
- Osteoporosis establecida, cuando al valor anterior se asocia a 1 ó más fracturas, localizadas fundamentalmente en la extremidad proximal de fémur y húmero, cuerpos vertebrales y extremidad distal de radio (4,5).

Al tratarse de un trastorno metabólico silente, no da clínica hasta que tiene lugar una fractura. Ésta puede originarse ante mínimos traumatismos (una

simple caída desde su propia altura), o por sobrecarga continuada sobre un hueso con un entramado microscópico óseo patológico (6).

Se puede hablar de dos tipos de osteoporosis: la primera, cuando no hay fractura y su diagnóstico es densitométrico. El segundo grupo engloba a los pacientes osteoporóticos con fractura, donde el diagnóstico clínico y radiológico queda bien definido (7).

De manera general, las fracturas tienen una distribución bimodal: un primer pico en la adolescencia y en pacientes mayores de 40 años, asociados a lesiones de alta energía (accidentes de tráfico y/o deportivos). El segundo pico se da en pacientes mayores de 65 años, con la osteoporosis como principal factor predisponente (8).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo, con una elevada morbilidad y especial repercusión en el mundo occidental, donde afecta a más de 77 millones de personas. En Europa se estima que de cada 3 mujeres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica a lo largo de sus vidas.

Desde el punto de vista epidemiológico la prevalencia de la enfermedad sigue aumentando de manera constante, debido al envejecimiento poblacional (9). En España el 6% de los hombres y el 21 % de las mujeres entre 50-84 años son clasificados como osteoporóticos. De ellos, la mayor parte son silentes al no haber sufrido hasta ese momento fractura alguna. Se prevé que la cifra siga creciendo debido al aumento de la esperanza de vida de los países en vías de desarrollo, merced a su creciente desarrollo socioeconómico. Las estimaciones hablan de un aumento de la incidencia de fractura de cadera en varones del 310% y en mujeres del 240% en los próximos años. Son cifras muy elevadas que originan una morbilidad y un coste sociosanitario muy alto (10). En España la forma más frecuente de presentación es la fractura vertebral, con una prevalencia entre 17-23% en mujeres postmenopáusicas y un porcentaje ligeramente inferior en hombres.

El pico de masa ósea se alcanza a los 30-35 años y es el mayor determinante de la DMO del adulto. A partir de ese momento se produce un descenso progresivo del 20-30% en varones y un 40-50% en mujeres.

Las hipótesis actuales hablan de la osteoporosis como un proceso que se iniciaría antes de la senectud, concretamente en adultos jóvenes con déficits nutritivos de calcio (su ingesta estimula la formación de masa ósea). Incluso podría iniciarse a edades aún más tempranas, como la infancia y el período de desarrollo, donde un aporte bajo de calcio no estimula un aumento de la masa ósea, necesaria para que actúe como factor protector ante el riesgo de fractura osteoporótica en la edad adulta (11).

Desde el punto de vista epidemiológico no pueden usarse como único criterio diagnóstico los valores densitométricos, pues en función de donde se localice la pérdida de DMO, la prevalencia de la enfermedad varía (12). Cuando la medición se hace sobre la extremidad proximal del fémur, se obtiene una prevalencia del 10-15 % en mujeres postmenopáusicas, cifra que asciende hasta el 30 % en el raquis dorso-lumbar (13). Estos valores son más difíciles de precisar en los varones, debido al menor número de estudios poblacionales disponibles. Pese a todo, se puede decir que el 4% de los hombres mayores de 50 años son osteoporóticos, de los que 1 de cada 8 sufrirán una fractura de tipo osteoporótica, localizándose el 20-30% de ellas a nivel de la extremidad proximal de fémur (14,15). En ambos sexos la prevalencia de fractura va a incrementarse con la edad.

La incidencia de fractura vertebral es de 1,4 millones en todo el mundo, afectando al 25% de las mujeres postmenopáusicas y al 80% mujeres mayores de 80 años (16,17). El riesgo de sufrir una fractura vertebral es mayor en mujeres mayores de 45 años (15,4% frente al 8,6% en hombres) (18-20). Las mujeres van a presentar fracturas en hueso trabecular (cuerpo vertebral, extremidad proximal de fémur o distal de radio) en una proporción 8:1 respecto a los hombres, mientras que las fracturas en hueso cortical también son más frecuentes en mujeres, pero en una proporción 2:1. Dicho fenómeno es debido a las características biomecánicas del hueso esponjoso. Se trata de un tipo de hueso con una disposición celular en láminas tridimensionales orientadas según las fuerzas de carga. Presenta un área de superficie alta de baja densidad, con una relación superficie/volumen elevada. Ello le confiere una

mayor flexibilidad pero menor resistencia, especialmente frente a fuerzas de compresión y cizallamiento, lo cual explica la mayor frecuencia de fracturas de baja energía en hueso esponjoso. El 5% de las mujeres mayores de 50 años tienen osteoporosis, pero solamente el 20% sufrirá alguna fractura en los siguientes 10 años.

En línea general se puede afirmar que el principal riesgo de sufrir una fractura osteoporótica es tener una baja DMO, al entenderse la osteoporosis como una enfermedad de masa ósea baja. Ésta es una patología de mayor prevalencia a nivel de la columna, incluso pudiendo ser más alta, ya que sólo el 30% de las fracturas vertebrales son diagnosticadas. En el hombre la depleción hormonal no es tan acusada, de modo que la pérdida de DMO es menor y la fractura osteoporótica será menos frecuente. Sin embargo, cuando ésta se produce, también suele localizarse a nivel vertebral. Por su parte, la fractura de extremidad distal de radio suele aparecer a edad más temprana que otras fracturas (en mujeres a partir de los 40 años y en hombres una década más tarde).

Como factor profiláctico no es útil la medición aislada de la DMO para identificar pacientes con riesgo de fractura de cadera, ya que se trata de una enfermedad multifactorial y la existencia de otros factores, como un traumatismo previo, suele ser en la mayoría de los casos el factor desencadenante. Más útil será medir la DMO para valorar la respuesta a un tratamiento o en estudios poblacionales. Un elemento predictivo que sí resulta valioso es el término *"lifetime risk"* (21,22), gracias al que se puede estimar el riesgo de fractura en personas mayores de 50 años. Así, en la mujer peripostmenopáusica el riesgo estimado de sufrir una fractura de cadera y/o de la extremidad distal de radio (tipo Colles en el 90% de los casos) como el más frecuente) es del 15%, mientras que en el caso de la fractura vertebral sea del 32% (23). Más del 95% de las fracturas osteoporóticas tendrán lugar en mujeres sin criterios densitométricos de osteoporosis (24-26). Pese a la recomendación genérica de realizar una densitometría a toda mujer mayor de 65 años y a todo varón por encima de 70 años, su baja sensibilidad y su elevado coste hace inviable su uso como elemento de cribado.

Se puede decir que no existen criterios universalmente aceptados sobre cuándo es recomendable realizar una densitometría. En Europa sólo está

recomendada en mujeres mayores de 65 años con factores de riesgo. Debido a este motivo, es preciso la búsqueda de nuevas herramientas epidemiológicas capaces de valorar el riesgo de osteopenia/osteoporosis y de fractura. Son escalas con sensibilidad media-alta y baja especificidad. Pese a no incluir la DMO, son útiles para decidir cuándo y en qué tipo de población ha de realizarse una densitometría. Las más usuales por orden de complejidad son: OST, ORAI, OSIRIS, SCORE Y FRAX (27-30). Varios son los trabajos que se han encargado de compararlas (31-37). La conclusión es que la capacidad para predecir un paciente con DMO baja es similar en todas ellas, siendo el factor de más peso la edad, en concreto ser mayor de 65 años. Otros estudios donde también se comparan los diferentes algoritmos entre sí, concluyen que el rendimiento de las herramientas más sencillas (por ejemplo las que incluyen sólo dos factores de riesgo) es similar al de las más complejas (con mayor número de factores de riesgo) (38-46). Este dato supone un hallazgo de gran interés práctico. Si se extrapola al campo de la epidemiología poblacional, será posible detectar el riesgo de fractura osteoporótica tan sólo usando un escaso número de factores estrechamente asociados: edad, índice de masa corporal (IMC) y fractura previa.

Como se ha visto anteriormente, era necesaria la búsqueda de nuevos algoritmos capaces de predecir el riesgo de fractura osteoporótica en una población a estudio. De entre todos ellos, el que ha conseguido implantarse de manera más efectiva en la mayor parte de países gracias a la OMS, ha sido la herramienta FRAX. Se trata de una escala usada para calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en hombres y mujeres mayores de 50 años, en los siguientes 10 años (47,48). Es un algoritmo que estudia dos valores de riesgo: fractura de cadera y fractura osteoporótica mayor (cuerpo vertebral, extremidad proximal de fémur, de húmero y extremidad distal de radio). Pese a que el riesgo individual de estas fracturas depende de la edad y esperanza de vida de cada persona, gracias a ella es posible identificar factores de riesgo potencialmente modificables, así como estimar el riesgo de fractura en un paciente con osteoporosis (49-51). No obstante, debemos decir que esta herramienta no sustituye a la medición de la DMO, ya que la densitometría sigue considerándose el patrón oro para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Antes de realizarla deben tenerse en cuenta una serie de factores

obligados como son la edad, sexo e IMC. Así, por ejemplo, en mujeres mayores de 65 años y/o un IMC inferior a $19/m^2$ estaría justificada (sobre todo si hay un factor hereditario). Ante la presencia de otros factores asociados (menopausia precoz, glucocorticoterapia prolongada, diabetes mellitus, litiasis renal hipercalciúrica, etc.) es recomendable individualizar cada caso y tomar la decisión en función de la gravedad y cronicidad del mismo. Es importante adoptar una postura conservadora sobre cuándo debe solicitarse la densitometría. La simple existencia de un factor de riesgo (se han definido más de 80) no justifica su realización (52).

Actualmente se sabe que el factor determinante en la aparición de una fractura osteoporótica es tener una baja DMO. No obstante la existencia de otros factores en personas con baja DMO y/o pérdida acelerada de la misma, adquieren una especial importancia como factores predictores de fractura (53-56). Los principales factores de riesgo de la osteoporosis pueden dividirse en dos grandes grupos (57,58):

1.2.1. Intrínsecos

- **Sexo:** las mujeres presentan mayor riesgo de padecer una fractura osteoporótica, motivado por el déficit estrogénico tras la menopausia. Si ésta es precoz (antes de los 45 años), el riesgo se incrementa. Otros factores también implicados son la nuliparidad, menarquia tardía, ausencia de lactancia, amenorrea prolongada e infertilidad. Las diferencias respecto al sexo masculino son atribuibles al hecho que los hombres suelen tener mayor DMO, debido a un volumen y tamaño corporal mayor.

- **Altura y peso:** las mujeres que sufren fracturas de la extremidad proximal de fémur suelen ser más altas (correspondencia que no se da en los hombres). El peso y el IMC tienen una relación positiva con la DMO. En mujeres con IMC y peso bajos ambos son factores predictores de baja DMO y por lo tanto, de un riesgo aumentado de fractura en el rango de 40-59 años.

- **Edad:** cuando finaliza el crecimiento y hasta los 30-35 años existe un equilibrio entre la actividad osteoblástica y osteoclástica. Es a partir de los 30 años cuando comienza a perderse DMO en ambos sexos, en un proceso

determinado genéticamente y que aumenta de manera exponencial como consecuencia del descenso hormonal propio de la senectud.

- Hipogonadismo: la depleción estrogénica de la menopausia es un factor de riesgo establecido de pérdida de DMO, junto al déficit de andrógenos que favorece una mayor actividad resorptiva (59).

- Fractura previa: aumenta el riesgo de padecer una nueva fractura de baja energía, sobre todo a nivel de miembros inferiores (los pacientes adquieren una deambulación más torpe, aumentando la probabilidad de sufrir una nueva caída que conlleve otra fractura).

- Embarazo y lactancia: ambos períodos precisan unos altos requerimientos cálcicos, lo que conlleva la utilización de la reserva ósea de calcio. La situación se revierte una vez finalizado el destete.

- Raza: la caucásica/asiática, pelo blanco y de constitución leptosómica, suele tener un IMC más bajo que la negra.

- Enfermedades endocrinológicas y metabólicas: hipogonadismo, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, hipofosfatasa e hipercortisolismo endo-exógeno. Son cuadros en los que el metabolismo fosfocálcico habitualmente se altera.

- Enfermedades genéticas: osteogénesis imperfecta o las conectivopatías suelen cursar con una DMO baja.

- Enfermedades sistémicas: pueden causar pérdida de DMO. Destacan patologías con clínica de malabsorción como la celiaquía, gastrectomía, intolerancia a la lactosa o cirrosis biliar primaria; hipercortisolismo endo-exógeno; diabetes mellitus; hipertiroidismo; hiperparatiroidismo; artritis reumatoide y hemopatías (mieloma, mastocitosis, linfoma, leucemia y anemias hemolíticas).

- Escoliosis y alteraciones del raquis: por lo general son huesos con una DMO menor.

- Homocistinuria: niveles elevados de este aminoácido en sangre constituye un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

1.2.2. Extrínsecos

- Sedentarismo-senectud: la inactividad física puede originar hasta un 30% de pérdida de la DMO. Ésta puede agravarse en pacientes con parálisis

neurológicas, inmovilizaciones prolongadas de los miembros inferiores o en situaciones de ingravidez (astronautas, submarinistas). La inestabilidad postural, el haber sufrido 2 ó más caídas durante el último año, la incapacidad para mantener la bipedestación junto a la disminución de agudeza visual, son factores de riesgo de fracturas.

- Hiperactividad física: en el otro extremo están las personas que realizan actividades físicas extenuantes. Aunque la actividad física elevada estimula la eliminación de las reservas lipídicas corporales, también disminuye la síntesis de estrógenos. Dentro de este apartado se engloban las mujeres con amenorrea inducida por un alto nivel de ejercicio físico (generalmente deportistas de élite).

- Hábitos tóxicos: El consumo de tabaco, alcohol y cafeína disminuyen la DMO.

- Hábitos dietéticos: El principal factor dietético capaz de inducir la aparición de un esqueleto osteoporótico es el déficit de ingesta de calcio. Niveles mantenidos menores de 500 mg/día estimula la acción de la PTH y en consecuencia, su acción resorptiva. Cuanto mayor sea la ingesta de calcio (fundamentalmente durante los primeros años y hasta la adolescencia), mayor será el pico de DMO y por lo tanto, más lento será el proceso de desmineralización. Otros factores dietéticos con influencia negativa sobre la densidad mineral son la desnutrición y dietas pobres en minerales esenciales y vitaminas, así como dietas hiperlipídicas, hiperproteicas o ricas en fibra y/o fosfatos.

- Fármacos: glucocorticoides; hormonoterapia (antiandrógenos, antiestrógenos y tiroidea); diuréticos; anticonvulsivos (fenitoína); benzodiazepinas; antidepresivos; metotrexate; inmunosupresores (ciclosporina); antiácidos (aluminio) y anticoagulantes (heparina).

La asociación de varios factores de riesgo actúan sinérgicamente aumentando el riesgo de fractura osteoporótica. De este modo, las mujeres con 5 ó más factores y una DMO baja tienen un riesgo de fractura 12 veces superior.

Frente a los factores de riesgo, existen también factores protectores, como son el uso de estrógenos y de diuréticos tiazídicos. Un factor protector

bien conocido es la raza negra. El sobrepeso solía ser considerado también un factor de protección, pero estudios recientes señalan que esto se cumple sólo en algún tipo de fractura concreta (extremidad proximal de fémur). Por el contrario, favorece la aparición de la enfermedad en otras localizaciones (miembro superior).

1.3. ETIOLOGÍA

Clásicamente la osteoporosis se ha dividido en dos grupos, primaria y secundaria:

1.3.1. Osteoporosis primarias: este tipo de osteoporosis se subdividen en:

- Idiopática o primaria juvenil: acontece en pacientes entre 8-14 años y tiene carácter autolimitado.
- Involutiva, postmenopáusica o senil: es consecuencia del propio proceso de envejecimiento. Se da en pacientes entre 55-75 años donde está aumentada la actividad osteoclástica. Suele darse fundamentalmente en el hueso trabecular, provocando fracturas de los cuerpos vertebrales, radio distal y cadera (intracapsulares con trazo fracturario subcapital, transcervical o basicervical). Cursa con disminución de la hormona paratifoidea (PTH) y aumento de la calciuria.

1.3.2. Osteoporosis secundarias: este grupo de osteoporosis se deben a los efectos nocivos de agentes exógenos y endógenos sobre el metabolismo fosfocálcico. En ellas los factores esporádicos juegan un papel primordial (60,61).

- Enfermedades genéticas: osteogénesis imperfecta; homocistinuria; S. de Marfan y S. de Ehlers-Danlos.
- Enfermedades sistémicas: síndromes de Malabsorción y gastrectomía; hepatopatías crónicas y neuropatías.
- Enfermedades hematológicas: síndromes anémicos (anemias hemolíticas, talasemias); leucemia; linfoma y mieloma.
- Enfermedades endocrino-metabólicas: diabetes mellitus; hipertiroidismo, hipercortisolismo; hipogonadismo; hiperparatiroidismo, hipofosfatasa y nefrolitiasis.

- Consumo de fármacos: glucocorticoterapia, anticoagulantes (heparina), metotrexate y antiestrógenos.
- Inactividad física (inmovilización prolongada)
- Otras: déficit vitamínicos (C, D); dietas hipo/hiperproteicas, artritis reumatoide; desnutrición; alcoholismo y enfermedades crónicas.

Además de esta clasificación etiológica, gracias a un mayor conocimiento de su fisiopatología y de los factores de riesgo implicados, existe otra clasificación más actualizada y de mayor difusión, donde la osteoporosis queda subdividida en varias categorías de acuerdo con:

1. Alcance de la enfermedad: su severidad viene determinada por la pérdida de DMO reflejada en la densitometría, especialmente si no hay fractura osteoporótica previa.
2. Histología: una biopsia de cresta ilíaca de un adulto presenta un 20-25% de hueso trabecular. Cuando este porcentaje es menor indica el predominio de un proceso resorptivo subyacente. Se debe tener en cuenta la distribución y el tipo de componente celular, orgánico e inorgánico existente. Por ejemplo a nivel trabecular debe valorarse la disposición de las trabéculas, anchura, densidad y si hay interrupción entre ellas. En hueso cortical debe medirse el espesor y porosidad de los sistemas heversianos (62).
3. Propagación de la enfermedad: su localización puede ser focal o generalizada, dependiendo de los factores de riesgo presentes.
4. Edad y sexo: es la subcategoría más importante. En general se puede hablar de 4 tipos de osteoporosis:
 - 4.1. Osteoporosis idiopática juvenil: se da en pacientes entre 8-14 años que presentan osteopenia, crecimiento óseo retardado/detenido y artralgias frecuentes. Pueden aparecer microfracturas en los cuerpos vertebrales, de resolución espontánea en los 2-4 años posteriores a la pubertad.
 - 4.2. Osteoporosis idiopática del adulto joven: de etiología parcialmente desconocida, parece estar relacionada con el tabaquismo. Se da sobre todo en hombres entre 30-50 años con fracturas vertebrales.
 - 4.3. Osteoporosis postmenopáusica o tipo I: como su nombre indica acontece en mujeres postmenopáusicas unos 10-15 años después del cese de la actividad estrogénica. Dicha interrupción hormonal activa (a)

los osteoclastos, cuyo efecto resorptivo se hace especialmente notorio sobre el hueso trabecular, de manera que las fracturas más frecuentes se localizan en los cuerpos vertebrales o en las zonas epifisarias de los huesos largos (radio distal). Es el tipo de osteoporosis más habitual, ya que el 30% de las mujeres de este rango de edad la padecen (63). Aunque, en menor proporción, (M/H 6:1) también se da en los hombres con un mecanismo fisiopatológico similar tras la depleción testosterónica.

4.4. Osteoporosis involutiva o tipo II: está en relación con el envejecimiento al darse en personas de mayor edad. Sigue siendo más frecuente en mujeres (M/H 2:1) y además de la edad, existen otros factores influyentes relacionados con el deterioro físico como son la degeneración cognitiva-conductual, disminución de la actividad física y del apetito, caídas previas y alteraciones endocrino-metabólicas. El proceso resorptivo actúa especialmente sobre hueso cortical, siendo el tipo de fractura más frecuentes la del área trocantérica femoral.

Tanto en la osteoporosis tipo I como en la II existe un mayor riesgo de nefrolitiasis durante las primeras etapas, sobre todo en aquellos pacientes con hábito sedentario o que presenten factores de riesgo compartidos. El riesgo también puede ser debido a los tratamientos pautados para estimular la densidad mineral ósea (64).

1.4. FISIOPATOLOGÍA

Para que exista un hueso resistente y de buena calidad debe tener conservada su disposición geométrica, así como sus propiedades minerales y su microarquitectura, además de una tasa de recambio equilibrada. Sin embargo, todas ellas van a estar sensiblemente alteradas en la osteoporosis. Cada hueso constituye un órgano dinámico con un alto índice metabólico, que en conjunto forman el aparato locomotor. El hueso desempeña 3 acciones fundamentales:

1. Soporte mecánico y estructural para la locomoción del esqueleto.
2. Protección de órganos internos y hogar de las células de la médula ósea.

3. Regulador de la homeostasis fosfocálcica (reservorio de calcio y fósforo).

El tejido óseo es un componente del hueso constituido por varias líneas celulares, una matriz orgánica, otra inorgánica y agua. Desde el punto de vista microscópico existen 2 tipos:

1. Hueso fibrilar o primitivo: está presente en situaciones donde la tasa de recambio y síntesis ósea es muy alta, de ahí que no sea el tipo predominante en la osteoporosis (salvo en la formación del callo de fractura). La organización de este hueso es anárquica, en respuesta a la necesidad de formar hueso rápidamente. Desde el punto de vista mecánico tiene un comportamiento isotrópico (se comporta igual independientemente de la dirección de la fuerza aplicada).

2. Hueso laminar o maduro: presente en los esqueletos maduros (por ello el tipo mayoritario en el paciente osteoporótico). Es el producto del remodelado sobre el hueso previo inmaduro. Su microarquitectura es ordenada, con una organización paralela y bien definida de las fibras de colágeno. Es anisotrópico (opone mayor resistencia cuando el vector de la fuerza es paralelo al eje longitudinal de las fibras colágenas).

Desde el punto de vista macroscópico existen otros 2 tipos:

1. Hueso cortical o compacto: es un tejido macizo de las diáfisis de los huesos largos y que también cubre los huesos cortos, planos e irregulares. Representa el 80% de la masa ósea total. Su unidad básica es la osteona, formada por osteocitos, tejido conectivo y el paquete vásculonervioso. La relación área de superficie/volumen es baja, creando un armazón óseo denso, de gran resistencia (sobre todo frente a las fuerzas de torsión), pero con una flexibilidad menor.

2. Hueso esponjoso o trabecular: constituye sólo el 20% del esqueleto. Está presente en la metáfisis y epífisis distales de los huesos largos, además de la parte interna de los huesos planos (cuerpos vertebrales y cresta ilíaca). Se dispone en trabéculas tridimensionales orientadas según la dirección de la

carga y que contienen a la médula ósea. Pese a tener una relación área de superficie/volumen alta, su densidad es menor respecto a la cortical, y ello le confiere una mayor flexibilidad pero también una resistencia menor (especialmente frente a las fuerzas de compresión y cizallamiento), motivo por el cual las fracturas osteoporóticas más frecuentes se localizarán en el hueso trabecular.

Dentro del tejido óseo también se halla la matriz ósea, constituida por dos componentes:

1. Componente orgánico:

- Formado en un 90% por fibras de colágeno tipo I, de estructura helicoidal triple que aportan resistencia al hueso.

- Proteínas no colágenas: la más importante y abundante es la osteocalcina. De origen osteoblástico, actúa sobre los osteoclastos regulando la DMO. Presenta la ventaja de poder ser medida (refleja la actividad metabólica ósea). Otras proteínas son la osteopontina (de anclaje) y la osteonectina.

- Proteoglicanos: aportan resistencia frente a fuerzas de compresión.

- Mediadores intercelulares (citoquinas /F. de crecimiento) y lípidos.

2. Componente inorgánico:

- Representa el 70% de la matriz y está constituido en un 90% por cristales de fosfato cálcico. El fosfato cálcico es el principal responsable de conferir resistencia frente a las fuerzas de compresión. Su concentración disminuye con la edad en favor de un aumento de su cristalinidad, tornando más frágil al tejido óseo. También hay un porcentaje variable (5-7%) de agua.

- Se habla de matriz osteoide cuando el componente orgánico no está aún mineralizado. Su importancia radica en que se trata del modulador principal en la mineralización ósea.

3. Componente celular :

3.1. Línea osteoformadora:

3.1.1. Osteoblastos: derivan de células madre mesenquimales estromales pluripotenciales. Se localizan en la superficie ósea y

sintetizan parte de los componentes fundamentales de la matriz ósea, como el colágeno tipo I y receptores para la PTH. También presentan receptores para los glucocorticoides, prostaglandinas, estrógenos y 1,25-vitamina D. Sus principales acciones son:

- Sintetizar el componente orgánico de la matriz.
- Regularizar el proceso de mineralización.
- Iniciar el proceso de reabsorción ósea mediante el vertido de proteasas neutras.

3.1.2. Osteocitos: son pequeñas células procedentes de osteoblastos maduros, que han quedado atrapados en la matriz mineralizada. Forman el componente celular óseo mayoritario. Presentan uniones y prolongaciones citoplasmáticas claves para el desarrollo de sus funciones:

- Mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo extracelular.
- Son células sensibles a las diferentes cargas mecánicas a las que es sometido el hueso, siendo capaces de iniciar el proceso de modelado y remodelado.

3.1.3. Células endósticas: recubren la superficie interna del hueso.

3.2. Línea reabsortiva o destructora de hueso:

3.2.1 Osteoclastos: son células multinucleadas derivadas de precursores hematopoyéticos. De gran tamaño, tienen un borde rugoso para aumentar el área de contacto con el hueso, a través del cual llevan a cabo el proceso resorptivo. Tienen un alto contenido enzimático para la resorción del hueso mineralizado, su principal función. La resorción se lleva a cabo mediante integrinas que permiten que los osteoclastos se fijen a la superficie ósea. Tras fijarse, se produce un sellado de la zona con descenso del pH necesario para la liberación de proteasas ácidas que disuelvan el componente mineralizado. Para ser activados precisan de la

activación previa de los osteoblastos, mediante el sistema RANK/RANK-L (RANK-Ligando). Son inhibidos por la calcitonina, bifosfonatos y el receptor para la osteoprogerina (OPG).

3.2.2.Mastocitos: liberan enzimas proteolíticas y mediadores para la diferenciación y activación osteoclástica.

El remodelado óseo es un proceso adaptativo y continuo, que recambia y mantiene el esqueleto una vez finaliza el crecimiento. En él la actividad osteoblástica (formadora) y osteoclástica (destructora) se suceden de forma coordinada y equilibrada, gracias al cual el hueso es capaz de adaptarse a los nuevos requerimientos de soporte y de carga, reparar zonas debilitadas o con microfracturas, junto a regulación de la homeostasis fosfocálcica. En cada ciclo la formación ha de ser igual a la reabsorción, aunque su ritmo decrece con la edad. La orientación y dimensiones del nuevo hueso dependen de las fuerzas aplicadas (Ley de Wolff). Así en las zonas de tracción se estimula la actividad osteoclástica mientras que en las de compresión sucede a la inversa. Ello tiene una implicación clínica fundamental, ya que en fracturas estables se recomienda la carga precoz para estimular la consolidación ósea.

El proceso se realiza en las denominadas Unidades Multicelulares Básicas (BMU) (65,66), constituidas por osteoclastos que actúan primero, seguidos de un grupo de osteoblastos que depositan osteoide que después se mineraliza (67-74). Cuando los osteoblastos son activados expresan la proteína RANKL que tras unirse al RANK del proosteoclasto, activa a los osteoclastos. La OPG secretada por los osteoblastos inhibe la unión del RANKL con el receptor RANK. En la regulación de las diferentes fases del proceso el complejo RANK/RANKL/OPG juega un papel clave, siendo la relación RANK/OPG la que determina que haya una mayor o menor tasa de recambio (75-83).

Diversos son los factores implicados en el remodelado óseo, destacando la PTH y la vitamina D como los 2 elementos reguladores primordiales, así como de la homeostasis fosfocálcica.

Gracias al remodelado se alcanza el pico de masa ósea sobre los 25-30 años, constituyéndose como el principal determinante de la DMO y del riesgo de fractura en la edad adulta. A partir de este momento predomina un balance óseo negativo, perdiéndose a un ritmo del 1% al año independientemente del sexo, aunque en las mujeres postmenopáusicas la pérdida suele ser del 2-3% durante los primeros años (84-88).

1.5. CLÍNICA

La osteoporosis es asintomática, siendo su única manifestación clínica la fractura osteoporótica (fractura de baja energía, no traumática o por fragilidad), junto al dolor asociado como consecuencia de dicha fractura. Son fracturas con un alto impacto socio-sanitario, ya que aproximadamente el 50% de las mujeres y el 22% de los hombres mayores de 50 años sufrirán alguna a lo largo de sus vidas (89-94). La consecuencia será un paciente con una serie de resultados adversos desde el punto de vista de la morbi-mortalidad.

La fractura osteoporótica se asocia con una morbilidad significativa y puede tener una implicación negativa en los cuidados y atención sanitaria.

Habitualmente son pacientes a los que se les trata de dar el alta hospitalaria de manera precoz, con objeto de disminuir los costes de hospitalización y el riesgo de infecciones nosocomiales, tratando de incentivar la recuperación dentro de su ambiente familiar (95).

Las fracturas de la extremidad proximal de fémur son las que siempre han acaparado mayor número de estudios, por su gran repercusión funcional y el elevado gasto sanitario que generan (96-98). Se ha visto que los principales costes aparecen cuando el paciente es dado de alta, sobre todo durante el primer año tras sufrir la fractura (99-102).

Pese a la evidencia demostrada en el incremento de mortalidad y del gasto sanitario, menos de un 30% de las mujeres menopáusicas y menos de un 10% de los hombres con fractura previa reciben algún tipo de tratamiento preventivo (103-109).

Las fracturas en personas ancianas se correlacionan con un incremento de la mortalidad, en particular las de fémur proximal (110). La tendencia actual en el tratamiento de estas fracturas es eminentemente quirúrgica, mediante

una hemiartroplastia o la osteosíntesis con clavo endomedular o el dispositivo placa-tornillo deslizante (111).

El binomio osteoporosis-dolor es un concepto erróneo, al ser la osteoporosis una enfermedad asintomática. Se vuelve sintomática cuando se produce una fractura secundaria a la pérdida de DMO. El diagnóstico diferencial se fundamenta en que estas fracturas se originan ante traumatismos de baja energía (112-114). No obstante, se puede decir que prácticamente cualquier fractura, independientemente de la zona afectada y que esté presente en personas mayores, es osteoporótica, dado el carácter sistémico de la enfermedad.

La localización más frecuente de la fractura osteoporótica es el cuerpo vertebral en primer lugar, seguido de la extremidad proximal de fémur, extremidad distal de radio y húmero proximal. Otros sitios menos frecuentes son el antebrazo, costillas y pelvis.

Las fracturas vertebrales se originan por una flexión súbita del raquis. En muchas ocasiones se diagnostican accidentalmente cuando el paciente se hace una radiografía de raquis por otro motivo. La historia clínica en personas con sospecha de pérdida de DMO debe ser minuciosa (antecedentes familiares de osteoporosis, fracturas previas, etc). Sólo un tercio de los pacientes son sintomáticos, manifestándose mayoritariamente como dolor de espalda agudo que puede cronificarse (115-120).

Las fracturas de la extremidad proximal del fémur son el tipo de fracturas más graves por el pronóstico que conllevan. Deben diferenciarse 2 tipos: intracapsulares (se afecta el cuello femoral) y extracapsulares (con afectación del macizo intertrocantérico). En ellas se ha identificado a la osteoporosis como un claro factor predisponente. Los pacientes con este tipo de fracturas presentan una mortalidad elevada, especialmente durante el primer año en aquellos que viven institucionalizados (121).

Las fracturas de la extremidad distal de radio y cúbito suponen la sexta parte del total de fracturas del cuerpo. El 90% son de la variante extraarticular o de Colles y constituyen un claro factor de riesgo para sufrir una nueva fractura en la cadera o en los cuerpos vertebrales (122).

Una obviedad es el hecho toda fractura asocia dolor y la fractura osteoporótica no es una excepción. El dolor óseo es uno de los tipos de dolor

agudo o crónico más frecuentes, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Puede originar un deterioro considerable de la calidad de vida de los afectados. Según la IASP (International Association for the Study of Pain) el dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, vinculada con lesión real o potencial de tejidos o descrita en términos de dicho daño” (123). El dolor osteomuscular es el tipo de dolor más frecuente con casi el 43% del total de motivos de consulta en urgencias. Su etiología obedece a enfermedades o disfunciones del aparato locomotor, como puede ser una fractura.

La principal enfermedad metabólica causante de dolor es la osteoporosis, debido a las fracturas que se producen en su contexto patogénico, seguida de la osteomalacia y la enfermedad de Paget (124,125). La complicación más precoz y frecuente cuando existe un intenso dolor es lo que la IASP define como sensibilización central. Se produce por la estimulación prolongada de los nociceptores periféricos, los cuales se sensibilizan y a su vez provocan una sensibilización a nivel cerebral, que favorecen la aparición y cronificación del cuadro álgico.

Los mecanismos patogénicos del dolor en la osteoporosis no son muy bien conocidos. Una de las principales hipótesis es un hiperremodelado óseo, secundario a la activación osteoclástica (126-129). En las enfermedades metabólicas y en el cáncer suele producirse un desequilibrio entre la actividad formadora y resorptiva a favor de los osteoclastos, fenómeno que se asocia con la aparición de dolor. Probablemente, la cronificación del cuadro doloroso es debida a la liberación de mediadores inflamatorios de origen osteoclástico, creando un medio acidótico que activa a los nociceptores ácido-sensibles en primera instancia y posteriormente, desembocando en la sensibilización central ya comentada (130-134).

Desde el punto de vista clínico, la osteoporosis se caracteriza por su escasa sintomatología. Se le ha llamado “la ladrona silenciosa” por el secuestro crónico de los depósitos óseos de calcio. Con el tiempo dicho secuestro provoca una disminución continuada de la DMO, que favorece la aparición de una fractura-compresión de los cuerpos vertebrales, la mayoría de ellas en la

charnela dorso-lumbar (por encima de T4 debe hacernos sospechar de enfermedad tumoral primaria o metastásica) (135,136).

Cuando se produce una fractura por aplastamiento suele cursar con dolor de espalda agudo, irradiado a veces al abdomen y que aumenta durante la sedestación, al ponerse de pie y con las maniobras de Valsalva, mejorando en la posición de decúbito y en reposo.

Biomecánicamente, cuando se colapsa un platillo vertebral, se crea un punto de inestabilidad que causa mayor sollicitación mecánica sobre los segmentos vecinos sanos. Dicha sobrecarga, unida a la inestabilidad inicial, ocasiona la degeneración progresiva del raquis, con la aparición de morfologías vertebrales con forma de cuña, diábolo o en galleta (137). Ello causa instauración de un cuadro de lumbalgia por sobrecarga y fatiga muscular, que persiste incluso cuando las fracturas han consolidado. Su duración puede ir desde unas pocas semanas hasta meses o incluso hacerse crónicas. Las complicaciones derivadas de las fracturas vertebrales abarcan un amplio espectro: alteraciones del hábito gastrointestinal por la disminución del peristaltismo; tromboembolismo venoso; debilidad muscular que dificulta la deambulación, con aumento de la pérdida de DMO al disminuir la actividad física; modificación de la curvatura anatómica del raquis con hipercifosis dorsal y disminución de la talla debido al colapso anterior del platillo, que secundariamente puede causar problemas de índole respiratorio. Aunque pueden dar clínica radicular, no es frecuente.

Se ha visto que la repercusión funcional de estas fracturas sobre la calidad de vida del paciente es muy importante, comparables a las originadas por la fractura de cadera, al verse sensiblemente mermados para realizar sus actividades diarias de manera autónoma.

1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la medición de la masa ósea junto a la presencia de fracturas previas, dado su alto valor predictivo positivo para nuevas fracturas, independientemente de los valores de DMO (138,139).

Los métodos diagnósticos más usados podemos dividirlos en 2 categorías: por un lado los métodos de imagen para cuantificar la masa ósea y por otro, la determinación bioquímica de los marcadores de remodelado óseo (140).

1.6.1. Radiografía ósea convencional

Es la herramienta más empleada pese a su baja sensibilidad, al precisar una pérdida de masa ósea mayor del 30-35% capaz de detectar la radiotransparencia ósea, típica de la osteoporosis (141,142).

Especialmente notoria será a nivel del hueso trabecular, donde se observa una disminución del entramado óseo, unido paradójicamente con un aumento relativo de la densidad en las trabéculas de carga, viéndose las trabéculas verticales de forma más clara (“vértebras en lluvia”) que en las vértebras normales (143). La presencia de deformidades cifóticas con cuerpos vertebrales radiotransparentes y contornos óseos más nítidos, junto a la disminución de la estriación transversal, tienen un importante valor diagnóstico (144).

Según el tipo de osteoporosis predominará la afectación sobre un grupo óseo determinado. Así en la osteoporosis tipo I la pérdida de DMO se localiza en el hueso trabecular del esqueleto axial y muñeca, mientras que en la osteoporosis tipo II se ve un adelgazamiento cortical con desaparición trabecular en zonas epifisometafisarias de huesos largos como tibia, extremidad proximal de fémur y húmero, junto a pelvis y cuerpos vertebrales.

La presencia de una fractura es el rasgo distintivo para hablar osteoporosis establecida, siendo el método diagnóstico de elección la radiología convencional. Las fracturas osteoporóticas más frecuentes son las de las vértebras dorsales y lumbares (D4-L4), que se observan mejor en una proyección lateral. La imagen más características es la vértebra bicóncava o en “cola de pescado” (pérdida de la altura central) por protrusión de los discos sobre la cortical vertebral debilitada. La lesión puede ser más importante,

apareciendo acúñamientos vertebrales de distintos tipos: pérdida de altura vertebral anterior, posterior o aplastamiento vertebral completo.

Así, las deformidades más típicas que van a adoptar los cuerpos vertebrales fracturados, son los acúñamientos anteriores por hundimiento del segmento anterior del platillo superior, vértebras bicóncavas o en “cola de pescado” por hundimiento del segmento medio o vértebras planas o en “galleta”, por un aplastamiento de todo el platillo superior. Signos radiológicos como la disminución del espacio intervertebral en el segmento D4-L4 en el contexto de una discopatía, se asocian con un incremento del riesgo de sufrir una fractura osteoporótica (145). También la presencia de fracturas vertebrales previas es un factor predictor de nuevas fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales (146-149).

Se han descrito varios índices radiológicos para cuantificar la masa ósea: uno es el índice de Singh en la extremidad proximal del fémur, mediante el cual se mide la densidad de hueso trabecular en la zona de la cabeza, cuello y región trocantérica. Sus valores oscilan entre 1-6 y cuanto menores sean, mayor es la pérdida de masa ósea. El segundo y más utilizado es el índice de deformidad vertebral de Genant, empleado en nuestro trabajo y que se realiza midiendo la altura anterior, media y posterior de los cuerpos vertebrales del segmento D4-L5. Una vez medidas se comparan con la vértebra adyacente y se habla de fractura, cuando la pérdida de altura sea mayor de un 20% en cualquiera de las 3 mediciones (150). En general, el diagnóstico de fractura vertebral se establece cuando hay una pérdida de altura mayor o igual al 20 % o al menos de 4 mm.

Existen tres grados de deformidad o fractura vertebral según el índice de Genant obtenido:

Grado 0	Deformidad	Alturas cuerpo vertebral (anterior, media y posterior)
Grado 1	Normal	Las tres alturas están conservadas
Grado 2	Ligera	Disminución de alguna entre 20 y 25%
Grado 3	Moderada	Disminución de alguna entre 25 y 40%
Grado 4	Grave	Disminución de alguna superior al 40%

Como protocolo diagnóstico, se recomienda realizar un estudio radiológico convencional del segmento dorsolumbar en pacientes aquejados de lumbalgia, disminución de la talla (pérdida documentada de 2 cm o de 4-6 cm respecto a la talla recordada en la juventud) y con valores densitométricos de osteoporosis. La mayor parte de las fracturas osteoporóticas del raquis se localizan en el segmento T7-L2 y suelen ser acúñamientos anteriores o aplastamientos. La radiografía convencional se debe hacer para la detección de posibles fracturas vertebrales, ya que su presencia establece el diagnóstico de osteoporosis y es un factor de riesgo de futuras fracturas. No obstante(,) no debe usarse como herramienta para valorar la DMO con fines diagnósticos.

1.6.2. Densitometría ósea

El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la DMO en diferentes regiones del esqueleto, mediante distintas técnicas basadas en la alteración que el tejido óseo mineralizado ejerce sobre agentes físicos a los que ha sido expuesto. Los diferentes tipos densitométricos se fundamentan en la generación de una imagen digitalizada de una región anatómica, según la atenuación de dos haces colimados de rayos X de alta y baja energía. El cálculo de la DMO se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos, determinación del área explorada, posterior determinación del contenido mineral óseo y por último, el cociente DMO. El tiempo de exposición oscila entre 2-5 minutos y la dosis recibida entre 0,5-2,4 *micro* SV (151).

De las diversas tecnologías disponibles, la técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA), está considerada actualmente como la técnica de imagen *gold standard* para el diagnóstico de la osteoporosis, al ser la que mejor puede predecir el riesgo de fractura de baja energía (152,153). La densitometría ajustada por edad presenta una especificidad del 99% para el riesgo de fractura osteoporótica en aquellos huesos predispuestos, como son fémur proximal, radio-cúbito distal y cuerpos vertebrales (154). Así por ejemplo en personas con edad mayor o igual a 65 años se recomienda evaluar la región del fémur proximal en vez de la columna, ya que la espondiloartrosis puede falsear los resultados. Además la DMO de la cadera es un factor predictor de mayor fiabilidad que la DMO de la columna.

La densitometría es considerada la prueba diagnóstica estándar (además de ser la más usada en estudios poblacionales) debido a una serie de ventajas entre las que destacan: su alta capacidad de predicción del riesgo de fractura; su bajo nivel de exposición radiológico; su facilidad para explorar las regiones anatómicas más susceptibles de fractura; su buena correlación entre la pérdida de DMO en función de la edad y zona evaluada; su alta precisión capaz de valorar la respuesta terapéutica y el control evolutivo de la enfermedad. Las evidencias científicas respecto a la eficacia terapéutica de los

fármacos para la osteoporosis, derivan de estudios donde los pacientes fueron seleccionados en base a criterios densitométricos.

Los resultados obtenidos de las mediciones de la DMO se expresan en términos de 2 valores:

a) Índice T (T-score): es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO del paciente difiere de la DMO de la población sana de 20-29 años. El “pico” de DMO equivale al máximo valor de DMO obtenido a lo largo de la vida. Dado que el riesgo de fractura aumenta con la edad, por cada 1 DE que se aleje del valor medio, se duplica el riesgo de padecer una fractura de fémur proximal (155).

b) Índice Z (Z-score): se obtiene al comparar la DMO del paciente con los valores de referencia en sujetos de igual sexo, edad y lugar de medición. Cuanto menor sea el índice, mayor será el riesgo de sufrir una fractura.

Los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y varones son los siguientes (156):

Diagnóstico	Criterios sobre DMO (Índice T)
Normal	DMO T > -1DE
Osteopenia o densidad ósea baja	DMO T < -1 y > -2,49 DE
Osteoporosis	DMO T < - 2,5 DE
Osteoporosis grave	DMO T < -2,5 DE + fractura

De este modo los pacientes son clasificados como normales, osteopénicos u osteoporóticos según los valores del T-score. De acuerdo con la OMS se habla de osteoporosis cuando la DMO de la cadera y/o la columna está 2,5 DE por debajo del índice T (157). La condición de osteopenia aunque

se asocia con un riesgo bajo-medio de fractura, frecuentemente progresa hacia el estadio de osteoporosis (158).

Por su parte, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda usar el índice Z con fines diagnósticos para la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas. Un valor Z de -2 ó menor a -2 se considera inferior al esperado para la edad del paciente (159).

Esta clasificación basada en el índice T si bien consigue universalizar el criterio diagnóstico de osteoporosis y facilitar la investigación epidemiológica, deja sin resolver 3 problemas:

1. Pacientes con fracturas de baja energía clasificados como osteoporóticos.
2. Prevalencia alta de osteoporosis (asintomática) en pacientes ancianos.
3. Las regiones más distales del esqueleto óseo no son apropiadas para el diagnóstico ni el seguimiento de la enfermedad (160).

El diagnóstico de la osteoporosis puede verse influido por varios factores, capaces de inducir una interpretación errónea de los resultados. Dichos factores son: adecuada área anatómica de medición; número de regiones exploradas (se recomienda al menos explorar 2 regiones) (161-166); valores de referencia aplicados; colocación del paciente y presencia de posibles artefactos (fracturas, procesos artrósicos, calcificaciones vasculares, etc) (167).

La realización de la densitometría con fines diagnósticos se recomienda realizarla en aquellos pacientes con mayor número de factores de riesgo, sobre todo los que se asocian con un elevado riesgo de fractura, ya que a mayor número de factores, mayor será la consistencia de la indicación (168,169). De este modo, los principales indicaciones de la densitometría son (170):

- Menopausia precoz.
- Amenorrea secundaria prolongada.
- Corticoterapia crónica.
- Hipogonadismo.

- Malabsorción intestinal.
- Anorexia nerviosa.
- IMC < 19.
- Hipertiroidismo.
- Hiperparatiroidismo.
- Mieloma.
- Paciente transplantado.
- Signos radiológicos de osteopenia o deformidades vertebrales.
- Historia previa de fractura de baja energía o madre con fractura de fémur proximal.
- Mujeres mayores de 65 años.
- Mujeres menores de 65 años con factores de riesgo.
- Hombres mayores de 70 años.
- Investigación epidemiológica.
- Monitorización terapéutica.

Una vez realizada la primera densitometría, el tiempo que transcurre antes hacer la segunda dependerá del valor de la DMO:

1. Si no son cercanos a los de osteoporosis, puede espaciarse por un período de 10 ó más años.
2. En cambio si son valores próximos a los de la osteoporosis, se debe repetir el estudio a los 2-3 años. En pacientes en tratamiento el primer control se hará en 1-2 años y los sucesivos cada 2-4 años, con el fin de valorar la respuesta terapéutica.
3. Los períodos pueden espaciarse en el caso de pacientes seguidos con otro tipo de control, como por ejemplo los marcadores de remodelado.
4. En situaciones especiales como transplantados se hacen a los 6-12 meses después de la primera prueba.

Otras técnicas de medición como la ultrasonometría cuantitativa, tomografía computerizada de alta resolución, absorciometría radiográfica o la

radiogrametría ósea, proporcionan valores que guardan relación con el riesgo de fractura pero que no pueden emplearse con finalidad diagnóstica (171,172).

Puede concluirse que la evaluación clínica del paciente, combinada con la medición densitométrica de la DMO en fémur proximal y columna lumbar, resulta un método útil y eficaz en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica.

1.6.3. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Los productos de degradación generados por el continuo proceso de remodelado óseo, pueden ser determinados en sangre y orina y es lo que se conoce como marcadores bioquímicos del remodelado óseo. Proporcionan una información complementaria a la obtenida con la medición de la DMO sobre la dinámica del recambio óseo, además de permitir conocer de manera indirecta el estado metabólico del hueso. Se dividen en dos grupos, los de formación ósea, que miden la actividad osteoblástica y los de resorción ósea, que determinan la osteoclástica (173-175).

1.6.3.1 Los marcadores de formación ósea más importantes van a ser:

1.6.3.1.1. Fosfatasa alcalina ósea (en suero): procede de la membrana plasmática del osteoblasto (también presente en hígado y riñón). Se determina mediante técnicas de inmunoensayo con anticuerpos monoclonales. Se eleva en períodos donde hay un aumento del remodelado como son la infancia, adolescencia y en situaciones patológicas como fracturas, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, metástasis óseas, osteodistrofia renal y osteomalacia. Al ser menos específica en pacientes hepatópatas y renales (donde también aumenta la fosfatasa alcalina), se recomienda medir los niveles de fosfatasa ósea específica.

1.6.3.1.2 Osteocalcina (en suero): el osteoblasto y el odontoblasto son las únicas células que la sintetizan. Se trata de la mayor

proteína no colágena ósea y un buen marcador de la actividad osteoblástica. Su concentración sérica se asocia con la mineralización ósea y aumenta en situaciones con gran actividad osteoblástica como el crecimiento, insuficiencia renal, e hiperparatiroidismo a excepción de la enfermedad de Paget y las metástasis óseas.

1.6.3.1.3. Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP; en suero): es un resto de la cadena proteica que se libera al sintetizarse el colágeno tipo I, de ahí que su cuantificación orienta sobre la velocidad de síntesis del colágeno. Es un marcador óseo muy específico, aunque menos que la osteocalcina y sus niveles aumentan en el Paget y la menopausia.

1.6.3.1.4. Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP): también indicativo de la actividad osteoformadora.

1.6.3.2. Como marcadores de resorción ósea vamos a tener:

1.6.3.2.1. Fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (en suero): presente en eritrocitos y osteoclastos, es liberada durante la resorción ósea. Enzima inespecífica y muy inestable.

1.6.3.2.2. Cociente calcio/creatinina (en orina): la determinación del calcio en orina de 24 horas ó de 2 horas en relación a la creatinina, es un indicador indirecto de reabsorción ósea barata y fácil de medir, pero muy inespecífico al estar influenciado por la dieta y el filtrado glomerular (176).

1.6.3.2.3. Hidroxiprolina (en orina): es reflejo de la degradación del colágeno, pero no específicamente de origen óseo. Su eliminación por la orina se ve alterada por la función renal, hepática y la dieta, de ahí que, previo a su recogida, el paciente debe estar al menos dos días sin tomar productos ricos en

colágeno (ej, proteínas de origen animal). No es un marcador útil para detectar pequeños cambios de la actividad resortiva.

1.6.3.2.4. Piridolina y deoxipiridolina (en orina): son restos proteicos de la degradación del colágeno de la matriz extracelular. Son excretadas en la orina de forma libre o ligadas a proteínas. La piridoxina se halla fundamentalmente en tejidos conectivos como el óseo y el cartílago, mientras que la deoxipiridolina sólo está presente en el hueso y la dentina. Ambos son marcadores más específicos de reabsorción que la hidroxiprolina, especialmente la deoxipiridolina. Se elevan durante la infancia y la menopausia, así como en situaciones patológicas como el Paget, hiperparatiroidismo y la hipercalcemia maligna (177)

1.6.3.2.5. Telopéptido carboxiterminal (CTX) y aminoterminal (NTX) del colágeno tipo I (CTX en sangre y orina y NTX en orina): son precursores de la piridoxina y deoxipiridolina. Son excretados en orina como resultado de la destrucción del colágeno I por parte de los osteoclastos. Las fibras de colágeno se anclan a los puentes de piridolina en las porciones externas no helicoidales de las moléculas telopeptídicas NTX y CTX. El NTX tiene mayor número de piridolina, siendo muy sensible y con un alto valor predictivo positivo. Por su parte a la hora de medir el CTX se prefiere medir el octapéptido isomerizado de la cadena alfa-1, el beta-crosslap. El CTX es el marcador de resorción ósea más específico.

1.6.3.2.6. Sialoproteína ósea: fosfoproteína no colágena sintetizada por oteoblastos y osteoclastos. Apenas tiene utilidad clínica.

Recientemente se han identificado dos reguladores de la diferenciación y de la actividad de las células participantes en el proceso de remodelado óseo, el ya visto sistema OPG/RANKL y la esclerostina (178). A la hora de

interpretar sus determinaciones debe tenerse en cuenta que, a diferencia de los marcadores, estos reguladores no son el resultado directo de la actividad resortiva u osteoformadora, sino que son factores determinantes de las mismas, reacciones compensadoras de estos procesos. Por ejemplo, niveles séricos elevados de esclerostina se han relacionado con el aumento del riesgo de fractura de extremidad proximal de fémur en mujeres postmenopáusicas (179).

A la hora de determinar los marcadores de resorción es fundamental tener en cuenta su ritmo circadiano y variabilidad biológica, de ahí que sea preciso fijar un horario concreto para la recogida de las muestras.

Estos marcadores bioquímicos tienen una alta variabilidad desde el punto de vista bilógico y analítico, ya que están influenciados por los hábitos dietéticos, estilo de vida, consumo de fármacos, ciclos menstruales y períodos del desarrollo como el crecimiento y la senectud (180). Los marcadores óseos no proporcionan información sobre la etiología de la pérdida de DMO, pero sí informan sobre la actividad del hueso en ese momento, de ahí que en su determinación debe protocolizarse la selección de marcadores exclusivamente de procedencia ósea (p. ej. el CTX) y que como mínimo uno de ellos sea un marcador de resorción, así como tener presente los valores de referencia basales y las circunstancias que pueden modificarlos (181).

La evaluación sistemática de los marcadores óseos no está recomendada en la evaluación rutinaria del paciente osteoporótico, si bien su medición es útil junto a los factores de riesgo, para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sufrir una fractura (182-185). Un ámbito en el que resultan de gran utilidad es para valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento, tanto antirresortivo como osteoformador (186-190). Los marcadores más modernos como el CTX y el PINP deberían experimentar un cambio tras la instauración del tratamiento en torno al 27-30%, debiendo ser sus valores próximos a los de la población sana (mujeres premenopáusicas) (191).

De manera genérica se recomienda la determinación bioquímica de los marcadores de remodelado óseo para el diagnóstico de la osteoporosis y selección de pacientes subsidiarios de densitometría, pero fundamentalmente se indican para la predicción del riesgo de pérdida de DMO y por consiguiente,

cuáles serán los pacientes con mayor riesgo de sufrir una fractura de tipo osteoporótico. Por último, también se recomiendan para el seguimiento terapéutico (192,193).

La International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) han recomendado el uso del PINP como marcador de formación ósea y el CTX beta-crosslaps como marcador de resorción en estudios clínicos (194)

1.6.4 Determinaciones analíticas (estudios complementarios)

El estudio de los pacientes con osteoporosis debe incluir un hemograma y el análisis de los parámetros bioquímicos elementales, entre los que deben estar: valoración de la función hepática y renal; concentraciones séricas de calcio, fósforo, albúmina, 25-OH vitamina D y fosfatasa alcalina; niveles hormonales de TSH y PTH; un proteinograma y la cuantificación del calcio en orina de 24 horas. Ésta última determinación es importante, ya que una cifra baja sugiere falta de aporte de estos elementos o un trastorno malabsortivo. Por su parte, la hipercalciuria es frecuente, estando presente en aproximadamente el 20% de los pacientes con osteoporosis, sobre todo en la tipo I.

El diagnóstico diferencial de la osteoporosis debe hacerse fundamentalmente con el hiperparatiroidismo primario; osteomalacia; enfermedad de Paget; osteogénesis imperfecta; espondilodiscitis y neoplasias malignas como las metástasis óseas y el mieloma.

1.7. TRATAMIENTO

Dado que la complicación más severa de la enfermedad osteoporótica es la fractura, el principal objetivo del tratamiento es evitar que se produzca. Con este fin se recomiendan medidas generales de promoción de la salud, encaminadas a mejorar la calidad de vida y prevenir las caídas (195). Entre estos consejos se encuentran la corrección de hábitos insanos, como es el cese del hábito tabáquico, una buena alimentación que incluya una ingesta de calcio y unos niveles de 25-OH vitamina D adecuados (a través de la dieta y/o la exposición a la luz solar), unido a la realización de ejercicio físico moderado.

Un aspecto importante son las medidas y guías específicas para la prevención de caídas en pacientes de edad avanzada: retirada de alfombras, instalación de suelos antideslizantes y platos de ducha, uso de calzado cómodo y ajustado con suela de goma, ortesis en hiperextensión para la columna, etc. Conjuntamente se han propuesto programas de rehabilitación y de ejercicio físico aeróbico contra resistencia, especialmente la natación, ya que estas pautas ejercen un efecto positivo sobre el proceso de remodelado óseo, al estimular la actividad osteoblástica (196,197).

El tratamiento profiláctico de la osteoporosis es esencial, dada la alta incidencia de este tipo de fracturas (en España 900-1800 casos /100000 habitantes). ccc

1.7.1. Ingesta de calcio y vitamina D

Los niveles recomendados en mujeres menopáusicas y personas mayores de 71 años son de 1000-1200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D. Tanto el calcio como la vitamina D son fundamentales para nuestro organismo, de ahí que si con la dieta no se logra alcanzar las cantidades adecuadas, deben añadirse suplementos (198,199). CCC

El calcio además de su papel capital en el remodelado óseo, mejora el perfil lipídico al conferir protección cardiovascular. Por su parte la vitamina D participa regulando la homeostasis fosfocálcica y el remodelado. A pesar de su importancia, la mayor parte de la población con riesgo de fractura osteoporótica presenta unos niveles por debajo de 20 ng/ml, siendo uno de los objetivos del tratamiento preventivo conseguir unos niveles en sangre por encima superiores a de 30 ng/ml. Actualmente existen dudas respecto a la eficacia de administrar calcio o vitamina D en monoterapia. Si se administran conjuntamente presentan cierto grado de eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales, siendo este efecto más notorio en personas deficitarias en ambos elementos, sobre todo ancianos institucionalizados (200). Pese a no haber evidencia científica suficiente de su eficacia unido a su controvertido uso (se les ha asociado un presunto incremento de eventos cardiovasculares), existe un consenso universal por parte de las autoridades sanitarias en relación a los pacientes osteoporóticos, para que reciban suplementos de calcio y vitamina D coadyuvantes al tratamiento farmacológico (201,202).

Si bien no parece que su uso terapéutico aumente los niveles de calcio en orina ni el riesgo de nefrolitiasis, hay estudios que afirman lo contrario (203), de modo que no es posible establecer con certeza que la suplementación dietética con calcio y vitamina D pueda conllevar ambas complicaciones (204, 205).

1.7.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento médico es frenar la reabsorción y/o conseguir un aumento de la formación ósea.

La European Society for Clinical and Economic Evaluation of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recomienda el tratamiento farmacológico en los siguientes casos (206):

- Pacientes con fractura previa de baja energía, independientemente de la edad.
- Personas de edad igual o mayor de 65 años con factores de riesgo clínicos de fractura.
- Personas menores de 65 años que cumplen alguna de las siguientes condiciones:
 - Antecedentes de fractura de extremidad proximal de fémur en progenitores e índice T < - 1 DE.
 - Tratamiento con glucocorticoides e índice T < - 2 DE.
 - Causas secundarias de osteoporosis e índice T < - 2,5 DE.

1.7.2.1. Calcitonina

Se trata de una hormona que inhibe de manera reversible la resorción ósea, además de tener un efecto analgésico demostrado en el alivio del dolor agudo secundario a fractura. Habitualmente solía administrarse vía intranasal, pero desde el año 2012 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desaconseja usarla en el tratamiento para la osteoporosis, debido al mayor riesgo de desarrollar cáncer en los tratamientos a largo plazo (207). Tan sólo se permite su utilización en la forma inyectable durante períodos cortos (2-4 semanas), como tratamiento preventivo en la pérdida de DMO por inmovilización transitoria (208,209).

1.7.2.2. Terapia estrogénica

Pese a que el tratamiento con estrógenos es eficaz en la prevención de fracturas osteoporóticas, el hecho que su uso prolongado se asocie con efectos secundarios graves, tales como el incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares y el desarrollo de carcinoma de mama. Esto ha provocado que la terapia estrogénica no se recomiende en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, salvo en mujeres con alto riesgo de fractura no subsidiarias de otra alternativa terapéutica (210-213).

1.7.2.3. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Estos moduladores son un grupo farmacológico que se unen al receptor de estrógenos y ejercen una acción agonista o antagonista sobre los tejidos diana. Gracias a su acción bimodal logran obtener los efectos beneficiosos de los estrógenos: efecto positivo sobre la masa ósea; disminución de los marcadores de remodelado y reducción de la tasa de fracturas. Al mismo tiempo minimizan los efectos adversos carcinogénicos sobre mama y endometrio. Actualmente están indicados el raloxifeno y bazedoxifeno, siendo el primero el más usado. Pese a tener un claro efecto protector sobre el desarrollo de carcinoma de mama (214,215) se recomienda su uso sólo en pacientes con bajo riesgo tromboembólico, al tener un efecto adverso raro, pero real, de incrementar la incidencia de trombosis venosa profunda (216).

1.7.2.4. Tiazidas

Las tiazidas son un tipo de diuréticos que inhiben la reabsorción tubular renal distal de calcio, logrando un efecto hipocalciúrico e indirectamente un efecto positivo sobre la DMO. Gracias a ello en determinados pacientes osteoporóticos con hipercalciuria, antecedentes de nefrolitiasis o con hipertensión arterial leve-moderada, pueden ser beneficiosos (217).

De reciente publicación, un ensayo clínico en pacientes con hipercalciuria y osteoporosis/osteopenia, compara el efecto del alendronato sólo, frente a alendronato más tiazidas, sin observar que las tiazidas supongan un beneficio adicional en relación a una mayor DMO (218). Por lo tanto en el momento actual, no se dispone de datos suficientemente concluyentes para recomendarlas en el tratamiento de la osteoporosis.

1.7.2.5. Bifosfonatos

Constituyen el grupo farmacológico de primera elección en la osteoporosis, dada su mayor tolerabilidad y fácil seguimiento a largo plazo. Inhiben selectivamente los osteoclastos al bloquear su borde rugoso (219). Su presentación puede ser oral o endovenosa, siendo los de mayor potencia antirresortiva los administrados vía parenteral. Actualmente, los más usados son: alendronato de estroncio (oral); risedronato (oral); ibandronato (oral y/o intravenoso) y zoledronato (intravenoso). Los fármacos de presentación oral se recomienda tomarlos en ayunas, sin ingerir alimentos ni adoptar el decúbito hasta transcurridos 30 minutos después de ingerirlos (220-222).

Todos ellos tienen un efecto positivo demostrado sobre la masa ósea (entre otras acciones estimulan la segunda mineralización que acontece tras el proceso de remodelado). También disminuyen los marcadores de remodelado y en mujeres osteoporóticas, van a disminuir la tasa de fracturas osteoporóticas (223-234). Pese a tener un buen perfil de seguridad, se recomienda administrarlos con cautela en pacientes con disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal crónica, sobre todo si se administran por vía intravenosa (235-237).

En pacientes jóvenes y activos su uso prolongado (mayor de 5-7 años) puede asociarse a la aparición de fracturas atípicas subtrocantéricas, en cuyo caso está indicada la osteosíntesis con un clavo endomedular y la suspensión del fármaco (238,239). No obstante, estos datos aún no están suficientemente probados y, de momento, el riesgo-beneficio en la prevención de fracturas se muestra a favor de los bifosfonatos. Otra complicación, aunque rara, asociada a los

bifosfonatos intravenosos, es la osteonecrosis del maxilar, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia y que han sufrido algún tipo de manipulación dental reciente (240). Dado que también inhiben la resorción ósea pueden provocar un descenso de la calcemia, pero sin repercusión funcional (241,242).

En pacientes que han tomado alendronato durante 5 años o risendronato durante 3 y con una DMO estable, sin fractura previa y con bajo riesgo de fractura, se recomienda suspenderlos y hacer un seguimiento densitométrico anual, reanudando el tratamiento si existen descensos de la DMO en 2 monitorizaciones consecutivas.

Antes de iniciar terapia con cualquier bifosfonato, conviene asegurarse que el paciente presenta unos niveles adecuados de vitamina D, así como que su calcemia y función renal sean normales. Incluso, es conveniente determinar el cociente calcio/creatina tras la inyección intravenosa del fármaco (243).

1.7.2.6. Denosumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano específico que bloquea el ligando del receptor activador del RANKL, impidiendo su unión al RANK y por consiguiente, disminuyendo la resorción ósea al inhibir la osteoclastogénesis (244,245). Gracias a esta inhibición aumenta la DMO, disminuye los marcadores de remodelado y reduce el riesgo de fractura osteoporótica. Además, logra un mayor aumento de la DMO comparado con el alendronato, sin aumentar la incidencia de osteonecrosis mandibular ni la de fracturas atípicas subtrocantéricas (246,247). Si bien parece tener un futuro prometedor, no se le considera aún un fármaco electivo de entrada, quedando reservado para:

1. Mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura.
2. Pérdida de DMO secundaria a supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y elevado riesgo de fractura (248).

1.7.2.7. Fármacos osteoformadores e inhibidores de la resorción ósea

El único fármaco capaz de realizar esta doble acción es el ralenato de estroncio (249). Aunque se trata de un compuesto eficaz en

la disminución del riesgo de fracturas de baja energía, la EMA sólo recomienda su uso en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, no subsidiarios de otra alternativa terapéutica y sin antecedentes de patología cardiovascular (250).

1.7.2.8 Fármacos osteoformadores

La hormona paratiroidea o PTH actúa inhibiendo los antagonistas de las proteínas de señalización Wnt, estimulando la diferenciación osteoblástica (251,252). Existen dos formas de presentación, la teriparatida (fragmento 1-34 de la PTH) y la molécula intacta o PTH 1-84. La teriparatida aumenta la DMO y los marcadores de remodelado, reduciendo el riesgo global de fractura osteoporótica. A altas dosis se han descrito algunos casos de osteosarcoma en ratas, de ahí que no esté indicado prolongar su tratamiento por encima de los 24 meses (253, 254). En la actualidad sólo se dispone de la teriparatida, al no estar disponible la 1-84 PTH por desasbastecimiento del mercado (255).

1.7.2.9 Fitoestrógenos e Isoflavonas

Los fitoestrógenos e isoflavonas son compuestos no esteroideos de origen natural presentes en plantas, frutas y vegetales como la soja. Se han venido usando como método antirresortivo gracias a su acción potencialmente estrogénica, pero la ausencia de datos concluyentes sobre su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas, desaconseja su empleo en la actualidad (256,257).

La Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) recomienda el tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo de fractura vertebral elevado o que han sufrido una fractura de baja energía. Durante el período agudo de la fractura vertebral se recomienda mantener al paciente en ayunas durante 48 horas, bajo vigilancia hospitalaria en prevención de un posible íleo paralítico. Además debe asociarse analgesia (preferentemente vía parenteral) y procinéticos para evitar el estreñimiento, junto a reposo relativo y el uso de un corsé de hiperextensión tipo Jewett. La

deambulaci3n con la ayuda de un andador puede resultar beneficioso, al relajar la contractura refleja de la musculatura paravertebral.

En caso de no existir fractura previa, tambi3n es recomendable el tratamiento antiosteopor3tico en el grupo de pacientes j3venes con riesgo moderado-bajo de fractura ,as3 como en los pacientes con osteoporosis senil (258). Bifosfonatos y raloxifeno son lo f3rmacos de los que se dispone de mayor evidencia cient3fica, de modo que se les considera de primera elecci3n. Tambi3n es recomendable la administraci3n de suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Un caso particular son los pacientes osteopor3ticos que asocian hipercalciuria, donde el uso de una tiazida puede sustituir a dicha suplementaci3n sin que aumente el riesgo litog3nico y reduciendo a su vez, el riesgo de fractura (259). En los varones osteopor3ticos no se contempla la terapia hormonal sustitutiva, salvo que cursen con hipogonadismo (260).

Cuando se produce una fractura osteopor3tica est3 indicado el tratamiento traumatol3gico en las siguientes situaciones:

- Fracturas de la extremidad proximal de f3mur: debe diferenciarse entre fracturas intra y extracapsulares. En ambas situaciones se recomienda la cirug3a, salvo que el estado de salud del paciente lo desaconseje, en cuyo caso se opta por medidas conservadoras. En el primer tipo su pron3stico es m3s reservado al verse afectada la vascularizaci3n cef3lica. Si se trata de un paciente j3ven y la fractura no est3 desplazada se prefiere la fijaci3n precoz con tornillos canulados. Si por el contrario es un paciente mayor de 65 a3os y con desplazamiento asociado, la primera opci3n ser3 la artroplastia ante el potencial riesgo de osteonecrosis.

En las fracturas extracapsulares (regi3n intertrocant3rica) tambi3n se recomienda la osteos3ntesis en las primeras 24-48 horas. Cuando la fractura sea estable el implante de elecci3n ser3 el tornillo-placa deslizante, mientras que en las inestables se prefiere el clavo endomedular proximal.

- Las fracturas de la extremidad distal de radio estables, el tratamiento electivo es la reducci3n cerrada con yeso antebraquial moldeado. Cuando existan criterios de inestabilidad como: edad superior a 80 a3os; conminuci3n dorsal metafisaria; fractura de estiloides cubital asociada; angulaci3n dorsal

mayor de 20°; telescopaje mayor de 10 mm o desplazamiento secundario, el tratamiento de elección es la osteosíntesis con placa anatómica y tornillos bloqueados mediante abordaje volar (261).

- En las fracturas vertebrales por lo general se opta por el tratamiento conservador como se ha visto. La cirugía sólo se contempla si:
 1. Hay deformidad cifótica progresiva con dolor refractario a analgesia.
 2. Falta de respuesta al tratamiento analgésico e inestabilidad (afectación de dos o más columnas), con o sin déficit neurológico asociado.
 3. Cuando provoca estenosis de canal.

La indicación más ortodoxa de cirugía es la fractura con hundimiento del cuerpo menor del 70%, que tras 6-8 semanas sigue con dolor intenso pese al tratamiento médico, junto a una prueba de imagen que muestre un aumento de captación de señal y/o edema óseo (262).

Las técnicas más empleadas son las percutáneas como la cifoplastia o vertebroplastia (la instrumentación por vía abierta apenas se utiliza dada la mala calidad ósea y la elevada incidencia de complicaciones). Se trata de dos procedimientos de refuerzo estructural mínimamente invasivo, en los que bajo control radioscópico se inyecta cemento o sustitutos óseos dentro del cuerpo vertebral. La analgesia se consigue a través de un doble mecanismo: estabilización del foco fracturario y neurolisis de los nociceptores debido a la polimerización del polímero. Actualmente la American Academy Orthopaedic Surgeons (AAOS) sólo recomienda como técnica percutánea la cifoplastia en casos de fracturas vertebrales osteoporóticas (263). Se aconseja también mantener el tratamiento médico pautado antiosteoporótico, por el riesgo de fractura sobre las vértebras vecinas.

2. LITIASIS URINARIA

2.1. INTRODUCCIÓN

La palabra litiasis deriva del griego *λίθος* (piedra) y como su origen etimológico indica, hace referencia a la presencia de cálculos en el tracto urinario. El cálculo urinario es una estructura sólida generada en la vía excretora debido a alteraciones físico-químicas de origen renal o prerrenal de la orina, anatómicas, hidrodinámicas, enfermedades endocrino-metabólicas o de carácter idiopático. Actualmente se la considera un ente patológico propio, fruto de un complejo proceso de origen multifactorial, donde el fenómeno central corresponde a la sobresaturación/cristalización de la orina, influido por la ausencia de inhibidores de la precipitación cristalina, mayor presencia relativa o total de factores inductores, factores anatómicos y fenómenos de epitaxia (deposición de una sobrecapa cristalina en un sustrato cristalino, de modo que, si la estructura reticular de un cristal es similar a la de otro, el segundo cristal es capaz de nucleares y de crecer sobre el primero) (264).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La nefrolitiasis o litiasis urinaria es una enfermedad frecuente en el mundo occidental con una incidencia del 0,5% y una prevalencia entre el 5-10%. En España la prevalencia es del 5,6 % y la incidencia media del 0,73 %, siendo más frecuente en los hombres mayores de raza blanca en una relación de 3:1 respecto a las mujeres.

Los cálculos del tracto urinario superior son una importante fuente de morbilidad, capaz de generar un elevado gasto sociosanitario en el mundo occidental, debido a la atención médica repetida que precisan los pacientes. Su ingreso hospitalario es frecuente como consecuencia de los episodios de cólicos nefríticos, uropatías obstructivas, infecciones del tracto urinario (ITU) de repetición e incluso cuadros de sepsis, precisando en muchas ocasiones costosos tratamientos farmacológicos e intervencionistas, junto al seguimiento de todos los pacientes. La comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad litásica resulta esencial para identificar los procesos fisiopatológicos

responsables, con el fin de poder intervenir de forma preventiva sobre ellos a fin de evitar la formación de cálculos (265).

Se estima que el 12 % de la población sufrirá un evento litiásico a lo largo de sus vida, con un riesgo estimado del 20 % y del 7% en hombres y mujeres de edad media, respectivamente (266). La resolución espontánea ocurre en el 60-70 % de los casos mediante la expulsión del cálculo, mientras que en el 30-40 % restante precisa de intervención urológica mediante ureteroscopia, litotricia por ondas de choque o nefrolitotomía percutánea, endoscópica o abierta. La tasa de recurrencia es frecuente (30-50% a los 5 años), al no haber sido resueltas las alteraciones urinarias de base que la propician. No obstante, se ha visto que el tratamiento médico y/o dietético disminuye la aparición de recidivas, lo que demuestra la posibilidad de actuar de forma preventiva sobre la enfermedad litiasica recurrente (267).

El cálculo más frecuente es el de oxalato cálcico, presente en más del 70% de los casos de urolitiasis.

Los factores epidemiológicos de la enfermedad urolitiásica son los siguientes:

2.2.1. Factores Intrínsecos

2.2.1.1. Genéticos

El riesgo de convertirse en un paciente formador de cálculos es 2,5 veces mayor en personas con antecedentes familiares de litiasis renal, ya que aproximadamente el 25% de los pacientes los tienen, especialmente si se trata de hombres (268). Este riesgo más elevado parece ser debido a una combinación de predisposición genética y exposición ambiental (p. ej. la dieta).

También se ha visto que los pacientes con acidosis tubular renal familiar y cistinuria, se asocian frecuentemente a nefrolitiasis. Otros trastornos hereditarios relacionados con la formación de cálculos son la xantinuria, dihidroxiadenuria, así como enfermedades raras ligadas al cromosoma X como la enfermedad de Dent, raquitismos hipofosfatémicos recesivos o la litiasis renal hipercalciúrica (269).

2.2.1.2. Sexo

En la mayoría de las series se habla de una mayor incidencia en hombres caucásicos respecto a las mujeres, en una relación de 3:1. No obstante, algunos autores apuntan a una incidencia similar en ambos sexos de padecer enfermedad litiasica durante la infancia (270). También se ha constatado un mayor porcentaje de mujeres de más de 50 años con un primer episodio de litiasis (271).

La base fisiopatogénica de por qué la urolitiasis tiene una incidencia mayor en varones adultos no se conoce con exactitud, aunque todo apunta a la influencia hormonal como principal responsable (272,273).

La testosterona estimula la producción de oxalato hepático y su excreción urinaria, lo que aumenta sus niveles plasmáticos y el depósito renal de cristales de oxalato cálcico. Por su parte los estrógenos tienen una acción opuesta sobre la síntesis y eliminación de los cristales de oxalato cálcico. Se ha demostrado que existe un incremento en los niveles de citrato en orina en las mujeres, fenómeno claramente relacionado con la mayor prevalencia de cólicos renales recurrentes en mujeres con hipocitraturia (274,275). Por consiguiente, se puede concluir que la acción de la testosterona favorece la aparición de un perfil litogénico más acentuado, mientras que los estrógenos van a ejercer un efecto protector frente a la formación de cálculos en las mujeres. Sin embargo, esta incidencia se va igualando durante el envejecimiento, como consecuencia de la depleción de hormonas sexuales que acontece en ambos sexos, de modo que los perfiles litogénicos son muy similares en hombres y mujeres de edad avanzada (276,277).

2.2.1.3. Edad

La enfermedad es más frecuente en las personas mayores de 40 años, siendo el pico de máxima incidencia entre los 20-40 años. No obstante la mayoría de los pacientes refieren tener su primer cuadro de cólico antes de cumplir los 20 años (278).

2.2.1.4 Raza

La incidencia de la enfermedad litiásica es mayor en las personas de raza blanca, siendo menos frecuente en personas negras. Los asiáticos e hispanos presentan una incidencia en posición intermedia (279).

2.2.2. Factores Extrínsecos

2.2.2.1. Factores ambientales

Las personas que trabajan o viven en ambientes calurosos tienen un riesgo más elevado para la formación de cálculos. Las altas temperaturas aumentan la sudoración favoreciendo la formación de una orina concentrada, sustrato idóneo para la cristalización de la misma (280,281). Otra hipótesis es que en los ambientes cálidos con mayor exposición a la luz solar, se estimula la producción de la 1,25 vitamina D, lo que aumenta la calciuria (281).

También se ha constatado que en ambientes pobres con falta de acceso al agua potable, se reduce la ingesta de líquido y por lo tanto la diuresis, aumentando el riesgo de urolitiasis.

2.2.2.2. Factores dietéticos

La composición de la orina y su pH están claramente influidos por la dieta. El consumo excesivo de determinados productos como proteínas de origen animal, purinas, leche y derivados y sal, incrementan la excreción urinaria de sustancias que favorecen la formación de cálculos tales como oxalato, calcio, ácido úrico etc. (282). En los pacientes con litiasis cálcica se recomienda un consumo de calcio <1000 mg/día.

Las dietas hipocálcicas (<400 mg/día) incrementan el riesgo litogénico y la excreción renal de oxalato, junto a una mayor pérdida de DMO, de ahí que no se recomienden, independientemente de la presencia o no de litiasis cálcica (283,284). Se ha comprobado que un aumento de la ingesta de suplementos cálcicos en mujeres jóvenes previene la formación de cálculos, mientras que sobre las mujeres

postmenopáusicas osteoporóticas ejercen el efecto contrario, al aumentar el riesgo de litiasis en un 20%.

Para prevenir la litiasis oxocálcica y su recidiva, se aconseja disminuir la ingesta de alimentos ricos en oxalato (espinacas, acelgas, cacao, remolacha, frutos secos, trigo, etc.), sobre todo si existe hiperoxaluria asociada, ya que dicha acción disminuye la concentración de oxalato en orina, así como su depósito renal en forma de cristal. Ligado a estas medidas, en las personas con litiasis se recomienda disminuir también la ingesta de sal y proteínas de origen no animal (por debajo de 150 gr/día), además de favorecer una ingesta normal de calcio (285). Pese a todo, estas actuaciones pueden resultar ineficaces para evitar la formación de cálculos, ya que suelen aumentar la excreción renal de calcio, oxalato y ácido úrico, unido a la disminución del pH y de los niveles de citrato en orina, constituyéndose en un sustrato nefrolitógeno ideal (286).

No está claro el papel del oxalato de la dieta en la patogenia de la nefrolitiasis por oxalato cálcico. Junto al absorbido vía gastrointestinal, existe una parte que procede del metabolismo endógeno de la glicina, el glicolato, la hidroxiprolina y la vitamina C. Su proporción en orina es controvertida, pues, según las series, se estima que entre un 10-50% del oxalato urinario procedce de la dieta (287, 288).

Clásicamente se ha mantenido el concepto que la ingesta abundante de agua y su consiguiente aumento de diuresis, actúan como factores protectores frente a la litogénesis. El fenómeno se explica fácilmente: cuanto mayor sea el volumen de diuresis, mayor será la dilución de las partículas que puedan cristalizar. También se logra acortar el tiempo de estancia de las mismas en el tracto urinario y por tanto, la posibilidad que precipiten y formen cálculos. Así, se ha podido ver que las dietas con baja ingesta líquida provocan un estado de sobresaturación del ácido úrico y un descenso del pH, lo que favorece la formación de cálculos de ácido úrico. Si bien no se puede afirmar, de manera fehaciente, que la ingesta abundante de líquidos como el agua, té, café, vino y cerveza previenen frente a la litiasis, los estudios publicados hasta la fecha apuntan en esa línea (289).

Otros líquidos que también pueden resultar beneficiosos son los zumos de cítricos, sobre todo los de limón, por su alto contenido en citrato. Así la limonada puede resultar útil en pacientes con hipocitraturia para mantener un volumen de diuresis correcto, especialmente cuando exista intolerancia a la terapia con citrato potásico (290). CCC

2.2.2.3. Factores socio-laborales

Se ha observado que las sociedades más occidentalizadas, donde son habituales las dietas ricas en proteínas y personas con trabajos sedentarios, haya una incidencia mayor de nefrolitiasis (291). También se ha comentado anteriormente que los ambientes laborales calurosos son más proclives para la formación de cálculos.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

La formación de un cálculo renal es un proceso complejo en el que han de concurrir varios fenómenos fisiopatogénicos. En condiciones normales existe un equilibrio en la composición de la orina entre las sustancias promotoras e inhibitoras de la cristalización. Cuando se rompe este equilibrio a favor de las primeras, si además existe sobresaturación de alguna de las sustancias excretadas potencialmente cristalizables, se suele desencadenar un evento litiásico. Para que tenga lugar dicho evento, además de existir un pH adecuado, el riñón debe excretar determinadas sustancias por encima del límite de saturación urinaria, ligado a la presencia de factores promotores de la cristalización y la ausencia relativa de los factores inhibidores (292, 293).

2.3.1. Sobresaturación urinaria

La sobresaturación es la fuerza que impulsa un cambio de fase de sal disuelta a sólido. Se define como el cociente entre el producto de actividad iónico y el producto de solubilidad termodinámico. Cuando el cociente es menor de 1, los cristales están disueltos en la solución, mientras que cuando es mayor de 1 puede formar cristales. La sobresaturación indica que el proceso de cristalización es posible, pero no hace referencia a la velocidad a la que ésta se produce.

En función de la solubilidad y concentración de las sustancias presentes en la orina, temperatura, pH, complejantes y la fuerza iónica del medio, permite clasificar la orina en:

- Orina infrasaturada: la concentración de una sustancia insoluble es inferior a su producto de solubilidad termodinámico. La solución está infrasaturada y será estable.
- Orina metaestable: la concentración de la sustancia se encuentra entre su producto de formación y su producto de solubilidad. La solución es metaestable y no se dan fenómenos de cristalización espontánea.
- Orina hipersaturada: la concentración de la sustancia insoluble está por encima de su producto de formación, por lo que la solución está hipersaturada y se mostrará inestable, favoreciendo la nucleación espontánea de la sal insoluble y su posterior depósito como elemento litógeno.

La sobresaturación urinaria de una sustancia o soluto es el fenómeno clave para la formación de cálculos renales pero no el único, pues no todos los pacientes con orinas sobresaturadas sufrirán eventos litiásicos, ya que para eso es preciso la confluencia de otros factores predisponentes (294).

2.3.2. Factores promotores de la cristalización

Son sustancias presentes en la orina de características químicas distintas, pero tienen en común la capacidad de unirse a componentes insolubles de la orina que modulan la formación, crecimiento y agregación de cristales sin necesidad de una sobresaturación excesivamente elevada. Actúan como nucleantes heterogéneos estructurales sobre los que van a depositarse las sustancias insolubles formadoras del cálculo. Estos nucleantes promotores de la nucleación suelen ser:

1. Mucoproteínas: para su polimerización interactúan con el calcio y/o el fosfato presente, de modo que consiguen aumentar su peso y disminuir su solubilidad, lo que favorece que sigan interactuando con las moléculas de fosfato u oxalato hasta constituirse un núcleo de cristal.

2. Placa de Randall: son focos necróticos locales en forma de placa provenientes de la zona de la papila calicial, en el contexto de un urotelio lesionado como consecuencia de la adhesión y depósito de cristales cálcicos, en el intersticio de las papilas renales (295).

3. Fenómenos de epistaxia: se producen por la interacción entre dos o más sustancias con redes cristalinas homólogas, de modo que si la estructura reticular de un cristal es similar a la de otro, el segundo cristal es capaz de nuclearse y de crecer sobre el primero. Es un fenómeno habitual entre las moléculas de oxalato cálcico, ácido úrico y fosfato cálcico.

4. Otros factores promotores de la nucleación son la materia orgánica y cuerpos extraños presentes en la vía urinaria; el pH de la orina es otro elemento fundamental en la agregación de partículas. Cuando es alto favorece la agregación de la hidroxapatita, mientras que cuando es ácido lo hace con el ácido úrico.

La estasis urinaria, ITUs de repetición y los restos de fármacos excretados vía renal, favorecen también la agregación de partículas citogenéticas.

2.3.3. Factores inhibidores de la cristalización

Los inhibidores de la urolitiasis son sustancias orgánicas e inorgánicas que dificultan o impiden la formación de un material cristalino, al bloquear una o varias etapas de la formación del cálculo. La efectividad del inhibidor depende de la concentración que alcance en orina, así como de la fuerza impulsora de la cristalización de la sustancia insoluble, de modo que a mayor sobresaturación de ésta, mayor cantidad de inhibidor será necesaria para ejercer su efecto.

La mayoría de la actividad inhibidora reside en macromoléculas como las glicoproteínas y los glucosaminoglicanos. Suelen ser moléculas aniónicas con largas extensiones de cadenas polianiónicas, con frecuentes modificaciones postraslacionales (fosforilación y glucosilación). Tienen capacidad para unirse a los átomos dispuestos sobre la superficie del cristal, evitando su agregación y crecimiento. Entre los inhibidores más habituales de la cristalización destacan el pirofosfato; magnesio; citrato; fitato; proteína de Tamm-Horsfall (THP); osteopontina y nefrocalcina; albúmina; litostatina renal;

calgranulina; uropontina; fragmento F1 de la protombina y la bikunina (inhibidor del interferón-alfa) y fragmentos de ARN y ADN. (296)

No obstante algunas de las mismas sustancias que inhiben una de las fases de la formación del cristal, pueden tener una acción inversa al promover otras. Así, por ejemplo, la THP actúa como inhibidor o promotor dependiendo entre otros del tamaño molecular y del estado de autoagregación (297).

2.3.4. Morfología renal

En el proceso litogénico el cálculo precisa de un espacio físico adecuado, que le permita alcanzar un tamaño idóneo que impida su expulsión espontánea y asintomática. La cristaluria y la urolitiasis no siempre se correlacionan, ya que pueden coexistir en un momento concreto, un gran número de pequeños cristales y éstos ser excretados rápidamente del tracto urinario sin causar clínica alguna.

La morfología del aparato urinario juega un papel determinante en la retención de cristales. Los principales factores favorecedores de esta retención son la presencia de un urotelio papilar dañado y/o cavidades con baja eficacia urodinámica.

Cuando existe un flujo urinario disminuido en una cavidad del tracto urinario superior, se origina un estasis de la orina que facilita la formación de cálculos. Se distinguen dos tipos de cálculos renales según la zona de formación:

1. Cálculos de cavidad compactos: se forman en cavidades abiertas como consecuencia de la retención de una partícula libre, durante un tiempo suficiente para que sobre ella se forme un estrato de cristales de oxalato cálcico, fosfato cálcico o ácido úrico, favorecido por unos niveles de sobresaturación elevados y/o al déficit de sustancias inhibidoras.
2. Cálculos de cavidad porosos: se forman en cavidades cerradas, donde el estasis urinario sedimenta las partículas en sobresaturación, permitiendo el desarrollo de cristales porosos.

Las alteraciones del urotelio papilar actúan como nucleante heterogéneo al favorecer el anclaje inicial de sales insolubles de oxalato o fosfato cálcico, sobre las que se va a desarrollar el resto del cálculo. Esta calculogénesis se ve

estimulada en las zonas del tracto urinario superior donde no existen o hay un déficit de factores inhibidores, dado que entre sus funciones se halla la de actuar como elementos lubricantes al crear una capa protectora antiadherente, que evite la agregación y cristalización de elementos sólidos (298).

La formación de cálculos renales es un proceso dinámico que tiene lugar en 3 fases:

- 1.- Nucleación espontánea de cristales
- 2.- Crecimiento cristalino
- 3.- Agregación y formación final del producto

2.3.4.1.- Nucleación y formación espontánea de cristales

Es la primera etapa de la litogénesis y consiste en la agrupación de partículas iónicas. A medida que aumentan su volumen se van tornando más insolubles, logrando un tamaño macroscópico que facilita su interacción con otros núcleos. La nucleación cristalina puede ser de dos tipos: homogénea y heterogénea.

En la nucleación homogénea la composición del núcleo y el resto del cristal es la misma. Es un proceso poco probable ya que han de producirse choques simultáneos y sucesivos de las sustancias disueltas, en presencia de altos niveles de sobresaturación. No obstante el tipo de nucleación más habitual es la heterogénea, que tiene lugar cuando se dan niveles de sobresaturación más bajos. Se crean nucleaciones cristaloides sobre superficies como membranas celulares, eritrocitos, otros cristales, detritus celulares, etc (299). Cabe decir que cuanto más se asemejen las estructuras nucleadas y mayor sea la sobresaturación urinaria, más fácil resultará la nucleación y los cristales serán más grandes (300). Inicialmente las sales cálcicas se depositan en el intersticio de la papila calicial, formando las placas de Randall que quedan expuestas a la orina cuando el urotelio se lesiona. Sobre ella se superpone una capa de matriz proteica y encima de ésta última, se depositan cristales de apatita y oxalato cálcico, provocando el crecimiento y la extrusión papilar (301). Este es el mecanismo más frecuente de nefrolitiasis cálcica recidivante.

Sin embargo, en casos de abundante sobresaturación (cistinuria, hiperparatiroidismo o acidosis tubular), se van a constituir acúmulos cristalinos en los túbulos colectores, que ocasionan destrucción tisular con áreas de fibrosis, formándose conglomerados que protuyen hacia la papila en una vía urinaria dilatada. En situaciones de hiperoxaluria pueden formarse cristales de forma libre, sin estar sujetos a ninguna zona anatómica concreta.

2.3.4.2.- Crecimiento cristalino

Los núcleos cristalinos formados en la orina sobresaturada que logran alcanzar un tamaño crítico, siguen creciendo por la adición gradual de unidades hasta constituir un cristal. Estas unidades constructivas se van incorporando al cristal según un orden energético decreciente, en un proceso dividido en varias fases:

1. Llegada a la capa de adsorción, en la superficie del cristal.
2. Desplazamiento de la unidad constructiva hasta la zona donde se incorporará al cristal.
3. Adsorción en el punto de incorporación.
4. Adición de la unidad constructiva al entramado reticular cristalino mediante la creación de enlaces fuertes.

2.3.4.3.- Agregación cristalina

Es un paso esencial resultante de las colisiones generadas por fuerzas eléctricas o químicas, facilitando el aglomerado de los núcleos en un proceso que consta de 2 partes:

- a) Agregación primaria: crecimiento de cristales sobre un cristal previo. Es típico del oxalato cálcico.
- b) Agregación secundaria: consiste en la unión de cristales por medio de enlaces-puente débiles o uromucoides. Es habitual en situaciones con elevada cristaluria, como la urolitiasis fosfocálcica.

Gracias a la combinación de los fenómenos de crecimiento y agregación es posible explicar la fisiopatogenia de la enfermedad litiasica, al crearse cristales lo suficientemente grandes como para obstruir la luz del conducto colector (302,303).

Para que puedan darse las tres fases de formación del cálculo, el punto clave es la sobresaturación de la orina. La concentración a la que ésta se alcanza y comienza la cristalización se denomina producto de solubilidad termodinámico. Aunque resulta fácil la sobresaturación en el agua, la orina es un medio más complejo donde interactúan mayor número de factores físico-químicos. El punto en el que la orina no puede mantener más al soluto en fase líquida y comienzan a formarse los cristales, se denomina producto de formación, mientras que el rango entre ambos productos se conoce como zona metaestable. Se usa el término metaestable porque la concentración de la sal está por encima de su solubilidad y la precipitación es inevitable. En esta zona es donde intervienen los factores promotores e inhibidores (304). La nefrocalcina inhibe las tres fases de formación del oxalato cálcico, citrato y magnesio (305). Otros inhibidores son las proteínas uropontina y la bikunina.

La formación de complejos cálcicos en presencia de inhibidores como el citrato, pirofosfato o magnesio también disminuyen la actividad inhibidora de la orina. Por su parte pueden actuar como factores promotores los glucosaminoglucanos, al promover la nucleación pero inhibiendo a su vez la agregación y la fase de crecimiento. También la THP que es la proteína más abundante de la orina, puede ser promotora o inhibidora según su peso molecular, estado de autoagregación y nivel de citraturia (306).

Cuando se habla de mecanismos litogénicos primarios nos referimos a aquellos que dependen del estado de saturación, de las células tubulares y del flujo urinario. Entre dichos mecanismos resultan determinantes los cambios en la composición de la orina que provocan su sobresaturación, bien por disminución de la diuresis, déficit de inhibidores, cambios en el pH (afecta a la precipitación de cristales de ácido úrico y fosfato cálcico) o como consecuencia de elevados índices de excreción renal de sustancias potencialmente cristalizables. Así, por ejemplo, mientras que la concentración de oxalato cálcico en orina normal es varias veces más elevada que su solubilidad, sólo precipita cuando su sobresaturación está 7-11 veces por encima de ésta.

2.4. FACTORES DE RIESGO LITOGÉNICOS

Como se ha visto, la base de la formación de cálculos de calcio es la sobresaturación de la orina con sales de calcio. Sin embargo en la nefrolitiasis no puede hablarse de un único elemento etiopatogénico determinante, ya que son varios los factores dietéticos y las alteraciones metabólicas susceptibles de cambiar la composición y/o la saturación de la orina, aumentando su tendencia para formar cálculos cálcicos.

Factores de riesgo metabólicos

2.4.1.1. Hipercalciuria

Probablemente se trata del factor de riesgo fisiopatológico más importante. Se ha observado una gran predisposición genética, ya que casi la mitad de los pacientes con hipercalciuria tienen antecedentes familiares de nefrolitiasis.

En estudios de orina de 24 horas efectuados en pacientes con nefrolitiasis cálcica, se ha confirmado la presencia de alteraciones que facilitan la litogénesis. La alteración metabólica identificada con mayor frecuencia en los formadores de cálculo es la hipercalciuria (35-65%), seguida de la hipocitraturia (frecuente sobre todo en niños) (307).

Se define hipercalciuria como una excreción urinaria de calcio superior a 4 mg/Kg de peso/24horas ó > 15 mg/dl.

El exceso de calcio urinario se clasifica según el lugar donde asiente el trastorno metabólico primario:

2.4.1.1.1. Hipercalciuria absorptiva

Se genera por una hiperabsorción intestinal del calcio ingerido por la dieta. El aumento de la calcemia conlleva un aumento de su filtrado glomerular, provocando supresión paratiroidea, que ocasiona una disminución de la reabsorción tubulorrenal de calcio.

Diagnóstico: calcio urinario aumentado y sérico normal; cociente calcio/creatinina en orina postayuno nocturno normal (<

0,11) y elevada tras sobrecarga de calcio oral en orina de 4 horas (>0,22); PTH normal o disminuida y vitamina D elevada. La calciuria de ayunas suele ser normal.

A pesar de todo, aún no se ha descubierto el mecanismo fisiopatológico de base responsable. En 1974 Pak y col. la dividieron en 3 tipos:

- Tipo I: es la forma más grave y se manifiesta tras una sobrecarga de calcio oral en pacientes con dieta hipocálcica. También está aumentada la absorción de oxalato. La etiología más frecuente es la hipervitaminosis D; sarcoidosis (la causa más frecuente de insuficiencia renal en la sarcoidosis es la nefropatía cálcica, donde el 60 % de los pacientes tienen hipercalciuria); beriliosis; síndrome lactoalcalino de Burnett; enfermedad del pañal azul; hipotiroidismo e hipercalcemia oncológica.
- Tipo II: es la forma más leve y es necesaria la prueba de sobrecarga oral con calcio para su diagnóstico.
- Tipo III (Síndrome de Toni Debré Fancon): son pacientes con niveles séricos de fosfato bajos, lo cual estimula la producción de vitamina D y la absorción intestinal de calcio. Este aumento de la calcemia se traduce en un mayor filtrado de calcio que suprime la PTH, lo que a su vez disminuye la su reabsorción tubular y la supresión de la producción de 1-25 dihidroxivitamina D. La combinación entre el aumento del filtrado glomerular de calcio y el descenso de su reabsorción renal, ocasiona la hipercalciuria.

2.4.1.1.2. Hipercalciuria renal

Está causada por una disminución de la reabsorción tubulorrenal de calcio, lo que aumenta su excreción. Su pérdida a través del riñón reduce la calcemia y secundariamente, estimula la secreción de PTH, que se traduce en un incremento de la reabsorción de calcio a nivel de la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal. La consecuencia es un estado de hiperparatiroidismo secundario con una concentración de calcio sérico normal, pues la pérdida urinaria es compensada con el aumento de la absorción intestinal de calcio, combinada con un aumento de la resorción ósea.

La etiología más frecuente es la acidosis tubular renal; acidosis metabólica; hipoparatiroidismo; enfermedad de Wilson e hipercorticooidismo (308).

Diagnóstico: calcio urinario elevado y el sérico normal; PTH elevada; calcio/creatinina en orina postayuno elevada ($>0,11$) que aumenta discretamente tras la sobrecarga oral. La reabsorción tubular de calcio está disminuida, mientras que es normal la de fosfato. La calciuria en ayunas está elevada.

2.4.1.1.3. Hipercalciuria resortiva

Es una causa infrecuente de litiasis, asociada principalmente con el hiperparatiroidismo primario. La secreción excesiva de PTH provoca un aumento de la resorción ósea de calcio, aumento de la síntesis renal de la 1-25 dihidroxivitamina D o calcitriol y aumento de la absorción intestinal de calcio. La consecuencia es una hipercalcemia clínica, que conlleva un aumento del filtrado glomerular y su correspondiente hipercalciuria (309).

Diagnóstico: calcio urinario y sérico elevado; pH y vitamina D elevados; cociente calcio/creatinina aumentado que puede elevarse más tras sobrecarga oral. La calciuria en ayunas también se eleva, mientras que el fosfato sérico y su reabsorción tubular sufre una disminución.

2.4.1.1.4. Hipercalciuria idiopática

Son pacientes con hipercalciuria y valores séricos de calcio y vitamina D normales. Comparten características de la hipercalciuria absortiva y renal, pero de mecanismo fisiopatogénico desconocido.

Diagnóstico: cociente calcio/creatinina elevado (>0,11) y PTH normal.

Medición	Hipercalciuria (pérdida renal)	Absortiva: Tipo I	Absortiva: Tipo II	Absortiva: Tipo III	Reabsortiva
Calcio/creatinina (ayunas)	>0,11	<0,11	<0,11	<0,11	>0,11
Sobrecarga calcio oral: calcio/creatinina	>0,22	>0,22	>0,22	>0,22	>0,22
Calcio sérico	Normal	Normal	Normal	Normal	aumentado
PTH	Marginal	Normal	Normal	Normal	aumentado
Calciuria con dieta		Sin cambios	Normal	Sin cambios	
Fosfato sérico		Normal	Normal	reducido	

2.4.2. Hipocitraturia

El citrato es el anión orgánico más abundante de la orina y un potente inhibidor de la formación de cálculos de calcio. Es capaz de formar complejos solubles con este catión, reduciendo su actividad iónica y la saturación urinaria de las sales formadoras de calcio: oxalato cálcico (CaOx) y fosfato cálcico. Inhibe directamente la nucleación, cristalización y agregación de ambas sales. La hipocitraturia es un factor de riesgo bien conocido de nefrolitiasis cálcica, con una prevalencia entre 20-60% (310). Incluso algunos autores lo consideran el principal factor de riesgo de litiasis en niños. También se ha observado una relación negativa entre pacientes formadores de calcio y citraturia y el cociente calcio/citrato.

Se define como la excreción urinaria de citrato inferior a 320 mg/día ó 25 mg/dl (311).

La excreción urinaria de calcio está determinada por el estado ácido-base y concretamente, por el pH intracelular de las células del túbulo proximal renal (312). La sobrecarga ácida estimula la reabsorción tubular de citrato y disminuye su síntesis, produciendo hipocitraturia, mientras que la sobrecarga alcalina reduce la reabsorción tubular y aumenta la síntesis de citrato, aumentando su excreción en orina. De este modo se considera un tratamiento lógico en pacientes formadores de cálculos de calcio hipocitratúricos, el uso de citrato de álcalis (313).

Varios estados patológicos asociados a la acidosis producen hipocitraturia: la acidosis tubular renal distal completa e incompleta; el síndrome diarreico crónico (pérdida alcalina a través de las heces); dietas ricas en proteínas animales; las tiacidas provocan hipopotasemia que induce acidosis intracelular; malabsorción de citrato; ITUs y ejercicio vigoroso que origina acidosis láctica.

2.4.3. Hiperoxaluria

Se define como la excreción urinaria de oxalato superior a 40 mg/día ó >2mg/dl y se considera uno de los factores de riesgo más importantes, capaz de inducir la formación de cálculos y nefrocalcinosis al aumentar la saturación urinaria de CaOx. Aproximadamente el 85% del oxalato es de producción hepática, mientras que el 15% restante es aportado por la dieta.

Se diferencian tres tipos de hiperoxaluria:

2.4.3.1. Hiperoxaluria primaria

Es un raro trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxilato, donde fallos de las enzimas hepáticas originan una hiperproducción endógena, que lleva a la excreción de niveles considerablemente altos de oxalato urinario. Cursan con unos valores de oxaluria >70 mg/día (> 100mg/día en las formas más graves). La nefrolitiasis es el síntoma inicial más frecuente y sin tratamiento, desemboca en una insuficiencia renal a los 15 años en el 50% de los casos, con una mortalidad global del 30% (314). En pacientes con fallo orgánico terminal se recomienda el trasplante combinado hepato-renal, con tasas de supervivencia del 56% en pacientes pediátricos (315).

Se han identificado dos formas de hiperoxaluria primaria: la de tipo 1 y la de tipo 2, diferenciadas en el defecto enzimático causante del problema. Estos defectos provocan un aumento de la excreción urinaria de oxalato (316).

2.4.3.2. Hiperoxaluria entérica

Se da en pacientes con síndromes malabsortivos (resección intestinal; celiacía; enfermedad inflamatoria intestinal; etc). La malabsorción de las grasas induce la saponificación de los ácidos grasos con el calcio luminal, reduciendo la formación de complejos calcio-oxalato en el intestino, aumentando la cantidad de oxalato libre para ser absorbido, lo que se traduce en un estado de hiperoxaluria. Además los ácidos grasos mal absorbidos y las sales biliares aumentan la permeabilidad del colon al oxalato. Esta situación unida a la disminución de las bacterias colónicas degradantes de oxalato (inhibidas por las sales biliares), aumentan aún más la absorción de oxalato y su consiguiente excreción renal (317).

El diagnóstico diferencial entre la hiperoxaluria primaria y la entérica se basa en la ausencia de antecedentes intestinales en la primaria. Por su parte en la entérica junto a las alteraciones del tracto digestivo, se asocian otros factores de riesgo litogénicos típicos de los estados de malabsorción urinaria: baja diuresis por la deshidratación; pH urinario bajo consecuencia de la pérdida alcalina a través de las heces, hipocitraturia secundaria a acidosis metabólica e hipomagnesuria. Además, los valores de oxaluria no exceden los 100 mg/día en la forma entérica.

2.4.3.3. Hiperoxaluria media:

Es la forma más frecuente de hiperoxaluria en los casos de litiasis. Son pacientes con unos niveles moderados de oxaluria (45-70 mg/día). De etiología variada, destaca: ingesta de excesiva de productos ricos en oxalato o sus precursores (proteínas animales, frutos secos, chocolate, espinacas); déficit dietético de calcio o aumento de su absorción intestinal (la restricción cálcica reduce la unión entérica de oxalato, aumentando así su absorción) y déficit de piridoxina.

2.4.4. Hiperuricosuria

La hiperuricosuria puede estimular la formación de cálculos de CaOx, por nucleación heteróloga en la superficie de cristales de urato monosódico. Se habla de hiperuricosuria cuando los niveles de ácido úrico exceden los 600 mg/día ó >10 mg/día., condición observada en el 15-20% de los pacientes con litiasis oxacálcica. El pH urinario es determinante en la fisiopatología de la nefrolitiasis hiperuricosúrica. Con pH inferior a 5,5 el ácido úrico no disociado y poco soluble precipita, formando cálculos de ácido úrico y CaOx. Cuando es superior a 5,5 aumenta la saturación urinaria de urato monosódico y promueve la calculogénesis de CaOx, mediante nucleación heterogénea. Además el urato monosódico se une a inhibidores urinarios disminuyendo su actividad, hecho que favorece indirectamente la cristalización de CaOx (319).

2.4.5. Hipomagnesuria

Se define como la eliminación urinaria, cuya principal etiología principal es la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a malabsorción. El magnesio es un inhibidor la litogénesis cálcica al formar complejos solubles con el oxalato, que inhiben el crecimiento de cristales de CaOx y fosfato cálcico (320). Estos pacientes suelen asociar también hipocitraturia, pues la baja excreción de magnesio favorece el aumento de la absorción renal de citrato.

2.4.6. Cambios en el pH

Los valores extremos de pH afectan considerablemente al grado de saturación del CaOx y fosfato cálcico, promoviendo la calculogénesis cálcica. Un pH por debajo de 5,5 induce la precipitación de cristales de CaOx, mientras que un pH mayor de 7 lo hace con el fosfato cálcico.

Los ascensos anormales del pH se observan generalmente en la acidosis tubular distal, secundaria a la acción de gérmenes urealíticos o por medicamentos (321). Por su parte los descensos extremos del pH urinario son frecuentes en los síndromes diarreicos, en dietas ricas proteínas de origen animal o inducida por también por fármacos. Una ingesta proteica elevada acidifica el pH, lo cual conlleva una disminución de la citraturia y un aumento de la excreción urinaria de calcio, como consecuencia del aumento de la resorción ósea y la reducción de la reabsorción renal de calcio (322). Además,

la sobrecarga de purinas aumenta potencialmente la uricosuria y el riesgo de formación de cálculos de CaOx.

2. 5. TIPOLOGÍA DE LA LITIASIS

En la nefrolitiasis diferenciamos 6 tipos de cálculos:

1. Cálculos de oxalato cálcico
2. Cálculos de fosfato cálcico
3. Cálculos de ácido úrico
4. Cálculos coraliformes infecciosos (de estruvita)
5. Cálculos de origen medicamentoso
6. Cálculos de cistina

En nuestro estudio vamos a centrarnos en los 2 primeros tipos al ser los de mayor prevalencia, ya que suponen el 75% de todos los cálculos de las vías urinarias superiores.

2.5.1. Cálculos de oxalato cálcico

El CaOx es el componente más habitual de los cálculos renales en los habitantes de países industrializados, al constituir más del 60% de todas las nefrolitiasis. Se forman como resultado de una variedad de anomalías metabólicas y ambientales, que alteran el medio urinario y aumentan la sobresaturación de las sales formadoras de calcio.

Existen dos formas diferentes de cálculos de oxalato, el oxalato cálcico monohidratado (COM) que es la forma termodinámicamente estable y el dihidratado (COD), la forma inestable. Los cálculos de COM se forman en condiciones de normocalciuria con déficit de factores inhibidores, mientras que los de COD lo hacen cuando existe hipercalciuria con excreción normal de citrato y un pH en orina mayor de 6.

Se diferencian 2 tipos de cálculos de COM:

2.5.1.1. Cálculos papilares

Tiene un punto de anclaje en la papila renal, con un núcleo central que marca la primera fase de formación del cálculo. A partir de él se desarrolla una capa de COM por crecimiento yuxtaposicional de columnas de cristales perpendiculares al eje mayor del núcleo. La estructura de éste puede ser variable con cristales de COM en disposición aleatoria, constituidos por materia orgánica o hidroxapatita (HAP), bien en forma de esferulitos o en forma de una densa y fina capa de materia calcificada.

2.5.1.2. Cálculos no papilares de COM

Se forman en cavidades estrechas y de deficiente urodinámica. Ambos factores favorecen la sedimentación de materia orgánica sólida que después es calcificada con HAP, hasta formar cristales columnares de COM, constituyendo así la primera etapa de formación del cálculo. Los cálculos pueden ser porosos o compactos. Los primeros presentan un núcleo con las partículas dispuestas aleatoriamente, mientras que los compactos tienen un núcleo bien organizado, con cristales de HAP orientados perpendicularmente. La morfología externa de los cálculos está conformada por elementos globulares semiesféricos de COM.

2.5.2. Cálculos de oxalato cálcico dihidratado

También se distinguen 2 tipos:

2.5.2.1 Cálculos papilares de COD

Sobre un núcleo papilar de COM se van depositando cristales bipiramidales de COD, hasta constituir el cálculo. Suelen formarse sobre un urotelio papilar dañado que primero induce la formación del core de COM y posteriormente, el depósito de los cristales de COD.

2.5.2.2 Cálculos no papilares de COD

A su vez subdivididos en otros 2 subgrupos atendiendo a su morfología externa:

2.5.2.2.1. Cálculos de cristales de COD bipiramidales y con cantidades variables de COM, fruto de la transformación del COD en presencia de la orina. Suelen contener cantidades variables de HAP de distribución irregular. Habitualmente se forman en cavidades abiertas con flujo urinario deficiente, que va a favorecer el desarrollo en condiciones favorables (pH >6, hipercalciuria) de cristales de COD que se multiplican mediante fenómenos de intercrecimiento hasta constituir el cálculo.

2.5.2.2.2. Cálculos de COD con importantes cantidades de HAP y moderadas de COM: se forman en cavidades estrechas y de baja eficiencia urodinámica. Cuando coexisten valores de normocitraturia e hipercalciuria, se estimula la sedimentación de materia orgánica y su posterior calcificación inducida por HAP, para formar cristales de COD.

2.5.3. Cálculos de fosfato cálcico

Se distinguen fundamentalmente 2 tipos de cálculos de fosfato cálcico, los de brushita e HAP. Otros fosfatos que se dan con menor frecuencia son el carbonato de apatita o whitlockita.

Con pH < 5 la fase termodinámicamente estable es la brushita, mientras que la HPA lo es para valores de pH > 5. El magnesio parece ser un mediador clave, ya que inhibe la cristalización de la HAP pero no ejerce efecto sobre la brushita.

2.5.4. Cálculos de hidroxapatita

Son cálculos de aspecto cavitario en cuyo interior se disponen una gran cantidad de pequeñas esferas de HAP y materia orgánica. Su estructura se caracteriza por la aparición de capas concéntricas de material amorfo, denominadas capas de HAP aspidínica.

Se forman en espacios confinados con baja eficiencia urodinámica, donde sedimentan pequeñas partículas de materia orgánica, dispuestas a modo de capa sobre las paredes de la cavidad. Para que se produzca la

calcificación de dichas capas por parte de la HAP, en necesario una baja concentración de magnesio y pH urinario mayor de 7.

2.5.5. Cálculos de brushita

También se trata de cálculos de estructura cavitaria con partículas esféricas de HAP y materia orgánica depositadas dentro de ellos. Son cristales con forma alargada y plana de orientación radial, entre los que se disponen láminas cristalinas de aspecto macroscópico. La superficie del cálculo está cubierta por puntas de cristales aplanados de brushita.

Las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología en todos los pacientes con nefrolitiasis clínica es el análisis de un cálculo, con objeto de clasificarlo, estudiar los posibles factores de riesgo litogénicos y establecer un plan terapéutico adecuado. El análisis se hará mediante microscopía estereoscópica con espectrografía infrarroja o difracción de rayos X, junto a una radiografía simple de abdomen y un TAC, técnica diagnóstica de elección por imagen en pacientes con sintomatología aguda.

2.6. DIAGNÓSTICO METABÓLICO DE LA LITIASIS RENAL

Como se acaba de indicar, el primer paso de la evaluación metabólica en los pacientes con nefrolitiasis cálcica recurrente es conocer el análisis del cálculo. Dado que en estos pacientes unido a las alteraciones mineral-metabólicas presentes, se observa una disminución de la DMO, con el consiguiente aumento de los marcadores de remodelado óseo, se considera obligado la realización de un estudio metabólico y óseo, a fin de establecer un adecuado control evolutivo y preventivo de estos pacientes (323).

2.6.1. Análisis de orina

La característica básica de una evaluación metabólica, es la recogida por parte del paciente de una muestra de orina de 24 horas para su análisis. Con frecuencia se producen errores en la recogida por exceso o por defecto de muestra. El error se corrige determinando la cantidad de creatinina en la

muestra. En los hombres debe ser de 20-25 mg/kg/día y en mujeres de 15-20 mg/kg/día.

Por lo general, en los pacientes litiasicos suelen observarse cristales de mayor tamaño y número respecto a individuos sanos. La existencia de cristales de CaOx, fosfato cálcico y ácido úrico no siempre es indicativo de patología, pero cuando se trata de cristales con forma hexagonal o de prismas a modo de ataúd, son patognomónicos de litiasis de cistina o estruvita. Cuando los cristales predominantes sean de HAP, el diagnóstico presuntivo será el de acidosis tubular distal o hiperparatiroidismo primario.

La determinación del pH urinario también es clave en el estudio metabólico. Valores por debajo de 7 son habituales en pacientes con litiasis de ácido úrico y cistina, mientras que un pH alcalino se asocia a cálculos de fosfato cálcico (secundarios a acidosis tubular distal) y a cálculos infectivos por gérmenes urealíticos (fosfato amónico magnésico, urato amónico y carbonato de apatita).

2.6.2. Estudio metabólico

Una vez analizado el cálculo, se ha podido constatar que entre el 75-80% de los cálculos son de composición cálcica, mientras que el 20-25% restante constituyen un grupo heterogéneo formado principalmente por cálculos de ácido úrico (secundarios a hiperuricosuria o pH ácido), cálculos de cistina (por cistinuria) y cálculos de fosfato amónico magnésico (por infecciones de gérmenes urealíticos).

En los pacientes con nefrolitiasis cálcica se reconoce a la hipercalcemia como la alteración metabólica más habitual de potencial litógeno, presente en el 47-65% de los casos. Otros factores de riesgo también identificados y comentados con anterioridad son: hiperoxaluria, hipocitraturia, hiperuricosuria, hipomagnesuria y cambios del pH urinario.

En pacientes con litiasis cálcica la evaluación metabólica está indicada en cuadros de litiasis múltiple o recidivante grave, como son: enfermedad sistémica litogénica; litiasis múltiple de comienzo y/o pacientes menores de 25 años; litiasis residual tras litotricia extracorpórea (LEOC); historia familiar de litiasis grave; pacientes monorrenos; anomalías de las vías urinarias y cálculos de brushita. En pacientes con las características antes expuestas se lleva a

cabo una evaluación metabólica detallada, incluido el estudio de los factores de riesgo litogénicos.

La principal ventaja del estudio completo es la posibilidad de identificar en el 10-20% de los pacientes, enfermedades sistémicas causantes del trastorno metabólico inductor de la formación de cálculo: hiperparatiroidismo primario; sarcoidosis; acidosis tubular renal distal; hiperuricemia; síndromes malabsortidos; etc.

Por su parte en pacientes con litiasis monoepisódica o recurrente leve no complicada, se recomienda la evaluación metabólica limitada, consistente en: historia clínica; pruebas de imagen; análisis del cálculo y analítica básica.

En pacientes con cálculos compuestos de ácido úrico, el examen debería limitarse al estudio del metabolismo de las purinas: pH urinario; uricosuria y uricemia.

En pacientes con cálculos compuestos de cistina, la evaluación se centra en el estudio de los aminoácidos dibásicos: lisina; arginina; cistina y ornitina.

En pacientes con cálculos de fosfato amónico puro, tampoco se recomienda un estudio completo, dada la escasa probabilidad de encontrar alguna anomalía metabólica.

En los pacientes con patología urológica reciente o sometidos a algún procedimiento invasivo de esta área (LEOC; nefrolitotomía; cálculos obstructivos o asociados a infección; cólico nefrítico en tratamiento activo; etc.) el análisis metabólico se realiza cuando ha transcurrido al menos un mes desde el tratamiento instrumental o tras la resolución del cuadro, a fin de evitar resultados sesgados.

2.6.2.1. Evaluación metabólica completa: estudio metabólico-mineral

Debido a los complejos protocolos metodológicos de los estudios metabólicos existentes, en la actualidad se ha propuesto un método simplificado de análisis metabólico completo. No precisa prueba de sobrecarga oral de calcio en ayunas, no hace distinción entre los diferentes tipos de hipercalciuria y que puede realizarse en 1 ó 2 muestras de orina de 24 horas.

2.6.2.1.1. Evaluación basal

a) Muestra de sangre: determinación de creatinina; calcio; fósforo; fosfatasa alcalina; sodio; potasio; cloro; ácido úrico; carbónico total; TSH y PTH.

b) Muestra de orina de 24 horas: la recogida se lleva a cabo desde las 8:00 de la mañana, rechazando la primera micción matinal y se sigue recogiendo hasta las 8:00 de la mañana siguiente, anotándose todo el volumen recogido en dicho período. Al día siguiente el paciente acudirá en ayunas a las 8:00 para la extracción de sangre y recoger la orina fresca recién emitida.

- Orina postayuno: determinación de calcio, creatinina, pH, densidad; cistina, sedimento y análisis microbiológico.
- Orina acidificada: determinación de calcio; fósforo; oxalato; citrato y magnesio.
- Orina sin acidificar: determinación de creatinina; sodio; potasio; cloro y ácido úrico.

Opcionalmente, el mismo día que el paciente acude al laboratorio en ayunas, realizada la extracción de sangre y orina, se le somete a una prueba de sobrecarga oral de 1 gr de calcio: se recoge la orina formada durante las 4 horas siguientes y se determina calcio, creatinina y pH.

Una vez obtenidos los distintos resultados, se calculan una serie de indicadores y cocientes con vistas a valorar estos resultados. Los posibles diagnósticos de la evaluación metabólica en un paciente recurrente formador de cálculos de calcio son:

- Diuresis baja (<2 l/día)
- Hiperoxaluria (>40 mg/día)
- Hiperuricosuria (>750 mg/día)
- Hipocitraturia (<300-320 mg/día)
- Hipercalciuria (>200 mg/día en mujeres; >300 mg/día en hombres ó > 260 mg en ambos sexos).

2.6.2.1.2. Evaluación complementaria

- Para confirmar el diagnóstico de hipercalciuria absortiva tipo I es necesario someter al paciente a una dieta hipocálcica durante 3 días. Los valores de calciuria deberán permanecer altos tras la restricción dietética. Mientras tanto, para confirmar la hipercalciuria absortiva tipo II, se lleva a cabo la sobrecarga oral de calcio, prueba que sólo resultará positiva tras esta sobrecarga.
- Para realizar el diagnóstico diferencial de hiperoxaluria (absortiva o endógena) se somete al paciente a una dieta hipooxálica de 3 días. Después se determina el oxalato en orina de 24 horas.
- Cuando se sospecha un hiperparatiroidismo primario, ha de valorarse en sangre el calcio iónico, PTH intacta y vitamina D3. Si son positivos, se confirma con pruebas de imagen.
- El diagnóstico diferencial entre hiperparatiroidismo primario e hipercalciuria renal se hace con el test de las tiazidas.
- Para confirmar el diagnóstico de acidosis tubular distal se lleva a cabo el test de acidificación urinario con cloruro amónico o, el test de bicarbonato con acetazolamida.
- Para concretar el diagnóstico de diátesis gotosa (hiperuricosuria absortiva o endógena), se expone al paciente a una dieta sin purinas de 3 días. Pasados éstos se extrae una muestra de sangre y se determina la uricosuria.

2.7. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA LITIASIS

2.7.1. Medidas generales

Los cálculos que contienen calcio son los que se identifican con más frecuencia. Si bien su fisiopatología es compleja y multifactorial, la identificación de las alteraciones metabólicas subyacentes, así como la puesta en marcha de medidas preventivas fármaco-dietéticas, pueden corregir satisfactoriamente los factores de riesgo y reducir la probabilidad de recidiva litiásica.

2.7.1.1. Incremento de la ingesta hídrica

Una ingesta abundante de líquidos reduce la saturación urinaria de sales de calcio formadoras de cálculos, así como disminuye también los promotores de la cristalización. Se recomienda un volumen urinario >2 l/24h para prevenir el riesgo de litiasis. Una diuresis <1000 cc/24h se considera un factor de riesgo litogénico que debe ser corregido. En niños se recomienda mantener una diuresis en torno a 35 kg/día, preferentemente con agua (evitar bebidas carbónicas por su alto contenido en ácido fosfórico).

En climas calurosos con mayor índice de insolación, a la deshidratación habitual se asocia hipercalciuria inducida por la síntesis de vitamina D.

2.7.1.2. Sodio

Una ingesta rica en sal (ClNa) aumenta el riesgo de cálculos al reducir la reabsorción tubular renal de calcio, aumentando la calciuria, junto a una discreta acidosis metabólica con hipocitraturia. Además, las dietas con elevado contenido en sodio facilitan la excreción de calcio y cistina en orina, reduciendo la actividad inhibidora y aumentando el pH urinario. También se ha visto que el aumento de la natriuria reduce la eficacia del tratamiento de la hipercalciuria con tiazidas, al amortiguar el efecto hipocalciúrico. Así, se recomienda limitar la ingesta de sal entre 2000 - 3000 mg/día.

2.7.1.3. Proteínas animales

Las proteínas animales proporcionan una carga ácida por el alto contenido de aminoácidos sulfurados, cuya eliminación provoca la movilización ósea del calcio. Una ingesta proteica elevada reduce el pH y el citrato urinarios debido a la entrada de citrato en las células tubulares, inducida por la situación de acidosis. Además la sobrecarga de purinas aumenta potencialmente el ácido úrico y el oxalato como productos de degradación. Todos estos factores al favorecer la cristaluria, aumentan el riesgo de formación de cálculos de sales

cálcicas y de ácido úrico. Por lo tanto es conveniente restringir el consumo de proteínas animales (carne roja y ave, pescado) a un máximo de 2 raciones/día (324).

2.7.1.4. Disminución de peso-carbohidratos

Los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado son más propensos al desarrollo de nefrolitiasis, al presentar mayores niveles de calciuria, oxaluria y uricosuria con disminución del pH en orina (325). Concretamente son pacientes con mayor incidencia de litiasis úrica, ya que la resistencia a la insulina típica de los obesos, puede estar en relación con un defecto de la eliminación renal de amonio, de manera que la carga ácida del cuerpo no se tamponaría, produciéndose una tendencia a la acidificación de la orina. También se ha visto que en los pacientes de mayor IMC con litiasis, la sobrecarga con glucosa logra aumentar la calciuria. Por consiguiente en estos pacientes se recomienda la disminución de peso (evitando dietas hiperproteicas) y de manera genérica, la ingesta de carbohidratos aconsejada ha de ser aproximadamente de 330gr/día.

2.7.1.5. Calcio

Tradicionalmente se ha recomendado la restricción de productos ricos en calcio (leche y derivados) para reducir la calciuria. Sin embargo tras la evidencia aportada por varios estudios epidemiológicos (326) no se sugiere la dieta hipocálcica, dado el efecto protector mostrado por una ingesta de calcio normal o elevada, en relación a la formación de cálculos de novo o recidivantes. Este efecto protector se debería a la disminución de la oxaluria resultante de la absorción intestinal de oxalato reducida, frente al aumento de la formación luminal de complejos oxalato-calcio.

Existe también el riesgo de acelerar la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas que tomen poco calcio, situación frecuente en pacientes de edad avanzada con cálculos, debido al balance negativo de calcio y la consiguiente liberación desde el hueso.

Respecto a los suplementos de calcio no existe una postura consensuada sobre su riesgo litogénico. Al parecer, podrían tener un papel protector cuando se ingieren previo a las comidas, pues el calcio se uniría al oxalato de la dieta y disminuiría su absorción intestinal. En tal caso la dosis recomendada como se mencionó en líneas anteriores eran 1000-1200 mg/día.

En pacientes con hipercalciuria mayor de 250 mg/día pueden ser tratados de manera óptima con un programa de restricción moderada del calcio y oxalato, junto a tratamiento farmacológico. Cuando la hipercalciuria se asocia con litiasis recidivante de CaOx, una dieta normocálcica ofrece mayor grado de protección que una hipocálcica contra la litiasis. Por su parte, en pacientes normocálcicos al no beneficiarse de la restricción de este mineral, se aconseja una ingesta liberal de calcio (327).

2.7.1.6. Restricción de oxalatos

En general se recomienda la restricción de alimentos ricos en oxalato (frutos secos, chocolate, té y fibra oscura) por el riesgo de hiperoxaluria y de formación de cálculos de CaOx, especialmente en pacientes con enteropatías malabsortivas.

2.7.1.6. Restricción de alcohol

En los pacientes con hábito enólico crónico se produce un incremento de la calciuria, al disminuir su resorción tubular distal y alterarse la secreción de PTH. También se produce hipocitratúria y un incremento de la uricosuria.

2.7.1.7. Citrato

El citrato potásico es eficaz en la prevención de la litiasis cálcica. Al aportar carga alcalina, el citrato aumenta el pH y la citraturia, incrementando así la actividad inhibidora de la orina. Se utiliza sobre todo en pacientes con hipocitratúria. Como tratamiento preventivo se puede prescribir citrato potásico a dosis iniciales de 10mEq/8h, debiendo ser sus niveles superiores a 320 mg en orina de 24 horas.

En lo referente a la dieta, los zumos de cítricos son ricos en citrato, al aumentar el citrato y el pH urinario, pero debe evitarse un consumo abusivo en pacientes predispuestos, ya que también son ricos en oxalatos que van a aumentar la oxaluria (328,329). También se ha demostrado que el zumo de arándanos disminuye la excreción de oxalato y fosfato, además de incrementar la citraturia (330).

2.7.1.8. Dietas ricas en fibra

El consumo de alimentos ricos en fibra (arroz, legumbres, cereales, etc.) aceleran el tránsito intestinal, disminuyendo la absorción de calcio y oxalato y por consiguiente, también la calciuria y oxaluria. La ingestión de abundante fibra incrementa la excreción renal de citrato y ácido fólico. Este último actúa como un inhibidor efectivo de la litogénesis al impedir la formación de partículas de fosfato, que podrían impulsar la formación de CaOx mediante nucleación heterógena (331). El ácido fólico presenta además la ventaja de no alterar el pH urinario.

2.7.2. Medidas específicas

Cuando las medidas higiénico-dietéticas son insuficientes, se hace necesario la asociación de un tratamiento farmacológico adecuado. Las recomendaciones de la EAU en relación a ello son las siguientes:

2.7.2.1. Diuréticos tiazídicos

Las tiazidas se reservan para pacientes con hipercalciuria grave (>275mg/día) o hipercalciuria leve y DMO reducida, gracias a su acción hipocalciúrica en el túbulo contorneado proximal y distal (332). En un metaanálisis se demostró una reducción del riesgo de recidiva de cálculos del 21% con estos fármacos (333).

2.7.2.2. Piridoxina

La vitamina B6 o piridoxina promueve la conversión de glioxalato a glicina, reduciendo así el sustrato para la formación de oxalato, siendo su uso recomendable en el tratamiento de la hiperoxaluria primaria (334).

2.7.2.3. Alopurinol

Es un inhibidor de la xantinaoxidasa que bloquea la conversión de la hipoxantina a xantina, precursor del ácido úrico. Se ha demostrado que reduce los niveles de uricosuria y previene la formación recurrente de cálculos, en formadores de cálculos de calcio que presentan hiperuricosuria (335).

2.7.2.4. Magnesio

El aumento en la excreción de magnesio disminuye la actividad del CaOx e inhibe el crecimiento de los cristales de fosfato cálcico.

2.7.4.5. Ortofosfato

Su uso está limitado a pacientes con hipercalciuria absortiva, aunque carece de evidencia científica sólida que demuestre la reducción de la tasa de recidiva de litiasis de CaOx.

3. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO Y LITIASIS CÁLCICA

La enfermedad urolitiásica inicialmente cursa de manera asintomática por lo general y cuando se manifiesta clínicamente, suele hacerlo en estadios avanzados donde ya existen grandes masas litiásicas. Como ya se ha comentado, la identificación de los factores de riesgo litogénicos y la puesta en marcha de medidas preventivas y correctoras, suponen un beneficio real sobre los pacientes, al evitar un nuevo litiásico que provoque la puesta en marcha de medidas intervencionistas como la LEOC, ureteroscopia, etc.

En la actualidad es gracias al análisis del cálculo y al estudio metabólico-mineral que puede establecerse un diagnóstico fisiopatológico fiable. Dicho estudio ha de hacerse una vez solventado el cuadro agudo, normalización de la función renal y hábitos higiénico-dietéticos del paciente.

Las diferentes alteraciones metabólicas presentes en la orina responden a una etiología concreta:

- Hipercalciuria (>260mg/24h): de carácter idiopático o causado por hiperparatiroidismo; metástasis óseas; hipervitaminosis D u osteoporosis.
- Hiperoxaluria (>40mg/24h): en relación con síndromes malabsortivos congénitos o adquiridos; hipovitaminosis B6; dieta hipocálcica o por exceso de oxalato.
- Hiperuricosuria (>750mg/24h): en relación a dietas con alta ingesta de purinas; artritis gotosa; síndromes mieloprolifertivos o psoriasis.
- Hiperfosfaturia (>1100mg/24h): dietas con alta ingesta de fosfatos o polifosfatos.
- Hipocitraturia (<320 mg/24h): dietas con alta ingesta de proteínas animales y/o de sal o con déficit de potasio; acidosis tubular renal; síndromes diarreicos crónicos y ejercicio físico intenso.
- Hipomagnesuria (<70mg/24h): sobre todo por uso de diuréticos tiazídicos.
- Alteraciones de la diuresis: cuando es <1000 ml/24h puede deberse a baja ingesta hídrica o elevada pérdida (p ej: sudoración vigorosa).

- Alteraciones del pH urinario: cuando es mayor de 6,5 suele ser debido a acidosis tubular renal, mientras que si es menor de 5,5 está en relación con dieta rica en proteínas animales o diarrea crónica.

El análisis del cálculo renal también es clave desde el punto de vista clínico, ya que el conocimiento de su composición y estructura permiten al urólogo la instauración de medidas profiláctico-terapéuticas. Para dicho análisis se usan principalmente técnicas de microscopía estereoscópica complementada con microscopía electrónica de barrido. También es fundamental conocer las alteraciones metabólico-minerales presentes en la orina, al orientar sobre el origen etiológico del cálculo.

- Cálculos papilares de COM: secundarios a alteraciones del urotelio con pH mayor de 6 en presencia de HAP e hipocitraturia.
- Cálculos de cavidad de COM: aparecen en cavidades de baja eficiencia urodinámica, con déficit de inhibidores, pH menor de 5,5 en presencia de ácido úrico o pH mayor de 6 y HAP.
- Cálculos de cavidad de COD: en cavidades renales de baja eficiencia urodinámica con hipercalciuria, déficit de inhibidores, pH mayor de 6 y en presencia de HAP.
- Cálculos de cavidad mixtos de COD y HAP: en cavidades renales de baja eficiencia urodinámica, hipercalciuria, pH mayor de 6 e hipocitraturia.
- Cálculos de cavidad de HAP: cavidades renales de baja eficiencia urodinámica con déficit de inhibidores (citrato y magnesio) y pH mayor de 6.
- Cálculos de cavidad mixtos de COM y ácido úrico: cavidades de baja eficiencia urodinámica y un urotelio dañado, déficit de inhibidores, hiperuricosuria y pH menor de 5,5.
- Cálculos de cavidad de brushita: cavidades renales de baja eficiencia urodinámica con pH mayor de 6 y déficit de inhibidores.
- Como puede verse, la urolitiasis es un proceso multifactorial altamente complejo, en el que van a desarrollarse estructuras sólidas de cristales y materia orgánica, en un medio líquido especial y cambiante en el tiempo como es la orina, que discurre por cavidades con paredes con un urotelio patológico.

- Dado el alto número de factores implicados en la formación del cálculo, resulta sumamente complicado el control y el diagnóstico de las alteraciones urológicas responsables de la litogénesis.

3.1. METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

3.1.1. Metabolismo del calcio

El 99% del calcio corporal (1000g) está en el esqueleto en forma de cristales de HAP, mientras que el 1% se encuentra en estado circulante, libre o unido a proteínas (albúmina fundamentalmente). El calcio plasmático tiene 3 fracciones, siendo sólo la fracción iónica y la unida a aniones las que tienen función biológica directa. Ello hace que sea preferible medir la calcemia iónica a la total, debiendo estar dichos valores entre 8.7-10,8 mg/dl (calcio en sangre) y 4,4-5,4 mg/dl (calcio iónico). Dichos valores pueden verse alterados por cambios en el pH: la acidosis disminuye su unión a proteínas, mientras que la alcalosis ejerce el efecto opuesto (336).

El calcio se regula en 3 lugares del organismo:

1. Intestino: efecto indirecto al ser su absorción vitamina D dependiente. Trascurre en el segmento yeyuno-ileal. La cantidad de calcio absorbida viene determinada por su biodisponibilidad y la cantidad ingerida, siendo en condiciones normales del 30% del total ingerido. La etiología más frecuente son las patologías malabsortidas antes comentado, las dietas hipocálcicas o el déficit de vitamina D.
2. Riñón: sólo filtra la fracción de calcio plasmático que no va unida a proteínas. De éste, el 70% se reabsorbe en el túbulo proximal, el 20% en el asa de Henle y el 10% restante en el túbulo distal, siendo éste el lugar donde mejor se puede regular la excreción cálcica por medio de la PTH. Si bien su acción sobre el riñón se manifiesta en disminución de la filtración y aumento de la reabsorción de calcio, sobre el hueso tiene el efecto inverso al aumentar la calciuria. Efecto similar ejerce la vitamina D al aumentar la reabsorción de calcio en el riñón y el intestino.
3. Esqueleto: la hipocalcemia es el principal estímulo para la síntesis de la PTH, que a nivel óseo aumenta la resorción (estimula los osteoclastos),

consiguiendo liberar al torrente sanguíneo calcio y fósforo, como componentes mayoritarios de la fracción mineral del hueso. Su actividad a nivel renal se manifiesta como un aumento de la fosfaturia y del filtrado de calcio.

Como se acaba de explicar, es preciso que exista un equilibrio entre la absorción intestinal y la excreción renal de calcio, de modo que puedan mantenerse constantes los niveles de calcemia, como resultado del intercambio de calcio extracelular y óseo, con balance neutro. Cuando disminuye el calcio aportado por la dieta descienden también sus niveles plasmáticos así como su absorción intestinal. Como consecuencia de esta hipocalcemia se estimula la producción de la PTH con un triple efecto: 1) aumento de la resorción ósea, 2) aumento de la reabsorción renal de calcio y de la excreción de renal de fosfato, 3) aumento de la síntesis renal de vitamina D, que a su vez aumenta la absorción de calcio en intestino y riñón. Mientras tanto sobre el hueso estimula aún más la resorción, con el fin de corregir la hipocalcemia.

Gracias a esta compleja regulación metabólica se consigue un balance neutro entre las salidas y entradas de calcio en el organismo. El inconveniente es un aumento de la resorción ósea que ocasiona una menor mineralización, junto a la liberación al torrente sanguíneo y a la orina de distintos marcadores de remodelado óseo.

3.1.2. Metabolismo del fósforo

Fósforo y calcio son los dos elementos esenciales del componente inorgánico del tejido óseo (95% como fosfato cálcico). Por su parte, el fósforo plasmático está en forma de fosfato orgánico, donde sólo el 10% va unido a proteínas, de modo que la mayor parte del mineral restante se gradúa gracias al filtrado renal (337).

El fósforo es regulado en los 3 mismos sistemas que el calcio:

1. Intestino: la absorción de fósforo también es un proceso vitamina D dependiente, que se ve dificultado cuando se forman cationes como el aluminio y el calcio.
2. Riñón: hasta el 85% del fosfato filtrado por el riñón se reabsorbe en el túbulo proximal, en un proceso mediado por la PTH como principal regulador y la vitamina D. Los niveles de fosfaturia dependen en gran parte del fósforo ingerido. Junto a ésta debe medirse la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), al darnos una idea del efecto de la PTH respecto a la regulación renal de los fosfatos, ya que en condiciones normales ha de ser en torno a 0,88.
3. Esqueleto: si bien es el lugar de mayor depósito de fosfato del organismo, su liberación al torrente sanguíneo vía resorción ósea, no es tan determinante como la del calcio, gracias a la gran biodisponibilidad aportada por el fósforo ingerido. No obstante niveles adecuados de fosfatemia son necesarios para una correcta mineralización.

El fósforo se consigue ajustar por el balance entre su ingesta y la excreción renal. Niveles altos de fosfatemia estimulan la síntesis de PTH, que disminuye la reabsorción tubular de fosfato y a su vez, inhibe la 1-alfa-hidroxilasa renal que disminuye la producción de vitamina D.

3.2. REGULACIÓN HORMONAL

Los niveles de calcemia y fosfatemia sufren elevaciones o descensos opuestos, determinados por los mecanismos de regulación hormonal. Las principales hormonas implicadas son:

3.2.1. Paratohormona (PTH)

Es un polipéptido de 84 aminoácidos donde la hipocalcemia actúa como principal estímulo para aumentar su síntesis, tras la activación de un receptor específico paratiroideo. Su función más importante es regular los niveles de calcio en sangre. De manera secundaria también lo hace con la

hipomagnesemia, hiperfosfatemia, prostaglandinas E, agonistas adrenérgicos, histamina y 1,25 vitamina D. Tiene una triple acción mediada por el AMP-c:

1. Acción renal: es hipercalcemiante al aumentar la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado proximal, tratando de corregir la hipocalcemia. Acción opuesta hará sobre el fósforo, al aumentar su excreción tras disminuir su reabsorción en el túbulo contorneado proximal. También favorece la conversión de la 25-OH-vitamina D a su forma activa (1,25-OH-vitamina D).
2. Acción intestinal: tiene un efecto indirecto al aumentar la síntesis renal de 1,25-OH-vitamina D, que estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo.
3. Acción ósea: induce un efecto catabólico al estimular la reabsorción osteoclástica y el reclutamiento de proosteoclastos, proceso mediado por el sistema RANKL/RANK y que necesita de la presencia de osteoblastos (338).

Es importante reseñar que el efecto que predomina en relación al fósforo por parte de la PTH es el hipofosfemiante, ya que si bien aumenta su aporte en sangre procedente del hueso e intestino, en el riñón aumenta la fosfaturia, que será el efecto predominante.

3.2.2. Vitamina D

La vitamina D3 o colecalciferol es la forma fisiológica de la vitamina D que se sintetiza en la piel humana gracias a la radiación ultravioleta, a partir del 7-dehidrocolesterol. En el hígado se metaboliza a 25-OH-vitamina D (calcidiol), mientras que en el riñón pasa a la forma biológicamente activa, la 1,25-OH vitamina D o calcitriol, proceso catabolizado por la 1-alfa-hidroxilasa gracias a la PTH. Esta vitamina D, a nivel del segmento duodeno-yeyunal, promueve el paso de calcio al interior de la célula, así como su salida de la misma. Ambos procesos son dependientes de energía y se hacen a través de canales específicos.

Los niveles de la 1,25-OH vitamina D necesitan de la 1-hidroxilasa renal, la cual es activada cuando disminuyen los niveles de calcemia, fosforemia o aumento de la PTH y del pH plasmático. El calcitriol actúa también a 3 niveles del organismo:

1. Acción intestinal: favorece la absorción de calcio y fósforo.
2. Acción renal: aumenta la reabsorción tubular de ambos minerales.
3. Acción ósea: favorece la osteogénesis gracias a los receptores presentes en los osteoblastos. Además de promover su diferenciación, aumenta la producción de colágeno, osteocalcina, fosfatasa alcalina, osteopontina y RANKL, de modo que tiene actividad reguladora indirecta sobre la mineralización ósea. Otras acciones que también puede llevar a cabo son la proliferación y diferenciación celular, así como la regulación de la secreción hormonal y de la función inmunitaria.

A la hora de determinar los niveles plasmáticos de la vitamina D es preferible medir los de calcidiol, al ser más estable que el calcitriol (339).

Como se ha comprobado los niveles de calcemia y en especial de la fracción ionizada, están bajo control total de la PTH y la vitamina D.

Hormona	Regulación	Acción ósea	Acción renal	Acción intestinal
PTH	Se activa por: hipocalcemia, adrenalina y agonistas beta Se inhibe por: hipercalcemia y descenso Mg intracelular	Aumenta la resorción → hipercalcemia	Aumenta la reabsorción de Ca y disminuye la de P → hipofosfatemia	Acción indirecta: estimula la hidroxilación renal de la vitamina D
Vitamina D	Se activa por: 1,25-OH-lasa (activada por PTH)	Aumenta la resorción	Aumenta la reabsorción de Ca y disminuye la de P	Aumenta la absorción de Ca y fosfatos (duodeno-yeyuno)

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente que se relaciona entre otras patologías con la litiasis renal de composición cálcica. Los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante presentan un aumento en la pérdida de DMO O DENSIDAD MINERAL ÓSEA? que se expresa con la elevación de marcadores de remodelado óseo y con la presencia de hipercalciuria de ayunas e hipocitraturia entre otras alteraciones. Por su parte, los pacientes con osteoporosis expresan con frecuencia aumento de la excreción renal de calcio que representa un factor de riesgo litogénico. Una de las complicaciones más habituales de la osteoporosis es la aparición de fractura como consecuencia de la debilidad ósea por la pérdida de DMO.

A pesar de que hay estudios que relacionan la litiasis con la osteoporosis, el nexo de causalidad no se ha podido establecer de forma correcta por la dificultad de realizar estudios prospectivos con años de seguimiento. Sin embargo, este grupo de pacientes con litiasis-osteoporosis está bien estudiado desde el punto de vista clínico y analítico.

Por el contrario, existen muy pocos datos y estudios relevantes en la literatura que analicen la presencia de factores litogénicos en un grupo de pacientes con fractura osteoporótica, por lo que no se conoce bien la utilidad o necesidad de solicitar estos marcadores en este grupo de pacientes.

De ahí que la hipótesis de nuestro trabajo sea el estudio de las alteraciones litogénicas en orina para determinar sus cambios en pacientes con fractura osteoporótica.

2. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo principal de este trabajo es analizar el metabolismo fosfocálcico y factores litogénicos en orina en pacientes con fractura osteoporótica.

3. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Estudiar la proporción de pacientes con hipercalciuria (calcio en orina >260 mg/24h)
- Analizar el porcentaje de pacientes con hipocitraturia (citrato en orina <320 mg/24h).
- Valorar la importancia y analizar el cociente calcio/creatinina en orina de ayunas en pacientes con fractura osteoporótica.

4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los valores del cociente calcio/creatinina en ayunas en pacientes con fractura osteoporótica con hipercalciuria versus normocalciuria
- Analizar otros factores de riesgo litogénicos como hiperoxaluria (excreción de oxalato en orina >40 mg/24h) e hiperuricosuria (excreción de úrico en orina >750 mg/24h).
- Comparar el porcentaje de hipercalciuria en pacientes con fractura osteoporótica, frente a pacientes sin osteoporosis.

5. SUJETOS Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados de fractura osteoporótica mediante pruebas de imagen radiológicas y densitométricas en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Área de Gestión Sanitaria III perteneciente al Hospital Rafael Méndez (Lorca, Murcia), así como personas sin osteoporosis atendidos en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Servicio de Medicina Interna del mismo Centro Hospitalario.

Se incluyeron un total de 67 pacientes (55 mujeres y 12 hombres) con fractura osteoporótica diagnosticados y tratados en el Servicio de Traumatología del Hospital Rafael Méndez y 32 pacientes (32 mujeres) sin

osteoporosis diagnosticadas en los Servicios de Medicina Interna y Traumatología del mismo Hospital.

6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Conocer la presencia de factores litogénicos en orina en pacientes con fractura osteoporótica, puede ser de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes en el momento del tratamiento médico, así como para la corrección de determinados hábitos dietéticos. Hay que tener en cuenta que el tratamiento habitual de la osteoporosis independientemente de la fractura, consiste en la administración de calcio y vitamina D, por lo que la presencia de hipercalciuria podría ser un factor a tener en cuenta a la hora de cambiar dicho tratamiento por otro, como podría ser una tiazida o derivado. Aunque la aparición de litiasis no va unida a la presencia de hipercalciuria o hipocitraturia entre otros, la presencia de alteraciones en estos parámetros en pacientes con fractura osteoporótica nos puede hacer cambiar la actitud terapéutica y no incrementar el riesgo de desarrollo de litiasis en un futuro, por lo que la determinación en orina de 24 horas podría ser de utilidad en este perfil de paciente.

7. PROBLEMAS ÉTICOS

El estudio planteado posee una carga ética baja porque no se van a realizar determinaciones invasivas o que pongan en riesgo la vida del paciente, ni tampoco se van a administrar fármacos. No obstante, se ha elaborado una hoja de información al paciente acerca del estudio que llevamos a cabo, además del consentimiento informado que debe ir firmado para su aceptación y participación en el mismo.

El Comité de Ética para la Investigación del Hospital dio su conformidad y visto bueno para la realización del estudio en el año 2014.

8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de esta tesis doctoral han sido publicados en tres revistas indexadas en el Journal Citation Report (Actas Urológicas Españolas; Canadian Urological Association Journal; Minerva Endocrinologica). Además, se ha presentado un Póster en la XXV Reunión Nacional de los Grupos de Trabajo de Litiasis, Endourología, Laparoscopia y Robótica en Bilbao, 2015; y un Póster en el 35th Congress of The Societe Internationale d'Urologie, Melbourne, 2015.

III. PUBLICACIONES

III. PUBLICACIONES

A continuación se exponen de manera breve y resumida el contenido de los tres artículos publicados

En el primer artículo titulado ***Metabolismo fosfocálcico y factores litogénicos en pacientes con fractura osteoporótica*** (publicado en Actas Urológicas Españolas) se analizan las diferentes alteraciones en hombres y mujeres con fractura osteoporótica observando una proporción de hipercalciuria en el 42% de los mismos, hiperoxaluria 34%, hipocitraturia 34% e hiperuricosuria 7%. Los pacientes con hipercalciuria presentan una elevación significativa del cociente calcio/creatinina de ayunas respecto a los pacientes sin hipercalciuria.

En el segundo trabajo titulado ***Lithogenic factors in postmenopausal women with osteoporotic fracture*** (publicado en Minerva Endocrinologica) se estudian las diferencias entre las mujeres con hipercalciuria y normocalciuria con fractura osteoporótica, observando únicamente elevación del cociente calcio/creatinina en orina de ayunas en las primeras, sin diferencias en el resto de parámetros estudiados, como calcemia, fosforemia o niveles de PTHi.

En el tercer artículo titulado ***The importance of urinary calcium in postmenopausal women with osteoporotic fracture*** (publicado en Canadian Urological Association Journal) se estudian y comparan el metabolismo fosfocálcico y factores litogénicos entre mujeres con fractura osteoporótica y mujeres sin osteoporosis. Se observa un mayor porcentaje de hipercalciuria en mujeres con fractura osteoporótica y una menor excreción de citrato en orina de 24 h respecto a mujeres sin osteoporosis.



ARTÍCULO ORIGINAL

Metabolismo fosfocálcico y factores litogénicos en pacientes con fractura osteoporótica



M.Á. Ochoa-Hortal Rull^a, M.C. Cano-García^b, M. Arrabal Martín^c, R. Cano Gea^a,
R. Reyes García^d y M.A. Arrabal-Polo^{b,*}

^a Servicio de Cirugía, Ortopedia y Traumatología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, España

^b UGC Urología Intercentros, Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, España

^c UGC Urología Intercentros, Hospital San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Rafael Méndez, Lorca, España

Recibido el 25 de octubre de 2014; aceptado el 12 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Fractura
osteoporótica;
Factores litogénicos;
Hipercalcemia de
ayunas

Resumen

Objetivos: Demostrar la presencia de alteraciones del metabolismo del fósforo y calcio y la presencia de factores litogénicos en orina de pacientes con fractura osteoporótica sin litiasis previamente conocida.

Material y métodos: Se incluyen 67 pacientes con fractura osteoporótica tratados quirúrgicamente en un servicio de traumatología. Se incluyen pacientes con fractura osteoporótica demostrada por la zona de la fractura, mecanismo de fractura y presencia de osteoporosis en la densitometría ósea. Se analiza el metabolismo fosfocálcico, el estudio de calcemia, la oxaluria, la citraturia y la uricosuria de 24 h. Se compara entre los pacientes con hipercalcemia versus normocalcemia la presencia de alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Resultados: Doce hombres y 55 mujeres incluidos con edad media de $68,8 \pm 14,5$ años. El IMC medio fue de $27,4 \pm 4,1$ kg/m². Presentan hipercalcemia el 42% de los pacientes, hiperoxaluria el 34% de los pacientes, hipocitraturia el 34% de los pacientes e hiperuricosuria el 7% de los pacientes. Al comparar los pacientes con hipercalcemia versus normocalcemia únicamente hay diferencias estadísticamente significativas en el calcio/creatinina en ayunas (0,17 versus 0,08; $p < 0,0001$).

Conclusión: Los pacientes con fractura osteoporótica presentan diversos factores litogénicos en la orina, fundamentalmente hipercalcemia, siendo siempre de ayunas.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arrabalp@ono.com (M.A. Arrabal-Polo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acu.2014.12.004>

0210-4806/© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteoporosis;
Osteoporotic
fracture;
Lithogenic factors;
Fasting hypercalcaemia

Calcium and phosphorus metabolism and lithogenic factors in patients with osteoporotic fracture

Abstract

Objectives: To demonstrate the attendance of mineral metabolism disorders and lithogenic factors in patients' urine with osteoporotic fracture without previously known stones

Material and methods: 67 patients with osteoporotic fractures surgically treated in trauma service are included. The area of the fracture site, fracture mechanism and the presence of osteoporosis were the factors taken into account to diagnose osteoporotic fracture. Mineral metabolism, calciuria, oxaluria, uricosuria and citruria in 24 hours urine were analyzed. The presence of abnormal calcium and phosphorus metabolism was proved comparing hypercalcaemia patients with normocalcaemia ones.

Results: 12 men and 55 women with mean age 68.8 ± 14.5 years old were included. Mean Body Mass Index (BMI) was 27.4 ± 4.1 kg/m². 42% of patients showed hypercalcaemia, 34% hyperoxaluria, 34% hypocitruria and 7% hyperuricosuria. Statistically significant differences were observed only in fasting calcium/creatinine ratio (0.17 vs. 0.08; $P < .0001$) when comparing patients with hypercalcaemia with those with normocalcaemia.

Conclusions: Patients with osteoporotic fractures show different lithogenic factors in urine, mainly hypercalcaemia, always in fasting conditions.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La relación entre osteoporosis y litiasis está siendo ampliamente estudiada en los últimos años, y existen diversos artículos que corroboran que la presencia de litiasis renal cálcica recidivante, junto con hipercalcaemia de ayunas (cociente calcio/creatinina en ayunas $> 0,11$) se asocia a pérdida de densidad mineral ósea en mayor o menor medida¹. El papel de la calciuria ha sido discutido desde hace años y no se había tenido en cuenta en la evaluación habitual de pacientes con osteopenia/osteoporosis, sin embargo trabajos recientes aconsejan su determinación tanto en hombres como en mujeres con pérdida de densidad mineral ósea², ya que suele encontrarse elevado, es un buen determinante de osteopenia e incrementa el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con litiasis renal cálcica^{3,4}. La calciuria en los pacientes con osteoporosis puede verse afectada por el aumento de la eliminación de ácido, observándose una correlación lineal entre la excreción de ácido y la de calcio en orina, aunque la hipercalcaemia no puede considerarse por sí misma un factor de riesgo que contribuya a la presencia de pérdida de densidad mineral ósea, aunque sí es un factor litogénico importante^{5,6}. Otro factor que puede estar presente en la pérdida de densidad mineral ósea son las alteraciones en el metabolismo fosfocálcico y la participación de las 2 hormonas fundamentales que lo regulan, la PTH y la vitamina D. En los pacientes con litiasis cálcica con hipercalcaemia se ha observado niveles elevados de 1, 25 OH vitamina D hasta en el 40-60% de los mismos, aunque es cierto que la 1, 25 OH vitamina D es una forma menos estable y que se producen más variaciones en esta que en la 25-OH vitamina D⁷. En la actualidad, a pesar de que no se ha logrado establecer la relación causa-efecto entre litiasis renal cálcica y osteoporosis, conocemos que existe una relación entre ambos fenómenos patológicos (litiasis-osteoporosis), pero no conocemos si la relación

es bidireccional o unidireccional y qué sucede primero. En la evaluación habitual de un paciente con osteoporosis debemos tener en cuenta diferentes factores de riesgo que influyen en la pérdida de densidad mineral ósea y en la presencia de fractura osteoporótica, como la edad, el sexo, la raza, la ingesta de alcohol, el tabaquismo, el tratamiento con glucocorticoides y otras enfermedades concomitantes, en este caso la litiasis, que ha demostrado aumentar el riesgo de fractura osteoporótica^{8,9}.

El objetivo de este estudio es analizar en una muestra de pacientes con fractura osteoporótica sin historia de litiasis renal cálcica la presencia de alteraciones en el metabolismo fosfocálcico y presencia de factores litogénicos en orina.

Material y métodos

Desde enero de 2013 a junio de 2014 se han incluido en este estudio un total de 67 pacientes diagnosticados de fractura osteoporótica, comprobándose la presencia de osteoporosis por densitometría dual-absorciometría Rx. Los pacientes estudiados proceden del servicio de traumatología donde los pacientes son intervenidos tras sufrir una fractura osteoporótica, siendo las localizaciones las siguientes: cadera 58%, muñeca 35%, columna 2%, otras localizaciones 5%. Los criterios de inclusión fueron pacientes hombres y mujeres con fractura osteoporótica tras ser comprobada por la localización de la fractura, mecanismo de fractura y presencia de osteoporosis en la densitometría ósea y sin litiasis (se revisó la historia clínica del paciente y se realizó radiografía de abdomen a todos los pacientes junto con sedimento urinario), mientras que los criterios de exclusión fueron pacientes con historia conocida de litiasis renal, historia de enfermedad ósea conocida, en tratamiento con vitamina D, calcio, fármacos antirresorptivos, corticoides, tiacidas, indapamida, dtrato potásico y otros fármacos

litogénicos o que inducen pérdida de densidad mineral ósea. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2), creatinina sérica (mg/dl), calcio sérico (mg/dl), fósforo sérico (mg/dl), fosfatasa alcalina sérica (U/l), paratormona intacta (PTH) (pg/ml), 25-OH vitamina D (U/l), pH sérico, pH urinario, calciuria 24 h, citraturia 24 h, oxaluria 24 h, uricosuria 24 h, calcio/creatinina orina de ayunas. Se realiza estudio estadístico de los resultados aplicando test de «t» de Student para análisis de variables cualitativas-cuantitativas, test de la Chi-cuadrado para análisis de variables cualitativas. Se comprueba la normalidad de las variables aplicando el test Kolmogorov-Smirnov y análisis de la varianza con test de Levene. Consideramos significación estadística si $p \leq 0,05$. Análisis realizado con programa SPSS 17.0 para Windows. Todos los pacientes han leído y firmado el consentimiento informado para participar en el estudio y este estudio ha sido aprobado por el Comité ético del Hospital Rafael Méndez de Lorca (España).

Resultados

Los pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron según sexos en 12 hombres y 55 mujeres, con una edad media de $68,8 \pm 14,5$ años. El IMC medio fue de $27,4 \pm 4,1 \text{ kg}/\text{m}^2$. Los valores medios de las variables séricas y urinarias estudiadas se reflejan en la tabla 1. Tras analizar los valores medios obtenidos en las variables estudiadas dividimos a los pacientes según presenten o no hipercalcemia ($> 260 \text{ mg}/24 \text{ h}$), hiperoxaluria ($> 40 \text{ mg}/24 \text{ h}$), hipocitraturia ($< 320 \text{ mg}/24 \text{ h}$) e hiperuricosuria ($> 750 \text{ mg}/24 \text{ h}$). Presentan hipercalcemia el 42% de los pacientes, hiperoxaluria el 34% de los pacientes, hipocitraturia el 34% de los pacientes e hiperuricosuria el 7% de los pacientes. Dividimos a los pacientes en función de que presenten hipercalcemia o normocalcemia (28 versus 39) y estudiamos si existen diferencias significativas en el metabolismo fosfocálcico y en el cociente calcio/creatinina de ayunas. Únicamente se observan diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con fractura osteoporótica con hipercalcemia versus normocalcemia en el

Tabla 1 Medias de las variables séricas y urinarias en pacientes con fractura osteoporótica sin historia previa de litiasis y con radiografía de abdomen y sedimento urinario normal

	Valores medios (d.e.)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 (0,6)
Calcio sérico (mg/dl)	9,1 (0,8)
Fósforo sérico (mg/dl)	3,4 (0,8)
Fosfatasa alcalina sérica (U/l)	79,9 (30,1)
PTH (pg/ml)	55,8 (36,7)
25-OH vitamina D (U/l)	22,2 (13,3)
pH sérico	7,4 (0,1)
Calciuria (mg/24h)	151,7 (207,1)
Uricosuria (mg/24h)	325,3 (226,7)
Oxaluria (mg/24h)	22,3 (11,6)
Citraturia (mg/24h)	329,1 (284,4)
pH orina	5,9 (0,9)
Calcio/creatinina orina de ayunas	0,12 (0,05)

cociente calcio/creatinina en orina de ayunas ($0,17 \pm 0,04$ versus $0,08 \pm 0,02$; $p < 0,0001$).

Discusión

Osteoporosis y litiasis renal

La osteoporosis es una enfermedad muy prevalente que está influenciada por diferentes factores, entre los que se incluyen el tabaco, las hormonas sexuales, la ingesta de alcohol, la ingesta de fármacos y otros, produciéndose una serie de cambios y alteraciones en el metabolismo del fósforo y del calcio mediados fundamentalmente por la vitamina D y la PTH. Entre otras muchas enfermedades a las que puede asociarse la osteoporosis, se ha demostrado que es un factor independiente para producir nefrolitiasis sintomática, siendo hasta 1,38 veces más frecuente en pacientes con osteoporosis respecto al grupo control¹⁰, y presentando estos pacientes con osteoporosis-litiasis cálcica mayores alteraciones en la calciuria de ayunas y en los marcadores de remodelado óseo¹¹. El calcio es un elemento fundamental en la salud ósea y en la mineralización del hueso intensamente regulado por la PTH y por la vitamina D, tal que así, pequeñas variaciones en la concentración sérica del calcio van a producir aumento o descenso de la PTH fundamentalmente.

Pérdida de densidad mineral ósea e hipercalcemia

En muchos pacientes con pérdida de densidad mineral ósea observamos la presencia de hipercalcemia sin una causa claramente justificable, en posible relación con una distorsión intrínseca del metabolismo óseo¹². Uno de los marcadores más habitualmente utilizados en los pacientes litiasicos con hipercalcemia es el cociente calcio/creatinina en ayunas, que nos permite diferenciar la hipercalcemia en hipercalcemia absorptiva (calcio/creatinina $< 0,11$) e hipercalcemia de ayunas (calcio/creatinina $> 0,11$)¹³. Es precisamente la hipercalcemia de ayunas la que se relaciona de forma más directa con la pérdida de densidad mineral ósea, siendo considerado el cociente calcio/creatinina en ayunas como un marcador fiable de aumento de la resorción ósea¹⁴. En nuestro estudio actual observamos que hasta un 42% de los pacientes presentan hipercalcemia, y si comparamos los pacientes con hipercalcemia frente a los que son normocalcémicos, la única diferencia existente entre ellos es el valor del cociente calcio/creatinina, que es más elevado en el primer grupo de pacientes con fractura osteoporótica e hipercalcemia, lo que viene a corroborar resultados de estudios previos en los que se observa que la hipercalcemia de ayunas está relacionada con la pérdida de densidad mineral ósea, siendo la causa idiopática la más frecuente. De hecho, en nuestro estudio el 100% de los pacientes con fractura osteoporótica e hipercalcemia presentan un cociente calcio/creatinina en orina de ayunas superior a 0,11. No hemos observado diferencias en las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico entre los pacientes con hipercalcemia versus normocalcemia. Estos resultados corroboran que el papel de la vitamina D y la PTH no parece muy determinante en este tipo de casos de hipercalcemia¹⁵. Tampoco hemos observado diferencias significativas en relación con el pH en sangre, a pesar de que un aumento de la excreción

de ácido contribuiría a un aumento en la excreción de calcio en orina, como se ha visto en otros estudios^{5,6}. Lo que sí parece evidente es que junto con la presencia de hipercalemia se pueden observar otras alteraciones en orina que son factores litogénicos importantes, como la hipocitraturia y la hiperoxaluria, ambas presentes en el 34% de los pacientes. Otro hecho a destacar es que aunque los pacientes de nuestro estudio no eran litiasicos, la litiasis por sí misma en presencia de osteoporosis está considerada un factor de riesgo de fractura osteoporótica^{7,14}, y que por tanto hay que considerarla en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Aunque la presencia de factores litogénicos no condiciona la presencia de litiasis, puesto que esta es multifactorial, sí que representa un signo más de alarma de una posible aparición de un evento litiasico en el futuro si se dan otros condicionantes físicos, anatómicos o dietéticos. La importancia de este estudio radica en que la presencia de hipercalemia en un paciente con fractura osteoporótica sin litiasis nos puede ayudar a tomar decisiones en la prescripción del tratamiento médico para tratar la osteoporosis. Habitualmente en el tratamiento diario de un paciente con osteoporosis se recomienda un fármaco antiresortivo más suplementos de calcio y vitamina D¹⁷, pues bien, en casos donde exista hipercalemia el tratamiento con una tiazida puede sustituir al suplemento de calcio y vitamina D sin aumentar el riesgo litogénico y reduciendo el riesgo de fractura¹⁸. Aunque no hay estudios que recomienden el seguimiento de pacientes osteoporóticos con hipercalemia por el riesgo de desarrollar litiasis, es un factor más a valorar en la clínica.

Como conclusión a este estudio los pacientes con fractura osteoporótica pueden presentar alteraciones en el metabolismo del calcio que se manifiestan fundamentalmente en la aparición de hipercalemia, siendo esta en todos los casos de ayunas. Además, en un tercio de los mismos se observa hiperoxaluria e hipocitraturia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este estudio forma parte de la tesis doctoral de Miguel Ángel Ochoa-Hortal Rull.

Bibliografía

1. Arrabal-Polo MA, del Carmen Cano-García M, Canales BK, Arrabal-Martin M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: Pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol*. 2014;24:633-8.
2. Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clin Biochem*. 2012;45:894-900.
3. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, Tligui M, Hubert-Brierre J, Guerrat D, et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalcaemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1149-54.
4. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Muñoz T, Lopez-Leon VM, Merino-Salas S, Ochoa-Hortal MA, et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int*. 2011;108:1903-8.
5. Fenton TR, Eliasziw M, Lyon AW, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid-ash diet hypothesis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1159-66.
6. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the effect of the acid-ash hypothesis of osteoporosis on calcium balance. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1835-40.
7. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: Pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011;79:393-403.
8. Nanes MS, Kallen CB. Osteoporosis. *Semin Nucl Med*. 2014;44:439-50.
9. Ebeling PR. Osteoporosis in men. New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging*. 1998;13:421-34.
10. Chau PS, Kuo CN, Hung KS, Chang WC, Liao YC, Chi YC, et al. Osteoporosis and the risk of symptomatic nephrolithiasis: A population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *Calcif Tissue Int*. 2014;95:317-22.
11. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Giran-Prieto MS, Payatas-Andujar A, Garrido-Gomez J, Zuluaga-Gomez A, et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res*. 2012;40:709-16.
12. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalcaemia and bone health. *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10:286-95.
13. Arrabal Martin M, Fernandez Rodriguez A, Arrabal Polo MA, Ruiz Garcia MJ, Zuluaga Gomez A. Estudio de factores fisico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol*. 2006;59:583-94.
14. Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Payatas Andujar A, Cardenas Grande E, Merino Salas S, Zuluaga Gomez A. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium stones? *Urol Res*. 2012;40:243-5.
15. Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int*. 2009;104:1512-6.
16. Kanis J, Johnell O, Gulberg B, Allander E, Eifflars L, Ranstam J, et al. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *Osteoporos Int*. 1999;9:45-54.
17. Soriano R, Herrera S, Nogués X, Díez-Pérez A. Current and future treatments of secondary osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:885-94.
18. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5. CD005185.

This provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance.

A copyedited and fully formatted version will be made available soon.

The final version may contain major or minor changes.

Lithogenic factors in postmenopausal women with osteoporotic fracture

Miguel Angel OCHOA-HORTAL RULL, Maria del Carmen CANO-GARCIA, Miguel ARRABAL-MARTIN, Miguel Angel ARRABAL-POLO

Minerva Endocrinol 2015 Feb 27 [Epub ahead of print]

MINERVA ENDOCRINOLOGICA

Rivista sulle Malattie del Sistema Endocrino

pISSN P.ISSN 0391-1977 - eISSN E.ISSN 1827-1634

Article type: Original Article

The online version of this article is located at <http://www.minervamedica.it>

Subscription: Information about subscribing to Minerva Medica Journals is online at:

<http://www.minervamedica.it/en/how-to-order-journals.php>

Reprints and permissions: For information about reprints and permissions send an email to:

journals.dept@minervamedica.it - journals2.dept@minervamedica.it - journals6.dept@minervamedica.it

COPYRIGHT© 2015 EDIZIONI MINERVA MEDICA

TITLE: Lithogenic factors in postmenopausal women with osteoporotic fracture

AUTHORS: Miguel Angel Ochoa-Hortal Rull* MD, María del Carmen Cano-García**
MD, Miguel Arrabal-Martín*** PhD, Miguel Angel Arrabal-Polo** PhD

*Traumatology department. Hospital Rafael Mendez. Lorca. Murcia (Spain)

**Urology department. Hospital La Inmaculada. Huerca-Overa (Spain)

***Urology department. Granada University Hospital. IBS Granada. Granada (Spain)

Running title: Lithogenic factors in osteoporotic fracture

Corresponding author: Miguel Angel Arrabal-Polo. Dr Virgili street. Huerca Overa
(Spain). Postal zip: 04600. email:arrabalp@ono.com

ACKNOWLEDGMENTS: This study is a part of doctoral thesis of Miguel Angel
Ochoa-Hortal Rull, who director is Miguel Angel Arrabal-Polo

ABSTRACT

Aim

The aim of this study is to show the presence of phosphorus and calcium metabolism disorders and the presence of urine lithogenic factors in women with osteoporotic fracture without previous urinary lithiasis.

Methods

We conducted a cross-sectional study including 55 women with osteoporotic fracture surgically treated in the Trauma Department. We included women with osteoporotic fracture demonstrated by the fracture area, fracture mechanism and the presence of osteoporosis by bone densitometry. We analyzed phospho-calcium metabolism as well as the calciuria, oxaluria, citraturia and uricosuria levels with fasting and 24-hour urine study. The presence of abnormal calcium and phosphorus metabolism was compared between women with hypercalciuria and normocalciuria.

Results

The 55 women had a mean age of 70.1 ± 13.8 years and a mean body mass index of 27.9 ± 3.8 kg/m². Forty-percent of the patients showed hypercalciuria, 36.4% hyperoxaluria, 36.4% hypocitraturia, and 5.3% hyperuricosuria. When comparing patients with hypercalciuria and normocalciuria, the only statistically significant

difference was fasting urinary calcium/creatinine levels (0.16 versus 0.08, respectively; $p < 0.0001$).

Conclusion

Women with osteoporotic fracture showed several lithogenic factors in the urine studies, mainly fasting hypercalciuria. Although in this study, hypercalciuria did not involve the presence of lithiasis, it can favor the appearance of lithiasis with other predisposing conditions. Therefore, an accurate assessment of urine calcium levels with other lithogenic factors such as citrate and oxalate levels, may facilitate individualized management and treatment of osteoporosis without increasing the risk of nephrolithiasis.

Key words: Osteoporosis; Osteoporotic fracture; Lithogenic factors; Fasting hypercalciuria.

INTRODUCTION

Urinary lithiasis is a multifactorial disease in which anatomical, dietary and intrinsic or extrinsic lithogenic factors are mainly involved¹. Renal lithiasis cannot be evaluated as an isolated disease, because it is often associated with other pathologies including the loss of bone mineral density as observed in both women and men²⁻⁴. In a study by Arrabal-Polo et al, recurrent renal lithiasis in women was significantly associated with bone mineral density loss, elevated calciuria, and elevated fasting and 24-hour urinary calcium/creatinine ratio⁴. The mechanisms which produce loss of bone mineral density have been widely studied and can be differentiated into hormonal, inflammatory, immunological, inherent bone and renal factors; especially important renal factors related to bone density loss are calciuria, fasting calcium/creatinine levels and citraturia^{5,6}. Osteoporosis, like lithiasis, is a multifactorial disease in which different risk factors and mechanisms act to increase bone resorption during bone formation. For patients with lithiasis and/or osteoporosis, dietary habits and calcium intake are important factors to consider. It has been shown that women with osteoporosis can

reduce their bone fracture risk by taking oral calcium supplements⁷. On the other hand, patients with lithiasis are recommended to maintain a normal calcium diet (1000-1200 mg a day), among other recommendations, to reduce their lithogenic risk⁸. Alterations in calcium intake can produce changes in the urine calcium levels and predispose one to calcium renal lithiasis. The diagnosis and treatment for urinary lithiasis and osteoporosis must be done individually, with appropriate metabolic studies to regulate treatment and reduce lithogenic risk, especially in patients with osteoporosis and increased lithogenic risk⁹.

The aim of this study is to analyze phospho-calcium metabolism and the presence of urine lithogenic factors in postmenopausal women with osteoporotic fracture without previous urinary lithiasis.

MATERIAL AND METHODS

From January 2013 until June 2014, we studied 55 women with osteoporotic fracture and subsequent diagnosis of osteoporosis based on bone mineral densitometry using dual energy X-ray absorptiometry.

The participants of the study were patients from the Trauma Department where they underwent surgical repair after suffering an osteoporotic fracture in the following locations: hip (60%), wrist (32%), spinal column (2.5%) and other locations (5.5%).

• **Inclusion criteria:** Women with osteoporotic fracture confirmed by the location of the fracture, fracture mechanism and the presence of osteoporosis by bone densitometry.

• **Exclusion criteria:** Men, patients with a history of renal lithiasis, bone disease, undergoing treatment with vitamin D, calcium, antiresorptive drugs, corticosteroids, thiazides, indapamide, potassium citrate or other lithogenic drugs.

• **Variables analyzed:** Age, Sex, BMI (Body Mass Index) (kg/m^2), physical exercise with International Physical Activity Questionnaires (IPAQ), smoking habit, alcohol intake, serum creatinine (mg/dl), serum calcium (mg/dl), serum phosphorus (mg/dl), serum alkaline phosphatase (U/L), intact parathyroid hormone (iPTH) (pg/ml), 25-OH vitamin D (U/L), serum pH, urinary pH, 24h calciuria, 24h citraturia, 24h oxaluria, 24h uricosuria and fasting urinary calcium/creatinine ratio.

• **Statistic analysis:** Statistical analysis of the results was performed using Student's t-test for analysis of qualitative and quantitative variables, chi-square test for qualitative variables and Pearson test for linear correlation. Normality of variables was determined by applying Kolmogorov-Smirnov test and analysis of variance with Levene's test. Statistical significance was determined as $p \leq 0.05$. Analyses were carried out with SPSS 17.0 for Windows.

• **Ethical considerations:** The study protocol was approved by the Ethical Committee of Rafael Méndez Hospital of Lorca (Spain) and informed consent was obtained from all study participants.

RESULTS

The women in this study had a mean age of 70.1 ± 13.8 years and mean BMI of $27.9 \pm 3.8 \text{ kg}/\text{m}^2$. Among them, 7.7% were active smokers and 3.8% usually or

sporadically drank alcohol. Only 11.3% practiced moderate-intense physical activity and the rest practiced light physical exercise.

After analyzing the mean values of the serum and urinary variables, we determined the percentage of patients with hypercalciuria ($>260\text{mg}/24\text{h}$), hyperoxaluria ($>40\text{mg}/24\text{h}$), hypocitraturia ($<320\text{ mg}/24\text{h}$) and hyperuricosuria ($>750\text{ mg}/24\text{h}$). The mean serum and urinary values are shown in Table 1. Forty-percent of patients had hypercalciuria, 36.4% hyperoxaluria, 36.4% hypocitraturia and 5.3% hyperuricosuria.

For further analyses, we divided the patients into two groups: hypercalciuria (22 patients) and normocalciuria (33 patients). We then examined if there were significant differences in the phospho-calcium metabolism and the fasting urinary calcium/creatinine ratio between the two groups. There was a significantly higher fasting urinary calcium/creatinine ratio in patients with hypercalciuria compared to those with normocalciuria (0.16 ± 0.05 versus 0.08 ± 0.02 , respectively; $p < 0.0001$) (Figure 1). After we compare serum creatinine, calcium, phosphorus and iPTH between patients with fasting calcium/creatinine (higher or lower than 0.11 and classified as fasting hypercalciuria if calcium/creatinine is higher 0.11 and absorptive hypercalciuria if calcium/creatinine is lower than 0.11) no significance differences were observed as follow: In fasting calcium/creatinine >0.11 and <0.11 , the creatinine level was 0.99 ± 0.42 and 0.96 ± 0.25 , respectively; $p=0.8$; the calcium level was 8.90 ± 0.88 and 8.97 ± 0.65 , respectively; $p=0.7$; the phosphorus level was 3.12 ± 0.63 and 3.58 ± 0.92 ; and iPTH level was 49.82 ± 25.41 and 55.48 ± 29.69 , respectively; $p=0.1$.

DISCUSSION

Osteoporosis is associated with the presence of recurrent calcium lithiasis and hypercalciuria in a significant number of patients with other risk factors that contribute to lithiasis formation⁵. As we know from other studies¹⁰, urolithiasis is a multifactorial disease in which urinary lithogenic factors play an important role in the lithogenesis, mainly hypercalciuria (renal calcium excretion >260mg/24h), hypocitraturia (renal citrate excretion of <320mg/24h), hyperoxaluria (renal oxalate excretion >40mg/24h) and hyperuricosuria (renal uric acid excretion >750mg/24h).

It has been observed that the urinary parameter most commonly altered in patients with osteoporosis and nephrolithiasis are calciuria and the elevation of calcium/creatinine ratio, which can also be considered markers of bone mineral density loss¹¹. We were interested, therefore, in analyzing the biochemical parameters in the urine of postmenopausal women with osteoporotic fracture. We observed that up to 40% of patients had hypercalciuria with a fasting calcium/creatinine ratio greater than 0.11. In addition, a significant percentage of these patients had hyperoxaluria and hypocitraturia. The observation and identification of different lithogenic factors in the urine alone may not be enough to determine lithogenic potential but associated with other factors as discussed previously, it may have implications for the medical treatment of osteoporosis in these patients.

Several studies recommend the determination of calciuria in postmenopausal women with osteoporosis because increased levels have been observed in this group independently of the levels of iPTH or vitamin D¹², as was the case in our study. The determination of lithogenic factors may have implications for medical treatment, especially calciuria. The usual treatment of patients with osteoporosis is the supplementation of oral calcium and vitamin D¹³. Some studies claim that the

administration of vitamin D and calcium do not alter biochemical parameters in the urine or produce an increased risk of urolithiasis^{14,15}. However, other studies have argued that more prospective studies are warranted to evaluate different doses vitamin D and calcium and different patient profiles in order to indicate that there is no risk of urolithiasis in patients with osteoporosis treated with oral supplements^{16,17}. Studying patients with preexisting fasting hypercalciuria prior to the start of treatment with oral supplements of calcium and vitamin D may especially be of interest. Although the fraction of intestinal calcium absorption appears to be higher in patients with known calcium lithiasis¹⁸, measuring 24-hour urinary calcium must not be neglected in patients with osteoporosis or osteoporotic fracture who require medical treatment even if they do not have a history of nephrolithiasis. A patient with osteoporosis and hypercalciuria without lithiasis may benefit from treatment with thiazides, which has outcomes similar to the administration of calcium plus vitamin D by improving bone mineral density and decreasing the risk of calcium lithiasis^{9,13}. Another lithogenic factor with possible treatment implications is citrate, known to be an inhibitor of lithogenesis. It has been shown that correction of citraturia levels with administration of potassium citrate improves bone mineral density by decreasing the metabolic acidosis⁹. Although this present study has its limitations including the number of patients and the absence of a comparison group, we show that a significant percentage of women with osteoporotic fracture have altered lithogenic factors, which should be taken into account in order to diagnose and establish a more individualized treatment. The main recommendation in the treatment of women with osteoporotic fracture and hypercalciuria is that the administration of thiazides can be beneficial together with biphosphonates for example, to improve bone mineral density without increase the risk of more hypercalciuria if we

administer oral calcium plus vitamin D. This is the main reason and the importance to determine and measure the calciuria in women with osteoporotic fracture.

CONCLUSION

In conclusion, women with osteoporotic fracture without previous lithiasis may have hypercalciuria, hyperoxaluria and hypocitraturia in a significant percentage of cases; therefore, determination of these factors is recommended in the routine analysis to adjust and individualize treatment and follow up.

REFERENCES

- 1.- Zhao A, Dai M, Chen YJ, Chang HE, Liu AP, Wang PY. Risk factors associated with nephrolithiasis: A case-control study in China. *Asia Pac J Public Health*. 2012; doi:10.1177/1010539512445189.
- 2.- Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral

deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 784-90.

3.- Chou PS, Kuo CN, Hung KS, Chang WC, Liao YC, Chi YC et al. Osteoporosis and the risk of symptomatic nephrolithiasis: a population-based 5-year follow-up study in taiwan. *Calcif Tissue Int.* 2014; 95: 317-22.

4.- Arrabal Polo MA, Arrabal Martín M, Arias Santiago S. Bone and metabolic markers in women with recurrent calcium stones. *Korean J Urol.* 2013; 54: 177-82.

5.- Arrabal Polo MA, Del Carmen Cano-García M, Canales BK, Arrabal Martín M. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 2014; 24: 633-8.

6.- Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10: 286-95.

7.- Spangler M, Phillips BB, Ross MB, Moores KG. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68: 309-18.

8.- Meschi T, Nouvenne A, Ticinesi A, Prati B, Guerra A, Allegri F et al. Dietary habits in women with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. *J Transl Med.* 2012; 10: 63.

9.- Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79: 393-403.

10.- Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA, Ruiz García MJ, Zuluaga Gómez A. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol.* 2006; 59: 583-94.

- 11.- Arrabal Polo MA, Arrabal Martin M, Poyatos Andujar A, Cardenas Grande E, Merino Salas S, Zuluaga Gomez A. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium stones?. *Urol Res.* 2012; 40: 243-5.
- 12.- Carvalho M, Aguiar Moreira Kulak C, Zegbi Cochenski Borba V. Prevalence of hypercalciuria in postmenopausal women with osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56: 1-5.
- 13.- O'Neill S, MacLennan A, Bass S, Diamond T, Ebeling P, Findlay D et al. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician.* 2004; 33: 910-9.
- 14.- Haghghi A, Samimaghani H, Gohardehi G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 210-3.
- 15.- Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int.* 2009; 104: 1512-6.
- 16.- Tang J, McFann KK, Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey II, 1988-94. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4385-9.
- 17.- Reza Ganji M. Postmenopausal Osteoporosis Treatment and Risk of Urinary Calculus Development. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 171-74.
- 18.- Sorensen MD, Eisner BH, Stone KL, Kahn AJ, Lui LY, Sadetsky N et al. Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Urol.* 2012; 187: 1287-92.

TABLE LEGEND

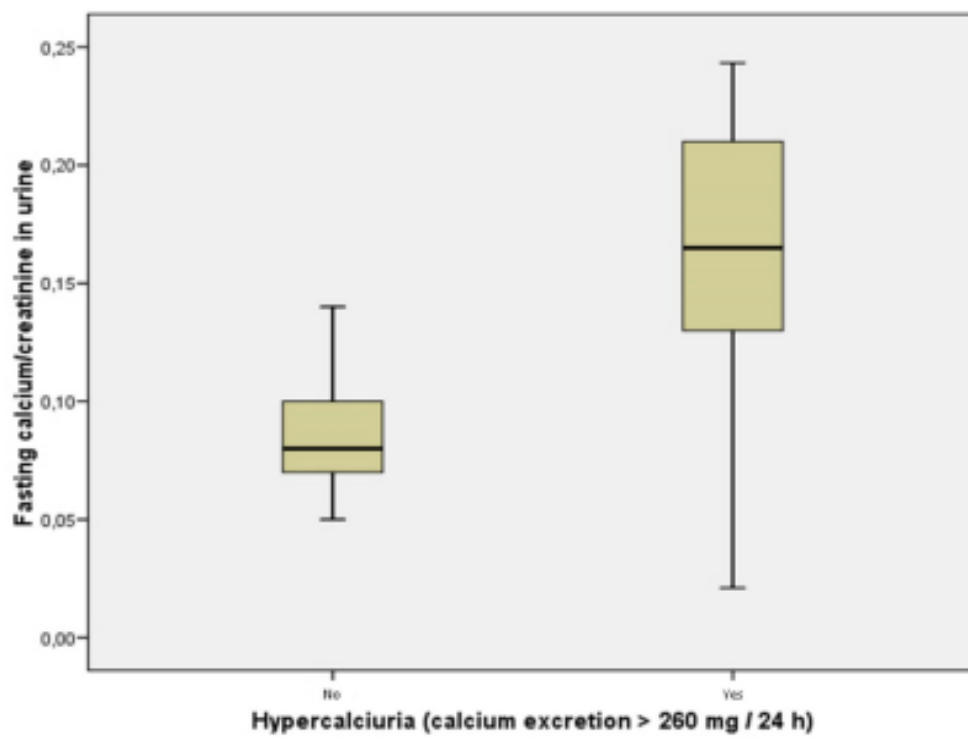
Table 1: Mean values of serum and urine variables studied in women with osteoporotic fracture without lithiasis.

FIGURE LEGEND

Figure 1: Box-plot comparing fasting calcium/creatinine levels between women with hypercalciuria versus normocalciuria.

	Mean values of determinations in patients included in the study
Serum creatinine (mg/dl)	0.98 ± 0.36
Serum calcium (mg/dl)	8.95 ± 0.73
Serum phosphorus (mg/dl)	3.43 ± 0.86
Serum alkaline phosphatase (U/L)	80.09 ± 32.31
iPTH (pg/ml)	53.51 ± 28.27
25-OH Vitamin D (U/L)	21.91 ± 14.01
Serum pH	7.37 ± 0.04
Calciuria mg/24 h	140.85 ± 219.25
Uricosuria mg/24 h	280.4 ± 178.7
Oxaluria mg/24 h	22.37 ± 10.86
Citraturia mg/24 h	303.44 ± 274.71
Urine pH	5.96 ± 0.88
Fasting urine calcium/creatinine	0.12 ± 0.05

Table 1: Serum and urine mean values of variables studied in women with osteoporotic fracture without lithiasis.



The importance of urinary calcium in postmenopausal women with osteoporotic fracture

Miguel Angel De choa-Hortal Rull, MD;^a MD, María del Carmen Cano-García, MD;^a Miguel Arrabal-Martín, PhD;^a Miguel Angel Arrabal-Polo, PhD^b

^aTrauma Department, Hospital Rafael Mendez, Laza, Murcia, Spain; ^bUrology Department, Hospital La Inmaculada, Huelva-Ovea, Spain; ^cUrology Department, Complejo Hospitalario Universitario Granada, Instituto IBS Granada (Granada), Spain

Cite as: *Gen Urol Assoc J* 2015;9(34):E183-E. <http://dx.doi.org/10.5489/auaj2015>
Published online April 13, 2015.

Abstract

Introduction: Calcium stones are associated with osteoporosis and manifested mainly by elevated fasting urinary calcium/creatinine ratio. The objective of this study is to demonstrate the presence of abnormal metabolism of calcium and calciuria in women with osteoporotic fracture with no previously known renal lithiasis compared to women without osteoporosis and without renal lithiasis.

Methods: In total, 87 women were included in the study. They were divided into two groups: Group 1 with 55 postmenopausal women with osteoporotic fracture and without renal lithiasis; and Group 2 with 32 postmenopausal women without osteoporosis and without history of renal lithiasis. The following parameters of phospho-calcium metabolism were analyzed: calciuria 24-hour, oxaluria 24-hour, uricosuria 24-hour, and citraturia 24-hour. The presence of hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricosuria, and hypocitraturia was compared between groups. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results: The mean age was 70.1 ± 13.8 in Group 1 and 56.7 ± 6.4 in Group 2 ($p = 0.0001$). Women in Group 1 had higher levels of serum alkaline phosphatase ($p < 0.05$) and fasting urinary calcium/creatinine ratio ($p < 0.05$). The percentage of patients with hypercalciuria in Group 1 (40%) was higher compared to Group 2 (18.8%) and statistically significant ($p = 0.04$). There were no statistically significant differences in the percentage of hyperoxaluria, hyperuricosuria, and hypocitraturia between groups. This study has its limitations including its cross-sectional nature at a unique centre and its low number of patients.

Conclusion: The determination of urinary calcium and fasting calcium/creatinine ratio in postmenopausal women with osteoporotic fracture without renal lithiasis may facilitate individualization of medical therapy and decreasing lithogenic risk.

Introduction

Patients with recurrent calcium stones have a greater percentage of bone mineral density loss,¹ manifested primarily

by increased fasting urinary calcium levels,² which is also a determinant of osteopenia.³ Just as calcium nephrolithiasis is associated with osteoporosis,⁴ osteoporosis is an independent risk factor for producing symptomatic nephrolithiasis.⁵ Therefore, there is a connection between the two conditions, evidenced primarily by alterations in urinary calcium. Although the pathophysiology of bone mineral density loss in patients with stone disease is unclear and the cause-effect relationship between the two conditions has not been established, we know that immunological, inflammatory, hormonal and dietary factors significantly influence the occurrence of the two phenomena.⁶ In women with calcium stones, higher fasting urinary calcium levels have been observed with greater bone mineral density loss and elevated markers of bone turnover, establishing a positive linear relationship between markers of bone resorption and urinary calcium.⁷

Moreover, it has been observed that even in patients without stones, bone health is related to the presence or absence of idiopathic hypercalciuria; this underscores the importance of monitoring bone metabolism.⁸ Calcium stones and osteoporosis are common pathologies, especially after the fourth or fifth decade of life,¹ and the relationship between them has been previously recognized.¹⁻³ However, in patients with osteoporotic fracture who have yet to develop stones, it may be important to measure their urine calcium levels to tailor a more individualized medical treatment and to reduce the risk of nephrolithiasis if they have hypercalciuria.

The aim of our present study is to analyze calcium metabolism and calciuria in postmenopausal women with osteoporotic fracture and without renal stones compared to women without osteoporosis and without renal stones.

Methods

From January 2013 to June 2014, 87 women were included in this study and divided into two groups: Group 1 with 55 postmenopausal women with osteoporotic fracture; and Group 2 with 32 postmenopausal women without osteoporosis.

Prior to classifying patients in the study, bone mineral densitometry was obtained using dual energy X-ray absorptiometry for diagnosing osteoporosis (T-score ≤ -2.5) or absence of osteoporosis (T-score > -2.5).

Patients in Group 1 were from the Trauma Department where they underwent surgery after suffering an osteoporotic fracture in the following locations: hip (60%), wrist (32%), spine (2.5%), and other locations (5.5%). Patients in Group 2 were from the Department of Urology. They were treated for urologic pathologies (not for lithiasis) and did not have osteoporosis.

Group 1 included postmenopausal women with osteoporotic fracture based on the location of the fracture, fracture mechanism and the presence of osteoporosis by bone densitometry. Group 2 included postmenopausal women without osteoporosis determined by bone densitometry.

We excluded men, patients with a history of kidney stones, bone disease or renal chronic insufficiency, patients undergoing treatment with vitamin D, calcium, antiresorptive drugs, corticosteroids, thiazides, indapamide, potassium citrate or other drugs that induce lithogenesis or bone mineral loss.

We analyzed the following variables: age, BMI (body mass index, kg/m^2), creatinine serum (mg/dL), calcium serum (mg/dL), phosphorus serum (mg/dL), phosphatase alkaline serum (U/L), iPTH (intact parathyroid hormone, pg/mL), 25-OH vitamin D (U/L), pH serum, urine pH, 24-hour urine calcium, 24-hour citruria, 24-hour oxaluria, 24-hour uricosuria, and calcium/creatinine ratio in urine during fasting. Urine and blood determinations were performed at least one month after the fracture.

Statistical analysis of the results was performed using Student's t test for qualitative-quantitative variables, and the Chi-square test for dichotomous variables. The normality of variables was done using the Kolmogorov-Smirnov test and

the analysis of variance with the Levene's test. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$. Analyses were performed with SPSS 17.0 for Windows (SAS Institute, Cary, NC).

Results

The mean age of patients was 70.1 ± 13.8 and 56.7 ± 6.4 years, in Group 1 and Group 2, respectively ($p = 0.0001$). BMI was $27.95 \pm 3.88 \text{ kg}/\text{m}^2$ and 28.69 ± 4.52 , in Group 1 and Group 2, respectively. Blood and urine showed higher values of serum alkaline phosphatase and fasting urine calcium/creatinine ratio in Group 1 compared to Group 2, with both comparisons statistically significant ($p < 0.05$). Moreover, patients in Group 2 showed statistically significant higher levels of oxalate, citrate, and urinary pH (Table 1).

We examined the percentage of patients with hypercalciuria ($>260 \text{ mg}/24\text{-h}$), hyperoxaluria ($>40 \text{ mg}/24\text{-h}$), hypocitraturia ($<320 \text{ mg}/24\text{-h}$), and hyperuricosuria ($>750 \text{ mg}/24\text{-h}$). The percentage of patients with hypercalciuria was significantly higher in Group 1 ($p = 0.04$) (Table 2). There were no statistically significant differences between groups regarding the presence of hyperoxaluria, hyperuricosuria, and hypocitraturia.

Discussion

Our results showed a higher percentage of women with hypercalciuria among those who have osteoporotic fracture without lithiasis compared to women without osteoporosis and without lithiasis. Moreover, the hypercalciuria observed was fasting hypercalciuria due to a fasting calcium/creatinine ratio above 0.11, eliminating any possible dietary contribution to elevated calcium levels. The classification and study of the metabolic parameters of blood and urine in patients with urolithiasis is vital to establishing the lithogenic risk.⁹

Table 1. Mean of serum and urinary variables measured in postmenopausal women with osteoporotic fracture (Group 1) versus postmenopausal women without osteoporosis (Group 2)

	Group 1	Group 2	p value
Serum creatinine (mg/dL)	0.88 ± 0.36	0.87 ± 0.31	n.s.
Serum calcium (mg/dL)	8.86 ± 0.73	8.19 ± 0.38	n.s.
Serum phosphorus (mg/dL)	3.43 ± 0.86	3.30 ± 0.39	n.s.
Serum alkaline phosphatase (U/L)	80.09 ± 32.31	60.25 ± 18.35	0.002
iPTH (pg/mL)	53.51 ± 28.27	46.49 ± 16.02	n.s.
25-OH vitamin D (U/L)	21.81 ± 14.01	28.14 ± 12.13	n.s.
Serum pH	7.37 ± 0.04	7.38 ± 0.03	n.s.
Calciuria 24-hour	140.85 ± 218.25	147.89 ± 73.45	n.s.
Uricosuria 24-hour	280.4 ± 178.7	234.87 ± 158.98	n.s.
Oxaluria 24-hour	22.37 ± 10.86	28.70 ± 12.37	0.01
Citruria 24-hour	303.44 ± 274.71	1017.05 ± 897.46	0.0001
Urine pH	5.86 ± 0.88	6.43 ± 0.88	0.02
Fasting calcium/creatinine	0.12 ± 0.05	0.08 ± 0.04	0.006

iPTH: intact parathyroid hormone; n.s.: not significant.

Table 2. Presence of hypercalciuria in patients of Group 1 and Group 2 (p = 0.04)

	Hypercalciuria	Normocalciuria
Group 1	40% (22)	60% (33)
Group 2	18.8% (6)	81.2% (26)

The presence of hypercalciuria is an important factor to consider; it was present in up to 40% of patients in Group 1. The importance of measuring urinary calcium and fasting calcium/creatinine ratio has been previously demonstrated by their association with bone mineral density loss in patients with calcium renal stones,¹⁰ and it may also have important implications for medical treatment.¹¹ However, the measurement of urinary calcium in patients with osteoporosis and without lithiasis is not widespread despite reports showing that hypercalciuria is present in postmenopausal women with osteoporosis.¹² Measuring urinary calcium in women with osteoporotic fracture is important, because it allows us to tailor our treatment.

A complete metabolic study, including blood and urine determinations, is necessary to evaluate lithogenic risk factors.⁹ It is well known that patients with hypercalciuria and fasting hypercalciuria have more risk of bone mineral density loss,¹³ and that calcium renal stones and osteopenia/osteoporosis are two related and reciprocal diseases.¹⁴ The role of urinary calcium in the physiology of stones is very important, due to the main metabolic risk factor found in patients with lithiasis.⁹ The study of calciuria is recommended in women with osteoporosis and osteoporotic fracture. Other metabolic risk factors, such as oxaluria, citraturia and uricosuria, should be measured; however, their prevalence in these patients could be less important even though lithogenic risk factors occur with calciuria. Routinely, the treatment of osteoporosis includes calcium and vitamin D supplements,¹⁵ which may decrease the risk of fracture¹⁶ without increasing urine calcium and the risk of nephrolithiasis.^{17,18} However, other studies have claimed that it is impossible to determine whether the administration of calcium and vitamin D may increase urinary calcium and the risk of nephrolithiasis.^{19,20} It seems clear that if hypercalciuria is present, calcium and vitamin D supplements may be substituted with a thiazide, which has shown to increase renal tubular reabsorption of calcium, increase serum calcium levels, decrease lithogenic risk and improve bone mineral density.^{11,15} In this way, osteoporosis is treated without increasing the lithogenic risk.

We believe that knowing the urinary calcium level is essential to individualize treatment and to reduce the potential lithogenic risk. This study has its limitations, such as the number of patients, its cross-sectional nature and its single-centre, but these results introduce a new investigation path – the relationship between osteoporotic fracture and lithogenic risk factors in prospective studies and follow-up.

Conclusion

The measurement of 24-hour urinary calcium and fasting calcium/creatinine ratio are easy studies that should be included in the routine evaluation of postmenopausal women with osteoporotic fracture.

Competing interests: The authors declare no competing financial or personal interests.

This paper has been peer-reviewed.

References

1. Arabi P, Arabi M, Arabi M, de Haas H, de Haas T, et al. Mineral density and bone remodeling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int* 2011;108:1903-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10167.x>
2. Arabi P, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2012;40:709-14. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-012-0497-8>
3. Laitinen E, Török Ö, Dörmal M, et al. Determinants of osteopenia in male urolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1214:1149-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-7627.2011.02215.x>
4. Zhou A, Dai M, Chen Y, et al. Risk factors associated with nephrolithiasis: a case-control study in China. *Asia Pac J Public Health* 2013;27:194-404. <http://dx.doi.org/10.1177/1010539512445189>. Epub 16 May 2012.
5. Chou PS, Kuo CK, Hung KS, et al. Osteoporosis and the risk of symptomatic nephrolithiasis: A population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *Urol Res* 2014;42:217-22. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-014-9895-y>
6. Arabi P, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, et al. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: Pathophysiology, diagnosis and management. *Urol Res* 2014;42:433-8. <http://dx.doi.org/10.1097/0000000000000011>
7. Arabi P, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, et al. Bone and metabolic markers in women with recurrent calcium stones. *Korean J Urol* 2013;54:177-82. <http://dx.doi.org/10.4111/kju.2013.54.3.177>
8. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Endocrinol Res* 2012;38:286-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-012-0120-5>
9. Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, et al. Evidencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol* 2004;58:5839-4. <http://dx.doi.org/10.4321/S0004-06142004000400004>
10. Arabi P, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, Arabi M, et al. The fasting calcium/creatinine to bone absorption marker in patients with calcium renal stones? *Urol Res* 2012;40:243-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00240-011-0441-3>
11. Sakuma K, Nishimura M, Numa R, et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: Pathogenesis and treatment options. *Kibyou J* 2011;79:399-408. <http://dx.doi.org/10.1038/kj.2010.473>
12. Cavalle M, Nolasco K, Cochran B, et al. Prevalence of hypercalciuria in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2012;56:1-5.
13. Laitinen E, Török Ö, Dörmal M, et al. Determinants of osteopenia in male urolithiasis patients with idiopathic hypercalciuria. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1214:1149-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-7627.2011.02215.x>
14. Bigli R, Milonovic S, Boldon J. Incidence of osteoporosis in patients with urolithiasis. *Med Arch* 2014;68:335-8. <http://dx.doi.org/10.5455/medm.2014.68.335-338>
15. O'Neill S, MacLennan A, Bass S, et al. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician* 2004;33:910-9.
16. Spranger M, Phillips B, Ross NB, et al. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:309-18. <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp070175>
17. Haghghi A, Samiaghom H, Gholizadeh G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis* 2013;7:210-3.
18. Peniston JL, Jones AN, Nikolic SY, et al. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 2009;104:1512-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08559.x>

19. Scansen RD, Einar BH, Sene KL, et al. Impact of calcium intake and dietary calcium absorption on kidney stones in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Urol* 2012;187:1287-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.11.109>
20. Raz G, Gali A. Postmenopausal estrogens treatment risk of urinary calculus development. *Iran J Kidney Dis* 2012;7:171-4.

Correspondence: Dr. Miguel Ángel Arribas Polo, Dr. Virgilio Street Huera Civero, 04600, Spoit, orobolp@ono.com

IV. DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN

1. OSTEOPOROSIS Y FRACTURA ÓSEA

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente entre hombres y mujeres a partir de los 50 años y responsable de un porcentaje importante de las fracturas óseas, por lo que supone un problema sanitario de gran magnitud. Se estima que hasta el 15% de mujeres mayores de 50 años de raza blanca presenta osteoporosis cuando se mide la DMO en alguna localización (columna, cadera o muñeca) y hasta el 30% cuando se mide en todas ellas (340,341).

Se considera osteoporosis la presencia de un valor T-score de la densitometría ósea por debajo de -2.5 desviaciones estándar (342), y es esta prueba la más utilizada habitualmente para el diagnóstico de esta patología por su baja morbilidad. Además de la densitometría ósea, se usan de forma habitual marcadores séricos y urinarios de formación y resorción ósea, especialmente útiles en el seguimiento terapéutico (343-346).

Una de las principales complicaciones de la osteoporosis en ambos sexos es la aparición de una fractura como consecuencia de la fragilidad ósea por la pérdida de densidad mineral ósea. Las fracturas osteoporóticas se clasifican habitualmente en vertebrales y no vertebrales. La fractura vertebral es difícil de cuantificar ya que hasta el 66% de los pacientes que las padecen se encuentran asintomáticos (347). En los pacientes estudiados en esta tesis doctoral, tan sólo el 2% presentaban fractura ósea osteoporótica en columna vertebral, sin duda una infraestimación de la proporción real por esa elevada incidencia de fractura asintomática. Las fracturas no vertebrales derivadas de la osteoporosis son fundamentalmente la fractura de cadera y muñeca. La fractura de cadera se considera la más importante desde el punto de vista de la morbimortalidad que producen (344,347), estando presente hasta en el 58% de los pacientes estudiados en nuestra serie. La fractura de muñeca podemos

decir que es la tercera en importancia tras la de cadera y columna, estando presente en el 32% de los pacientes presentados en esta tesis doctoral. Existen diferentes factores de riesgo que aumentan la incidencia de fractura osteoporótica, algunos no modificables como la edad, sexo, genética y otros modificables como la ingesta de determinados fármacos, tabaquismo, ingesta de alcohol (347,348). Cuando se produce la fractura osteoporótica a menudo acontece en pacientes de edad avanzada con lo que la mortalidad asociada a la misma suele ser elevada, fundamentalmente en el caso de fracturas de cadera, siendo mayor el riesgo de muerte inmediatamente tras la misma y en el varón. La mortalidad asociada en la fractura vertebral es más baja que en la fractura de cadera, pero no despreciable, pudiendo mantenerse el riesgo durante los primeros 5 años tras la misma. El riesgo de mortalidad en fractura de muñeca desciende considerablemente con respecto a la fractura de cadera y columna vertebral (342-348).

No obstante, no sólo la fractura osteoporótica puede considerarse una complicación de la pérdida de densidad mineral ósea, sino que existen otras patologías y alteraciones endocrino-metabólicas que pueden estar presentes en pacientes que sufren este problema. Una de las alteraciones observadas en pacientes con osteoporosis es la aparición de hipercalciuria, que se considera el factor de riesgo litogénico más frecuente en la población de países desarrollados y que abordaremos en el siguiente punto.

2. OSTEOPOROSIS Y PRESENCIA DE HIPERCALCIURIA

La hipercalciuria se define como “la excreción en orina de más de 260 mg de calcio en 24 horas” (349), siendo considerada idiopática en un porcentaje elevado de los casos. Como hemos comentado anteriormente, la hipercalciuria se considera el factor litogénico más importante en la fisiopatología de la litiasis cálcica. El calcio es un mineral esencial en la mineralización ósea y se ha observado en diferentes estudios, que pacientes

con pérdida de densidad mineral ósea presentan hipercalcemia que puede deberse a diferentes mecanismos (genéticos, inflamatorios, inmunitarios, dietéticos) (350). En relación a los factores genéticos que relacionan la presencia de hipercalcemia con pérdida de densidad mineral ósea, dos estudios detectan una elevada prevalencia de osteopenia en poblaciones afectadas de hipercalcemia idiopática, tanto en madres como en hijos/hijas (351,352). Diferentes alteraciones en la producción de citocinas y en el sistema osteoprotegerina/RANKL pueden favorecer la aparición de osteopenia/osteoporosis y presencia de hipercalcemia (350). Los factores dietéticos pueden influir negativamente en los pacientes con osteopenia/osteoporosis favoreciendo la progresión de la enfermedad, conjuntamente con alteraciones en la absorción intestinal de calcio. Es llamativo que pacientes con pérdida de densidad mineral ósea e hipercalcemia idiopática, presentan un aumento de la absorción intestinal de calcio, que conlleva una mayor pérdida de densidad mineral ósea (353,354). Es posible que la existencia de un desorden intrínseco óseo provoque un aumento de la resorción ósea, con más hipercalcemia y una hiperabsorción intestinal de calcio. Esto conlleva que la hipercalcemia idiopática sea un fenómeno frecuente y determinante en pacientes con pérdida de densidad mineral ósea idiopática (355). En los pacientes con fractura osteoporótica de nuestra serie, se observa hipercalcemia en el 40-42% de los mismos (teniendo en cuenta las diferencias entre hombres y mujeres), por lo que es una alteración presente en casi la mitad de los mismos.

Además de la hipercalcemia, otros factores como la hiperoxaluria (excreción de más 40 mg en orina 24 h), hipocitraturia (excreción menor a 300-320 mg en orina 24 h) e hiperuricosuria (excreción mayor de 750 mg en orina 24 h) pueden influir en la aparición de litiasis (356). En los pacientes de nuestro estudio hasta el 34% de los mismos presentaba hiperoxaluria e hipocitraturia, mientras que sólo el 7% presentaba hiperuricosuria. Aunque la presencia de

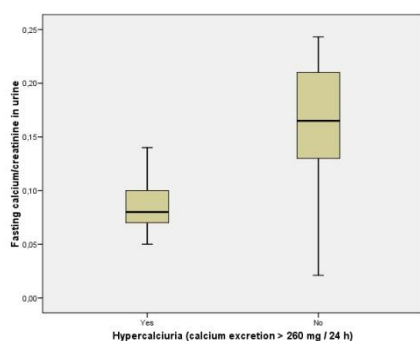
alteraciones litogénicas no conlleva una aparición de litiasis (356), sí que puede influir en el desarrollo de cristales en orina de estos pacientes y aumentar la incidencia de cálculos en la vía urinaria en el futuro.

Es por ello que diferentes estudios han analizado la relación que existe entre osteopenia/osteoporosis, litiasis cálcica y alteraciones metabólicas que analizaremos en el siguiente punto.

3. BINOMIO OSTEOPOROSIS-LITIASIS. UTILIDAD DE LOS MARCADORES SÉRICOS Y URINARIOS

Los pacientes con litiasis renal cálcica recidivante presentan un aumento de la pérdida de densidad mineral ósea (357, 358) mediado por diferentes factores y expresado en la alteración no sólo de la densitometría ósea (T-score y Z-score), sino también en marcadores de remodelado óseo y marcadores litogénicos séricos y urinarios (359). Los pacientes con litiasis y osteoporosis presentan una elevación de citocinas (fundamentalmente IL-1, IL-6, TNF-alfa) (360), sin que se observen alteraciones destacables en los niveles séricos de vitamina D o PTH intacta (361, 362). Diferentes marcadores se pueden utilizar en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con litiasis-osteopenia/osteoporosis. La utilidad de la osteocalcina, fosfatasa alcalina y β -crosslaps entre otros (361), queda demostrada por la alteración en sus niveles en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante respecto a pacientes sin litiasis cálcica. En relación a los factores urinarios, los hallazgos más relevantes corresponden a las alteraciones que se producen en la excreción renal de calcio, que es mayor en pacientes con litiasis renal cálcica recidivante. La hipercalciuria predominante en estos pacientes es la hipercalciuria de ayuno, clasificada por la presencia de un cociente calcio/creatinina de ayuno mayor de 0.11 mmol/mmol. La presencia de un cociente calcio/creatinina en orina de ayunas superior a 0.25 supone un aumento del riesgo casi 4 veces mayor de presentar osteopenia (363). Este cociente calcio/creatinina en orina de ayunas

se correlaciona de forma positiva y estadísticamente significativa con los niveles del marcador de resorción ósea β -crosslaps, por lo que puede considerarse un marcador de resorción ósea (364) en presencia de otros factores. En los pacientes estudiados en esta tesis doctoral con fractura osteoporótica observamos que el 42% de los mismos presenta hipercalciuria. Si comparamos este porcentaje de pacientes con hipercalciuria, respecto a los pacientes (58%) con normocalciuria en relación al valor del cociente calcio/creatinina de ayunas, observamos que se encuentra claramente incrementado (0.17 frente a 0.08) en los pacientes con fractura osteoporótica e hipercalciuria, tal y como observamos en la figura del cuadro siguiente:



Box-plot en el que se observa el aumento del cociente calcio/creatinina en orina de ayunas en pacientes con hipercalciuria y fractura osteoporótica.

Por tanto, parece evidente que la hipercalciuria es un factor presente y a tener en cuenta ya no sólo en pacientes con litiasis y pérdida de densidad mineral ósea, sino incluso en pacientes con fractura osteoporótica aunque no hayan desarrollado litiasis en el momento actual.

Además de la presencia de hipercalciuria, otros factores se han visto alterados en los pacientes con el binomio patológico litiasis-osteoporosis, como es el caso de un descenso en la excreción urinaria de citrato (365). La excreción de citrato puede estar disminuida en este tipo de pacientes con osteoporosis por compensación de un estado latente de acidosis metabólica, que favorece la pérdida de densidad mineral ósea y la aparición de litiasis. Hasta el 34% de los pacientes incluidos en nuestro estudio presenta hipocitraturia y en el estudio comparativo entre pacientes con fractura

osteoporótica y pacientes sin osteoporosis, se observa un descenso evidente en la excreción de citrato en el primer grupo (303.44 mg/24h) frente al segundo grupo (1017.05 mg/24h), lo que corroboran los hallazgos obtenidos en otros estudios.

Por tanto, parece evidente que existe una relación entre osteoporosis y litiasis renal (366-368), y que esta alteración se manifiesta clínica y analíticamente con la presencia de una mayor excreción de calcio en orina, un descenso en la excreción de citrato en orina y una elevación del cociente calcio/creatinina en orina de ayunas (369-372), que se ponen de manifiesto en los pacientes con fractura osteoporótica estudiados en esta tesis doctoral.

4. IMPORTANCIA DE LA LITIASIS-HIPERCALCIURIA EN LA APARICIÓN DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA

La aparición de fractura osteoporótica en presencia de litiasis e hipercalciuria es sin duda un fenómeno poco estudiado, por la dificultad de establecer estudios con seguimiento a largo plazo que nos indiquen el aumento de la incidencia de fractura en este tipo de pacientes. Sin embargo, se ha observado en algunos estudios retrospectivos y de revisión que existe un aumento acumulado de la incidencia de fractura ósea en paciente con litiasis cálcica recidivante (373, 374), que puede estar en relación con una baja ingesta de calcio en este tipo de pacientes (375).

Aunque en nuestro estudio no podemos considerar la presencia de hipercalciuria como un factor de riesgo en la aparición de la fractura osteoporótica, observamos cómo está alterado en un porcentaje considerable de pacientes y que por tanto es un factor a tener cuenta y a evaluar en dicha población. Conjuntamente con la calciuria, pensamos que la citraturia debería ser otro factor evaluable en pacientes con fractura osteoporótica por las implicaciones en el desarrollo posterior de litiasis y en el empeoramiento progresivo de la densidad mineral ósea. La medición y evaluación del

metabolismo fosfocálcico y de factores litogénicos como la calciuria y citraturia, debe ser tomada en cuenta en pacientes con fractura osteoporótica.

V. CONCLUSIONS

V.CONCLUSIONS

1. Forty-percent of patients with osteoporotic fracture have hypercalciuria with a rise in calcium/creatinine ratio during fasting.

2. Hypercalciuria diagnosed in patients with osteoporotic fracture during fasting have a significant rise in the average calcium / creatinine ratio to 0.17.

3. Despite having osteoporotic fracture, no differences were observed in hormones involved in calcium and phosphorus metabolism in the control group.

4. Other lithogenic alterations were observed in patients with osteoporotic fracture such as hypocitraturia and hyperoxaluria, both in 34% of cases.

5. The study of lithogenic factors in patients with osteoporotic fracture could have implications for the medical treatment of these patients, and be considered in the clinical follow-up.

VI. BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin Interv Aging*. 2014;10: 105-15.
2. Sosa Henríquez M. Consecuencias de la osteoporosis. En: Rapado Errazti A, Díaz Curiel M, Galindo P, editores. *Osteoporosis: una guía para profesionales de la salud*. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO). 1997; p. 21-4.
3. Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 581-89.
4. World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
5. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359: 1761-67.
6. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA et al. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10: 937-48.
7. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. El término osteopenia y el riesgo de fractura. *Anal Med Int*. 2006; 23: 1-3.
8. Cummings S, Kelsey J, Nevitt M et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985; 7: 178-208.
9. Bernabei R, Martone Am, Ortolani E et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014; 11: 201-07.
10. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008; 208: 1-24.
11. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, Reginster JY, Cooper C et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 373-90.
12. Rosen HN, Vokes TJ, Malanaban AO et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom*. 2013; 16: 482-88.
13. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin*. 2001; 116: 86-88.
14. Moro Álvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. *Rev Clin Esp*. 2010; 210: 342-49.
15. Hoff M, Skurtveit S, Meyer HE et al. Use of anti-osteoporotic drugs in central Norway after a forearm fracture. *Arch Osteoporos*. 2015;10:235-7.
16. Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY et al. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 1063-72.
17. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006; 17:1726-33.

18. Old JL, Calvert M. Vertebral compression fractures in the elderly. *Am Fam Physician*. 2004;69: 111–16.
19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int*. 2000; 11: 669–74.
20. Sakuma M, Endo N, Oinuma T et al. Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26: 373–78.
21. Cummings SR, Black DM, Rubin SM et al. Lifetime risk of hip, Colles , or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 2445-48.
22. Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1995; 10: 796-802.
23. Nogués Solán X. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Clin Esp*. 2009; 209 Supl 1: 10-14.
24. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C et al. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 650-53.
25. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 385–97.
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone*. 2002; 30: 251–58.
27. Adarett SM, Jaglal SB, Kreiger N et al. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ*. 2000; 162: 1289-94.
28. Lydick E, Cook K, Turpin J et al. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care*. 1998; 4: 37-38.
29. Jódar Gimeno E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkisn Carranza F et al. Escalas de riesgo de osteoporosis. *REEMO*. 2005; 14: 81-85.
30. Martínez-Aguilá D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A et al. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: Application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1307-12.
31. Richy F, Gourlay M, Ross PD et al. Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *QJM* 2004; 97: 39-46.
32. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 2013; 56:16-22.
33. Nguyen ND, Frost SA, Center JR et al. Development of a nomogram for individualizing hip fracture risk in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1109- 17.
34. Nguyen ND, Frost SA, Center JR et al: Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 1431-44.
35. <http://garvan.org.au/promotions/bone-fracture-risk/calculator/> Frca.

36. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339: b4229.
37. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344: e3427.
38. Bolland MJ, Siu ATY, Mason BH et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 420-27.
39. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM et al. Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas.* 2013; 75: 51-61.
40. Van Geel TACM, Eisman JA, Geusens PP et al. The utility of absolute risk prediction using FRAX® and Garvan Fracture Risk Calculator in daily practice. *Maturitas* 2014; 77: 174-79.
41. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Franek E et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010; 46: 1661-67.
42. Sandhu SK, Nguyen ND, Center JR et al. Prognosis of fracture: evaluation of predictive accuracy of the FRAX™ algorithm and Garvan nomogram. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 863-71.
43. Cummins NM, Poku EK, Towler MR et al. Clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: a comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89:172-77.
44. Ensrud KE, Lui L, Taylor BC et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: Is more better? *Arch Intern Med.* 2009; 169: 2087-94.
45. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT et al. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1793-99.
46. Trémollières FA, Pouillès J-M, Drewniak N et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: Sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 1002-09.
47. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008; 19: 1935-37.
48. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18: 1033–46.
49. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009;44: 734–43.
50. Jódar Gimeno E. Et al. Escalas de riesgo de Osteoporosis. Herramienta FRAX. *Rev Clin Esp.* 2009; 1: 48-54
51. Del Río Barquero L, Tebé Cordomi C, Johansson H et al. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX® en una cohorte española. *Rev Metab Óseo y Min.* 2010; 3: 85-94.
52. Naves Díaz M. Fracturas por osteoporosis en la mujer española. *Med Clin .* 2006; 127: 413-14.

53. Leslie WD, Metge C, Ward L. Contribution of clinical risk factors to bone density-based absolute fracture risk assessment in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2003 ;14: 334-8.
54. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH et al. Screening for post-menopausal osteoporosis: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 529-41.
55. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int.* 1998; 10: S001-80.
56. Brennan SL, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX provides robust fracture prediction regardless of socioeconomic status. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 61-69.
57. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO et al. Bone remodeling. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. 46-57.
58. Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int.* 2002; 13: 97-104.
59. Ebeling PR. Androgens and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17: 284-92.
60. Arrabal Martín M, Gutiérrez Tejero F, Zuluaga Gómez A et al. Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. In: Lancina Martín JA, Arrabal Martín M, editores. *Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria.* Madrid: Ed. Vision Net; 2004. 17-49.
61. Sklarin PM, Shoback DM, Langman CB et al. History and physical examination. *Clinical evaluation of bone and mineral disorders.* En: Favus MJ, editor: *Primer on the metabolic bone diseases disorders of mineral metabolism.* Washington: American society for bone and mineral research; 2003. 143- 45.
62. Grampp S, Genant HK, Mathur A et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 697-711.
63. Melton LJIII. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 175-77.
64. Health Quality Ontario. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2006; 6: 1-180.
65. Chris Gallagher J, Sai AJ. Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis. *Rev Metab Óseo y Min.* 2010; 8: 60-71.
66. Fernández-Treguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, del Canto Pigarrón M et al. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y fisiología del tejido óseo.* *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006; 11: E47-51.
67. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337-42.
68. Moro M, Hecker AT, Bouxsein ML et al. Failure load of thoracic vertebrae correlates with lumbar bone mineral density measured by DXA. *Calcif Tissue Int.* 1995; 56: 206-09.

69. Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO et al. Bone remodeling. In: Favus MJ, editor. Primer on metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. 46-57.
70. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003; 349: 327-34.
71. Bouxsein ML, Karasik D. Bone geometry and skeletal fragility. *Curr Osteoporos Rep.* 2006; 4: 49-56.
72. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med.* 2005; 83: 170-79.
73. Bouxsein ML. Bone quality: an old concept revisited. *Osteoporos Int.* 2003; 14: S1-S2.
74. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling?. *Bone.* 2004; 35: 1-3.
75. Simonet WS, Lacey JD, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89: 309-19.
76. Weitzmann MN. The Role of Inflammatory Cytokines, the RANKL/OPG Axis, and the Immunoskeletal Interface in Physiological Bone Turnover and Osteoporosis. *Scientifica (Cairo).* 2013; 2: 125-37.
77. Maruyama T, Fukushima H, Nakao K et al. Processing of the NF- κ B precursor p100 to p52 is critical for RANKL induced osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 1058-67.
78. Ogasawara T, Katagiri M, Yamamoto A et al. Osteoclast differentiation by RANKL requires NF- κ B-mediated down regulation of cyclin-dependent kinase 6 (Cdk6). *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1128-36.
79. Goronzy J, Weyand CM. T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity catalyze autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5: 225-34.
80. Vallejo N, Schirmer M, Weyand CM et al. Clonality and longevity of CD4⁺CD28 (null) T cells are associated with defects in apoptotic pathways. *J Immunol.* 2000; 11: 6301-07.
81. Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 234: 137-42.
82. Choi HJ, Park YR, Nepal M et al. Inhibition of osteoclastogenic differentiation by Ikariside A in RAW 264.7 cells via JNK and NF- κ B signaling pathways. *Eur J Pharmacol.* 2010; 636: 28-35.
83. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F et al. Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1856-63.
84. Svejme O, Ahlborg HG, Karlsson MK. Changes in forearm bone mass and bone size after menopause--a mean 24-year prospective study. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012; 12: 192-98.
85. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 25-38.
86. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling?. *Bone.* 2004; 35: 1-3.

87. Cianferotti L, Gomes AR, Fabbri S et al. The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporos Int.* 2015; 26: 2055-71.
88. Shinohara M, Takayanagi H. Novel osteoclast signaling mechanisms. *Curr Osteoporos Rep.* 2007; 5: 67-72.
89. Ben Sedrine W, Radican L, Reginster JY et al. On conducting burden of osteoporosis studies: a review of the core Concepts and practical issues. A study carried out under the auspices of a WHO Collaborating Center. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 7-14.
90. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int.* 2003; 14: 895–904.
91. Khosla S, Amin S, Orwoll E et al. Osteoporosis in men. *Endocr Rev.* 2008; 29: 441–64.
92. Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 629–41.
93. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM et al. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ.* 2010;182: 1864–73.
94. Melton LJ, Thamer M, Ray NF et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 16–23.
95. O'Neill TW, Roy DK. How many people develop fractures with what outcome? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19: 879–95.
96. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int.* 1994; 4: 277–82.
97. Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM et al. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 29–37.
98. Miller W. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 1978; 60: 930–34.
99. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev.* 1985; 7: 178–208.
100. Jensen JS, Bagger J. Long-term social prognosis after hip fractures. *Acta Orthop Scand.* 1982; 53: 97–101.
101. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A et al. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 271–78.
102. Majumdar SR, Kim N, Colman I et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 905–09.
103. Greendale GA, Barrett-Connor E. Outcomes of osteoporotic fractures. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. *Osteoporosis.* 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press. 2001; 819–29.
104. Port L, Center J, Briffa NK et al. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 780–84.

105. Majumdar SR, Rowe BH, Folk D et al. A controlled trial to increase detection and treatment of osteoporosis in older patients with a wrist fracture. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 366–73.
106. Ross PD, Davis JW, Epstein RS et al. Pain and disability associated with new vertebral fractures and other spinal conditions. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47: 231–39.
107. Leidig G, Minne HW, Sauer P et al. A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. *Bone Miner.* 1990; 8: 217–29.
108. Eisman J, Clapham S, Kehoe L et al. Australian BoneCare Study. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1969–75.
109. Lindsay R. The burden of osteoporosis: cost. *Am J Med.* 1995; 98: 9S–11S.
110. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009; 181: 265–71.
111. Florschütz AV, Langford JR, Haidukewych GJ et al. Femoral neck fractures: current Management. *J Orthop Trauma.* 2015; 29: 121-29.
112. Cooper C, O'Neill T, Silman A et al. On behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The epidemiology of vertebral fractures. *Bone.* 1993; 14: 589-97.
113. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1993; 2: 41-44.
114. Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. *Am Fam Physician.* 2004; 69: 139-40.
115. Tabensky A, Duan Y, Edmonds J et al. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1101-07.
116. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids.* 2015; 99: 5-11.
117. Carranza Lira S, Rosas M, Murillo A et al. Osteoporosis in postmenopausal women (Mexico City): 1. Risk factors. *Int J Fertil Womens Med.* 2002; 47: 22-25.
118. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 2006; 1: S3-11.
119. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; 10: 287-333.
120. Sosa Henríquez M. Fisiopatología y epidemiología de la fractura de cadera. *Osteoporos Aten Primar.* 1997; 3: 5-7.
121. Hernández JL, Marín F, González-Macías J et al. ECOSAP study investigators. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74: 357-65.
122. Nam HS, Kweon SS, Choi JS et al. Racial/ethnic differences in bone mineral density among older women. *J Bone Miner Metab.* 2013; 31: 190-98.
123. IASP. Classification of chronic pain. *Pain.* 1986;S1-226.

124. Winfield J, Stamp TC. Bone and joint symptoms in Paget disease. *Ann Rheum Dis.* 1984;43: 769-73.
125. Vervest AC, Schimmel GH. Taxonomy of pain of the IASP. *Pain.* 1988; 34: 318-21.
126. Smart KM, Blake C, Staines A et al. The Discriminative Validity of "Nociceptive," "Peripheral Neuropathic," and "Central Sensitization" as Mechanisms-based Classifications of Musculoskeletal Pain. *Clin J Pain.* 2011; 27: 655-65.
127. Haviv B, Bronak S, Thein R et al. The complexity of Pain around the Knee in Patients with osteoarthritis. *IMAJ.* 2013;15: 178-81.
128. Jiménez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP et al. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain. *Neurobiol Aging.* 2010; 33: 921-32.
129. Von Moos R, Strasser F, Gillissen S et al. Metastatic bone pain: treatment options with an emphasis on bisphosphonates. *Support Care Cancer.* 2008; 16: 1105-15.
130. Nagae M, Hiraga T, Wakabayashi H et al. Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone. *Bone.* 2006; 39: 1107-15.
131. Clifford J Woolf. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain *Pain.* 2011; 152: S2-15.
132. Robinson Y, Heyde CE, Forsth P et al. Kyphoplasty in osteoporotic vertebral compression fractures guidelines and technical considerations. *J Orthop Surg Res.* 2011; 19: 43-45.
133. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1998; 15: 793-800.
134. Martens MG. Risk of fracture and treatment to prevent osteoporosis-related fracture in postmenopausal women. A review. *J Reprod Med.* 2003; 48 : 425-34.
135. Kim DH, Vaccaro AR. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment. *Spine J.* 2006; 6: 479-87.
136. Ross PD, Genant HK, Davis JW et al. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1993; 3: 120-26.
137. Wu SS, Lachmann E, Nagler W et al. Current medical, rehabilitation, and surgical management of vertebral compression fractures. *J Womens Health (Larchmt).* 2003; 12: 17-26.
138. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington; 2008. Disponible en: http://www.nof.org/professionals/clinicianguidesguide_fomr.asp
139. Schousboe JT, Rosen HR, Vokes TJ et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Prediction models of prevalent radiographic vertebral fractures among older women. *J Clin Densitom.* 2014; 17: 378-85.
140. Gómez Alonso C, Díaz López JB et al. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp.* 2009; 209: 15-22.
141. Lachman E, Whelan M. The Roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology.* 1937; 26: 165-77.
142. Díaz López JB, Gómez Alonso C, Cannata Andía JB. Radiología de la fractura vertebral osteoporótica. *Osteoporosis en Atención Primaria.* 1996; 1: 11-15.

143. Gómez Alonso C, Díaz López JB, Cannata Andía J et al. Metodología de evaluación de la masa ósea. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, FHOEMO, SEIOMM, RPR, editores. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. Alcorcón, Madrid: Edimsa; 1996: 11-55.
144. Jergas M, Genant H. Radiology of osteoporosis. En: Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 7: 160-69.
145. Sornay-Rendu E, Allard C, Muñoz F et al. Disc space narrowing as a new risk factor for vertebral fracture: the OFELY study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1262-69.
146. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C et al: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9: 1137-41.
147. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P et al: Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005; 20: 1813-19.
148. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR et al: Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1921-28.
149. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al: The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporosis International.* 2006; 17: 471-77.
150. Genant HK, Jergas M, Palermo L et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. The study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 984-96.
151. Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 707-30.
152. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014 ; 11: 201-07.
153. Marshall D, Johnell O, Wedel H et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254-59.
154. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 1277-88.
155. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4215-22 .
156. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al: A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42: 467-75.
157. Genant HK, Cooper C, Poor G et al. Interim report and recommendations of the World health organization task force for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999; 10: 259-64.
158. U.S. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general; 2013. Disponible en: <http://www.sur-geongeneral.gov/library/reports/bonehealth/>.

159. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S et al: International Society for Clinical Densitometry. Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*. 2007; 43: 1115-21.
160. Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32: 159-79.
161. Brown JP, Josse RG. The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002; 167: S1-S34.
162. Moayyeri A, Soltani A, Tabari NK et al. Discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and hip bone densitometry. *BMC Endocr Disord*. 2005; 5: 3-5.
163. O'Gradaigh D, Debiram I, Love S et al. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 13-8.
164. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 527-34.
165. Williams ED, Daymond TJ. Evaluation of calcaneus bone densitometry against hip and spine for diagnosis of osteoporosis. *Br J Radiol*. 2003; 76: 123-28.
166. Melton LJ, 3rd, Looker AC, Shepherd JA et al. Osteoporosis assessment by whole body region vs. site-specific DXA. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 1558-64.
167. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int*. 2004; 15: 847-54.
168. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. . Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. 2004.
169. Estrada M, Ferrer A, Borrás A et al. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y el control evolutivo de la osteoporosis. Actualización Diciembre 2004. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalud. Generalitat de Catalunya. Febrero 2006. (GPC01/2006). <http://www.gencat.cat/salut/depsan/pdf/gp0601esgrr.pdf>.
170. Blake CM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998; 27: 267-88.
171. Maggi S, Noale M, Giannini S et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESPOPO study. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 237-44.
172. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S et al. A local adaptive threshold strategy for high resolution peripheral quantitative computed tomography of trabecular bone. *Ann Biomed Eng*. 2007; 35: 1678-86.
173. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008; 19: 1683-1704.
174. Camacho P, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. En: Murray J. Favus, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6a ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006; 127-33.

175. - Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. Committee of Scientific advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000; 11: 2-17.
176. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 792-801.
177. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey* . 2008; 5: 84-102.
178. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2027-32.
179. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 1404-09.
180. Mohr M, Helge EW, Petersen LF et al. Effects of soccer vs swim training on bone formation in sedentary middle-aged women. *Eur J Appl Physiol.* 2015; 9: 77-88.
181. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2005; 23: 97-104.
182. Glover SJ, Garnero P, Naylor K et al. Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone.* 2008; 42:623-30.
183. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1531-38.
184. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1526-36.
185. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 386-93.
186. Bauer DC, Black DM, Garnero P et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1250-58.
187. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1051-56.
188. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1586-92.
189. Delmas PD, Munoz F, Black DM et al. Effects of Yearly Zoledronic Acid 5 mg on Bone Turnover Markers and Relation of PINP With Fracture Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 1544-51.
190. Mondelo N. Evaluación experimental de bifosfonatos: Aspectos básicos y regulatorios. *Actualiz Osteología.* 2006; 2: 93-103.

191. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 530-37.
192. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 962-70.
193. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3970-77.
194. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 391-20.
195. Body JJ. Management of primary osteoporosis. *Acta Clin Belg.* 2002; 57: 277-83.
196. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health.* 1994; 114: 265-69.
197. Geusens P, Milisen K, Dejaeger E et al. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc.* 2003; 9: 101-06.
198. Reid IR, Mason B, Horne A et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2002; 112: 343-47.
199. Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2009; 209: 41-7.
200. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 307-20.
201. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21: 1151-54.
202. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 15: CD00022.
203. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 270-77.
204. Sorensen MD, Eisner BH, Stone KL et al. Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Urol.* 2012; 187: 1287-92.
205. Reza Ganji M. Postmenopausal osteoporosis treatment risk of urinary calculus development. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 171-74.
206. Hiligsmann M, Cooper C, Guillemin F et al. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: an expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 271-82.
207. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J et al. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International.* 2012; 23: 17-38.

208. Ikegami S, Kamimura M, Uchiyama S et al. Anti-nociceptive effects of elcatonin injection for postmenopausal women with back pain: a randomized controlled trial. *Open Orthop J.* 2010; 4: 132-36.
209. Iwamoto J, Makita K, Sato Y et al. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International.* 2011; 22: 2735-42.
210. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 321-33.
211. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 1729-38.
212. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 1701-12.
213. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:817-28.
214. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006; 355: 125- 37.
215. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1751-61.
216. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23: 524-28.
217. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 476-82.
218. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Munoz T et al. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria and recurring renal calcium lithiasis. *Urology.* 2013; 81: 731-37.
219. Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58: 523-29.
220. Borah B, Ritman EL, Dufresne TE et al. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover. *Bone.* 2005; 37: 1-9.
221. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC et al. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone.* 2003; 32: 421-26.
222. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 1241-49.

223. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4879-85.
224. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1492-97.
225. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 483-88.
226. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG et al. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2792-97.
227. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S et al. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2003; 21: 421-27.
228. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002 ;23: 517-23.
229. Cranney A, Waldeger L, Zytaruk N et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD004523.
230. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 333-40.
231. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 792-98.
232. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone.* 2003; 32: 687-93.
233. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON- Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 243-54.
234. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS et al. Efficacy and Safety of a Once-Yearly Intravenous Zoledronic Acid 5mg for Fracture Prevention in Elderly Postmenopausal Women with Osteoporosis Aged 75 and Older. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 292-99.
235. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone.* 2011; 49: 77-81.
236. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86: 421-35.
237. Williams KR. The biphosphonates story: from detergents to bone disease. *J Chem Educ.* 2004; 81: 1406-07.
238. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 1-23.

239. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799-809.
240. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142: 1243-51.
241. Dempster DW, Bolognese MA. Ibandronate: the evolution of a once-a-month oral therapy for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Densitom.* 2006; 9: 58-65.
242. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan Med Bull.* 2002; 49: 1-18.
243. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5- year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1769- 78.
244. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361: 756-65.
245. Boonen S, Adachi JD, Man Z et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1727-36.
246. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4483-92.
247. Miyazaki T, Tokimura F, Tanaka S et al. A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence.* 2014 ; 8: 463-71.
248. Brown JP, Roux C, Torring O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 746-52.
249. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004; 350: 459-68.
250. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm.
251. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1207-15.
252. Nevitt MC, Chen P, Dore RK et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 273-80.
253. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1434-41.
254. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2012; 66: 199-209.

255. Yu EW, Neer RM, Lee H et al. Time-dependent changes in skeletal response to teriparatide: Escalating vs. constant dose teriparatide (PTH 1–34) in osteoporotic women. *Bone*. 2011; 48: 713-19.
256. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1363-69.
257. Wei P, Liu M, Chen Y et al. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med* . 2012;5:243-48.
258. Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M et al. Subtrochanteric/femoral shaft Versus hip fractures: Incidences and identification of risk factors. *J Bone Miner Res*. 2012; 27: 130-37.
259. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 5: CD005185.
260. Basurto L, Zarate A, Gomez R et al. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male*. 2008; 11: 140-45.
261. Kammerlander C, Erhart S, Doshi H et al. Principles of osteoporotic fracture treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 2: 757-69.
262. Han S, Wan S, Ning L et al. Percutaneous vertebroplasty versus balloon kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Int Orthop*. 2011; 35:1349-58.
263. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ*. 2011. 343: d3952.
264. García M, Arrabal M, Campoy P et al. Litiasis: Epidemiología, litogénesis y clasificación. En: Jiménez JF, Rioja LA. *Tratado de Urología*. Tomo I. J.R. Prous Editores. Barcelona. España, 1993. 46, 723-40.
265. Lotan Y. Economics and cost of care of stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009; 16: 5-10.
266. Arrabal Martín M, Fernández-Rodríguez A, Arrabal Polo MA et al. Estudio de factores físico-químicos en pacientes con litiasis renal. *Arch Esp Urol*. 2006. 59: 583-94.
267. Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent Stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002; 346: 77-84.
268. Curham GC, Willet WC, Rimm EB et al. Family history and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 1568-73.
269. Lloyd SE, Pearce SE, Fisher SE et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature*. 1996; 379: 445-49.
270. Malek RS; Kelalis PP. Pediatric nephrolithiasis. *J Urol*. 1975; 113: 545-51.
271. Prince CL, Scardino PL. A statistical analysis of ureteral calculi. *J Urol*. 1960; 83: 561-65.
272. Lancina Martín JA. Clínica y Diagnóstico de la litiasis urinaria. In: Jiménez Cruz JF, Rioja Sanz LA editores. *Tratado de Urología*. 2a ed. Barcelona: Prous Science; 2006. 1457-504.
273. Finlayson B. Renal lithiasis in review. *Urol Clin North Am*. 1974; 1: 181-212.

274. Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 376- 80.
275. Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J et al. Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. *Urology.* 1998; 52: 750-55.
276. Lancina JA, Novas S, Rodríguez-Rivera J et al. Lithogenic metabolic profile related to gender in patients with calcium-containing urinary Stones. *Int Braz J Urol* 2011; 27: 421-23.
277. Sánchez-Martín FM, Millán Rodríguez F, Esquena Fernández S et al. Incidence and prevalence of urolithiasis in Spain: Review of currently available original data. *Actas Urol Esp.* 2007; 31: 511-20.
278. Blacklock NJ. The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In: Hodgkinson A, Nordin BEC, editors. *Proceedings of the Renal Stone Disease Symposium.* London: J&A Churchill limited. 1969: 33-47.
279. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA et al. Time trends in reported prevalence of kidney Stones in the United States. *Kidney Int.* 2003; 63: 1817-23.
280. Parry ES, Lister IS. Sunlight and hypercalciuria. *Lancet.* 1975; 1: 1063-65.
281. Atan L, Andreoni C, Ortiz V et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology.* 2005; 65: 858-56.
282. Ito H, Kotake T, Nomura K et al. Clinical and biochemical features of uric acid nephrolithiasis. *Eur Urol.* 1995; 27: 324-28.
283. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB et al. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 240-47.
284. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004; 328: 1420-24.
285. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC et al. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3225-32.
286. Curhan GC, Willet WC, Speizer FE et al. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting risk for kidney in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-04.
287. Khan SR, Glenton PA, Byer KJ et al. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 178: 2191-96.
288. Massey LK. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107: 1191-94.
289. Kang DE, Sur RL, Haleblan GE et al. Long-term lemonade based dietary manipulation in patients with hypocitraturic nephrolithiasis. *J Urol.* 2007; 177: 1358-62.
290. Koff SG, Paquette EL, Cullen J et al. Comparison between lemonade and potassium citrate and impact on urine pH and 24-hour urine parameters in patients with kidney stone formation. *Urology.* 2007; 69: 1013-16.
291. Lloyd SE, Pearce SE, Fisher SE et al. A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature.* 1996; 379: 445-49.
292. Robert M, Averous M. Notions fondamentales de la lithogenese oxalo-calcique urinaire. *Journal d'Urologie.* 1994; 100: 40-42.
293. Coe FL, Evan A, Worcester E et al. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2598-608.

294. Grases F, Costa-Bauzá A, Sohnel O et al. Cristalización en disolución. Conceptos básicos. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 2000; 14-18.
295. Evan A, Lingeman J, Coe FL et al. Randall's plaque: Pathogenesis and role in calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2006; 69: 1313- 18.
296. Malek RS, Boyce WH. Intranephronic calculosis: its significance and relationship to matrix in nephrolithiasis. *J Urol* 1973; 109: 551-55.
297. Hess B, Zipperle I, Jaeger P et al. Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate cristal aggregation. *Am J Physiol* 1993; 265: 784-91.
298. Grases F, Masarova L, Söhnel O et al. Agglomeration of calcium oxalate monohydrate in synthetic urine. *BJU Int.* 1992; 70: 240-44.
299. Khan S. Calcium phosphate/calcium oxalate crystal association in urinary stones: implications for heterogeneous nucleation of calcium oxalate. *J Urol* 1997; 175: 376-83.
300. Nielsen AE, Christoffersen J. The mechanisms of crystal growth and dissolutions. *Kidney Int.*1993; 66: 18-21.
301. Evan AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 831-41.
302. Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL et al. Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. *Kidney Int.* 1990; 37: 51-56.
303. Grases F, Sohnel O, Villacampa AI et al. Phosphates precipitating from artificial urine and fine structure of phosphate renal calculi. *Clin Chim Acta.* 1996; 7: 244-50.
304. Asplin JR, Parks JH, Coe FL et al. Dependence of upper limit of metastability on supersaturation in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1997; 52: 1602-08.
305. Colussi G, De Ferrari ME, Brunati C et al. Medical prevention and treatment of urinary stones. *J Nephrol.* 2000; 13: 65-70.
306. Atmani F, Khan SR. Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: S385-388.
307. Amaro CR, Goldberg J, Amaro JL et al. Metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 29-33.
308. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr et al. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
309. Netelenbos JC, Zwijnenburg PJ, ter Wee PM et al. Risk factors determining active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 188-92.
310. Pak CY. Citrate and renal calculian update. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 371-77.
311. Jack M. Zuckerman JM, Dean G. Assimos DG. Hypocitraturia. Pathophysiology and Medical Management. *Rev Urol.* 2009; 11: 134-44.
312. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pathophysiology of hypocitraturic nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31: 885-91.
313. Barcelo P, Wuhl O, Servitge E et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1993; 150: 1761-64.

314. Cochat P, Gaulier JM, Koch Noqueira PC et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr.* 1999; 158:75-80.
315. Saborio P, Scheinman JI. Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States. *Kidney Int.* 1999; 56: 1094-99.
316. Karabacak OR, Ipek B, Ozturk U et al. Metabolic evaluation in stone disease metabolic differences between the pediatric and adult patients with stone disease. *Urology.* 2010; 76: 238-41.
317. Arrabal Martín M, Gutiérrez Tejero F, Zuluaga Gómez A et al. Síndrome hipercalcémico y enfermedades óseas. In: Lancina Martín JA, Arrabal Martín M, editores. *Enfermedades sistémicas y litiasis urinaria.* Madrid: Ed. Vision Net; 2004; 17-49.
318. Coe FL, Evan A, Worcester EM et al. Kidney Stone Disease. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2598-608.
319. Simic-Ogrizovic S, Dopsaj V, Jovicic S et al. The most important factor for active urinary stone formation in patients with urolithiasis. *Med Pregl.* 2007; 60: 117-20.
320. Preminger GM, Baker S, Peterson R. Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. *J Lith Stone Dis.* 1989; 1: 22-25.
321. Berg C, Tiselius HG. The effect of pH on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol.* 1986; 12: 59-61.
322. Fellstrom B, Danielson BG, Karlström B et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and injury supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers. *Br J Urol.* 1984; 56: 263-69.
323. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, de Haro-Munoz T et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011; 108: 1903-08.
324. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000; 27: 255-68.
325. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1422-25.
326. Borghi L, Schianchi T, Meschi et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002; 346: 77-84.
327. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS et al. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol.* 2003; 169: 465-69.
328. Borghi L, Meschi T, Maggiore U et al. Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutrition Rev.* 2006; 64: 301-12.
329. Seltzer MA, Low RK, McDonald M et al. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol.* 1996; 156: 907-09.
330. McHarg T, Rodgers A, Charlton K et al. Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation. *BJU Int.* 2003; 92: 765-68.
331. Grases F, Kroupa M, Costa-Bauza A et al. Studies on calcium oxalate monohydrate crystalization. Influence of inhibitors. *Urol Res.* 1994; 22: 39-43.
332. Costanzo LS, Windhager EE. Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. *Am J Physiol.* 1978; 235: 492-506.

333. Pearle MS, Roehborn CG, Pak CY et al. Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Endourol.* 1999; 13: 679-85.
334. Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ et al. Results of long-term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1553-58.
335. Tiselius HG, Larsson L, Hellgren E et al. Clinical results of allopurinol treatment in prevention of calcium oxalate stone formation. *J Urol.* 1986; 136: 50-53.
336. Fugugawa M, Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron.* 2002. 92: 41-45.
337. Torres A, Cannata JB. Metabolismo calcio-fósforo y sus alteraciones. En: *Nefrología clínica.* Ed. Por Hernando et al. Editorial medica panamericana. Madrid. 2003; 91-101.
338. Díez Pérez A, Eriksen EF. Acciones de la PTH sobre el hueso: aspectos básicos. En *Manual práctico en Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral.* Riancho Moral JA. Jarpyo Editores. Madrid. 2004; 19-24.
339. Quesada JM. Vitamina D. En *Manual práctico en Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral.* Riancho Moral JA. Jarpyo Editores. Madrid. 2004; 29-33.
340. Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Med Clin North Am.* 2015; 99: 587-606.
341. Bernabei R, Martone AM, Ortolani E et al. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014; 11: 201-07.
342. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig-Vilaseca D et al. Spanish Society of Rheumatology. [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin.* 2011; 7: 357-79.
343. McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev.* 2007; 12: 113-45.
344. Peris P, Ruiz-Esquide V, Monegal A et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Clinical characteristics and bone remodelling abnormalities. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 986-91.
345. Heshmati HM, Khosla S. Idiopathic osteoporosis: a heterogeneous entity. *Ann Med Interne.* 1998; 149: 77-81.
346. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28: 911-35.
347. Del Pino Montes J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010; S8-S12.
348. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther.* 2015; 7:149-53.

349. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions?. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 503-06.
350. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria and bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10: 286-95.
351. García-Nieto V, Navarro JF, Monge M et al. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract.* 2003; 94: 89-93.
352. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E et al. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1396-401.
353. Vezzoli G, Rubinacci A, Bianchin C et al. Intestinal calcium absorption is associated with bone mass in stone-forming women with idiopathic hypercalciuria. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1177-83.
354. Odvina CV, Poindexter JR, Peterson RD et al. Intestinal hyperabsorption of calcium and low bone turnover in hypercalciuric postmenopausal osteoporosis. *Urol Res.* 2008; 36: 233-39.
355. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L et al. Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 209-13.
356. Arrabal Martín M, Fernández Rodríguez A, Arrabal Polo MA et al. Study of the physical-chemical factors in patients with renal lithiasis. *Arch Esp Urol.* 2006; 59: 583-94.
357. Bilić-Curčić I, Milas-Ahić J, Smolić M et al. Urolithiasis and osteoporosis: clinical relevance and therapeutic implications. *Coll Antropol.* 2009; 33: 189-92.
358. Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Osteoporosis and urolithiasis. *Urol Int.* 2004; 72: 17-9.
359. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Garrido-Gomez J. Calcium renal lithiasis: metabolic diagnosis and medical treatment. *Sao Paulo Med J.* 2013; 131: 46-53.
360. Ghazali A, Fuentès V, Desaint C et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 32-8.
361. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Ochoa-Hortal MA et al. Mineral density and bone remodelling markers in patients with calcium lithiasis. *BJU Int.* 2011; 108: 1903-08.
362. Haghghi A, Samimagham H, Gohardehi G. Calcium and vitamin D supplementation and risk of kidney stone formation in postmenopausal women. *Iran J Kidney Dis.* 2013; 7: 210-13.

363. Letavernier E, Traxer O, Daudon M et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1149-54.
364. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A et al. Is the fasting calcium/creatinine a bone resorption marker in patients with calcium renal stones? *Urol Res.* 2012; 40: 243-45.
365. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martin M, Girón-Prieto MS et al. Osteopenia/osteoporosis in patients with calcium nephrolithiasis. *Urol Res.* 2012; 40:709-16.
366. Chou PS, Kuo CN, Hung KS et al. Osteoporosis and the risk of symptomatic nephrolithiasis: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *Calcif Tissue Int.* 2014; 95: 317-22.
367. Shavit L, Girfoglio D, Vijay V SH et al. Vascular calcification and bone mineral density in recurrent kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 278-85.
368. Caudarella R, Vescini F, Buffa A et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol.* 2003; 16: 260-66.
369. Arrabal-Martin M, Poyatos-Andujar A, Cano-García M del C et al. The importance of calciuria as lithogenic factors in patients with osteopenia/osteoporosis. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47: 445-49.
370. Arrabal-Polo MÁ, Sierra Girón-Prieto M, Orgaz-Molina J et al. Calcium renal lithiasis and bone mineral density. Importance of bone metabolism in urinary lithiasis. *Actas Urol Esp.* 2013; 37: 362-67.
371. Arrabal-Polo MA, Cano-García M del C, Canales BK et al. Calcium nephrolithiasis and bone demineralization: pathophysiology, diagnosis, and medical management. *Curr Opin Urol.* 2014; 24: 633-8.
372. Arrabal-Polo MA, Girón-Prieto MS, Cano-García M del C et al. Retrospective review of serum and urinary lithogenic risk factors in patients with osteoporosis and osteopenia. *Urology.* 2015; 85: 782-85.
373. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R et al. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79: 393-403.
374. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT et al. Thalassemia bone disease: the association between nephrolithiasis, bone mineral density and fractures. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 1965-71.
375. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M et al. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1893-98.