

# Evaluación de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica en 2 hospitales de referencia en Colombia

## Investigación Terminada

Marín LF

Natera AK

Edwin Antonio Wandurraga Sánchez

Gómez CM

Mendoza JC

Daniel Eduardo Manrique Hernández

Pinto P.

Hospital Universitario San Ignacio/Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá) y  
Clínica Carlos Ardila Lülle /Universidad Autónoma de Bucaramanga (Bucaramanga). Colombia.

## Universidad Autónoma de Bucaramanga

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica en dos ciudades de Colombia.

**Diseño:** estudio descriptivo retrospectivo.

**Población:** mujeres mayores de 50 años con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica atendidas en los últimos 3 años, que no recibieran tratamiento farmacológico al examen inicial.

**Metodología:** Las variables evaluadas fueron edad, comorbilidades, historia personal y localización de fractura, T y Z-score y densidad mineral ósea en columna lumbar, cadera y radio 33%, valor de hemoglobina, fosfatasa alcalina, transaminasas, proteínas totales/diferenciadas, creatinina, 25 hidroxivitamina D3, calcio, fósforo, magnesio, calciuria de 24 horas, paratohormona y marcadores de resorción ósea.

**Resultados:** Se incluyeron en el análisis 129 pacientes (76 en Bogotá y 53 en Bucaramanga). El 24% tenían diabetes mellitus, 31% hipertensión arterial y el 38% fractura previa por fragilidad. Se encontró niveles bajos de vitamina D3 en el 71.5% de las mujeres, alteraciones del calcio sérico en el 8.1% y en la calciuria de 24 horas en un 53.1%. El 18.1% tenía hiperparatiroidismo normocalcémico. Adicionalmente se evidenció anemia en el 8.9%, elevación de la fosfatasa alcalina en el 17%, incremento en las transaminasas en el 7.8%, alteración en los niveles de TSH en el 30% (9% niveles altos y 21% niveles bajos de TSH) e hipoalbuminemia en el 2.9%.

**Conclusiones:** Las causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica son muy frecuentes en nuestro medio. Basados en una frecuencia de trastornos

metabólicos mayor al 5%, sugerimos la evaluación de toda mujer con osteoporosis posmenopáusica con Hb, calcio sérico, calcio en orina 24 horas, 25 hidroxivitamina D3, AST, PTH y TSH.

### 1. JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis se acompaña en un alto porcentaje de trastornos secundarios que en la mayoría de los casos no son detectados y que contribuyen al deterioro de la densidad mineral ósea. Existen guías de manejo que sugieren la realización de múltiples laboratorios de rutina a todo paciente con diagnóstico reciente de osteoporosis, los cuales conllevan a altos costos para el sistema de salud. Se estima que hasta un 30% de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica puede tener una causa secundaria adicional a su estado posmenopáusico; sin embargo no existe algún estudio en Colombia que haya determinado la frecuencia de estas causas secundarias o que evalúe la efectividad de esta estrategia de tamizaje masivo.

### 2. MARCO TEÓRICO

La Osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más común y se caracteriza por baja densidad mineral ósea y deterioro de la microarquitectura, con incremento en la fragilidad ósea y mayor riesgo de fractura. Desde el punto de vista densitométrico, la osteoporosis se define como un T score en columna lumbar, cadera o en cuello femoral inferior a -2.5 DE (OMS). Se trata de un trastorno frecuente en mujeres posmenopáusicas, casi el 20%

de esta población tiene osteoporosis densitométrica y aproximadamente un 50% desarrollará fracturas por fragilidad durante el resto de su vida, patología que en estas mujeres es atribuida principalmente a la deficiencia de estrógenos. Se han reportado causas secundarias de osteoporosis posmenopáusicas hasta en un 30% de estas mujeres, asociándose significativamente a alteraciones como hipercalciuria, deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo. (1,2). En Latinoamérica, la prevalencia de fracturas vertebrales en el estudio LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) que incluyó 1,922 mujeres asintomáticas fue de 11.18%, mostrando un aumento del 6.9% entre los 50 y 59 años a un 27.8% en mayores de 80 años. (3)

La osteoporosis que resulta como consecuencia de exposición a medicamentos o a trastornos diferentes a dos condiciones específicas: la pérdida ósea producida durante el proceso normal de envejecimiento y las pérdidas relacionadas con los cambios en la menopausia, se conoce como osteoporosis secundaria y son múltiples las causas asociadas. Dentro de los trastornos genéticos están: el síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, la enfermedad de Gaucher, hemocromatosis, homocistinuria, hipofosfatasa, síndrome de Marfan, síndrome de Menkes o de cabello acerado, osteogénesis imperfecta, porfiria, síndrome de Riley-Day; estados de hipogonadismo: insensibilidad a los andrógenos, anorexia nerviosa, bulimia, amenorrea atléctica, hiperprolactinemia, panhipopituitarismo, menopausia prematura, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter; trastornos endocrinos: acromegalia, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, enfermedad tiroidea; alteraciones gastrointestinales: gastrectomía, enfermedad intestinal inflamatoria, malabsorción, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria; trastornos hematológicos: enfermedad de células falciformes, talasemia, hemofilia, mieloma múltiple, leucemias, linfomas, mastocitosis sistémica; enfermedades reumatológicas: espondilitis anquilosante, artritis reumatoide; deficiencias nutricionales de calcio, magnesio y vitamina D; medicamentos como anticoagulantes, anticonvulsivantes, ciclosporina, glucocorticoides, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, metotrexate, levotiroxina, inhibidores de la aromatasas; y otras como alcoholismo, amilosis, acidosis metabólica crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrosis quística, enfisema, enfermedad renal terminal, hipercalciuria idiopática, escoliosis idiopática, inmovilización, esclerosis múltiple, trasplante de órganos, nutrición parenteral, lupus eritematoso sistémico, artritis erosiva inflamatoria y sarcoidosis. (4,5).

Un estudio publicado en el 2010, realizado en España, con 204 mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusicas encontró una alta prevalencia de trastornos subclínicos asociados al metabolismo óseo y mineral. El 82% de las mujeres tenía deficiencia de vitamina D, un 35% cursaba con hiperparatiroidismo y el 20% con hipercalciuria. Se evidenció una relación inversamente proporcional entre los niveles de hormona paratiroidea y la densidad mineral ósea; mostrando por el contrario, una relación directamente proporcional entre los niveles de vitamina D y los resultados obtenidos en la densitometría ósea, ésta última alterada principalmente por fracturas vertebrales y baja masa ósea en cuello femoral (1).

En pacientes con mayor pérdida ósea a la esperada para condiciones de edad, sexo, raza y estado menopáusico, es aún más importante considerar la búsqueda de causas secundarias de osteoporosis. Para el diagnóstico de causas secundarias, la Asociación Americana de Endocrinología recomienda realizar exámenes de laboratorio de rutina que incluyan hemograma completo, perfil bioquímico, velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva, pruebas de función hepática, perfil tiroideo, pruebas de función renal, 25-hidroxivitamina D y calcio en orina de 24 horas; en casos especiales, pruebas de laboratorio especializado como cortisol libre en orina, prueba de supresión con dexametasona (en casos de sospecha de síndrome de Cushing), electroforesis de proteínas, biopsia de intestino delgado (si hay sospecha de hemocromatosis o evidencia de malabsorción) y en algunos casos biopsia ósea transilíaca (1,5).

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo general

Determinar la prevalencia de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusicas en una población colombiana atendida en el servicio de endocrinología de dos ciudades colombianas.

#### Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de alteraciones bioquímicas en laboratorios considerados “de rutina” en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas (Hemoglobina, Fosfatasa alcalina, AST, ALT, albúmina, creatinina, 25-Hidroxivitamina D, calcio sérico, fósforo, magnesio, calcio en orina de 24 horas, PTH y TSH).
- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en una población colombiana con osteoporosis postmenopáusicas.
- Determinar la prevalencia de hipercalciuria idiopática en esta población.
- Establecer la prevalencia de hiperparatiroidismo en la población de estudio.
- Determinar la frecuencia de comorbilidades asociadas a Osteoporosis en la población de estudio.
- Sugerir un perfil bioquímico de rutina para el estudio de mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusicas en nuestro medio.

### 4. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos. Se revisaron las historias clínicas de las mujeres valoradas en los servicios de endocrinología con diagnóstico de Osteoporosis postmenopáusicas en los años 2012, 2013 y 2014 y se registró la información en una base de datos. La información recolectada se exportó a Excel y los datos fueron codificados para realizar el análisis estadístico.

#### Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 50 años con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusicas valoradas en la consulta externa de endocrinología de dos ciudades colombianas (Bucaramanga y Bogotá).

## Crterios de Exclusión

- Pacientes que se encontraran con manejo farmacológico establecido para la osteoporosis.

## Variables

- Edad (años cumplidos).
- Presencia o ausencia de comorbilidades (Diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad intestinal inflamatoria, hepatopatía crónica, falla cardiaca, infección por VIH, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmovilización crónica, trasplante de cualquier tipo, neoplasia, desnutrición, hipertiroidismo).
- Presencia o ausencia de historia personal de fractura de cadera, columna, antebrazo o húmero, cráneo, manos y pies, asociado a trauma de bajo impacto.
- Densitometría ósea : valor de T y Z score en columna lumbar y DMO.
- Densitometría ósea : valor de T y Z score en cadera y DMO.
- Densitometría ósea : valor de T y Z score en radio 33% y DMO.
- Niveles de hemoglobina (gr/dl).
- Niveles de fosfatasa alcalina (mg/dl).
- Niveles de transaminasas en (U/L).
- Niveles de albúmina (gr/dl).
- Niveles de creatinina (mg/dl).
- Niveles de 25 hidroxivitamina D (ng/ml).
- Niveles de calcio sérico (mg/dl).
- Niveles de fósforo sérico (mg/dl).
- Niveles de magnesio sérico (mEq/L).
- Niveles de calcio en orina de 24 horas (mg/día).
- Niveles de PTH (pg/ml).
- Niveles de TSH (mIU/L).
- Niveles de deoxipiridolina en orina aislada (nM/mM).

## Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante el software STATA VE 12.0 y se consideró un nivel de significancia del 5%. Se realizaron comparaciones de variables mediante pruebas chi-cuadrado y exacto de Fisher, según fuese lo apropiado.

## Aspectos Éticos

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de las instituciones participantes.

## 5.RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 129 mujeres postmenopáusicas (76 en Bogotá y 53 en Bucaramanga), se reportó un promedio de edad de 67.05 años, con un rango entre 50 y 88 años. Las principales comorbilidades registradas en este grupo de pacientes fueron: hipertensión arterial en 31%, seguido de diabetes mellitus tipo 2 en 24%, cáncer en 19% e hipotiroidismo en 8.5% (Ver Tabla 1). De las pacientes con enfermedades neoplásicas (n=25) el 44% presentaba cáncer de seno, 20% cáncer de tiroides, 12% neoplasias hematolinfoides y 12% carcinoma de cérvix.

**Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de Mujeres con Osteoporosis Posmenopáusica (n=129)**

Característica	Casos (%) Promedio *
<b>Edad (años)</b>	
50 - 60	34 (26.3)
61 - 70	56 (43.4)
71 - 80	29 (22.4)
> 80	10 (7.7)
<b>Ciudad de registro</b>	
Bucaramanga	53 (41)
Bogotá	76 (58.9)
<b>DMO</b>	
Columna lumbar	0.819 *
Fémur	0.729 *
<b>T score</b>	
Columna lumbar	-2.8 *
Fémur	-2.1 *
<b>Z score</b>	
Columna lumbar	-1,3 *
Fémur	-0.5 *
<b>Fractura</b>	49 (37.9)
Cadera	7 (14.2)
Columna	22 (44.9)
Radio	14 (28.5)
Otro	6 (12.2)
Hipertensión Arterial	40 (31)
Diabetes Mellitus	31 (24)
<b>Cáncer</b>	25 (19.3)
Mama	11 (44)
Tiroides	5 (20)
Hematolinfoide	3 (12)
Cervix	3 (12)
Otros	3 (12)
Hipotiroidismo	11 (8.5%)
Insuficiencia Cardiaca	10 (7.7%)
Enfermedad Coronaria	8 (6.2%)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	8 (6.2%)
Enfermedad Renal Crónica	6 (4.6%)
Hepatopatía	1 (0.7%)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	1 (0.7%)
Infección por VIH	0 (0)

El 38% de la población estudiada presentaba fractura asociada a trauma de bajo impacto, casi la mitad de estas pacientes presentó la lesión ósea a nivel de columna lumbar (45%), los siguientes sitios de fractura en orden de frecuencia fueron radio (29%) y cadera (14%). En las pacientes con fractura asociada no se encontró diferencia significativa de la densidad mineral ósea al compararlas con las que no habían presentado.

Se evaluó la densidad mineral ósea reportada en la densitometría ósea con la que se hizo el diagnóstico de osteoporosis, reportando un promedio a nivel de columna lumbar de 0.819 (0.518 - 1.158

gr/cm<sup>2</sup>), en fémur de 0.729 gr/cm<sup>2</sup> (0.486 - 1.013 gr/cm<sup>2</sup>) y en radio de 0.591 (0.391- 0.861 gr/cm<sup>2</sup>).

El promedio de T score a nivel de columna lumbar fue de -2.8 SD (-5.5 y -0.3), en fémur de -2.14 SD (-4.1 y 0.6) y en radio de -3.40 SD (-6 y -1.5). En cuanto a los valores de Z score, el promedio a nivel de columna fue de -1.38 SD, en fémur de -0.55 SD y en radio de -1.3 SD.

Se encontraron niveles bajos de vitamina D3 en el 71.5% de las pacientes, hipercalcemia en 24 horas en el 3,6% y alteración en los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio en el 8.1%, 2.1% y 2.9%, respectivamente. Adicionalmente se evidenció anemia en el 8.9%, hipoalbuminemia en el 3%, elevación de fosfatasa alcalina en el 17%, de transaminasas en el 5.7% y alteración de la función renal en el 1.7% de los casos evaluados. El 18.1% tenía hiperparatiroidismo normocalcémico y la TSH estaba fuera del rango de normalidad en el 30% de los casos (21% presentaba niveles altos y 9% niveles bajos). (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Anormalidades de Laboratorio asociadas a Baja Masa Ósea en 129 mujeres con Osteoporosis Posmenopáusica.**

Hallazgo de laboratorio	Número de casos con variable de interés (n)	Casos (%)
Anemia	101	9 (8.9)
Fosfatasa alcalina elevada	88	15 (17)
Elevación de transaminasas	51	4 (7.8)
Hipoalbuminemia	68	2 (2.9)
Enfermedad Renal	117	2 (1.7)
Niveles bajos de Vitamina D	109	78 (71.5)
- Insuficiencia (20-29ng/ml)		52 (47.7)
- Deficiencia (<20ng/ml)		26 (23.8)
Hipocalcemia	124	10 (8)
Hipofosfatemia	96	2 (2)
Hipercalcemia	109	4 (3.6)
Hipocalcemia	109	54 (49.5)
Hiperparatiroidismo	116	21 (18.1)
Hipotiroidismo	119	11 (9.2)
Hipertiroidismo	119	25 (21)
Deoxipiridinolina/Piridinolina elevado	20	18 (90)

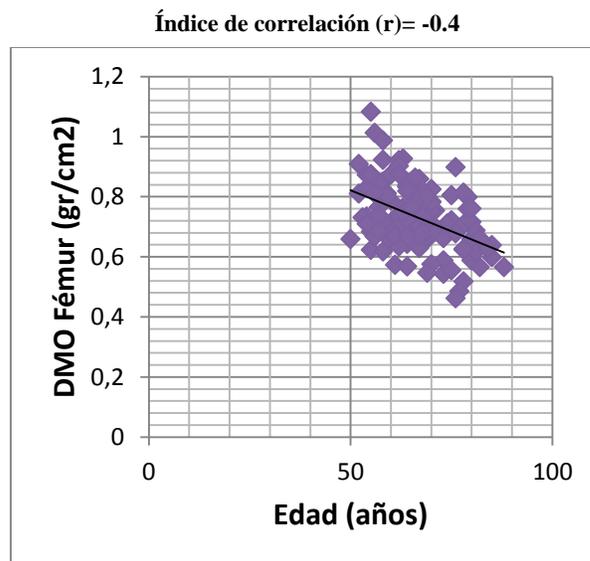
En cuanto a los medicamentos utilizados por este grupo de pacientes, se encontró que el 6% consumía esteroides, 25%

recibía levotiroxina, 7% inhibidor de aromatasa y 2.4% anticoagulantes.

El 65% de las pacientes ya había iniciado manejo con bifosfonato en la última valoración por Endocrinología. Los medicamentos más frecuentemente utilizados fueron ácido zoledrónico y alendronato 38% y 36%, respectivamente, seguido por risedronato e ibandronato. Sólo se encontró registro de uso de denosumab en 3 pacientes y teriparatide en 5 pacientes.

En el análisis bivariado encontramos correlación entre la edad de las pacientes y la DMO del fémur ( $r = -0.4$ ), es decir que a mayor edad menor DMO de fémur (ver figura 1). Se encontró además una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los valores de PTH ( $r = -0.2$ ). No existió correlación significativa entre DMO de columna y fémur con los niveles de 25 OHD3, PTH, Hb, calcio sérico ni calcio en orina. Adicionalmente, se observó una relación inversa entre los niveles de PTH y calciuria de 24 horas ( $r = -0.1$ ) y entre niveles de 25OHD3 y calcio en orina de 24 horas ( $r = -0.1$ ).

**Figura 1. Correlación entre Densidad mineral ósea en Fémur y edad.**



#### DISCUSIÓN:

Describimos la primer serie de casos en Colombia que evaluó sistemáticamente con un “combo diagnóstico de rutina” a mujeres con osteoporosis posmenopáusica, encontrando una alta prevalencia de alteraciones metabólicas que pudieron contribuir a una baja masa ósea.

Identificamos en nuestra serie niveles inadecuados de vitamina D (insuficiencia + deficiencia) en el 71.5%. Este hallazgo es idéntico al encontrado por Molina JF en la ciudad de Medellín en 205 mujeres posmenopásicas (mayores de 60 años) con osteopenia y osteoporosis (6). Al igual que esta serie no encontramos asociación entre los niveles de 25 OHD3 y la densidad mineral ósea. González D (7), en la Fundación Santafé en Bogotá en una población que incluyó 78 mujeres mayores de 50 años con baja masa ósea encontró una prevalencia de 69.5%

de niveles bajos de vitamina D. En este grupo se encontró asociación entre niveles de 25 OHD3 y osteoporosis pero no con osteopenia. Lo anterior apoya la premisa que no es suficiente vivir en el trópico para lograr niveles adecuados de vitamina D. La cultura de evitar la exposición solar en horarios de UVB (10am y 2 pm), el temor al cáncer de piel, uso de antisolares y un aporte insuficiente en la dieta podría explicar nuestra alta prevalencia.

Uno de cada 2 pacientes tenía hipocalciuria, siendo un hallazgo llamativo. Como posibles explicaciones de este fenómeno se considera el bajo consumo de calcio en nuestro medio, como así lo revela la encuesta nacional de salud ENSIN 2010 (8). De igual manera en Bucaramanga realizamos un estudio en 180 estudiantes universitarios encontrando un consumo aproximado de 400mg de calcio/día, lo cual está muy por debajo de lo recomendado (al menos 800-1000mg/día). Otra posible causa de hipocalciuria es la alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D, existiendo correlación en nuestro estudio aunque no significativa. (r= -0.1). El uso de diuréticos tiazídicos (lo cual no exploramos) y la no recolección de la totalidad de la muestra de orina en 24 horas pudieron afectar negativamente los valores de calcio en orina. Causas más raras a considerar que expliquen hipocalciuria son la hipercalcemia hipocalciurica familiar y el Síndrome de Gitelman.

Al comparar nuestros resultados con el estudio publicado por Clark (3) llevado a cabo en población norteamericana, encontramos más casos de anemia, alteración en las pruebas tiroideas e insuficiencia de vitamina D. Por otro lado, registramos menos casos de hipercalcemia y un número similar de hipoparatiroidismo secundario (1 de cada 5).

A pesar del bajo número de pacientes con determinación con marcadores de resorción ósea (deoxipiridinolina/piridinolina), se observó elevación en un 90%. Este es un paraclínico que no se recomienda realizar de rutina al inicio de la terapia y su aplicación en la clínica puede estar dirigido más hacia el seguimiento de un tratamiento.

Por último, se observó un porcentaje alto de TSH suprimida; esto puede ser explicado por el alto número de pacientes que tenían historia cáncer de tiroides e hipotiroidismo (sesgo por tratarse de consulta de endocrinología). Esto hace un llamado a la evaluación de la terapia de supresión y suplencia hormonal con levotiroxina en nuestro medio.

#### CONCLUSIONES:

Las causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con osteoporosis posmenopáusica son muy frecuentes en nuestro medio. La insuficiencia de vitamina D e hipocalciuria fueron hallazgos en más del 50% de nuestra población.

Basados en una frecuencia de trastornos metabólicos mayor al 5%, sugerimos la evaluación de toda mujer con osteoporosis posmenopáusica con Hb, calcio sérico, calcio en orina 24 horas, 25 hidroxivitamina D3, AST, PTH y TSH. De esta manera se ahorraría costos en exámenes innecesarios

Nombre del Semillero	Semillero de Endocrinología
Tutor del Proyecto	Evaluación de causas secundarias de baja masa ósea en mujeres con diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica en 2 hospitales de referencia en Colombia
Grupo de Investigación	Investigación clínica
Línea de Investigación	Osteoporosis
Fecha de Presentación	16 marzo de 2015

#### BIBLIOGRAFÍA:

- Cerdá D., Peris P., Monegal A., et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2010;17:135-139.
- Tannenbaum C., Clark J., Schwartzman K., et al. Yield of Laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(10):4431-4437.
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009;0:275-82.
- Stein E., Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:115-134.
- Kelman A., Lane NE. The management of secondary osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2005;19(6):1021-1037.
- Molina JF, Molina J, Escobar JA, et al. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas *Acta Med Colomb* 2011 (36) :18-23.
- Gonzalez D, Zuñiga C, Kattah W et al. Insuficiencia de vitamina D en pacientes adultos con baja masa ósea y osteoporosis en la Fundación Santa Fe de Bogotá 2008-2009. *Revista colombiana de reumatología* 2010 (17) 212-21.
- <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/PortalICBF/NormalidadC/ENSIN1/ENSIN2010/LibroENSIN2010.pdf>