

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXIV

31 DE AGOSTO DE 1959

NUMERO 4

REVISIONES DE CONJUNTO

LAS OSTEOPOROSIS

J. M. PALACIOS MATEOS

Profesor Adjunto de Patología Médica
Madrid

I

Dentro del conjunto de afecciones que, siguiendo a ALBRIGHT y REIFENSTEIN, suelen agruparse bajo la denominación de *osteopatías metabólicas* (alteraciones óseas generalizadas, debidas unas veces a un trastorno hormonal, otras a una carencia, etc.) destacan por su frecuencia las osteoporosis, procesos de considerable trascendencia clínica y cuya naturaleza y mecanismos patogénéticos vamos conociendo cada vez mejor.

El hecho fundamental y definidor de la osteoporosis es un defecto en la formación del osteoide, sobre el cual han de depositarse las sales cálcicas, los cristales de hidroxiapatita (fosfato tricálcico exagonal con grupos hidróxilo unidos a los ángulos de la molécula), que forman la parte inorgánica del hueso.

Este punto de vista de que la causa de la osteoporosis es un defecto en la formación del osteoide parece muy sólidamente establecido, estando confirmado por una serie de trabajos experimentales (ALBRIGHT y REIFENSTEIN, SHORR, SISSON, McLEAN, etc.). No obstante, últimamente ha sido puesto en duda por HEANEY y WHEDON (1958), quienes, en estudios con Ca^{45} , encuentran que en el sujeto normal la formación de nuevo hueso consume 9,1 miligramos de calcio por kilogramo de peso y día, y en el osteoporótico el hueso que se forma diariamente representa una fijación de calcio de 9,4 miligramos por kilogramo de peso, o sea prácticamente igual. Ahora bien, como tanto BAUER, en sus estudios P^{32} , como EISENBERG, con estroncio, han confirmado las ideas clásicas, creo se pueden dar por el momento por no confirmados los hallazgos de HEANEY que, de ser ciertos, producirían una verdadera revolución en nuestros conceptos sobre este proceso.

El osteoide o matriz ósea está integrado por proteínas e hidratos de carbono. Las proteínas constituyen la colágena, formada por la sustancia amorfa y fibras, que los estudios con el microscopio electrónico han revelado están a su vez integradas por la

reunión de una serie de fibrillas, cada una de las cuales tiene un diámetro de 200 a 2.000 Å, y que presentan una banda transversal cada 640 Å. A su vez, cada fibrilla está formada por la reunión de una serie de filamentos y protofibrillas; es la *tropocolágena* de SCHMIDT, GROSS y HIGHBERGER, formada por partículas de 15 Å de diámetro por unas 200 de longitud (HALL). La polimerización de estos elementos formaría las fibrillas, cuya reunión origina las fibras de la colágena.

Químicamente, la colágena se caracteriza por su bajo contenido en tirosina y en aminoácidos azufrados, y su abundancia en prolina, glicina, hidroxiprolina e hidroxilisina.

Respecto a los carbohidratos, son mucopolisacáridos, entre los que destacan el condroitinsulfato y el ácido hialurónico. En parte están incluidos en la sustancia amorfa, mientras que otra parte, según ha demostrado MAYER, en 1956, forman una especie de cemento que sirve para mantener unidas las fibrillas que integran cada fibra de la colágena. Ello explica la metacromasia que presenta el osteoide en las preparaciones histológicas.

Como elementos celulares formadores y reguladores de esta matriz orgánica del hueso figuran los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos.

Los *osteoblastos* (nombre que les fue dado por GEGENBAUR, en 1864) son células mononucleadas que, en general, se sitúan en la superficie de la trabécula, formando a modo de un pseudoepitelio (PRITCHARD) sobre ella. Su forma y disposición son, sin embargo, sumamente variables. Interesa resaltar que estas células son las encargadas de fabricar la fosfatasa alcalina, que sus nucleolos están llenos de ácido ribonucleico y que contienen gran cantidad de glucógeno. Son, pues, células activamente secretoras, estando demostrado (BRADFIELD) que en ellas se sintetizan las proteínas fibrosas que constituyen las fibras de la colágena. Según HELLER-STEIMBERG, en ellas se forman también los mucopolisacáridos.

Los *osteocitos* no son sino osteoblastos rodeados de matriz calcificada. Mayor interés tienen los *osteoclastos*, células grandes, multinucleadas, encargadas de la destrucción ósea, y que hoy sabemos no son sino el resultado de la fusión de varios osteoblastos. Su vida es corta, unas treinta y seis horas; pero su

actividad es tal, que en ese tiempo un solo osteoclasto destruye una cantidad de hueso igual a la que diez osteoblastos tardan diez días en formar.

Sobre esa matriz ósea se depositan los cristales de hidroxipatita, que quedan englobados en la sustancia fundamental, formando anillos en torno a las fibras colágenas. No he de ocuparme aquí del mecanismo de la precipitación de las sales cálcicas. Recordaré solamente que el líquido extracelular, en presencia de la colágena, se comporta como una solución sobresaturada de fosfato cálcico, que precipita en forma de cristales, de 200 por 50 Å, dispuestos en columna, de tal modo que su eje cristalográfico (eje c) es paralelo a las fibras colágenas. Esta disposición, que confiere a los cristales una inmensa superficie, parece deberse a condiciones propias de la matriz ósea, no conocidas en la actualidad.

En la calcificación de la matriz intervienen también el condroitinsulfato, que parece comportarse de modo análogo a una resina de recambio de iones, y la fosfatasa alcalina, producida por los osteoblastos que, en contra de lo que se creía, no actúa sobre los ésteres fosfóricos orgánicos transformándolos en inorgánicos, sino que ejerce electivamente su acción sobre la fosfoetanolamina (MAC CANCE y MORRISON), derivando de ella los fosfatos inorgánicos necesarios para la calcificación.

Desde la vida fetal los osteoblastos están formando osteoide. En cambio, la actividad de los osteoclastos no se inicia hasta la edad de siete u ocho meses, cuando ya el niño se mueve activamente. A partir de ese momento, ambos tipos de células trabajan a la par, unas formando y otras destruyendo la matriz ósea; de ese modo, existe una constante renovación del hueso, acompañada de cambios en la estructura, orientación, grosor, etc., de las trabéculas, que hace que el hueso se adapte perfectamente a las exigencias mecánicas de las diferentes edades y actividades.

* * *

Tenemos que plantearnos ahora dos preguntas: primera, ¿qué pasará si se interrumpe, o al menos se lentifica, la formación de osteoide?; segunda, ¿por qué causas puede producirse esa interrupción?

Si se deja de formar osteoide se interrumpirá paralelamente la formación de nuevo hueso, puesto que las sales cálcicas no tendrán dónde depositarse. Con ello se originará una progresiva debilitación del esqueleto. Las trabéculas óseas irán disminuyendo en número, tamaño y grosor, y las encontraremos del-

gadas y con la superficie muy lisa, por faltar, o escasear, sobre ella la capa de osteoide que normalmente existe (SISSON y HADFIELD). Al mismo tiempo, los osteoblastos escasean. FOLLIS llega a afirmar que en la osteoporosis del Cushing no se ven osteoblastos en absoluto. En cambio, los osteoclastos, aunque disminuyen en número y actividad, continúan su trabajo en grado suficiente para que la destrucción ósea sea progresiva.

Consecuencia de todo ello va a ser una mayor fragilidad del hueso, que le hace comprimirse o fracturarse ante agresiones que normalmente resiste bien. El cambio en la disposición de las trabéculas, con sustitución de las fuertes mallas normales por una estructura mucho más irregular y aérea, contribuye en gran parte a esa fragilidad.

Para contestar a la segunda pregunta, etiología de este trastorno, hemos de considerar previamente lo siguiente. Para que el osteoide se forme de modo normal hace falta, obviamente, que se cumplan las siguientes condiciones:

- 1.º Que los osteoblastos sean normales en número y calidad.
- 2.º Que sobre ellos actúen normalmente los estímulos que los inducen a trabajar.
- 3.º Que dispongan de las materias primas (proteínas) necesarias para cumplir su función.
- 4.º Que sobre ellos no actúen acciones inhibitorias.
- 5.º Que no falten algunos elementos necesarios para que las fibras fabricadas se dispongan de modo normal (por ejemplo, vitamina C).

Al no cumplirse una cualquiera de estas condiciones se alterará la formación de osteoide y aparecerá una osteoporosis. Como a continuación vamos a ver, las causas más frecuentes e importantes de éstas parecen ser, por una parte, la falta de acciones estimulantes de la actividad de los blastos, y por otra, la falta de los materiales proteicos que los osteoblastos requieren para formar la colágena, etc.

II

TIPOS DE OSTEOPOROSIS

En el siguiente cuadro resumo los principales tipos de osteoporosis, agrupándolos según su mecanismo patogenético fundamental. Tengamos en cuenta que es muy posible que en cada caso no actúe un solo mecanismo, sino que sean varios los que colaboren en la producción del trastorno, por lo que el cuadro adjunto peca, con seguridad, de excesivo esquematismo.

Por déficit proteico

Osteoporosis menopáusica.
Osteoporosis senil.
Osteoporosis del eunucoidismo.
Osteoporosis del Cushing (enfermedad y síndrome).
Osteoporosis de los tratamientos con cortisona, ACTH y similares.
Osteoporosis de la acromegalia.
Osteoporosis del hipertiroidismo.
Osteoporosis de la diabetes grave.
Osteoporosis de la carencia proteica.

Por déficit funcional de los osteoblastos

Osteoporosis por inmovilización.
Posiblemente menopausia, Cushing, etc.

Por alteración cualitativa de la colágena

Osteoporosis del escorbuto.

Por alteración congénita de los osteoblastos

Fragilitas ossium.
Fibrogénesis imperfecta ossium.

De causa desconocida

Osteoporosis idiopática.

La osteoporosis *postmenopáusica* es la más frecuente y quizá la más interesante de estas alteraciones. Es la responsable de la mayor frecuencia de la osteoporosis en la mujer; así, COOKE afirma que la osteoporosis femenina es seis veces más frecuente que la masculina, y ANDERSON, de 289 osteoporosis, encuentra que 243 eran en mujeres. SNAPPER considera que la proporción es aún más desfavorable a la mujer.

Esta osteoporosis parece claramente ligada a la cesación de la función ovárica; prueba de ello es que aparece no sólo tras la menopausia espontánea, sino también después de la castración quirúrgica en mujeres jóvenes. No obstante, hay autores, como DONALDSON y NASSIUM, que niegan esta relación, afirmando taxativamente que la menopausia no tiene más consecuencias que la amenorrea y la esterilidad de la mujer que la presenta.

Admitida, pese a esa afirmación excesivamente tajante de DONALDSON, la relación causa-efecto entre la menopausia y la osteoporosis de algunas mujeres, hemos de preguntarnos por qué mecanismo se producirá ésta. Son varias las teorías que se barajan:

a) La teoría más clásica, defendida por ALBRIGHT, es el considerar que las hormonas sexuales ejercen una acción anabolizante sobre el metabolismo proteico, por lo que su falta acarrearía una situación de déficit en proteínas, que repercutiría sobre la función osteoblástica.

b) MAC LEAN y GARDNER y PFEIFFER consideran que los estrógenos ejercen una acción *estimuladora* sobre los osteoblastos, cuya actividad decaería al faltar aquéllos. Experimentalmente, en el pichón se ha visto que, en efecto, la administración de estrógenos (y también la de andrógenos) aumenta la actividad blástica y con ello la densidad de los huesos.

c) DE SEZE cree que la menopausia se acompaña de una reacción corticosuprarrenal, que originaría una osteoporosis análoga a la del Cushing, que luego estudiaremos.

d) Y, finalmente, algunos, como GROEN y NORDIN, niegan que se trate de una verdadera osteoporosis, considerando que es más bien una osteomalacia que sólo aparece en mujeres con mal aporte de vitamina D y de calcio durante largos años.

Osteoporosis senil.—A partir de los treinta años el peso del esqueleto, que hasta entonces ha ido aumentando, queda estabilizado, y desde los cuarenta o cuarenta y cinco comienza a disminuir, aunque muchas veces esta disminución quede enmascarada por la producción de osteoartritis, con proliferación patológica del hueso. En todo caso, desde los cincuenta y cinco años, aproximadamente, la pérdida de peso se acentúa, por producirse una osteoporosis que, en ambos sexos, es casi constante pasados los sesenta y cinco años. De todas formas, el trastorno es mucho más intenso en la mujer, seguramente por sumarse a la edad la menopausia; por ello hay autores, como KESSON, que consideran que no hay diferencia entre esta osteoporosis senil y la menopáusica antes estudiada. Desde luego, en su patogenia parecen influir las mismas causas; mala utilización proteica en las edades avanzadas, seguramente originada por la falta de factores hormonales. La vida más sedentaria del anciano acentuaría el trastorno al privar al esqueleto del estímulo que la actividad muscular representa.

La osteoporosis de los *eunucos* parece obedecer claramente a la falta de la acción anabólica que sobre el metabolismo proteico ejerce la testosterona.

En la *enfermedad y el síndrome de Cushing* se produce una osteoporosis, que es uno de sus signos más conspicuos y que se debe claramente, igual que otros muchos síntomas, como las estrias violáceas, la disminución de masas musculares, etc., a la producción por la corteza adrenal de un exceso de glucocorticoides que, al favorecer el paso de las proteínas a hidratos de carbono y disminuir la síntesis proteica, roban las proteínas que los distintos tejidos (entre ellos el óseo) necesitan para su normal metabolismo. Es posible que a este mecanismo se una una acción *inhibidora* de los glucocorticoides sobre los osteoblastos; así, Sisson ha demostrado que en el conejo la cortisona inhibe la actividad osteoblástica sin afectar a la de los osteoclastos.

En los tratamientos prolongados con cortisona, prednisona, etc., se produce, como es bien sabido, una osteoporosis de idéntico mecanismo.

La osteoporosis, más o menos intensa, que acompaña a la *acromegalia* no se debe, seguramente, a la acción de la somatotropa (puesto que ésta tiene efectos más bien opuestos), habiendo sido explicada por algunos, por una simultánea hiperproducción de ACTH (quizá para antagonizar el efecto de la somatotropa), que estimulando a las suprarrenales causaría una osteoporosis de mecanismo análogo a la del Cushing. Para otros la osteoporosis obedecería al hipogonadismo de los acromagálicos.

En la *carencia proteica* exógena (y también en la carencia calórica global, prácticamente siempre asociada a carencia proteica, pues de todos modos al faltar calorías gran parte de las proteínas ingeridas se utilizan con fines calóricos, quedando desatendidos sus fines específicos) se produce una disminución de la formación de matriz ósea, con aparición de osteoporosis. La llamada *osteopatía de hambre* es en gran parte una osteoporosis, si bien muchas veces se suman a ella alteraciones osteomalácicas, etc., por falta coincidente de vitamina D y de calcio. Así se vio en los campos de concentración alemanes y japoneses durante la última guerra; en los últimos, en que los prisioneros, mal alimentados, estaban al sol, aparecieron, sólo o predominantemente, osteoporosis. En cambio, en Alemania, con una alimentación análogamente hipocalórica, se produjeron cuadros más bien malácicos, por estar los prisioneros encerrados o al menos en un clima pobre en sol.

Finalmente, tanto en el *hipertiroidismo* (FOLLIS) como en la *diabetes intensa* (ALBRIGHT) se producen osteoporosis por falta de proteínas, consumidas en exceso en el primer caso y transformadas en hidratos de carbono en el segundo.

Mecanismo distinto es el de la osteoporosis del *escorbuto*, que se debe a la formación por los osteoblastos de una colágena anormal, no apta para la subsiguiente calcificación. La vitamina C es necesaria para la síntesis de la colágena; por ello en el cobaya escorbútico no cicatrizan las heridas, pues aunque los fibroblastos proliferan y forman abundante cantidad de fibrillas, éstas no se reúnen formando fibras (BOURNE). Igual pasa en el hueso, aunque, desde luego, no es esta osteoporosis la lesión ósea más característica del escorbuto y quede muchas veces enmascarada por las demás alteraciones.

En otras ocasiones, la causa de la osteoporosis es un déficit en la actividad de los osteoblastos. Ya hemos mencionado que para algunos éste sería el mecanismo de las osteoporosis *postmenopáusicas*, de la senil, de la del Cushing, etc. Pero donde más claro se ve este mecanismo es en la osteoporosis por inmovilización. En los fracturados de columna o pelvis,

en la poliomiелitis, etc., se produce una hipercaleiuria que llega a suponer una pérdida de 20 a 30 gramos de calcio en el primer mes, y que se debe a la inhibición de la actividad de los osteoblastos al faltar el estímulo representado por los movimientos, con sus tracciones musculares, etc. Esta osteoporosis presenta la particularidad (que en cierto modo haría que no se la pudiera incluir en el grupo de las osteopatías metabólicas) de no ser generalizada, sino localizarse únicamente en las zonas inmovilizadas.

Algunos autores consideran que el mecanismo de este trastorno no es únicamente el mencionado. Así, si a un individuo sano se le escayola, inmovilizándole, igual que a un fracturado de columna, la hipercaleiuria y osteoporosis es infinitamente menor. Como la diferencia radica únicamente en que en él falta la fractura, se ha supuesto que ésta (o la afección inmovilizante en otros casos) supondrían un stress que, vía la hipófisis, conduciría a la hiperproducción de corticosteroides, y con ello a una osteoporosis tipo Cushing. En contra de esta tesis está la cuantía relativamente escasa de la reacción cortical en estos casos y ese mismo carácter de afección localizada que antes señalábamos.

La *fragilitas ossium* es una osteoporosis congénita en la que el trastorno de la matriz ósea se asocia a otras alteraciones del mesénquima, con lesiones de los tendones, vasos sanguíneos, escleróticas azules, etc. Respecto a la *fibrogénesis imperfecta ossium*, descrita por BAKER en 1956, se trata también de una alteración congénita del osteoide con osteoporosis secundaria.

Y nos queda finalmente la *osteoporosis idiopática*, cuya causa, como su nombre indica, nos es desconocida. BARTTER afirma que en los hombres que la padecen suele encontrarse el antecedente de un trauma, y en las mujeres el de uno o varios embarazos; pero son estos antecedentes tan comunes que es difícil valorarlos. En ambos sexos se encuentra, con gran frecuencia, si no sistemáticamente, una disminución de las proteínas plasmáticas, cuya génesis y relación con el trastorno óseo no pueden darse por aclaradas.

III

SINTOMATOLOGÍA

Los síntomas debidos a la osteoporosis son iguales, sea cual fuere su génesis, aunque naturalmente quedarán englobados en síndromes distintos, según que se produzca en un anciano, una menopáusica, un fracturado, un reumático tratado con cortisona, etcétera. Haremos abstracción de estos síntomas acompañantes para referirnos sólo a los de la osteoporosis en sí.

El síntoma que más frecuentemente aquejan estos enfermos es el *dolor*, localizado generalmente en la espalda, más rara vez sobre los arcos costales. Con frecuencia relacionan su comienzo con un pequeño trauma, caída o esfuerzo, a continuación del cual les queda un dolor no muy intenso, que se acentúa con la tos, así como al agacharse o incorporarse, etcétera. Con frecuencia el dolor se irradia hacia delante, en forma de cinturón, o bien a las piernas, a lo largo del trayecto del ciático.

Poco a poco la disminución de movilidad de la columna vertebral (la parte del esqueleto más afectada, junto con las costillas y la pelvis) se va acentuando y aparece *cifosis* o *cifoescoliosis*, de curvatura redondeada, con pérdida de estatura y aproximación

de las costillas a la pelvis. Con frecuencia el cuadro se acentúa por aparición de *fracturas vertebrales* (especialmente de los cuerpos), producidas de modo aparentemente espontáneo o bien consecutivas a algún pequeño trauma. No obstante, es notable lo bien toleradas que son muchas veces estas fracturas, especialmente en los ancianos. Así lo ha demostrado GERSHON-COHEN, quien llega a encontrar en algún caso hasta 7 vértebras fracturadas sin que el enfermo acusara molestia alguna.

En algunas ocasiones, a esta sintomatología se suma la de una litiasis renal, con cólicos, hematurias, etc. Ello es, sin embargo, infrecuente, salvo en las osteoporosis por inmovilización, dado la lenta producción del proceso, que evita las hipercaleiurias excesivas.

A la larga, el trastorno se va acentuando hasta llegar a dejar al enfermo inmovilizado, con todas las graves consecuencias que esto supone.

Bioquímica.—Dependiendo la osteoporosis de una alteración de la matriz ósea y no de una perturbación del metabolismo del calcio ni del fósforo, no tienen por qué ser anormales las cifras de calcio y fósforo en sangre ni las de su eliminación urinaria, y tampoco tiene por qué elevarse la cifra de fosfatasa alcalina (cifra normal, 3 a 4,5 unidades Bodansky o 8 a 12 unidades King Armstrong por 100 c. c.) que, por el contrario, o es normal o está más bien disminuida.

Sólo en aquellas osteoporosis que se hagan muy rápidamente, como las debidas a inmovilización (más en los jóvenes) puede ser la movilización de calcio lo suficientemente intensa como para determinar una cierta hipercalemia y sobre todo una elevación de la calciuria, con posible formación de cálculos renales. En estos casos, el fósforo en sangre es también alto, cosa que los diferencia del hiperparatiroidismo.

La cifra de proteínas plasmáticas es normal (a veces hay ligera disminución de la albúmina) en las osteoporosis postmenopáusicas y senil, siendo baja, en cambio, en las idiopáticas.

Radiología.—En las formas más frecuentes, postmenopáusica y senil, el trastorno radiográfico se aprecia únicamente en la columna, en las costillas y en la pelvis, siendo aparentemente normales los demás huesos. No olvidemos, sin embargo, que la osteoporosis es un trastorno generalizado y que esa normalidad es sólo aparente, debida a que un hueso puede perder hasta el 30 por 100 de su calcio antes de que radiológicamente se le empiece a notar decalcificado. Sólo en los casos muy avanzados, especialmente en los seniles, se aprecia decalcificación de otros huesos.

En la primera fase de producción de la osteoporosis se van produciendo en los cuerpos vertebrales pequeñas hernias de los discos, (fig. 1) que originan imágenes de nódulos de Schmorl (hay que recordar que los nódulos de Schmorl no son específicos de ningún proceso, y que su frecuencia es tal, que SCHMORL los encontró nada menos que en el 40 por 100 de los hombres y el 36 por 100 de las mujeres estudiadas anatómicamente).

En las fases más avanzadas, lo más característico es el aspecto lavado, claro, de los cuerpos vertebrales (comparando su densidad con la de las partes blandas), con las placas superior e inferior más marcadas de lo normal. En buenas radiografías puede observarse cómo se borran las trabéculas horizonta-

les, destacando, en cambio, las verticales como estrías bien acusadas. Para SCHMORL estas estrías verticales corresponden al lecho de los vasos, que corren verticalmente por el cuerpo vertebral y que se harían más visibles al decalcificarse el hueso. A veces la atrofia ósea es tal que los cuerpos vertebrales ofrecen la misma densidad que los discos que los separan.

Poco a poco los cuerpos vertebrales se van deformando. En la columna lumbar los discos, muy elásticos, se expanden y llegan a ser mayores que los cuerpos vertebrales. El núcleo pulposo comprime el cuerpo vertebral en su centro, respetando la periferia; ello da lugar a las llamadas "vértebras de pez" o "en reloj de arena" (fig. 2), sumamente caracte-

IV

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la osteoporosis se basa en las molestias que el enfermo refiere (dolores de espalda, etc.), en la normalidad del calcio y el fósforo, y de la fosfatasa alcalina en el suero, en la cifra, también normal o muy poco elevada, de la eliminación de calcio, y finalmente, en los aspectos radiológicos, con afectación electiva y de la columna, pelvis y costillas y normalidad de los huesos de las extremidades y del cráneo (con las salvedades antes dichas).

Radiológicamente, y además de ese reparto característico, los signos más importantes son la estria-

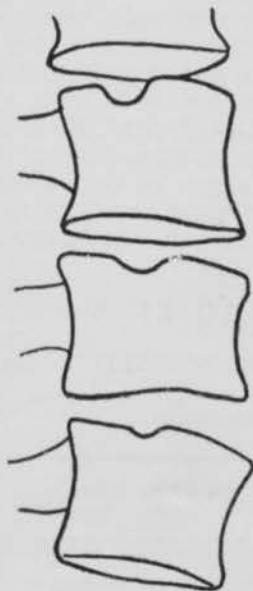


Fig. 1.
Nódulos de Schmorl.

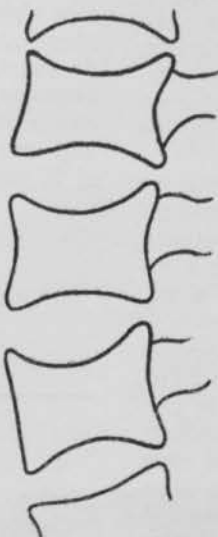


Fig. 2.
Vértebras en reloj de arena.

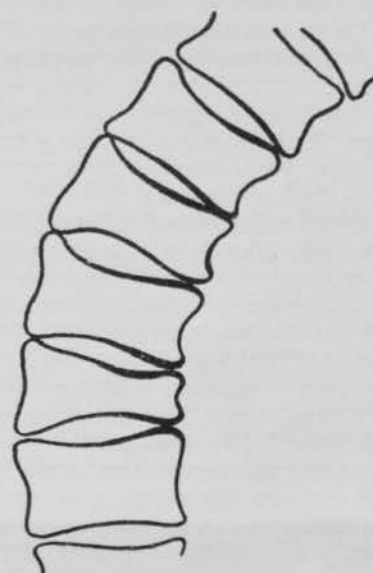


Fig. 3.
Vértebras en cuña.

risticas y que sólo faltan en la osteoporosis senil, en la que los discos, ya muy fibrosos, no son capaces de expandirse.

En cambio, en la columna dorsal la mayor presión la sufre la parte anterior de los cuerpos, produciéndose las "vértebras en cuña" (fig. 3), responsables de la cifosis que estos enfermos presentan. Con frecuencia se observan en estas vértebras fracturas por compresión, especialmente en las vértebras 11 y 12 dorsales y en la primera lumbar (GERSHON COHEN y colaboradores).

En las costillas, la osteoporosis se traduce por un aspecto decalcificado con adelgazamiento de la cortical. Igual ocurre en la pelvis, siendo también frecuente que sea muy ostensible la decalcificación en el cuello del fémur. Los restantes huesos suelen presentar aspecto normal. El cráneo no parece porótico, al menos en las osteoporosis menopáusicas y seniles. Unicamente en la del Cushing (y en las iatrogénicas por cortisona, etc.) puede observarse a veces una atrofia ósea craneal en forma de manchas de localización frontal y parietal, de forma ameboides y contornos mal definidos.

Gran interés tiene en los osteoporóticos el practicar una radiografía de las piezas dentarias, ya que en este trastorno los dientes muestran una *lámina dura normal*, en contra de lo que ocurre en otras osteopatías metabólicas.

ción vertical de las vértebras, el resalte de sus bordes superior e inferior y la conservación de la lámina dura de los dientes. Si se encuentran estos datos en un enfermo con cifras normales de Ca, P y fosfatasa alcalina, puede sentarse un diagnóstico de osteoporosis con seguridad casi plena. Las restantes características del cuadro clínico, la edad, etc., nos permitirán en cada caso poner apellido (senil, menopáusica, corticosuprarrenal, etc.) a esa osteoporosis.

Sin embargo, hay casos en que es difícil llegar a tener una absoluta seguridad diagnóstica; los síntomas clínicos son, en fin de cuentas, inespecíficos y poco expresivos, siendo, además, comunes a otras osteopatías. Y radiológicamente también puede ser difícil la diferenciación con otros procesos. Así, tanto en el mieloma múltiple, como en la enfermedad de Gaucher, en la osteomalacia, en la osteítis fibrosa generalizada, etc., las imágenes radiográficas pueden ser absolutamente indiferenciables de las de una osteoporosis. Ello obliga a establecer siempre el diagnóstico diferencial con una serie de afecciones.

El mieloma múltiple, en el que siempre hay que pensar ante una persona de cierta edad con dolores imprecisos y alteraciones radiográficas en el esqueleto, se excluye fácilmente en la mayoría de los casos, ya que suele cursar con fiebre, hay historia de infecciones, existen lesiones óseas en el cráneo y en los huesos largos, etc. De todas formas, es siempre

prudente efectuar un diagrama electroforético, y si éste no es totalmente normal, o si por otras razones se sospecha la posibilidad de un plasmocitoma, realizar un medulograma, etc.

Las metástasis carcinomatosas en la columna son a veces imposibles de diferenciar radiológicamente (SNAPPER) de una osteoporosis. No obstante, la fosfatasa alcalina suele encontrarse elevada y casi siempre hay lesiones más circunscritas que en la osteoporosis simple.

En la osteomalacia existen alteraciones de la columna, de la pelvis (con sus formas de corazón de naipes, etc.) y también de las extremidades, observándose en los huesos largos una clara laminación de la cortical y a veces fisuras transversas, simétricas (zonas de Looser o fisuras de Milkman), que no son sino callo no osificado de fracturas incompletas.

En la osteítis fibrosa generalizada (sea por hiperparatiroidismo, sea por uremia, hipertiroidismo, etcétera) existen lesiones en el cráneo, en el maxilar, en los huesos largos, metacarpo y metatarso, etcétera. Suelen existir quistes y tumores de células gigantes, y se observa la desaparición de la lámina dura de los dientes.

En la enfermedad de Paget los aspectos suelen ser muy distintos de la osteoporosis, con predominio del engrosamiento óseo y osteoesclerosis; no obstante, simultáneamente hay destrucciones óseas que a veces prevalecen y originan, durante un tiempo al menos, imágenes pseudoosteoporóticas. En el cráneo se produce la llamada *osteoporosis circumscripita cranii*.

Y, finalmente, hay ocasiones en que el diagnóstico diferencial hay que plantearlo con la artritis reumatoide, con hipervitaminosis D, con la sarcoidosis, con algunos hipoparatiroidismos, etc. En todos ellos, así como en las leucemias, en el síndrome de Sheehan, etc., pueden aparecer alteraciones osteoporóticas, pero de escaso relieve, generalmente, dentro del cuadro de estas afecciones.

* * *

Junto con la radiología, los estudios bioquímicos son fundamentales para el diagnóstico de esta afección. Ya he mencionado la normalidad del calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina, así como de la calciuria en la osteoporosis. El siguiente cuadro, (cuadro I), basado en uno de SNAPPER, resume las variaciones de estos datos en otras osteopatías, que permite, en general de modo bastante fácil, llegar a un diagnóstico preciso (relacionándolas con la radiología y la clínica).

CUADRO I

	Ca. sérico	P. sérico	Fosfatasa alcalina	Ca. orina
Osteoporosis (postmenopáusica, senil, etcétera)	Normal.	Normal.	Normal o baja.	Normal (ligeras variaciones).
Osteoporosis aguda	Alto.	Alto.	Normal.	Alto.
Osteomalacias	Bajo.	Bajo.	Alta.	Bajo.
Osteomalacia por acidosis tubular	Bajo.	Normal.	Alta.	Alto.
Hiperparatiroidismo	Alto.	Bajo.	Alta.	Alto.
Osteítis fibrosa renal	Bajo.	Alto.	Normal o alta.	Bajo.
Paget	Normal.	Normal.	Alta.	Alto.
Sarcoidosis	Alto.	Normal.	Normal.	Alto.
Mieloma	Normal o alto.	Normal.	Normal.	Alto.
Metástasis múltiples	Alto.	Alto.	Alta o normal.	Alto.

Para completar estas investigaciones bioquímicas se ha propuesto un conjunto de pruebas metabólicas, que hemos realizado en una serie de enfermos, en el servicio del profesor Gilsanz, logrando resultados a veces apreciables, pero con frecuencia poco claros, y que, en general, podemos afirmar que difícilmente compensan las molestias que para el enfermo y el médico supone su práctica.

La más corrientemente empleada es la llamada prueba de HOWARD, consistente en la inyección intravenosa de 15 miligramos de calcio iónico (168 miligramos de gluconato cálcico) por kilogramo de peso, observando en las horas siguientes las variaciones del calcio y el fósforo en la sangre y en la orina. Teóricamente, en la osteoporosis, al escasear el tejido osteoide, será pequeña la cantidad de calcio fijada y grande el porcentaje eliminado, mientras que en la osteomalacia ocurrirá lo contrario. Así lo hemos visto en muchos casos; por ejemplo, en los recogidos en el cuadro II (tomados de la tesis doctoral de nuestro colaborador ALAN HUECK). En el caso de osteoporosis se recuperó en la orina el 83 por 100 del calcio inyectado, mientras que en la osteomalacia sólo se recuperó, en las primeras veinticuatro horas, el 22 por 100, quedando retenido el restante.

CUADRO II

PRUEBA DE HOWARD

CALCIURIA (mg.)

	Basal	Día de la perfusión	24-48 horas	48-72 horas
CASO 9.				
Osteoporosis	400	950	500	440
CASO 15.				
Osteomalacia ...	262	432	132	180

No obstante, las cosas no son siempre así de claras, y son muchos los enfermos en que el resultado de la prueba no guarda relación con el cuadro del enfermo, o bien es anodino y de difícil interpretación. Esto, encontrado no sólo por nosotros, sino también por LICHTWITZ, NORDIN, FRASER, etc., unido a lo incómodo de la prueba, nos mueve recomendar más que este método de la sobrecarga de calcio, las pruebas hormonales y vitamínicas.

La prueba de la cortisona (que nosotros practicamos con prednisona, al igual que hacen otros autores) consiste en mantener al enfermo en una dieta fija, observar reiteradamente sus calciurias basales y luego administrar prednisona durante cinco días, observando las calciurias de los días cuarto y quinto. En el normal, y en el osteomalácico, la calciuria no se modifica. En el Paget más bien disminuye, y, en cambio, en el osteoporótico, como consecuencia del efecto hormonal sobre la matriz proteica del hueso, la calciuria aumenta, en general de modo claro. En la figura 4 presentamos un ejemplo de esta prueba.

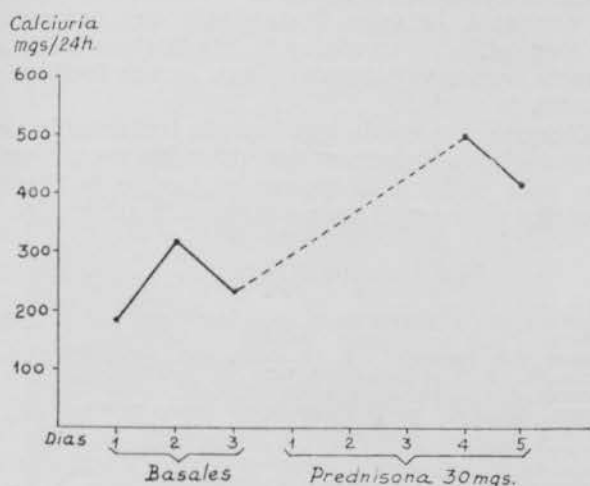


Fig. 4.

La prueba de la vitamina D, preconizada por LICHTWITZ, y que también hemos realizado con nuestro colaborador MAZUECOS en el servicio del profesor GILSANZ, consiste en, tras estudiar las calciurias basales, administrar 30 miligramos de vitamina D, dos días consecutivos, viendo las variaciones de la calciuria a los cuatro y cinco días. En el normal, la calciuria se eleva un poco (unos 100 miligramos). En el osteoporótico se eleva aún más. En el osteomalácico no se eleva. En la figura 5 presentamos el resultado de esta prueba en dos casos.

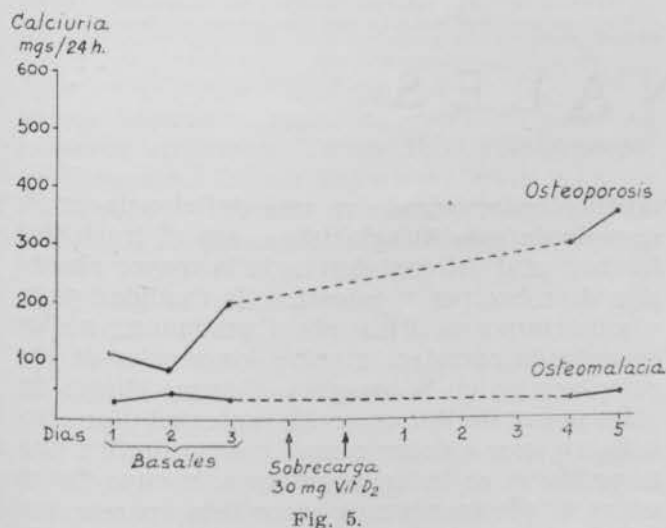


Fig. 5.

La prueba de la administración de estrógenos y andrógenos consiste en dar al enfermo, durante tres semanas, tres miligramos diarios de un estrógeno de síntesis (estilbestrol), poniéndole cada cinco días 25 miligramos de testosterona por vía intramuscular. Se estudian las calciurias, espontánea y provocada

por una sobrecarga de 20 c. c. de gluconato cálcico al 10 por 100, al comienzo y al final de la prueba. Teóricamente, en el normal no se modifican las calciurias, pasando lo mismo en la osteomalacia, mientras en la osteoporosis la acción anabólica de las hormonas aumenta el osteoide, y al final de la prueba las calciurias deben ser más bajas que al principio. En nuestra experiencia esta prueba se ha mostrado muy poco significativa, si bien son aún pocos los casos estudiados con ella.

* * *

El último método de diagnóstico que queremos mencionar es la biopsia ósea, que puede realizarse por punción con trocar en la cresta ilíaca. En la osteoporosis vamos a encontrar trabéculas escasas, delgadas y lisas, con ausencia o escasez de la banda de osteoide, pocos osteoblastos y muy escasos osteoclastos. La médula ósea es abundante y grasa. El diagnóstico se hace mejor estudiando las preparaciones a pequeño aumento, en un vista panorámica, que con grandes aumentos, ya que en éstos el aspecto de las trabéculas es muy semejante al normal, mientras que vista la estructura ósea en su conjunto la diferencia es muy grande.

En la osteomalacia las trabéculas tienen un espesor normal, y las osificadas están rodeadas de osteoide, con abundantes osteoblastos y algunos osteoclastos. La médula es roja y a veces fibrosa.

En el hiperparatiroidismo existe irregularidad en la disposición de las trabéculas, que aparecen llenas de muelas. Hay osteoblastos, existe osteoide y se ven algunos osteoclastos.

V

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Abandonada a sí misma, la osteoporosis (menopáusica, senil, etc.) conduce a la invalidez y acelera la muerte del enfermo, si bien la evolución es sumamente larga y penosa, con dolores continuos, inmovilidad creciente, etc. De ahí la necesidad de tratar adecuadamente a estos enfermos, ya que en ocasiones nuestra terapéutica resulta sumamente eficaz.

El tratamiento depende, naturalmente, de la etiología del proceso. En aquellos casos en que la osteoporosis no es sino una alteración secundaria a otra entidad nosológica (Cushing, hipertiroidismo, etcétera) el tratamiento habrá de dirigirse ante todo a la afección causal. No me he de ocupar ahora de ello.

En la osteoporosis, postmenopáusica, el tratamiento clásico, de eficacia indudable en muchos casos y no tan clara en otros muchos, es la administración de estrógenos y de testosterona. Se procede a administrar de 25 a 50 miligramos de propionato de testosterona, dos veces a la semana, con lo que muchas veces se logra una rápida desaparición de los dolores y una intensa mejoría del estado general. Pero este tratamiento tiene el inconveniente de que origina una virilización, a veces acentuada, así como produce la aparición de edemas. Para evitar lo primero debe recurrirse a la administración simultánea de estrógenos (que también son útiles, aunque moderadamente, por sí mismos), dando, por ejemplo, de uno a tres miligramos diarios de dietil-estilbestrol durante cuatro semanas de cada cinco, o bien, como recomienda SHORR, un miligramo de benzoato de estradiol por cada 30 miligramos de testosterona administrados.

Otro método, a mi parecer de elección, de evitar la acción virilizante de la testosterona es utilizar en su lugar derivados no virilizantes, como la *nonandro-lona* o la *noretandrolona*. De *nondrolona* (en el comercio, *Durabolin*) se administrarán 50 miligramos intramusculares a la semana. De *noretandrolona* (*Nilevar*), 100 miligramos diarios por vía oral.

Como complemento de este tratamiento hormonal se puede recurrir a la administración de estroncio (*SHORR*), dando diariamente 7 gramos de lactato de estroncio por vía oral. El estroncio parece potenciar la acción de la testosterona y facilitar la fijación de calcio en los huesos (sobre los que él mismo se fija en forma de fosfato de triestroncio). Hay que tener en cuenta el peligro de litiasis renal que este tratamiento entraña: *ARENDT* y colaboradores han observado, en efecto, la formación de cálculos renales, conteniendo estroncio, en tratamientos prolongados con éste.

Otras medidas aconsejables son la ingestión de una dieta rica en proteínas de buen valor biológico (carne, etc.). La administración de calcio debe ser suficiente, pero no excesiva; de nada sirve forzarla, puesto que el trastorno no se debe a una falta del mismo, y, en cambio, la administración indiscriminada de grandes cantidades puede facilitar la litiasis renal. El aporte de vitamina D debe ser normal.

El enfermo debe hacer vida lo más activa posible, aunque tenga dolores al principio; no olvidemos la acción estimulante de los osteoblastos que la actividad muscular posee.

En los demás tipos de osteoporosis este mismo tratamiento suele ser de utilidad. Por ejemplo, la administración simultánea de andrógenos parece disminuir la frecuencia de osteoporosis durante los largos tratamientos con cortisona, habiendo recomendado *REIFENSTEIN* que se asocie *Durabolin* a toda terapéutica larga con corticoides. No obstante, hay ocasiones en que es preciso suspender los corticoides

(a menos que sean vitales) o bien pasar al uso de la *triamcinolona*, que actúa menos que los demás sobre la matriz ósea.

El tratamiento de la osteoporosis senil es el mismo ya dicho. La osteoporosis por inmovilización no obedece al tratamiento con andrógenos, siendo en ella fundamental movilizar al enfermo. Se han diseñado una serie de lechos basculantes, etc., de utilidad más bien relativa. En estos enfermos es forzoso prevenir la litiasis renal, administrando líquidos abundantes y reduciendo al mínimo necesario la ingestión de calcio.

La osteoporosis idiopática no obedece al tratamiento hormonal. El único tratamiento que parece ser de cierta utilidad en ella es la administración de albúmina humana (*ALBRIGHT*), que parece facilitar la fijación de calcio.

Digamos, finalmente, que en todo tratamiento prolongado con andrógenos (incluidos los no virilizantes) debe vigilarse de tiempo en tiempo la función hepática para suspenderlos en caso de alteración.

BIBLIOGRAFIA

- ALBRIGHT, F. y REIFENSTEIN, E.*—Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore, 1958.
ARENDT, E. y PATTEE, C.—J. Am. Med. Ass., 156, 1.193, 1954.
BAKER, S.—J. Bone and Joint Surg., 38 B, 378, 1956.
BARTTER, F. C.—Am. J. Med., 22, 797, 1957.
BICKEL, G.—Medicine et Hygiène, 30 agosto 1956.
BOURNE, G.—The Biochemistry and Physiology of Bone. New York, 1956.
DONALDSON, L. y NASSIM, J.—Brit. Med. Jour., 4, 873, 1954.
EDITORIAL.—Brit. Med. J., 1, 1.051, 1958.
FINLAY, J., NORDIN, B. y FRASER, R.—Lancet, 1, 826, 1956.
GERSHON-COHEN, J. y RECHTMAN, A.—Jour. Am. Med. Ass., 153, 625, 1953.
HENNEMAN, P., WALLACH, S.—Arch. Int. Med., 100, 715, 1957.
LICHTWITZ, A. y colaboradores.—Rev. Clin. Esp., 69, 9, 76 y 136, 1958.
NORDIN, B. y FRASER, R.—Lancet, 1, 823, 1957 y 1, 431, 1955.
REIFENSTEIN, E. y ALBRIGHT, F.—J. Clin. Invest., 26, 24, 1947.
SISSONS, H.—J. Bone and Joint Surg., 38 B, 418, 1956.
SNAPPER, I.—Med. Clin. North Am., 36, 847, 1952.
SNAPPER, I.—Bone Diseases in Medical Practice. New York, 1957.
WYSE, D. y PATTEE, C.—Am. J. Med., 17, 645, 1954.

ORIGINALES

LA BIOPSIA RENAL EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

V. GILSANZ, J. M. ALONSO BARRERA y A. ANAYA.

Clinica Médica Universitaria. Madrid.
 Profesor: V. GILSANZ.

Las alteraciones en el metabolismo del cobre y la aminoaciduria son las manifestaciones bioquímicas más importantes en la enfermedad de Wilson. La eliminación de cobre en exceso por la orina, la notable disminución de la ceruloplasmina en el suero, etc., han sido estudiadas modernamente con isótopos y todavía no se tiene una idea clara y segura sobre su patogenia. No es, ni mucho menos, seguro que la simple deficiencia de ceruloplasmina, es decir, el error me-

tabólico exteriorizado en una deficiencia en la síntesis de esta alfa globulina, sea el trastorno fundamental del cual derivaría la mayor absorción de cobre por el intestino, la facilidad para eliminarlo por la orina, etc. *CARTWRIGHT* no ha encontrado correlación entre los niveles de ceruloplasmina en la sangre y el curso clínico de enfermedad de Wilson en 39 pacientes. Por otro lado, algunos autores como *UZMAN* admiten que lo primario es la aminoaciduria, a cuyo favor aduce el que en algunos casos ésta aparece antes de que surjan los restantes síntomas de la enfermedad de Wilson. Nosotros hemos observado esto en una familia, de la que dos hermanos tenían ya los síntomas clásicos de la enfermedad con aminoaciduria y cupruria, y otros dos, sin la menor alteración clínica ni cupruria, mostraban aminoaciduria.