



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisión

# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis

Nuria Galofré Alvaro

Servicio de Medicina Interna, Hospital Municipal de Badalona, Badalona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2009

Aceptado el 3 de septiembre de 2009

### Palabras clave:

Osteoporosis

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fractura

## RESUMEN

La osteoporosis es una de las manifestaciones sistémicas asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Entre los factores de riesgo de pérdida de masa ósea que se han descrito en estos pacientes destacan el tabaco, la debilidad muscular, el bajo índice de masa corporal, el déficit de vitamina D, el tratamiento con corticoides, el hipogonadismo y la inflamación sistémica. La presentación clínica más relevante en estos enfermos es la fractura vertebral por su importante morbilidad y mortalidad. El tratamiento de la osteoporosis incluye el calcio y la vitamina D, los bifosfonatos, los fármacos osteoformadores y la rehabilitación pulmonar. Son necesarios estudios prospectivos para conocer la prevalencia de la osteoporosis en el paciente con EPOC y definir un perfil de alto riesgo de fractura osteoporótica. El desarrollo de nuevos tratamientos encaminados al control de la inflamación sistémica puede contribuir, en el futuro, a estrategias terapéuticas específicas de la osteoporosis en el enfermo con EPOC.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis

## ABSTRACT

Osteoporosis is one of the systemic effects associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Risk factors for bone loss include smoking, skeletal muscle weakness, low bone mass index (BMI), vitamin D deficiency, glucocorticoid use, hypogonadism and systemic inflammation. The most important clinical feature is vertebral fracture, due to its significant morbidity and mortality. The treatment of osteoporosis includes calcium and vitamin D, bisphosphonates, anabolic agents and pulmonary rehabilitation. Prospective studies are required to determine the prevalence of osteoporosis in COPD and to identify which patients are at high risk for osteoporotic fracture. The development of new drugs to control systemic inflammation may contribute to specific treatments for osteoporosis in COPD.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un proceso patológico caracterizado por una limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación del flujo aéreo suele ser progresiva y se acompaña de una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos<sup>1</sup>. Actualmente constituye la cuarta causa de muerte global en los países industrializados y se prevé que en el año 2020 pase a ser la tercera causa mundial de mortalidad<sup>2</sup>. Además, es la única causa de mortalidad cuya prevalencia sigue aumentando<sup>3</sup>.

La EPOC en su progresión se asocia con frecuencia a otras enfermedades sistémicas o comorbilidades. Las manifestaciones sistémicas más relevantes incluyen debilidad muscular, enfermedad cardiovascular, diabetes, trastornos neurológicos y osteoporosis<sup>4</sup>. La relación que se establece entre la EPOC y las diferentes

comorbilidades no está esclarecida con exactitud, aunque existe evidencia de que la inflamación sistémica participa en el desarrollo de estas enfermedades<sup>5</sup> (fig. 1).

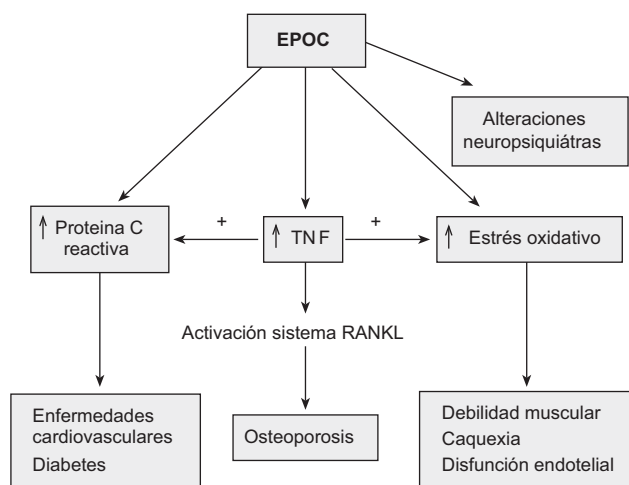
La prevalencia de osteoporosis en los pacientes con EPOC es mayor a la esperada en la población general para una misma edad y se ve incrementada en relación con la gravedad de la obstrucción aérea<sup>6</sup>. Dependiendo de las series, la prevalencia de osteoporosis oscila entre el 36–60%<sup>7–9</sup>.

En este artículo se revisan los diversos aspectos de la osteoporosis en los pacientes con EPOC: la etiopatogenia, las manifestaciones clínicas y su repercusión en la capacidad funcional y el tratamiento específico.

## Etiopatogenia

La patogénesis de la osteoporosis asociada a la EPOC tiene un origen multifactorial. Unos factores se atribuyen al estilo de vida de los pacientes como el fumar, otros a la progresión de la

Correo electrónico: ngalofre@bsa.cat



**Figura 1.** En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se han observado incrementos de diversas citocinas, como factor de necrosis tumoral, proteína C reactiva y un aumento en el sistema oxidativo que favorece el desarrollo de diversas manifestaciones sistémicas.

**Tabla 1**

Factores de riesgo de osteoporosis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Factores	Referencias
Fumar	7,12–14
Debilidad muscular	5,7,15,16
Bajo IMC	14,17–21
Déficit de vitamina D	7,21–26
Hipogonadismo	27–29
Tratamiento con corticoides	7,11,19,30–40
Predisposición genética	11,19,41,42
Inflamación sistémica	27–29

IMC: índice de masa corporal.

enfermedad, como la debilidad muscular y la inactividad, otros al tratamiento específico de la EPOC, como el uso de glucocorticoides, y a ellos se añadiría la predisposición genética y la inflamación sistémica<sup>10–11</sup> (tabla 1).

### Tabaquismo

El fumar se considera un factor de riesgo independiente en la pérdida de masa ósea, tanto en hombres como en mujeres. Se conocen diversos efectos tóxicos del tabaco sobre el hueso, como el descenso de la absorción intestinal de calcio y la pérdida de peso; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico que explica la disminución de masa ósea en los fumadores sigue siendo incierto.

La acción del tabaco sobre el metabolismo de los estrógenos en la mujer se basa en un descenso de los niveles séricos hormonales, una degradación exagerada de los estrógenos exógenos y un incremento de la hidroxilación del estradiol a metabolitos menos activos. En el hombre, el efecto sobre el metabolismo de los andrógenos parece ser más complejo y menos conocido<sup>7</sup>.

Un estudio prospectivo, realizado con voluntarios sanos fumadores, no fumadores y exfumadores, objetivó que los efectos más importantes sobre el hueso se traducían en las alteraciones del eje parathormona-vitamina D<sup>12</sup>. Otro estudio prospectivo relacionó el número de paquetes/año fumado con una masa ósea baja<sup>13</sup> y sus autores especularon que un inicio precoz en el hábito tabáquico disminuiría el pico de masa ósea. En este mismo sentido Smith et al diseñaron un algoritmo para predecir una

densidad mineral ósea (DMO) con un T score < –2 en el que se incluiría un hábito tabáquico superior a 80 paquetes/año<sup>14</sup>.

### Debilidad muscular

Entre las manifestaciones sistémicas de la EPOC destaca la disfunción musculoesquelética, especialmente en la musculatura de las piernas, que compromete la movilidad. Se han detectado diversas anomalías en el tejido muscular de los pacientes con EPOC: el descenso de la actividad aeróbica, la pérdida de fibras tipo I, la presencia de células inflamatorias y un incremento de la apoptosis. Estas alteraciones conducen a una fatiga muscular precoz que limita la tolerancia al ejercicio<sup>15</sup>.

Estos cambios celulares comportan una disminución en la actividad física con consecuencias negativas para la masa ósea. La progresión de la obstrucción pulmonar conlleva a una atrofia muscular y ésta incrementa la inactividad. Ambos efectos producen un aumento en el riesgo de caídas y de fracturas por fragilidad<sup>5,7</sup>. Vrieze et al en un estudio reciente observaron que los pacientes con baja masa muscular tenían 4,9 veces más riesgo de baja DMO que los pacientes con masa muscular normal<sup>16</sup>.

### Índice de masa corporal

Otro aspecto del enfermo con EPOC, ligado a la disminución de la masa muscular, es la pérdida de peso y la pérdida de masa corporal. La causa de la caquexia se atribuye al descenso en la ingesta, al incremento en el trabajo respiratorio y al efecto de la inflamación sistémica crónica<sup>17</sup>. Estos efectos aparecen en estadios avanzados de la EPOC y comportan una disminución de la masa ósea<sup>18</sup>. Existe evidencia de que un índice de masa corporal (IMC) bajo es un factor predictor negativo e independiente de fractura por fragilidad en la población mayor de 65 años<sup>19</sup>. Diversos estudios en pacientes con EPOC también demuestran que el IMC es un factor de riesgo para la osteoporosis; en concreto, Incalzi et al observaron que un IMC <22 kg/m<sup>2</sup> tiene un riesgo 4,18 veces mayor de padecer osteoporosis<sup>20</sup> y en el algoritmo publicado por Smith et al se incluyó un IMC inferior a 20 kg/m<sup>2</sup> como factor de riesgo de baja DMO<sup>14</sup>.

En un estudio realizado en nuestro centro también encontramos que el IMC era inferior en pacientes con EPOC y osteoporosis respecto a los pacientes sin osteoporosis, aunque el valor de corte observado quedó por encima de los 25 kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>.

### Déficit de vitamina D

La vitamina D en humanos procede de forma mayoritaria de la exposición solar y tras la activación cutánea se metaboliza en el hígado a 25-hidroxivitamina D y posteriormente en el riñón se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D que es la forma activa. La producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D es regulada por la hormona paratiroidea y los niveles de calcio y fósforo en sangre<sup>22</sup>.

La vitamina D activa participa en la absorción intestinal de calcio y fósforo e interviene en la mineralización de la matriz ósea. Su déficit puede conducir a una disminución de la mineralización y contribuir a una baja masa ósea<sup>7</sup>. Existen pocos trabajos que incluyan la determinación de vitamina D en los pacientes con EPOC y los publicados se han realizado con un número escaso de pacientes. Destaca el trabajo de Riancho et al que en un grupo de 44 pacientes con EPOC encontraron que el 27% presentaba niveles bajos de vitamina D respecto a los pacientes sanos, aunque no encontraron relación con otros marcadores de metabolismo mineral<sup>23</sup>. Resultados similares se encontraron en un estudio realizado con enfermos candidatos a trasplante pulmonar donde la hipovitaminosis D (<10 ng/ml) estuvo presente en el 25% de los

casos sin relacionarse con la DMO<sup>24</sup>. Nosotros, en un grupo de 79 pacientes con EPOC encontramos niveles por debajo de 15 ng/ml en el 72% de los casos y en ellos el 69% se acompañaba de hiperparatiroidismo<sup>21</sup>.

Otro aspecto menos conocido de la vitamina D es su relación con la función respiratoria. Black y Scragg realizaron un estudio con pacientes sanos y encontraron una relación significativa entre los niveles de vitamina D y el volumen forzado en el primer segundo, sugiriendo que la vitamina D podría tener un papel en el remodelado y reparación del tejido pulmonar<sup>25</sup>. Más recientemente se ha publicado un artículo que sugiere el beneficio de la vitamina D como tratamiento coadyuvante en pacientes con EPOC, aceptando el potencial papel que la vitamina D tiene sobre el sistema inmunitario<sup>26</sup>.

### Hipogonadismo

El hipogonadismo se considera una causa secundaria de osteoporosis en el varón y en la mujer<sup>27,28</sup>. El mecanismo fisiopatológico del hipogonadismo en los pacientes con EPOC se basa en el efecto de los glucocorticoides sobre la hormona luteinizante y las gónadas. Se produciría un descenso en la producción de estrógenos y testosterona que se traduciría en un aumento de la reabsorción ósea.

Se ha publicado algún trabajo que demuestra niveles de testosterona por debajo de los límites de la normalidad en hombres con EPOC y que recibían corticosteroides orales, aunque no se ha podido demostrar que el hipogonadismo actúe como causa única de osteoporosis en los pacientes con EPOC<sup>29</sup>.

### Glucocorticoides

La osteoporosis inducida por corticoides está ampliamente documentada en la literatura médica y se considera la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. No se ha consensuado con exactitud ni el tiempo ni la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida de masa ósea, pero se acepta que dosis superiores a 7,5 mg de prednisona o equivalente provocan descensos en la DMO y que ésta se produce en los primeros 6 meses de tratamiento<sup>19</sup>. El mecanismo fisiopatológico de la pérdida de hueso es doble, por un lado se produce un aumento en la reabsorción ósea y, por otro, la inhibición de la formación<sup>7</sup>. En el paciente con EPOC el tratamiento con corticoides se realiza, mayoritariamente, en forma inhalada o en pautas cortas de corticoides orales. En estas dos formas de administración no existe un consenso sobre el efecto tóxico en el hueso<sup>30,31</sup>. Se han publicado diversos estudios con resultados contradictorios y siempre con un número muy bajo de pacientes. Matsumoto et al valoraron el efecto sobre el hueso de tandas cortas de corticoides orales en relación con la dosis de corticoides inhalados. Tras cuatro años de seguimiento concluyeron que la dosis inhalada no tenía influencia significativa sobre la DMO, mientras que el número de tandas cortas de corticoides orales por año sí tenía efectos negativos y significativos sobre la masa ósea<sup>32</sup>.

Otros trabajos publicados han intentado calcular una dosis acumulada de corticoides sistémicos con efecto perjudicial en la DMO, pero sus resultados no permiten concretar ninguna dosis acumulada que sirva para establecer un alto riesgo de osteoporosis en pacientes con EPOC<sup>33,34</sup>. En este sentido también se han documentado múltiples estudios en relación con la dosis acumulada de corticoides inhalados y su efecto sobre el hueso. La mayoría de los trabajos se han hecho con pacientes asmáticos y las conclusiones que publican son contradictorias<sup>35</sup>. Hay autores que encuentran descensos en la DMO<sup>36,37</sup>, mientras que otros no

demuestran cambios densitométricos significativos independientemente de la dosis acumulada<sup>38</sup>.

Más homogéneos son los resultados de los estudios que determinan los niveles de los marcadores bioquímicos óseos, como la osteocalcina, marcador de la formación ósea, que en la mayoría de los trabajos muestran descensos significativos entre los pacientes que han recibido corticoides, ya sea en administración oral o inhalada. Sin embargo, es controvertida su relevancia clínica<sup>11,30,39</sup>.

De Vries et al, en un estudio con casos y controles, encontraron un incremento del riesgo de fracturas en los pacientes que recibían corticoides inhalados u orales, aunque únicamente el uso de corticoides orales fue factor independiente de riesgo de fractura de fémur<sup>40</sup>.

### Predisposición genética

Los factores genéticos son determinantes del pico de masa ósea, según estudios hechos con gemelos. Entre los genes que se han encontrado con mayor determinismo en la DMO destacan los genes del colágeno tipo I (COL1A1) y los polimorfismos del receptor de la vitamina D<sup>41</sup>. Sin embargo, no está clara la contribución de estos factores genéticos en el desarrollo de la osteoporosis<sup>11</sup>. Se ha publicado recientemente que, en pacientes con EPOC, los hombres africanos y americanos tienen similar prevalencia de osteoporosis que las mujeres y los caucásicos<sup>42</sup>. Estos datos se contraponen con la evidencia de que en la población general, los hombres y la raza negra tienen menor riesgo de baja masa ósea<sup>19</sup>.

### Inflamación sistémica crónica

Se ha sugerido que la inflamación sistémica que se produce en los enfermos con EPOC podría contribuir a la aparición de osteoporosis. En estos pacientes se han observado incrementos de niveles circulantes en sangre de la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Estos marcadores inflamatorios intervienen en el remodelado óseo y más concretamente en la actividad osteoclástica a través del sistema RANK-L<sup>5,43</sup>. Pocos estudios demuestran una relación directa entre estas citocinas y el desarrollo de la osteoporosis; destaca el trabajo reciente de Sabit et al que encuentran una relación entre la rigidez arterial, los niveles elevados de citocinas y la osteoporosis<sup>44</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es asintomática y sus manifestaciones clínicas vienen derivadas de las fracturas, es decir, dolor, impotencia funcional y deformidad, al igual que las fracturas de origen no osteoporótico<sup>45</sup>. La fractura vertebral es la forma de presentación clínica más frecuente de la osteoporosis, aunque en un porcentaje no despreciable puede ser asintomática (fig. 2). En estos casos, el diagnóstico se realiza de forma casual en la proyección de perfil de la radiografía simple de tórax o de columna. Este hecho dificulta el conocimiento exacto de la prevalencia de la fractura vertebral, tanto en pacientes con EPOC como sin ella. Papaioannou et al realizaron un estudio de prevalencia de fractura vertebral en pacientes con EPOC comparado con un grupo control. Los resultados publicados mostraron que ambos grupos presentaban similar porcentaje de presencia de fractura vertebral, entre el 23–26%, aunque en los pacientes con EPOC el grado de severidad de la fractura fue significativamente mayor<sup>46</sup>. En nuestra serie de pacientes con EPOC, la prevalencia de fractura vertebral



**Figura 2.** Fractura vertebral asintomática.

encontrada también fue del 23% aunque no se incluyó ningún grupo control<sup>21</sup>.

Si la prevalencia de fractura vertebral en los enfermos con EPOC no difiere de forma significativa respecto a la población general, sí tiene una implicación clínica diferente ya que repercute en la morbilidad del paciente. Las fracturas vertebrales provocan una deformidad torácica y comprometen la función respiratoria. El incremento en el ángulo de la cifosis torácica ha demostrado una reducción de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio en el primer minuto que puede llegar a ser del 10%<sup>11,47</sup>. Al impacto negativo en la función respiratoria hay que añadir que la propia fractura vertebral es un factor de riesgo para la aparición de nuevas fracturas vertebrales, magnifica el problema de la osteoporosis en el paciente con EPOC y conduce a un círculo vicioso que tiene como final un rápido declive de la función pulmonar<sup>43,47</sup>.

No se debe despreciar el efecto desfavorable del dolor de espalda que se produce en el momento agudo de la fractura vertebral. El dolor limita la movilidad torácica y favorece la aparición de infecciones pulmonares. Las infecciones constituyen la causa más importante de descompensación respiratoria y de ingreso hospitalario en el paciente con EPOC<sup>43,48</sup>.

Otra fractura osteoporótica con impacto significativo sobre la morbilidad es la fractura de fémur. Está documentada la mortalidad de la fractura de fémur en la población general en un 20% en el primer año<sup>11</sup> y se ha publicado que la mortalidad puede llegar hasta el 70% en los pacientes con EPOC<sup>49</sup>. Es decir, los enfermos con EPOC tienen aumentado el riesgo de morir de 3 a 5 veces en el primer año tras la fractura de fémur<sup>49</sup>.

No aparece documentada en la literatura médica el efecto de otras fracturas osteoporóticas sobre el paciente con EPOC ni la prevalencia ni su impacto en la evolución de la EPOC. Parece razonable pensar que el dolor y la impotencia funcional derivados de la fractura pueden afectar de forma desfavorable el curso de la enfermedad pulmonar.

**Tabla 2**

Recomendaciones en el tratamiento de la osteoporosis en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Aporte de calcio y vitamina D para conseguir la ingesta diaria recomendada
Bifosfonatos
Fármacos osteoformadores (ranelato de estroncio y parathormona)
Otros fármacos: calcitonina y terapia hormonal
Rehabilitación pulmonar para evitar caídas
Tratamiento quirúrgico: cirugía reductora y vertebroplastia
Valorar en un futuro las terapias con anticuerpos monoclonales

## Tratamiento

A pesar de las consecuencias desfavorables en la evolución de la enfermedad pulmonar, las recomendaciones de Global Initiative for Chronic Disease (GOLD) sobre el manejo de la osteoporosis en la EPOC sólo especifican que deberían identificarse y tratar las comorbilidades de la EPOC a modo individual<sup>43</sup>. Tampoco existen estudios intervencionistas sobre la efectividad de los distintos tratamientos de la osteoporosis en los pacientes con EPOC, de ahí que la estrategia terapéutica en estos enfermos siga las mismas recomendaciones que las diseñadas para la osteoporosis corticoide, del varón y posmenopáusica<sup>11</sup> (tabla 2).

### Suplementos de calcio y vitamina D

La recomendación de ingesta diaria entre 1.000–1.500 mg de calcio y 400–800 U de vitamina D en la población general mayor de 50 años, también está vigente en los pacientes con EPOC. Respecto a esta terapéutica, encontramos publicado un estudio de Mirzaei et al realizado con un número reducido de pacientes con EPOC, que recibían corticoides sistémicos, y observaron que la administración de calcitriol aumentaba discretamente la masa ósea. Este estudio, sin embargo, no tiene la metodología adecuada que permita aconsejar esta medicación de forma generalizada en los pacientes con EPOC<sup>50</sup>. En relación con la ingesta de calcio, no se encuentra documentación concreta sobre el beneficio de la suplementación con calcio en los enfermos con EPOC sobre la masa ósea.

### Bifosfonatos

Los bifosfonatos son el grupo terapéutico más ampliamente utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Su efecto se basa en la inhibición selectiva de la actividad osteoclástica y su eficacia ha sido ampliamente demostrada en los diferentes estudios publicados<sup>51</sup>. Actualmente dos de los aminobifosfonatos disponibles en el mercado, alendronato y risedronato, se consideran el tratamiento estándar de la osteoporosis en sus distintos subtipos<sup>19</sup>.

Smith et al realizaron un estudio aleatorizado con alendronato en pacientes con EPOC en el que se demostraba que una dosis diaria de 10 mg de ácido alendrónico mejoraba la DMO a nivel lumbar respecto a los pacientes que recibieron únicamente suplementos de calcio<sup>52</sup>.

No se han publicado estudios con otros bifosfonatos que permitan recomendar o desaconsejar su uso en el paciente con EPOC. Se aplicarían los mismos criterios que los especificados en las guías de la práctica clínica y en ese sentido el ibandronato y el zoledronato también podrían ser útiles en el tratamiento de la osteoporosis en el enfermo con EPOC.

## Otros tratamientos farmacológicos

**Tratamiento hormonal:** en la actualidad, el uso de la terapia hormonal sustitutiva en la mujer se ha visto restringido debido a los efectos secundarios sobre la mama y la enfermedad cardiovascular. El tratamiento con testosterona en el hombre, aunque ha demostrado que aumenta la DMO, no ha probado su eficacia en la reducción de fracturas, por ello se desaconseja su prescripción en el tratamiento de la osteoporosis del varón<sup>19</sup>.

**Calcitonina:** este péptido hormonal, que actúa inhibiendo la actividad osteoclástica, fue evaluado como tratamiento de la osteoporosis en pacientes asmáticos y corticodependientes con resultados favorables respecto al aumento de la DMO<sup>53</sup>. Sin embargo, no se aportaron datos sobre la reducción de fractura y el exceso de efectos secundarios que se observaron en estos pacientes y se descartó el uso de la calcitonina como tratamiento de la osteoporosis en asmáticos. No hay datos publicados en los pacientes con EPOC sin corticodependencia. En los últimos años esta medicación ha caído en desuso a medida que se han desarrollado nuevas terapéuticas para la osteoporosis.

**Fármacos con actividad osteoformadora:** en este grupo de fármacos se incluirían el ranelato de estroncio, con su acción dual sobre el metabolismo óseo, y la parathormona, con acción osteoformadora pura. Ninguno de los dos fármacos tiene documentada su eficacia en los pacientes con EPOC y su uso se recomendaría siguiendo las pautas generales indicadas en las guías.

## Tratamiento no farmacológico

Dentro de las medidas generales en el tratamiento de la osteoporosis se incluye el ejercicio físico dirigido a la prevención de las caídas. En el paciente con EPOC esta recomendación quedaría incluida en el programa de rehabilitación pulmonar. Este programa está diseñado para mejorar la tolerancia al ejercicio haciendo hincapié en la potenciación de la función muscular de las piernas y, de este modo, evitar caídas<sup>15</sup>.

Otras terapias que han sido documentadas en los pacientes con EPOC con efectos favorables para el hueso son las técnicas quirúrgicas. Mieno et al demostraron que la cirugía reductora del enfisema pulmonar severo mejoraba los parámetros de función pulmonar y, además, encontraron un aumento en la DMO al año de la cirugía<sup>54</sup>. La vertebroplastia, encaminada a aliviar el dolor y evitar la deformidad torácica de la fractura vertebral aguda, ha demostrado ser eficaz para mejorar los parámetros de función pulmonar en un estudio realizado en pacientes sin enfermedad pulmonar<sup>55</sup>. Estas técnicas no poseen la suficiente documentación para ser incluidas de forma protocolizada dentro del tratamiento de la osteoporosis en el paciente con EPOC, sin embargo, sí permiten abrir perspectivas de mejoría más allá del tratamiento farmacológico estándar.

## Perspectivas futuras

Son necesarios estudios prospectivos con el fin de determinar los factores de riesgo de la osteoporosis en el paciente con EPOC y conocer cuándo es adecuado iniciar el estudio de cribado de OP en estos pacientes<sup>9</sup>. La definición de un perfil de alto riesgo de padecer fractura osteoporótica permitiría evitar nuevas complicaciones a un enfermo ya limitado por su patología pulmonar.

La reciente aparición de tratamientos encaminados a controlar el sistema inflamatorio en la osteoporosis, como el denosumab, pueden abrir nuevas perspectivas terapéuticas en los pacientes

con EPOC en los que este sistema se halla activado de forma crónica<sup>55,56</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pauwles RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
3. López AD, Shibuya K, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, et al. Chronic pulmonary obstructive disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
4. Stone AC, Nici LN. Other manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:553-7.
5. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giordano N, Mannico D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences - clinical impact, mechanism, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5:235-56.
6. Sin DD, Man JP, Man SFP. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med*. 2003;114:10-4.
7. Bisboking DM. COPD and osteoporosis. *Chest*. 2002;121:609-20.
8. Jørgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study. *Respir Med*. 2007;101:177-85.
9. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, Van den Borne BEEM, Lunde R, Spruit MA. Current Status of research on osteoporosis in COPD: A systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:209-18.
10. Orcel P. Insuffisance respiratoire chronique et ostéoporose: un écheveau bien difficile à démêler. *Rev Mal Respir*. 2001;18:361-3.
11. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:64s-75s.
12. Supervia A, Nogués X, Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Serrano S, et al. Effect of smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6:234-41.
13. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. Cigarette smoking, obesity, bone mass. *J Bone Miner Res*. 1989;4:737-41.
14. Smith BJ, McElroy HJ, Laslett LL, Pile KD, Phillips PJ, Phillipov G, et al. Osteoporosis screening in people with airways disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2005;2:5-12.
15. Casaburi R, Zuwallack R. Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2009;360:1329-35.
16. Vrieze A, De Greef HG, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass.
17. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive disease. *Pro M Thorac Soc*. 2008;5:519-23.
18. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Lou Kides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD. *Chest*. 2007;132:164-9.
19. González Macías J, Gunañens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. (Comité de redacción, en representación del Comité de expertos de la SEIOMM para la elaboración de guías). Guías de la práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208:1-24.
20. Incalzi RA, Caradonna P, Rainieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94:1079-84.
21. Fernández Serrano S, Galofré N, Oriol J, Peña MJ, Beltrán G, Castaño C, et al. Prevalencia de la osteoporosis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:57.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
23. Riancho JA, González Macías J, Del Arco C, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1987;42:962-6.
24. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Wedwe W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: Association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transpl*. 2002;2:167-72.
25. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128:3792-8.
26. Güerri RC, Díez A, Mellibovsky L, Quesada J. La vitamina D como elemento inmunitario en las infecciones. *Med Clin (Barc)*. 2009.
27. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.

28. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Eng J Med*. 2008;358:1474–82.
29. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al. *Eur Respir J*. 1998;11:41–5.
30. Johnell O, Pawels R, Löfdal CG, Laitinen LA, Postma DS, Pride NB, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler<sup>®</sup>. *Eur Respir J*. 2002;19:1058–63.
31. Gerayli F, Loven B. Do inhaled steroids increase the risk of osteoporosis?. *J Family Pract*. 2007;56:131–6.
32. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest*. 2001;120:1468–73.
33. Dubois EF, Röder E, Dekhuijzen R, Zwinderman E, Schweitzer DH. Dual energy X-ray absorptiometry outcomes in male COPD patients after treatments with different glucocorticoid regimens. *Chest*. 2002;121:1456–63.
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatol*. 2000;39:1383–9.
35. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159:941–55.
36. Sivri A, Çöplü L. Effects of the long-term of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirol*. 2001;6:131–4.
37. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med*. 2000;343:1092–9.
38. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA. A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J*. 1999;13:1267–75.
39. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;153:1739–48.
40. De Vries F, Pouwels S, Lammers JWJ, Leufkens HGM, Bracke M, Cooper C, Van Staa TP. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: A population-based case-control study. *J Intern Med*. 2007;261:170–7.
41. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2460–6.
42. Li L, Brennan KJ, Gaughan JP, Ciccolella DE, Kuzma A, Criner GJ. African Americans and men with severe COPD have a high prevalence of osteoporosis. *COPD*. 2008;5:291–7.
43. Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current Opinion Pulmonary Med*. 2008;14:122–7.
44. Sabit R, Bolton AE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, et al. Arterial Stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1259–65.
45. Sosa M, Díez A. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Rev Esp Clin*. 2009;209:3–9.
46. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, Probyn L, Ioannidis G, Jurriaans E, et al. Prevalence of fracture vertebral among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int*. 2003;14:913–7.
47. Carter JD, Patel S, Sultan FL, Thompson ZJ, Margaux H, Sterrett A, et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102:1165–72.
48. Monsó E. Tratamiento de las exacerbaciones. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2007;8:67–70.
49. De Luise C, Brimacombe M, Pedersen L, Sørensen HT. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: A population-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:115–22.
50. Mirzaei S, Zajicek K, Knoll P, Hahn M, Levi M, Köhn H, et al. Effect of roflumilast on bone mass in patients with pulmonary disease treated with corticosteroids. *J Asthma*. 2003;40:251–5.
51. Díez-Pérez A. Aspectos terapéuticos de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:773–4.
52. Smith BJ, Laslett LL, Phillips PJ, Phillipov G, Evans SM, Esterman AJ, et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. *Chronic Respir Dis*. 2004;1:131–7.
53. Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone loss by nasal calcitonin in patients on long-term glucocorticoid therapy for asthma: A two year follow up study. *Thorax*. 1994;49:1099–102.
54. Mineo TC, Ambrogi V, Mineo D, Fabbri A, Fabbri E, Massoud R. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest*. 2005;127:1960–6.
55. Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Komemushi A, Shomura Y, et al. *Acta Radiol*. 2008;6:638–43.
56. Cummings SR, San Martin J, McClung MTC, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med*. 2009;361:756–65.