

Osteoporosis postmenopáusica: relevancia de la búsqueda estructurada de causas secundarias

MACARENA JIMÉNEZ^{1,2}, CAMILA HENRÍQUEZ¹,
FRANCISCA MIRANDA¹, MACARENA OLMEDO¹,
DANISA IVANOVIC-ZUVIC¹, PABLO FLORENZANO^{1,2,3}

A search for secondary causes of osteoporosis or low mineral density in postmenopausal women

Background: A secondary cause can be found in up to one third of women with osteoporosis, potentially modifying their therapeutic approach. **Aim:** To determine the prevalence of secondary causes and risk factors for decreased bone mineral density (BMD) and osteoporosis. **Material and Methods:** We included postmenopausal women with a diagnosis of osteoporosis or low BMD who consulted for the first time in an endocrinology clinic between October 2018 and March 2020. A complete medical history, physical examination and a standardized laboratory assessment to identify secondary causes were performed. **Results:** During the study period, 114 women were evaluated, 30 of them with low BMD and 84 with osteoporosis. After obtaining a medical history and a structured laboratory screening, at least one secondary cause was found in 50% of patients with osteoporosis and in 67% of those with low BMD. Most patients with no identified secondary cause had at least one risk factor for fragility fractures. **Conclusions:** A structured evaluation that includes medical history and standardized laboratory study in postmenopausal women with osteoporosis or low BMD, is a valuable tool to identify secondary causes of osteoporosis.

(Rev Med Chile 2022; 150: 597-602)

Key words: Bone Density; Diagnosis; Osteoporosis, Postmenopausal.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Centro Traslacional de Endocrinología (CETREN UC), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1 de junio de 2021, aceptado el 20 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Pablo Florenzano V.

Departamento de Endocrinología
Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile,
Diagonal Paraguay 362, Cuarto
piso. Santiago, Chile.
pflorenz@uc.cl

La osteoporosis es una enfermedad frecuente, que aumenta su prevalencia en la medida que la expectativa de vida de la población se prolonga. Es así como se estima que aproximadamente 1 de cada 3 mujeres sobre los 50 años tendrá una fractura por fragilidad¹. El consecuente riesgo aumentado de fractura explica su asociación con una elevada morbilidad y mortalidad, además de un costo económico importante.

Si bien la osteoporosis es una enfermedad prevenible y tratable, la falta de signos de alerta previos a la aparición de una fractura determina que muchos pacientes no sean diagnosticados en

la fase inicial de la enfermedad y, por ende, no tratados de forma precoz y efectiva. El hipoes-trogenismo y el envejecimiento son, sin lugar a dudas, los dos mecanismos más frecuentemente asociados al desarrollo de osteoporosis; sin embargo, otras múltiples condiciones, enfermedades y exposición a medicamentos pueden contribuir a una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Su identificación es crucial, dado que permite realizar un manejo específico dirigido a la resolución de la etiología subyacente. En tal sentido es fundamental realizar una anamnesis y un examen físico acucioso, así como solicitar

estudios complementarios que permitan descartar o identificar causas secundarias de osteoporosis. Estudios internacionales sugieren que en hasta en un tercio de mujeres con osteoporosis, sin antecedentes conocidos de patologías responsables de afectación de salud ósea, podría encontrarse una causa secundaria^{2,3}, sin embargo, no hay datos reportados en relación a la población chilena.

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de causas secundarias y de factores de riesgo de DMO disminuida y osteoporosis, caracterizando la utilidad de un estudio estructurado de laboratorio en mujeres postmenopáusicas de nuestro país.

Materiales y Métodos

Se incluyeron mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de DMO baja u osteoporosis que consultaron por primera vez en una consulta de Endocrinología de la Red de Salud UC-Christus, entre el mes de octubre de 2018 y marzo de 2020. La clasificación de la afectación ósea se realizó según los criterios de la ISCD (Osteoporosis con *T-score* $\leq -2,5$ o fractura por fragilidad previa; baja DMO con *T score* entre $-1,0$ y $-2,4$)⁴. En el grupo con baja DMO solo se incluyó a mujeres con un *T-score* menor o igual a $-1,5$. Se realizó una historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares de fractura de cadera, personales de enfermedades conocidas, hábitos (consumo de alcohol, tabaco, consumo de lácteos, actividad física) y medicamentos utilizados, además de examen físico completo dirigido a elementos que orientaran a causas secundarias. Se realizó un estudio de laboratorio estructurado en búsqueda de causas secundarias de DMO baja u osteoporosis, incluyendo perfil bioquímico (PBQ), niveles de 25 OH vitamina D, calciuria 24 h, creatinina, PTH, TSH, hemograma y VHS. Se definió hipercalciuria con niveles de calciuria en recolección de orina de 24 h mayores a 250 mg/día, tras al menos 2 semanas de suspensión de suplementos de calcio. Junto con la medición de calciuria, se midió sodio y creatinina en orina, con el fin de asegurar la correcta recolección e interpretación de estos exámenes. La deficiencia de vitamina D se definió con valores bajo 20 ng/ml o aquellas que estuviesen recibiendo suplementación de vitamina D por historia previa de déficit. Según los datos

aportados en la historia clínica y hallazgos del examen físico, se realizó estudio de insuficiencia ovárica prematura (IOP), enfermedad celíaca, mastocitosis sistémica y síndrome de Cushing en las personas con clínica sugerente. Además, se solicitó radiografía de columna dorso-lumbar anteroposterior y lateral para la evaluación de fracturas vertebrales incidentales.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética Institucional de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

Durante el período de estudio se evaluaron 114 mujeres postmenopáusicas, con una edad promedio de $61,9 \pm 7,8$ años (rango 43 a 84 años). Del total de mujeres incluidas, 84 (74%) cumplieron criterios diagnósticos de osteoporosis, y 30 (26%) de DMO baja. Del total de pacientes, 51 (44%) habían recibido previamente bisfosfonatos o denosumab como tratamiento y 4 (3,5%) reportaron ingesta de diuréticos tiazídicos al momento de la evaluación.

Los resultados de la identificación de causas secundarias por historia clínica, laboratorio o ambos se resumen en la Figura 1. En el grupo de pacientes con diagnóstico de osteoporosis ($n = 84$), tras una búsqueda dirigida por anamnesis y estudio estructurado de laboratorio se encontró al menos una causa secundaria de osteoporosis en 42 mujeres (50%). Veintisiete pacientes (32,1%) presentaron al menos una causa identificable por la anamnesis o examen físico (Tabla 1), entre los que destacaba el uso de corticoides de forma prolongada (10,7%), el antecedente de neoplasia (principalmente cáncer de mama) (9,5%) e IOP (4,8%). En 15 de las 57 pacientes restantes (26,3%) se identificó una causa secundaria de osteoporosis mediante exámenes de laboratorio (Tabla 2), específicamente hipercalciuria idiopática (14%), elevación de PTH (7,0%) y tirotoxicosis (8,8%). De los pacientes con hiperparatiroidismo, ninguna de ellas había recibido previamente terapia anti-resortiva. De las 42 pacientes restantes sin causa secundaria identificada, se encontraron factores de riesgo para osteoporosis en 36 de ellas (85,7%), incluyendo: déficit de vitamina D (67%), uso de anticonvulsivantes o inhibidores de la bomba de protones (IBP), antecedentes paternos de fractu-

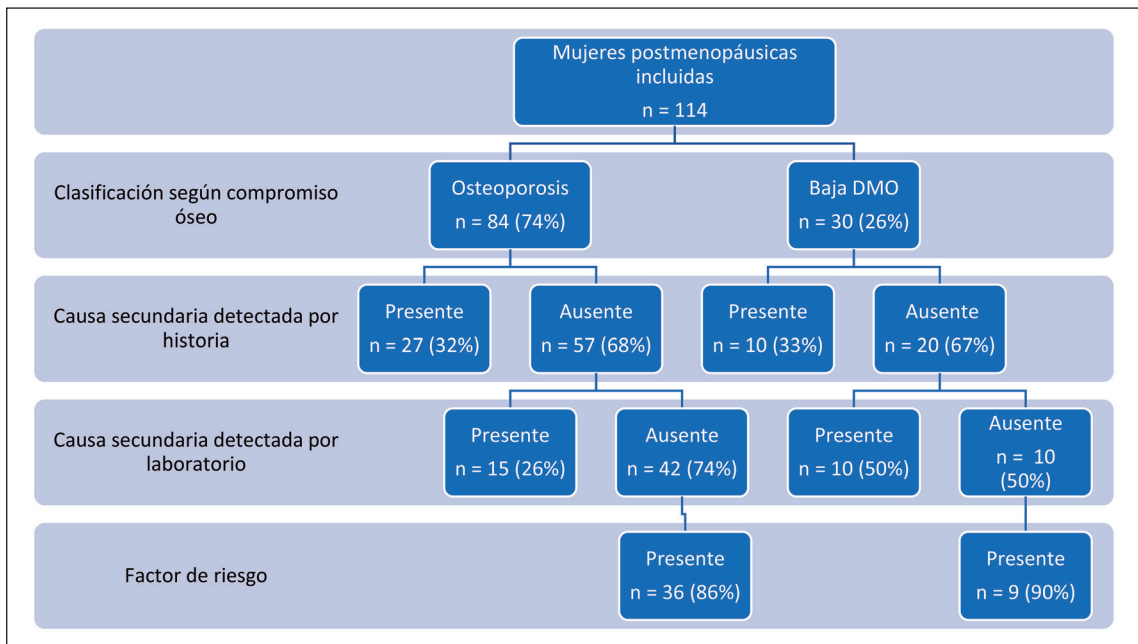


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Distribución de frecuencia de enfermedad o medicamentos de afectación ósea en mujeres con osteoporosis y DMO baja según historia clínica

	Osteoporosis (n = 84)	DMO baja (n = 30)
Uso de glucocorticoides	9 (10,7%)	3 (10%)
Neoplasias	8 (9,5%)	3 (10%)
- Cáncer de mama	7 (8,3%)	3 (10%)
- Linfoma	1 (1,2%)	0 (0%)
Malabsorción intestinal	2 (2,4%)	1 (3,3%)
- Enfermedad celíaca	0 (0,0%)	1 (3,3%)
- Colitis ulcerosa	1 (1,2%)	0 (0,0%)
- Cirugía bariátrica	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Enfermedad reumatológica	3 (3,6%)	2 (6,7%)
- Artritis reumatoide	3 (3,6%)	1 (3,3%)
- Lupus eritematoso	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Espondilitis anquilosante	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Insuficiencia ovárica prematura	4 (4,8%)	1 (3,3%)
Anorexia nervosa	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Hiperparatiroidismo primario	2 (2,4%)	0 (0,0%)
Mastocitosis sistémica	2 (2,4%)	0 (0,0%)
Diabetes mellitus 2	2 (2,4%)	0 (0,0%)
Síndrome de Cushing	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Uso de inhibidores de aromatasa	0 (0%)	0 (0%)
Pacientes con al menos un diagnóstico	27 (32,1%)	10 (33,3%)

Tabla 2. Frecuencia de alteración de laboratorio en mujeres con osteoporosis y DMO baja sin antecedentes conocidos de enfermedad/medicamentos de afectación ósea

	Osteoporosis (n = 57)	DMO baja (n = 20)
Hiperparatiroidismo	4 (7%)	1 (5%)
- Primario	1	0
- Secundario a enfermedad renal crónica	1	0
- Secundario a déficit de vitamina D	2	1
Hipercalciuria		
- Idiopática	8 (14%)	8 (40%)
- Renal	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tirotoxicosis	5 (8,8%)	1 (5,0%)
Síndrome de Cushing	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Triptasa elevada	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Enfermedad celíaca	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pacientes con al menos una alteración	15 (26,3%)	10 (50%)

ra de cadera, tabaquismo activo, índice de masa corporal (IMC) < 18,5, entre otros.

En el grupo de mujeres con DMO baja (n = 30) se encontró al menos una causa secundaria de osteoporosis en 20 (66,6%) de ellas. Diez pacientes (33,3%) presentaron al menos una causa identificada por la anamnesis o examen físico (Tabla 1). En 10 de las 20 pacientes restantes (50%) se identificó una causa secundaria de osteoporosis mediante exámenes de laboratorio (Tabla 2), mayoritariamente hipercalciuria idiopática (40%). Al igual que en las pacientes con osteoporosis, no se encontraron nuevos sujetos con diagnóstico de síndrome de Cushing, mastocitosis o enfermedad celíaca al realizar exámenes específicos. De los 10 sujetos restantes sin causa secundaria identificada, se encontraron factores de riesgo para osteoporosis en 9 de ellas (90%) incluyendo: déficit de vitamina D (80%), uso de anticonvulsivantes o IBP, antecedentes paternos de fractura de cadera, tabaquismo activo, IMC < 18,5, entre otros.

Del total de mujeres estudiadas (n = 114), 6 (5%) de ellas tenían antecedente de fractura vertebral al momento de la evaluación. Tras una evaluación dirigida con radiografía de columna dorso-lumbar, se evidenció al menos una fractura vertebral en 12 de las 99 (12%) personas evaluadas, de las cuales en 7 no se tenía conocimiento previo. Seis de estas fracturas ocurrieron en mujeres con

densitometría ósea compatible con osteoporosis, mientras que una de ellas con DMO baja.

Discusión

En el grupo de mujeres postmenopáusicas chilenas estudiadas encontramos una alta prevalencia de causas secundarias asociadas a osteoporosis o DMO baja. Tras realizar una evaluación estructurada, se logró identificar en la mayoría de los casos al menos una causa secundaria. Adicionalmente, el estudio de laboratorio estandarizado resultó ser una herramienta valiosa en la identificación de causas de osteoporosis/DMO baja no identificadas previamente por la anamnesis. El reconocimiento oportuno de los factores de riesgo o de causas secundarias de osteoporosis es de suma importancia, dado que muchas de estas condiciones presentan tratamientos específicos, con los cuales se logra revertir el compromiso óseo y disminuir el riesgo de fracturas⁵⁻⁷.

Nuestros resultados son similares a lo reportado en estudios a nivel internacional. Tannenbaum et al.² reportaron que 53% de las mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas tenían una causa secundaria identificable por historia clínica, destacando el uso de glucocorticoides, antecedente de insuficiencia ovárica prematura

y trastorno de conducta alimentaria. En nuestra cohorte, la historia clínica logro identificar una causa secundaria en un porcentaje menor (32%), diferencia que puede estar dada porque nuestra evaluación se realizó en pacientes que consultaron en el servicio de Endocrinología general y no específicamente en una consulta de osteología como el estudio previo, lo que puede haber determinado un sesgo de selección. Otros reportes internacionales^{2,3} describen la existencia de una alta prevalencia de trastornos subclínicos en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, que solo se hacen evidentes tras el estudio con estudios complementarios, con una prevalencia similar a lo descrito en nuestro estudio. Es así como se ha reportado que el uso de exámenes de laboratorio logra identificar una nueva condición asociada a trastorno de metabolismo mineral y óseo en hasta 35% de las mujeres peri y postmenopáusicas^{2,3}, porcentaje similar a lo encontrado en nuestro estudio (32% de la cohorte estudiada). La alteración de laboratorio más frecuentemente encontrada fue la hipercalcemia, al igual que lo descrito en la literatura, la cual se identificó en 20%. Además, el hiperparatiroidismo y la tirotoxicosis fueron otros nuevos hallazgos relevantes en nuestra población. Esto pone en relevancia la importancia de una evaluación de laboratorio estructurada, que incluya estas patologías, por su relativa alta frecuencia y por las consecuencias que implica no identificar estas condiciones; un tratamiento inadecuado y la persistencia de un alto riesgo de pérdida de masa ósea y de fracturas⁸.

En la actualidad, si bien se reconoce una alta prevalencia de causas secundarias de osteoporosis que son potencialmente reversible, se han propuesto una variedad de estrategias en la evaluación de laboratorio inicial de estos pacientes⁹⁻¹¹. Existe consenso entre la mayoría de las sociedades en que previo al inicio de tratamiento, todos los pacientes debiesen tener una evaluación mínima con al menos un hemograma completo, calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina, calcio urinario de 24 h, PTH y niveles de 25-OH vitamina D. Se sugiere que otros exámenes podrían estar indicados según el perfil clínico del paciente. Nuestros resultados permiten confirmar la importancia de esta evaluación inicial, además de reafirmar que otros exámenes específicos, como la búsqueda de síndrome de Cushing o mastocitosis sistémica, deben realizarse solo en caso de tener una sospecha

clínica. Cabe destacar también que, si bien un bajo porcentaje de las mujeres estudiadas tenía antecedente de fractura vertebral, el estudio dirigido con radiografía dorso-lumbar logró identificar una fractura vertebral radiográfica incidental no previamente conocida en un porcentaje significativo de la población estudiada. Si bien esta prevalencia es menor a lo previamente descrito en nuestro país¹², nos parece relevante enfatizar la importancia de la búsqueda dirigida de fracturas vertebrales asintomáticas, dado que puede implicar un cambio en la estrategia terapéutica, además de un riesgo aumentado de nuevas fracturas¹³.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el número total de pacientes incluidos. El grupo de estudio comprende una población seleccionada, derivada al servicio de Endocrinología, lo cual podría implicar un mayor porcentaje de pacientes con causas secundarias, en comparación a la población general. Además, el grupo de pacientes con hipercalcemia puede estar subvalorado en vista de que se incluyeron también pacientes que recibieron terapia antitumorativa previamente, así como también pacientes con déficit de vitamina D. Por el contrario, la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo puede estar sobrediagnosticada al incluir a todas aquellas mujeres que estuviesen recibiendo suplementación, independiente de sus niveles basales.

En conclusión, las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis o DMO baja presentan una alta prevalencia de causas secundarias, muchas de las cuales son tratables. Dado las implicancias pronósticas y terapéuticas que implica su reconocimiento, debemos enfatizar la importancia de realizar una búsqueda acuciosa de estos factores subyacentes para favorecer su prevención y tratamiento oportuno.

Referencias

1. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2004.
2. Cerdá Gabaroi D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez MA, Muxí A, et al. Search for hidden secondary causes in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2010; 17 (1): 135-9.
3. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein

- S, Lapinski R, Meier D, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (10): 4431-7.
4. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019; 22 (4): 453-71.
 5. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y, et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4): 1359-67.
 6. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, Pellicano R, Stradella D, Ribaldone DG, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 173082.
 7. Zanchetta MB, Longobardi V, Costa F, Longarini G, Mazure RM, Moreno ML, et al. Impaired Bone Microarchitecture Improves After One Year On Gluten-Free Diet: A Prospective Longitudinal HRpQCT Study in Women With Celiac Disease. *J Bone Miner Res.* 2017; 32 (1): 135-42.
 8. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (5): 345-53.
 9. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010; 17 (1): 25-54; quiz 5-6.
 10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update. *Endocr Pract.* 2020; 26 (5): 564-70.
 11. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359-81.
 12. Rodríguez PJ, Valdivia CG, Trincado MP. [Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women]. *Rev Med Chile* 2007; 135 (1): 31-6.
 13. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007; 297 (4): 387-94.