

Osteomalacia

“Lo que el internista debería conocer”

Dr. Rubén Abdala

17/10/2023

"SI QUIERES APRENDER
ALGO, LEÉLO. SI QUIERES
ENTENDER ALGO, ESCRÍBELO.
SI QUIERES DOMINAR ALGO,
ENSENALO."

- YOGI BHAJAN -

Hueso: órgano dinámico

- Crecimiento
- Modelado
- Remodelado

Osificación: Formación de los huesos

80% compacto

20% trabecular

Intramembranosa

Comienza en el útero durante el desarrollo fetal y continúa hasta la adolescencia. Al nacer, el cráneo y las clavículas no están completamente osificadas ni se cierran las suturas del cráneo. Esto permite que el cráneo y los hombros se deformen durante el paso por el canal de parto

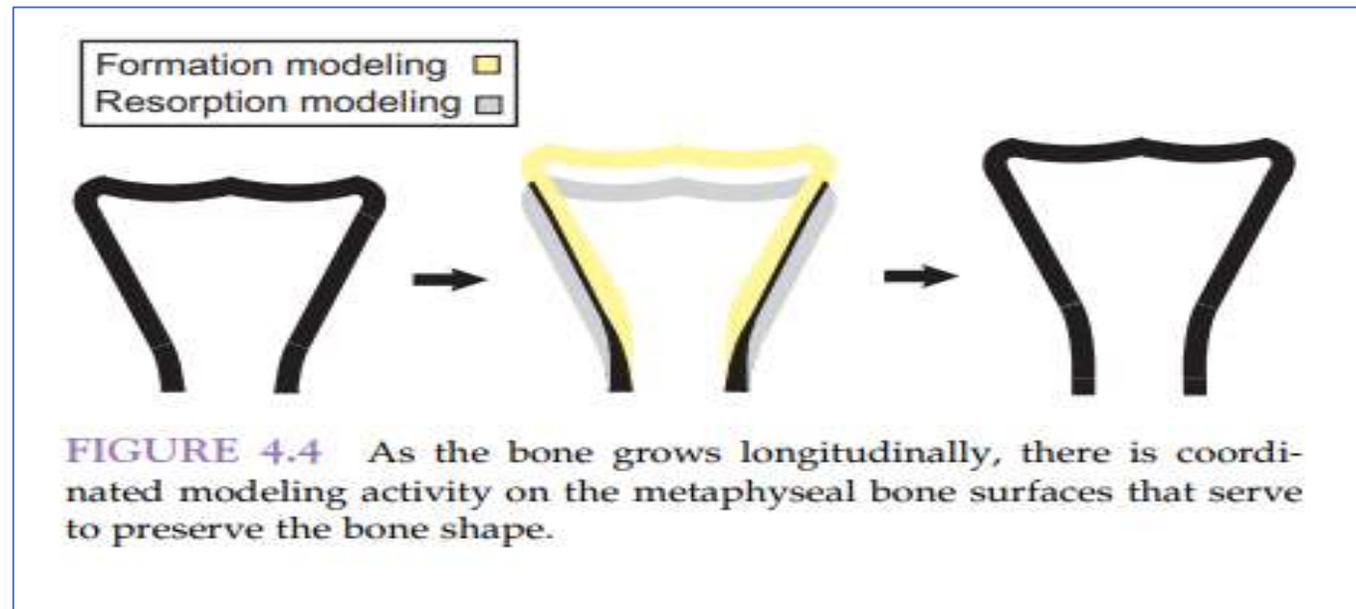
Endocondral

En la **osificación endocondral**, el hueso se desarrolla reemplazando el cartílago hialino. El cartílago no se convierte en hueso. En cambio, el cartílago sirve como plantilla para ser reemplazado completamente por hueso nuevo



Modelado óseo

- La formación y la resorción ósea ocurren de manera asincrónica (no acoplada)
- Objetivo: forma ósea, incremento en la masa ósea
- Modelado de formación: osteoblastos
- Modelado de resorción: osteoclastos



Remodelado óseo

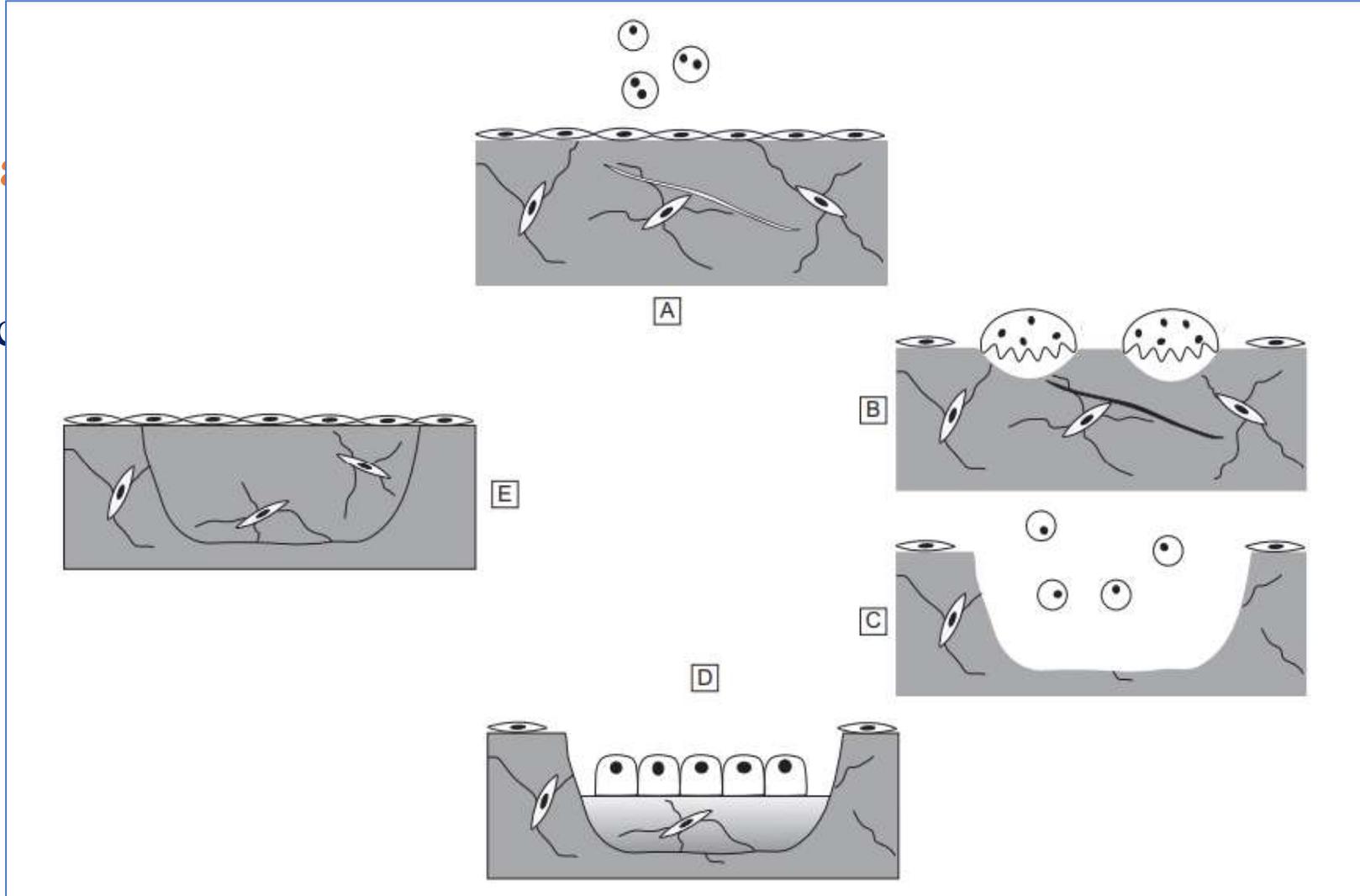
Actividad:

Sirve para:

Este es el:

reparación:

óseo.



z ósea y la

así el tejido

1. Activación: precursores osteoclasticos y maduración a osteoclastos activos

2. Resorción: Las “LINING CELL” se retraen y descubren la matriz mineralizada , exponiéndolos.

Al unirse, los osteoclastos disuelven activamente el mineral y liberan fragmentos de colágeno

3. Reversa o inversión: Hay señales que hacen que los osteoblastos se dirijan a los sitios de resorción

4. Formación: Los OB sintetizan **matriz orgánica no mineralizada (principalmente colágeno tipo 1)**

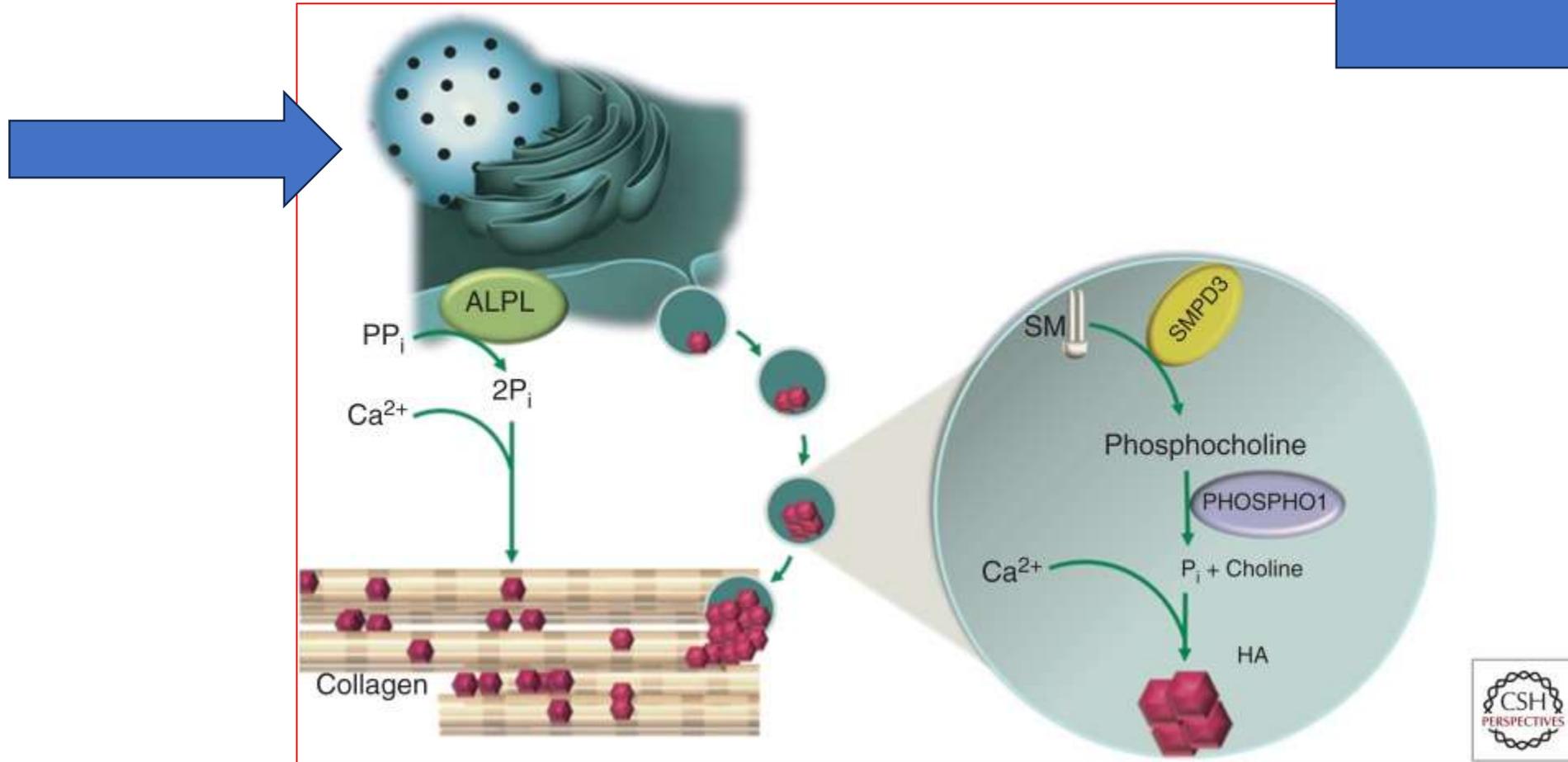
5. Quiescencia

1 OSTEOMALACIA

2 OSTEOPOROSIS

La osteomalacia es una enfermedad del **metabolismo óseo** que se caracteriza por un defecto de la **mineralización ósea**. En la infancia este trastorno se denomina raquitismo y en este caso se altera, además, el cartílago de crecimiento

Mineralización



Vitamina D



**Absorbe Calcio y
fósforo**

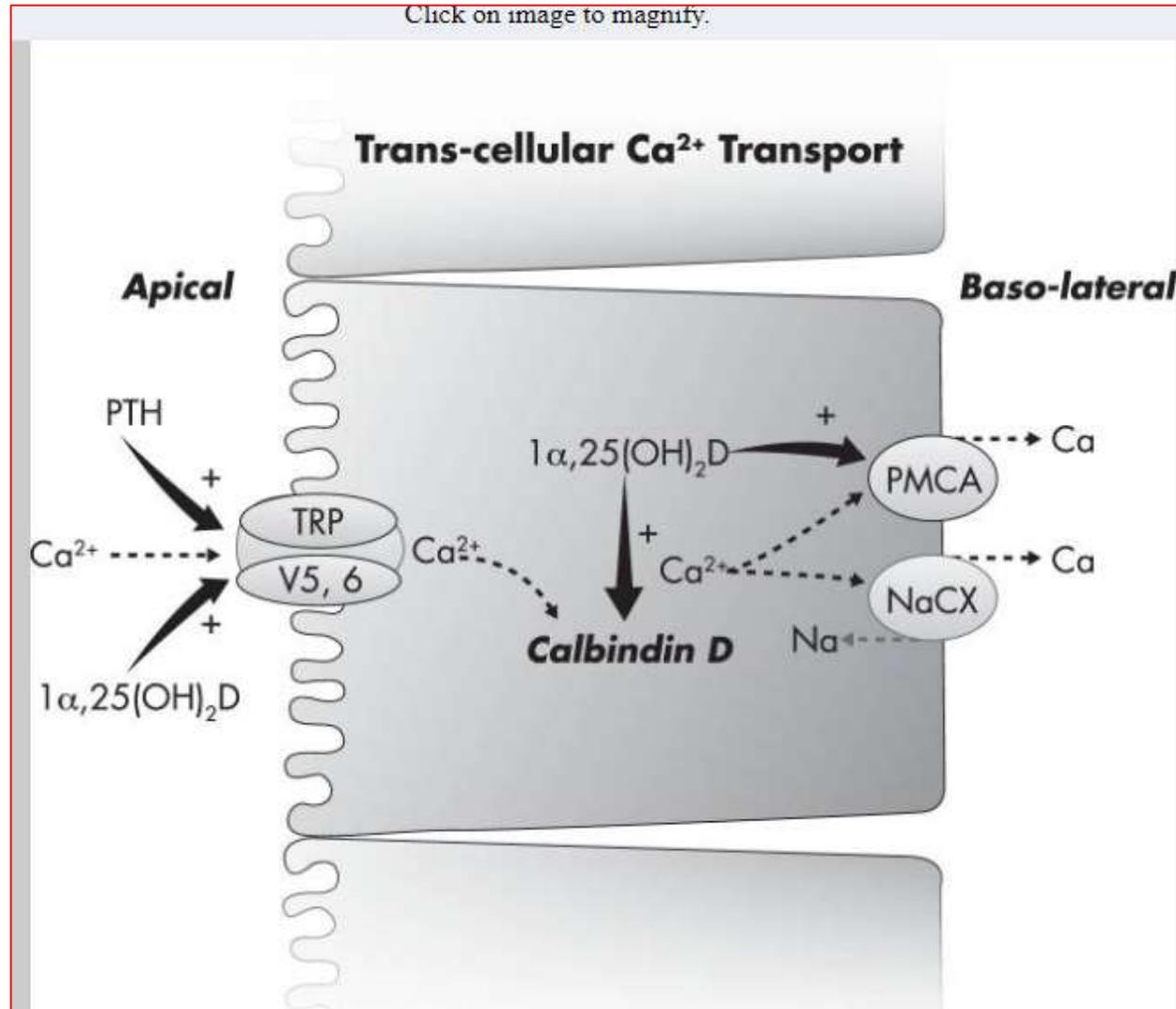


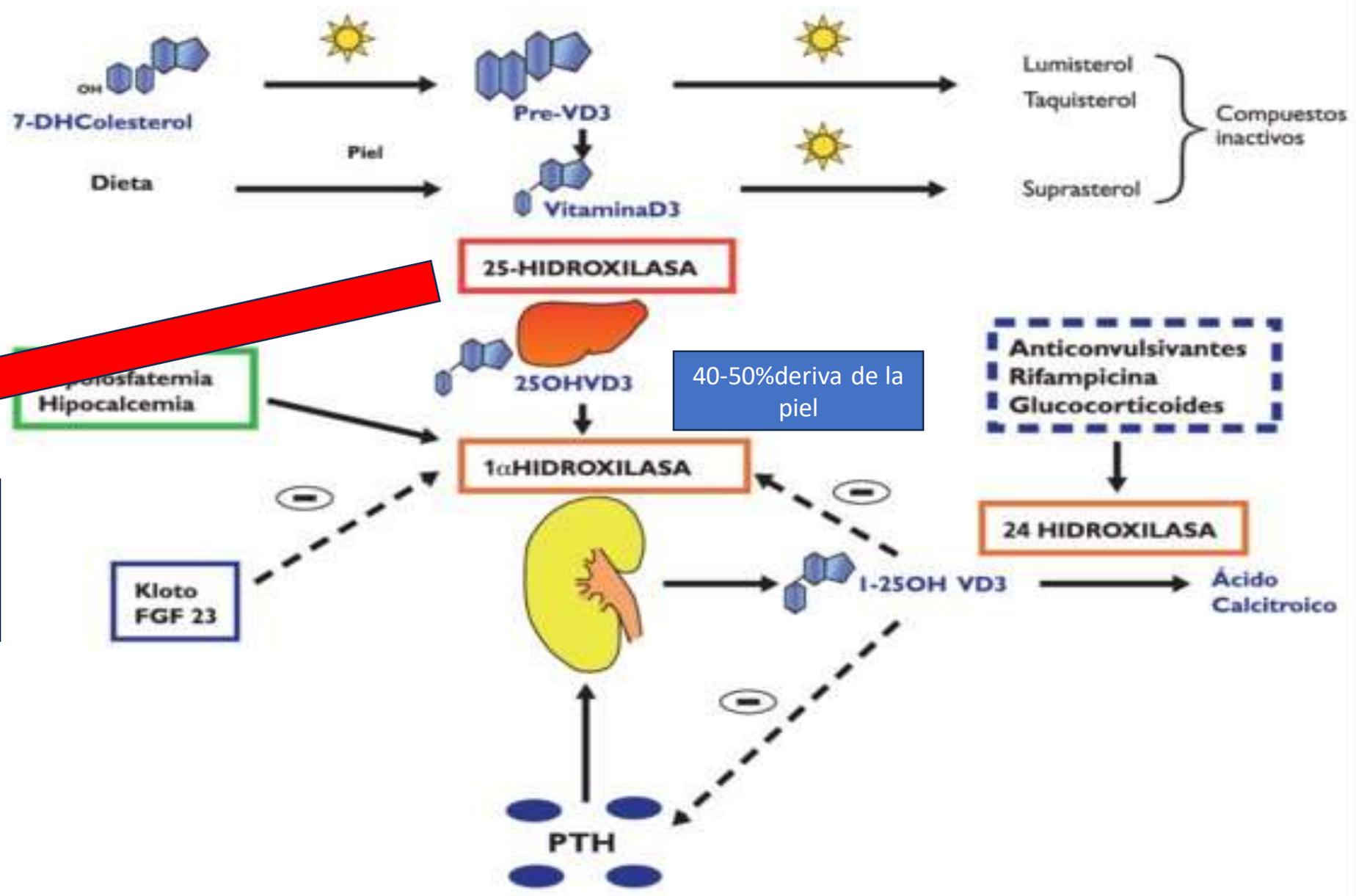
**Síntesis de
calcitriol**



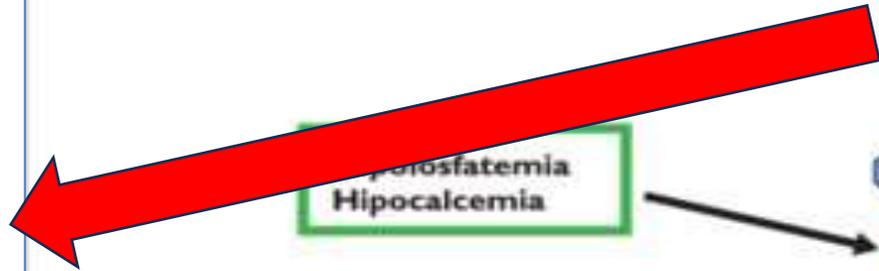
Mineralización

¿Cómo entra el calcio?





24,25 OH D
 CYP24A1
 24 OH



Hiperfosfatemia
 Hipocalcemia

25-HIDROXILASA

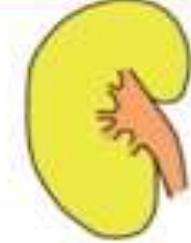
40-50% deriva de la piel

Anticonvulsivantes
 Rifampicina
 Glucocorticoides

1α-HIDROXILASA

24-HIDROXILASA

Klotho
 FGF 23

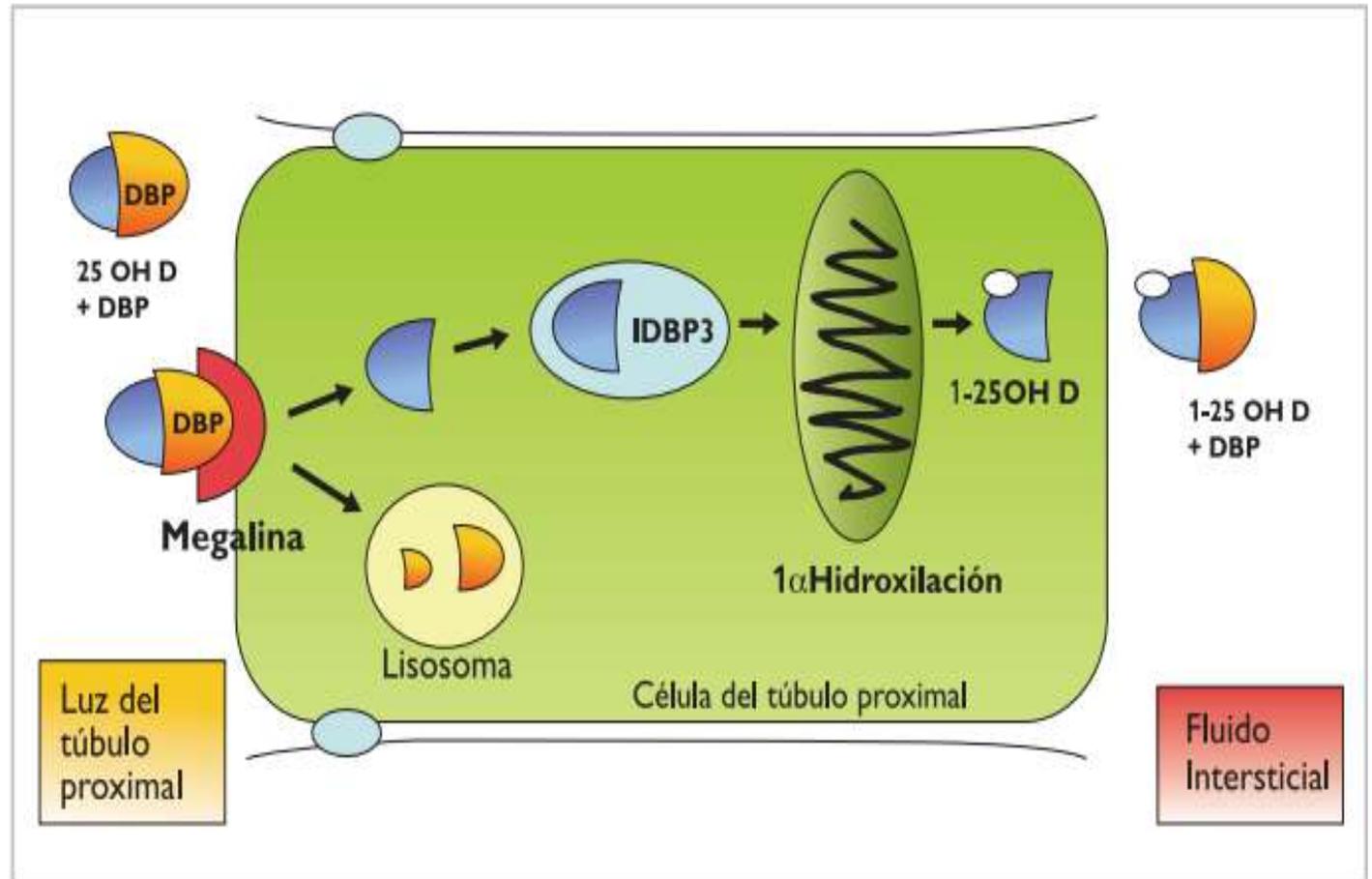
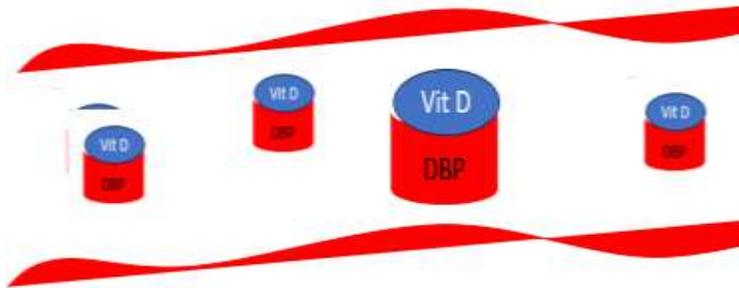


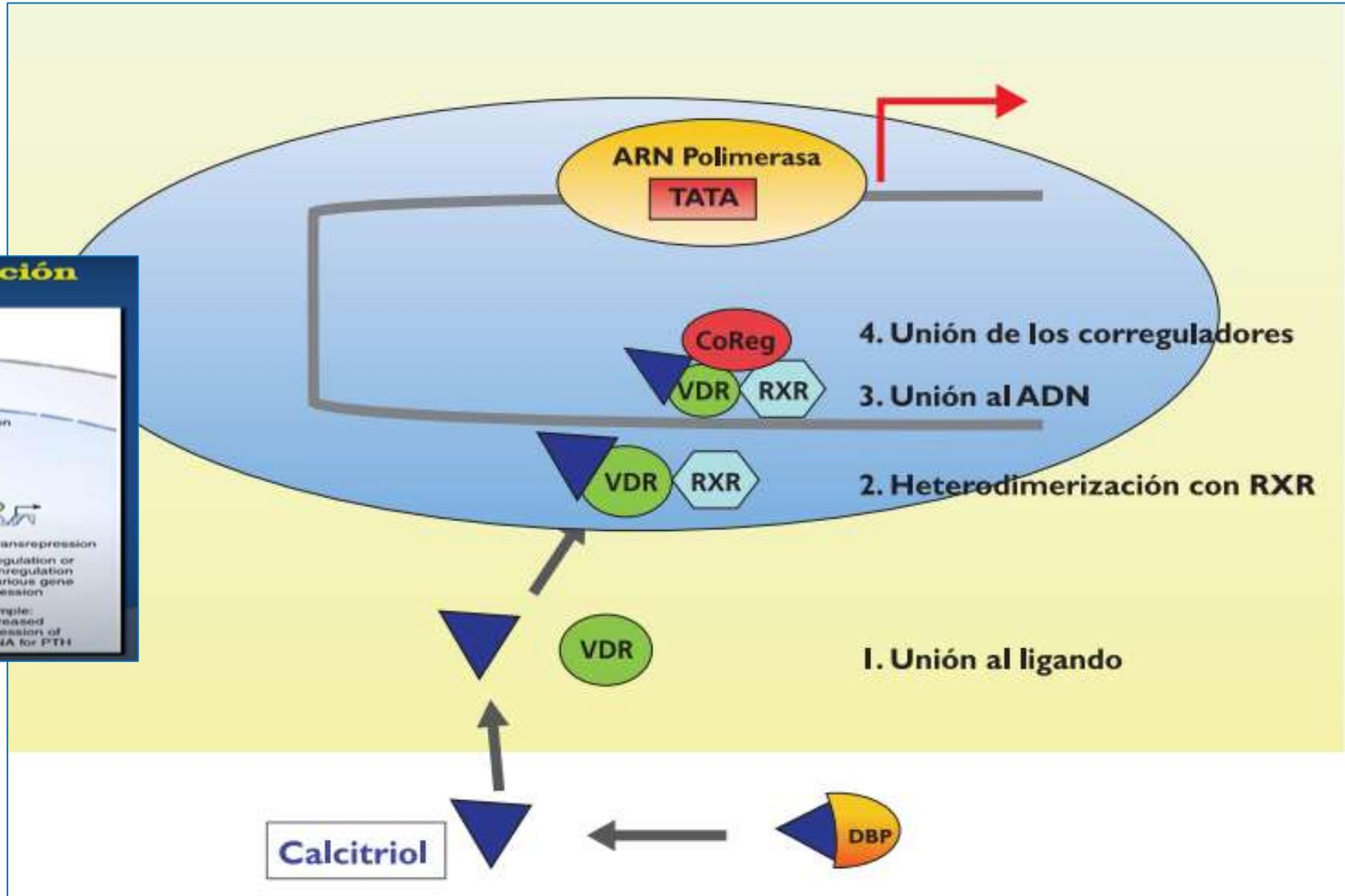
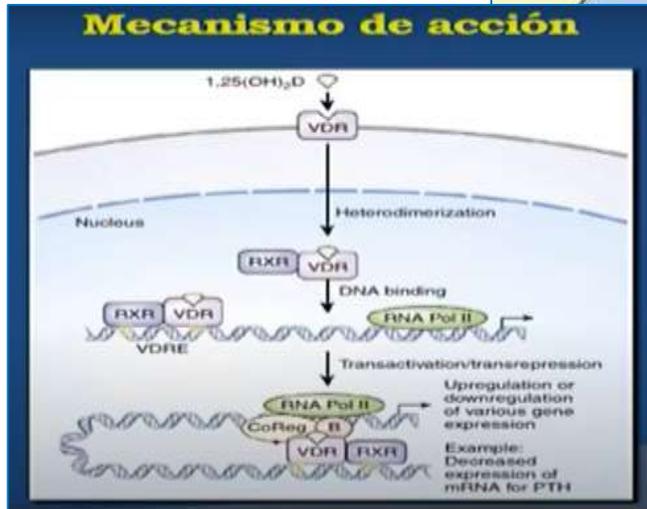
PTH

1-25OH VD3

Ácido Calcitroico

En adultos y niños que dependan del sol para la producción de vitamina D:
se recomienda exposición solar directa **durante 5 a 15 minutos**, desde las **10 am a las 3 pm. Principalmente** primavera, otoño y verano, en manos, cara y brazos o en brazos y piernas, dos a tres veces por semana.





Clasificación de las osteomalacias

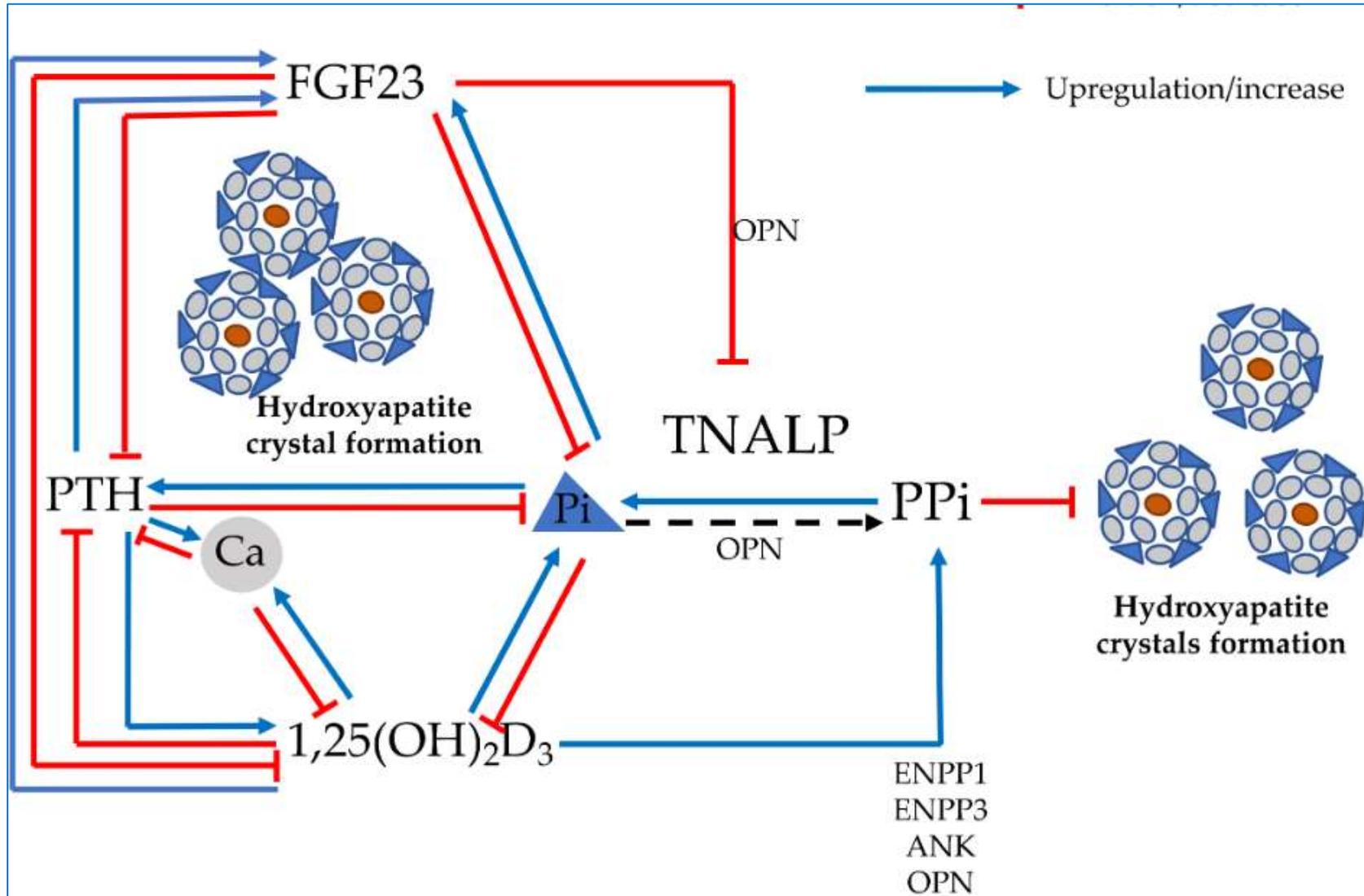
1. Relacionado con deficiencia de vitamina D o resistencia a su acción

2. Deficiencia de calcio independiente de vitamina D

3. Deficiencia de fosfato

4. Inhibidores de la mineralización causada por efectos tóxicos de diferentes sustancias, o patologías

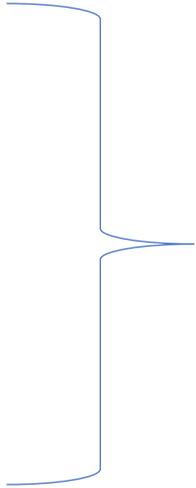
Descripción gráfica de la regulación endócrina y paracrina de la mineralización ósea



Causas extrínsecas

Intrínsecas

**Congénitas o resistencias
a Vitamina D**



 **Vitamina D**

**Vitamina D
Normal**

Causas extrínsecas

- Inadecuado consumo de vitamina D
- Poca exposición solar: Velos, hiyab, ropa indú, etc
- Uso de pantallas solares
- Piel oscura

Malabsorción de la vitamina D

- Resección gástrica o intestinal
- derivación yeyuno-ileal
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Crohn
- Tratamiento con colestiramina
- Colestasis crónicas

Déficit de 25-hidroxilación hepática

- Hepatopatía crónica grave
- Aumento del catabolismo de la vitamina D
- Tratamiento antiepiléptico y tuberculostático

Déficit de 1-hidroxilación renal

- Insuficiencia renal crónica
- Déficit congénito de 1 alfa hidroxilasa renal (raquitismo VDDR tipo IA)

Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D

- Síndrome nefrótico

Anomalías del receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D

- Raquitismo congénito VDDR tipo II

¿Qué medimos ?

La vida media de la **25 (OH) vitamina D** es de aproximadamente **dos semanas**.

Aunque no es la hormona activa, **la medida de 1,25 (OH)₂ vitamina D no se debe utilizar para valorar los depósitos de la vitamina**, ya que su vida media es menor de **4 horas**, circula en sangre con una concentración 1.000 veces menor y, lo que es más importante, está estrechamente regulada.

Laboratorio

- Disminución sostenida de los niveles de vitamina 25OH D
- Disminución en la absorción de Ca y P (hipocalciuria, hipofosfaturia)
- **Incremento en los niveles de FAL ósea** (incremento compensador de la actividad osteoblástica)
- Incremento en los niveles de PTH (hiperparatiroidismo secundario): Exacerba la pérdida de fosforo en TCP.

Sospecha clínica: evaluar factores de riesgo

- I. Dolores óseos.
- II. Dolor y debilidad muscular: proximal, afecta principalmente a los músculos de las articulaciones de la rodilla y también muslo. Tienen un andar **característico como pato** debido a la incapacidad de levantar la extremidad del suelo.
- III. Fracturas por fragilidad.
- IV. Desde la biomecánica el hueso incompletamente mineralizado es más débil pero más flexible, lo que provoca la curvatura de los huesos largos de las extremidades inferiores.
- V. Pueden ocurrir fracturas axiales y apendiculares.



El hallazgo de una pseudofractura (zona Looser-Milkman) casi siempre es diagnóstico de osteomalacia en el entorno clínico adecuado





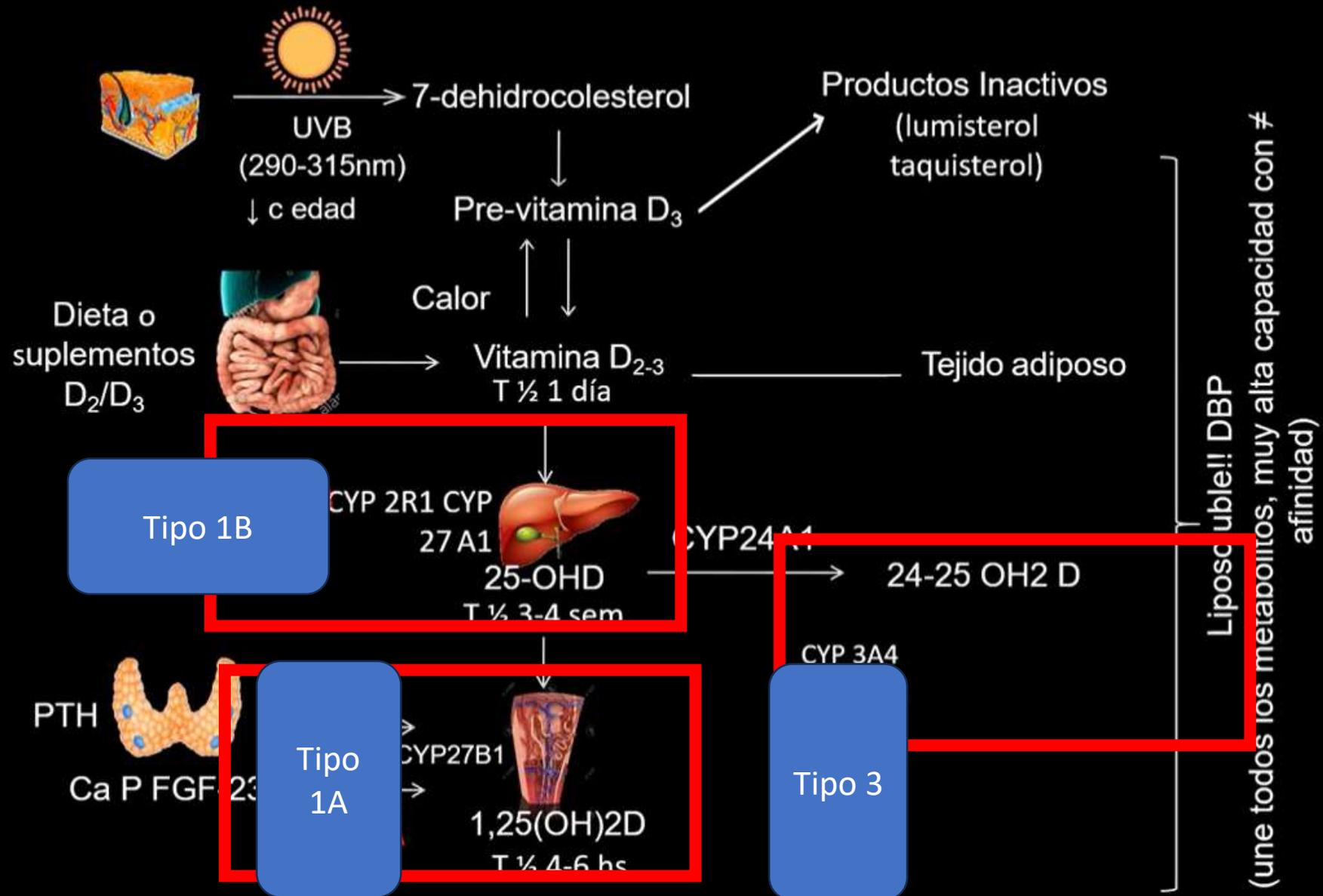
La osteomalacia sólo puede diagnosticarse mediante la biopsia del hueso transilíaco (después del doble marcado con tetraciclina), cuando el volumen de osteoide es $> 5\%$, el espesor de osteoide no corregido es $\geq 15 \mu\text{m}$, y el tiempo de rezago de mineralización es > 100 días.

En sus primeras etapas (cuando no hay clínica suficiente) la osteomalacia requiere histomorfometría.

Centellograma óseo. Es más sensible que la radiografía en la localización de lesiones como las pseudofracturas. Hay hipercaptación en múltiples focos que plantea el diagnóstico diferencial con metástasis óseas.

**Raquitismo vitamina D dependientes o
resistentes
“genéticos”**

Metabolismo vitamina D



Resistencia a la acción

**Raquitismo tipo 2
(A o B)**

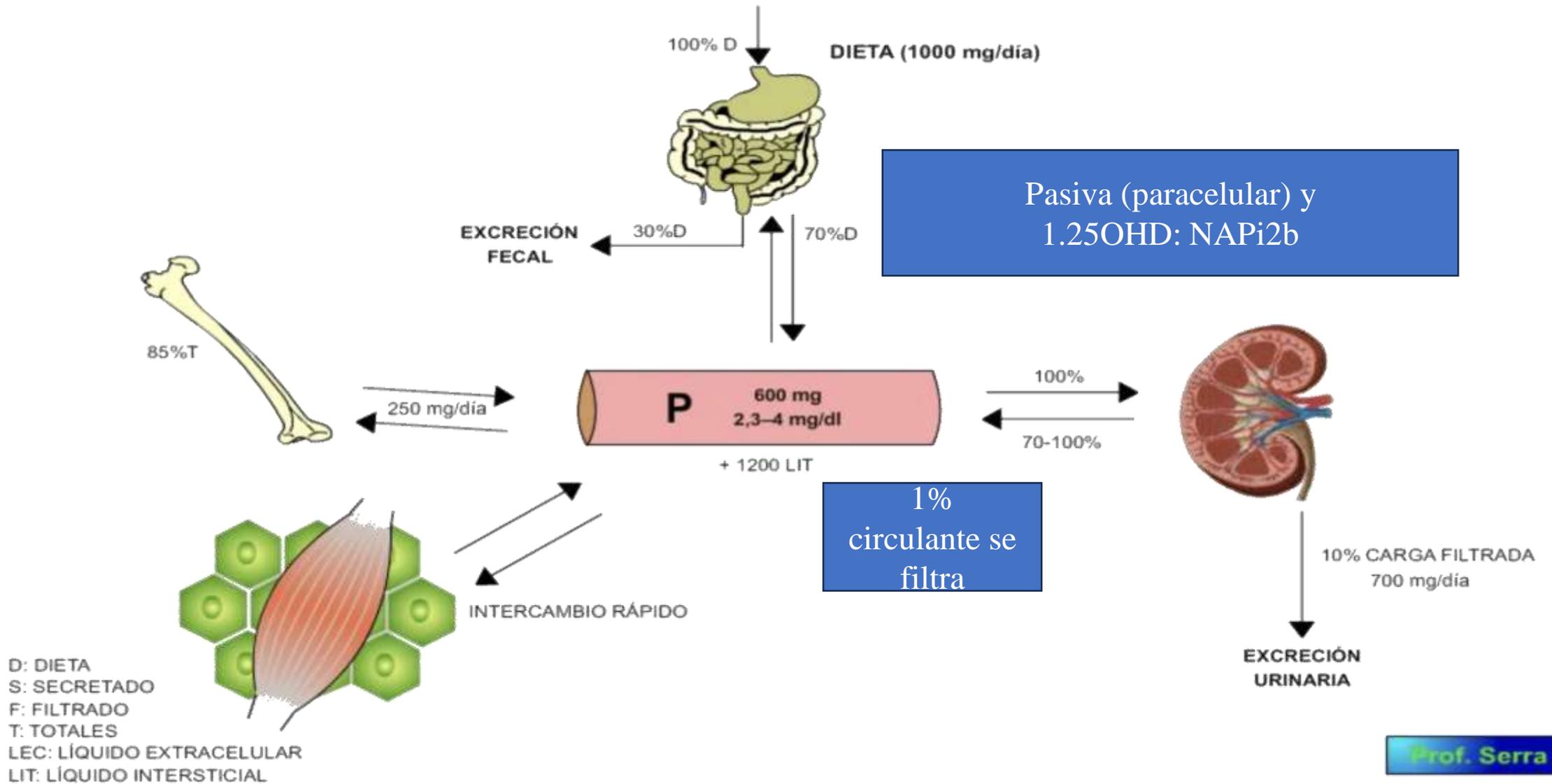
	ALP	Pi	TmP/GFR	Ca	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	FGF23
Vitamin D deficiency	=↑	=↓	=↑	=↓	=↑	↓↓	=↑↓	=↓
Malabsorption syndromes, other nutritional deficiencies	=↑	=↓	=↑	=↓	↑/↑↑	↓	=↑↓	=↓
Vitamin D-dependent rickets type 1	↑	↓↓	↑	↓↓	↑	↑↓	↓↓	=↓
Vitamin D-dependent rickets type 2	↑	↓↓	↑	↓↓	↑	=↑↓	↑↑	=↓

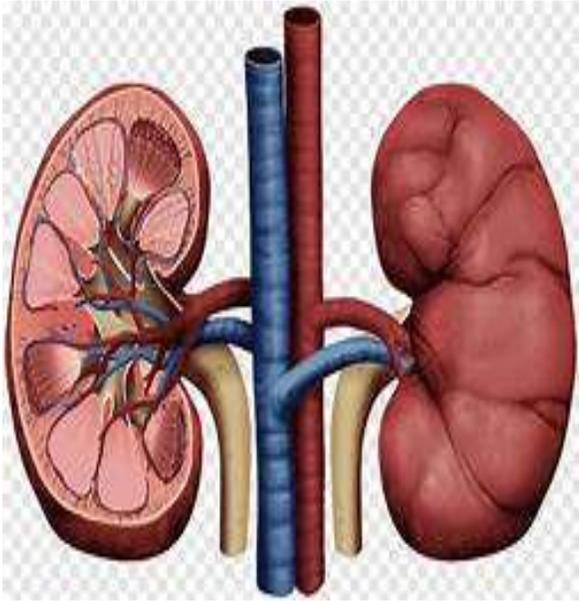
Homeostasis del Fósforo

- Huesos y dientes: 86%
- Intracelular: 14% (M celulares, ATP, procesos celulares)
- Plasma y LEC: 0.03%
 - 1- Orgánico (fosfolípidos y esteres de fosfatos)

2- Inorgánico

2.4 a 4.5 mg/dL





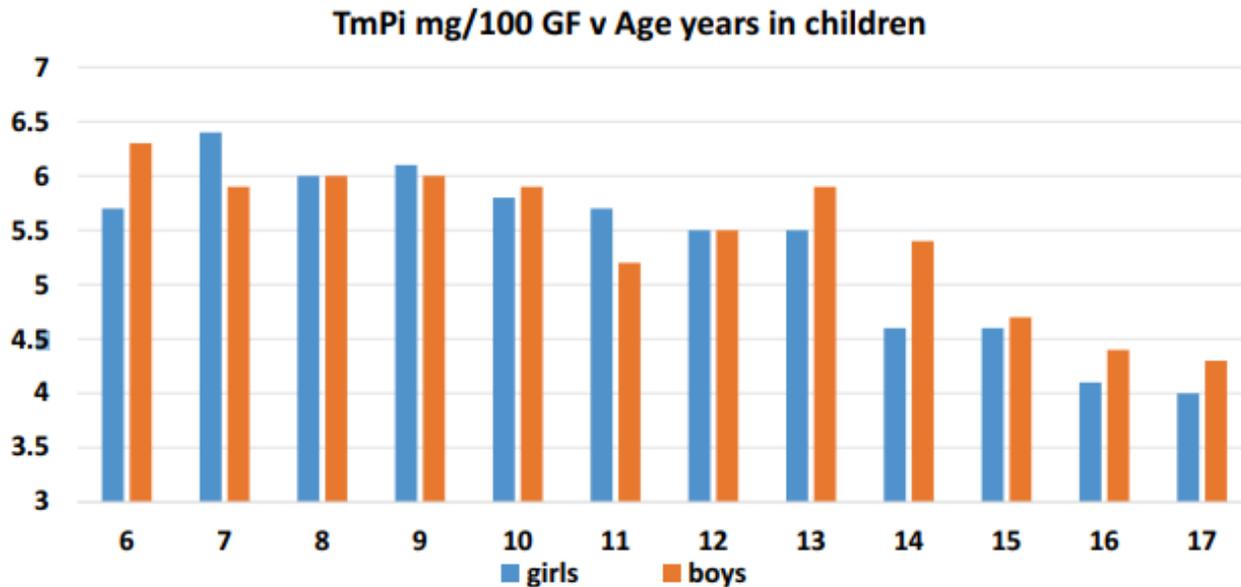
El Riñón es el regulador principal la homeostasis del P

Aquí se filtra y se reabsorbe entre el 80 - 95 % del P en el TCP

Tiene una **capacidad máxima de reabsorción tubular** de P (TMP)

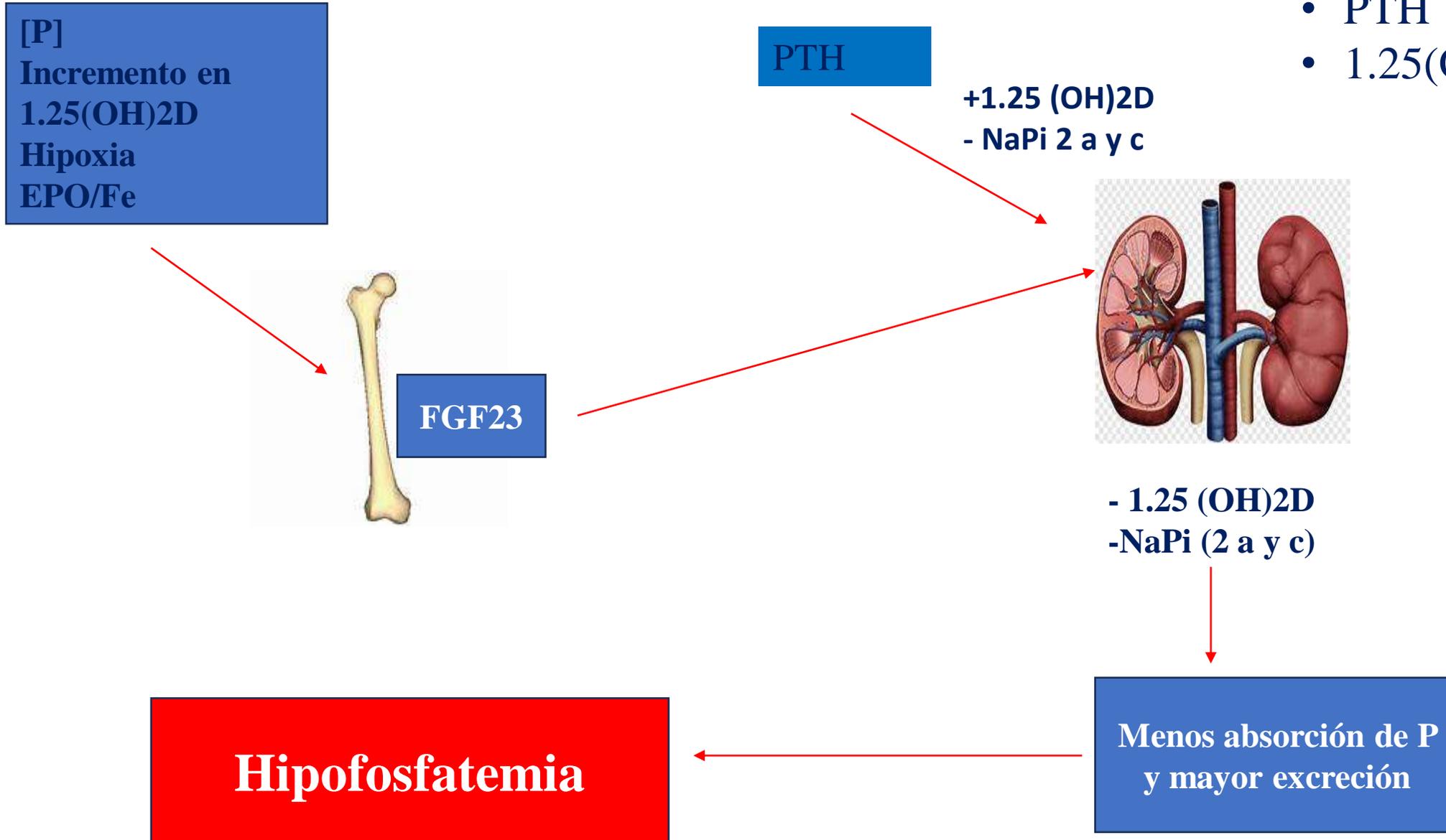
NaPi(2 a y c)
Pit

Peacock, M. (2020). Phosphate Metabolism in Health and Disease. Calcified Tissue International.



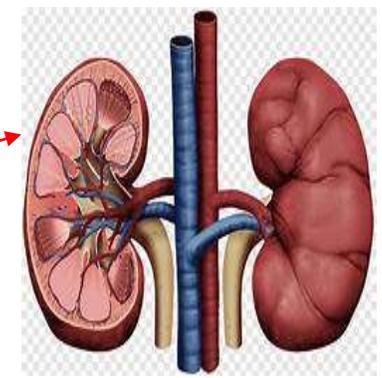
Reguladores del P

- FGF23
- PTH
- 1.25(OH)2D



PTH

+1.25 (OH)2D
- NaPi 2 a y c



- 1.25 (OH)2D
-NaPi (2 a y c)

Menos absorción de P
y mayor excreción

Hipofosfemia

Causas de HIPOFOSFATEMIA

- 1 Redistribución P (entrada a la célula), raramente se manifiestan por raquitismo y osteomalacia**
- 2 Disminución de la absorción intestinal de P
- 3 Pérdidas elevadas

1 Redistribución: Hipofosfatemia Aguda

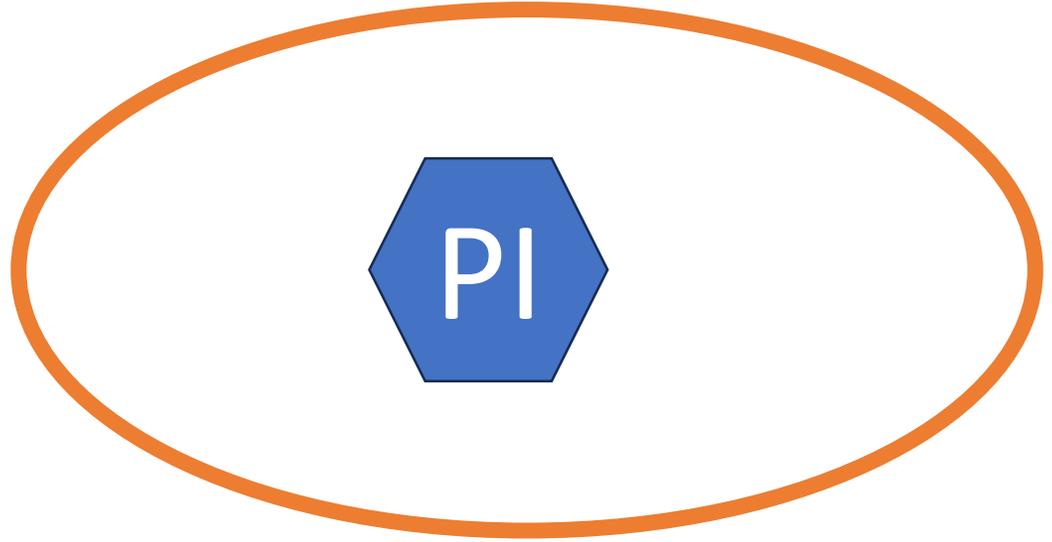
Síndrome de realimentación en malnutridos o Tratamiento con insulina en cetoacidosis

Incremento la insulina en la actividad de la hexoquinasa que conduce a la producción de metabolitos fosforilados y una rápida entrada de fosfato en las células

Alcalosis Respiratoria

El aumento de la actividad de la fosfofructoquinasa citosólica, como resultado de un aumento del pH intracelular. Esta reacción implica la fosforilación de la fructosa.6-fosfato por ATP, lo que lleva a un aumento de la glucólisis y producción de metabolitos fosforilados y una rápida entrada de fosfato en las células

Otros mecanismos



Para que exista **OSTEOMALACIA**
PENSAR EN CAUSAS CRÓNICAS
de hipofosfatemia

2 Disminución en la absorción intestinal de P : Hipofosfatemia Crónica

- **Sind malabsorción**
- **Anorexia**
- **Quelantes (sevelamer, antiácidos etc)**
- **Causas congénitas o adquiridas de déficit de vitamina D**

3 Pérdidas renales: Hipofosfatemia Crónica

Independientes de FGF23

- **Hiperparatiroidismo 1° o 2°**
- **PTHrp**
- **Falla tubular renal proximal**
- **Síndrome de Fanconi (congénito o adquirido)**
- **Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria**

Dependientes de FGF23

- **Hereditarias**
 - **XLH**
 - **raquitismos hipofosfatémicos AD o AR**
- **Adquiridas**
 - **TIO**
 - **Displasia fibrosa**
 - **Hierro endovenoso**

Diagnóstico

Clínica

¿Cuándo aparecieron los síntomas?

¿Tiene manifestaciones o antecedentes clínicos relevantes asociadas?

Laboratorio Inicial (encontrar la hipofosfatemia)

- P disminuido (2.4 a 4.5 mg/dL)
- FAL elevada

Laboratorios

- Calcio
- PTH
- Vitamina D ¿1.25 OHD?
- Albúmina
- Descartar malabsorción
- EAB
- Orina completa (elementos de síndrome de Fanconi)

RTP (%)
100 x (1-FEP)

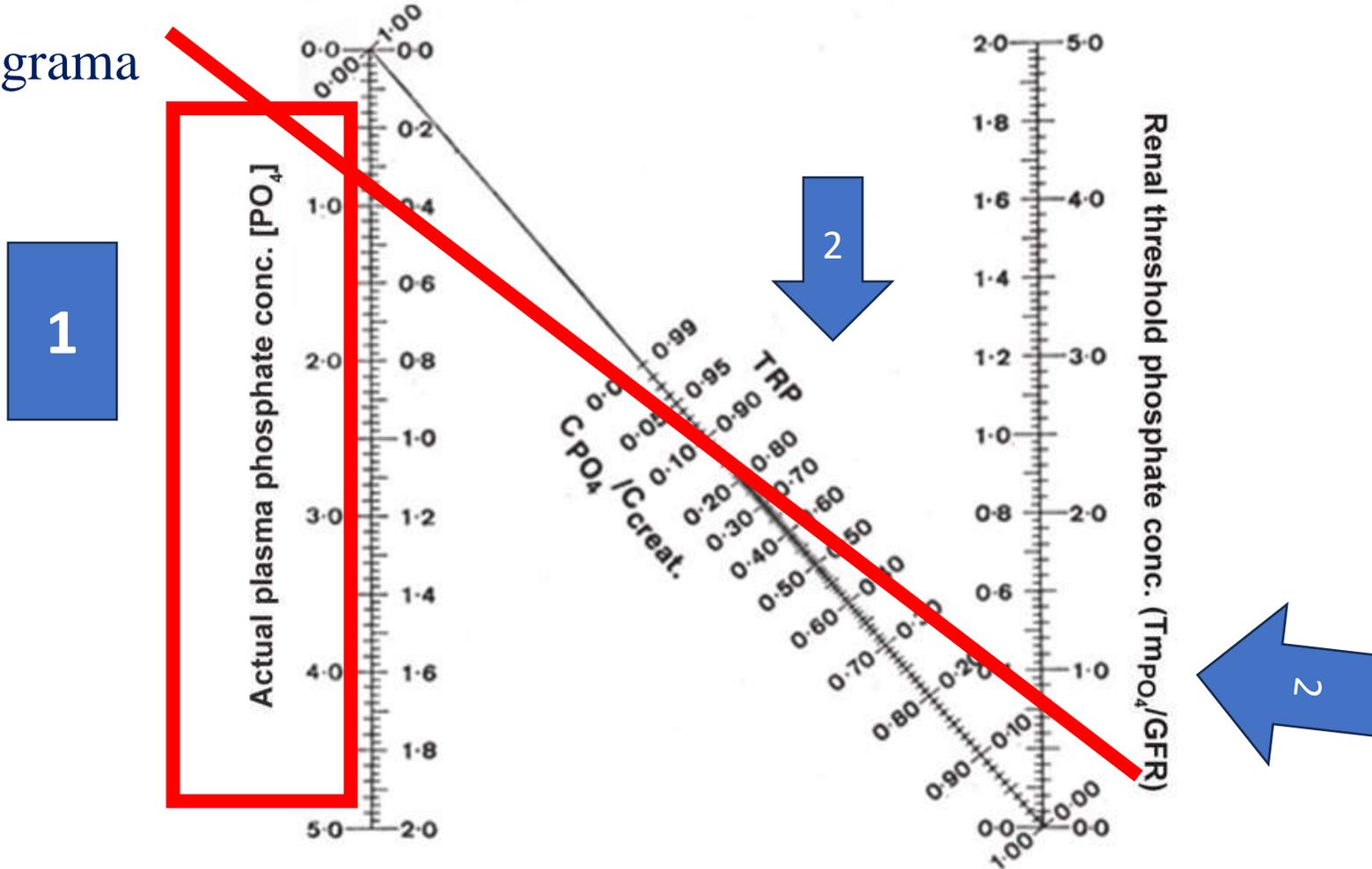
$$100 \times \left[1 - \frac{\text{Pu} \times \text{Cs}}{\text{Ps} \times \text{Cu}} \right]$$

85-95%

Otra forma

TmP: reabsorción tubular máxima de P (los niños reabsorben más)

TmP/ TFG: Nomograma



Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration.

1

Hypophosphataemia*

- Complete medical, family, and pharmacological history
- Physical examination
- Laboratory evaluation

- Acute causes or redistribution
- Known hereditary diseases
- Vitamin D deficiency
- Hyperparathyroidism

2

%TRP, TmP:GFR, or both

Normal TmP:GFR, or TRP \geq 85-95%, or both

Low TmP:GFR, or TRP < 85-95%, or both

3

Decreased phosphate intake or absorption

Renal phosphate wasting

Measure FGF-23

- Low values:
- HHRH \uparrow
 - Hereditary forms of Fanconi syndrome \uparrow
 - Acquired Fanconi syndrome

- Normal or elevated values:
- Hereditary forms of FGF-23-dependent renal phosphate wasting (XLH, ARHR, and ADHR) \uparrow
 - MAS and FD
 - CSHS
 - TIO
 - Drugs (intravenous iron)

Parte 2

Osteoporosis

- 1. Definición**
- 2. Epidemiología**
- 3. Diagnóstico**

Osteoporosis

Desorden esquelético generalizado que se caracteriza por disminución de la resistencia ósea con incremento en el riesgo de fracturas.

Masa ósea: (DXA gr/cm²) Absorciometría Dual de rayos X

Calidad ósea: *Microarquitectura QCT, pQCT, HR-pQCT

Indirectos(TBS, DXA 3 D) *Propiedades del material

La esperanza de vida en la región durante la última década (2010-2020), aumentó un poco más de un año en promedio, alcanzando los 76.5 años (74.9 años en el 2010). Esto se asociará con un incremento de fracturas por fragilidad.

Tabla 5. Estudios epidemiológicos sobre incidencia de fracturas por fragilidad en América Latina. Tasa por 100.000 habitantes.



BRASIL



COLOMBIA



ECUADOR



ARGENTINA

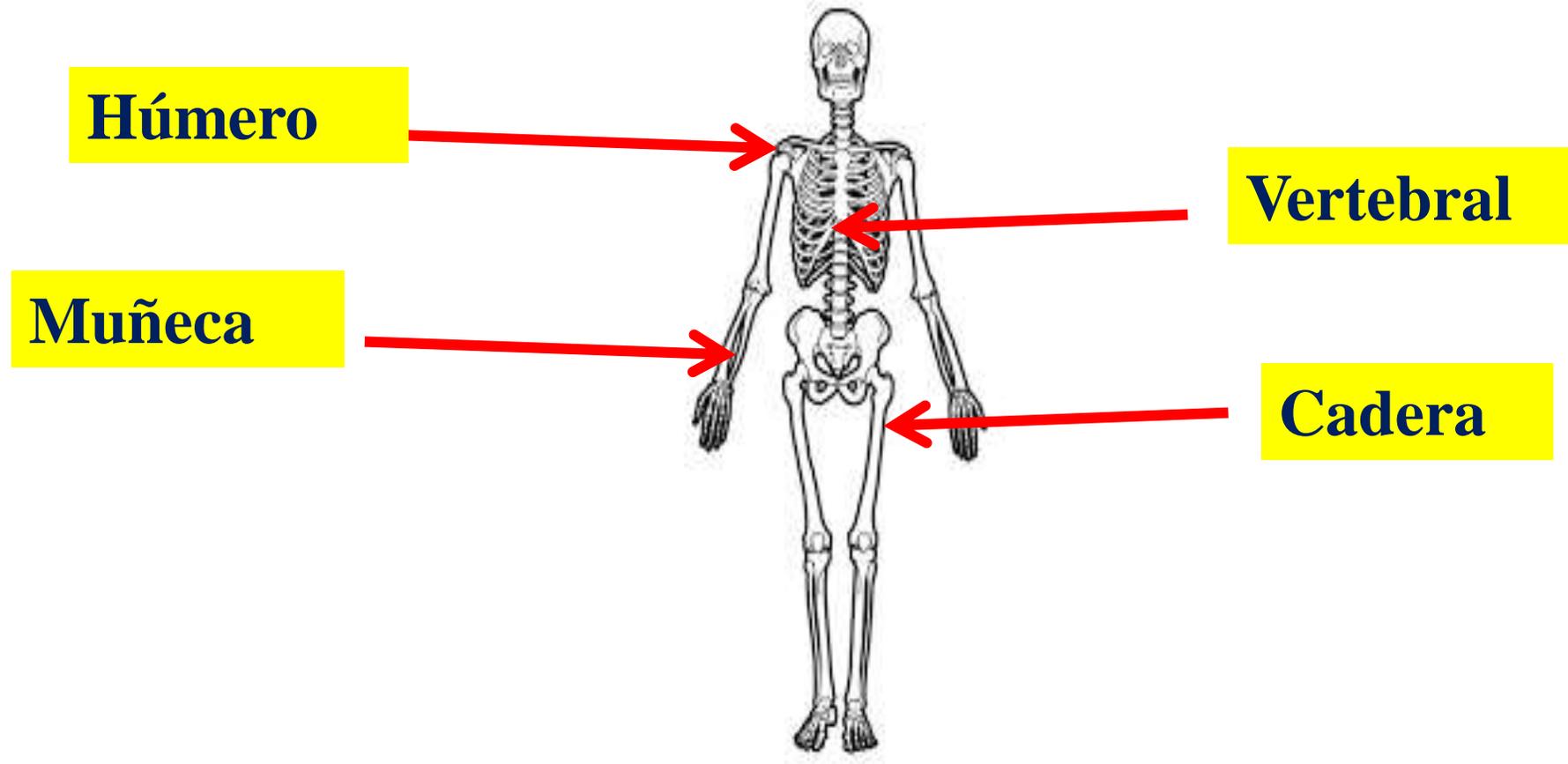
PAIS / AÑO / AUTOR	INCIDENCIA	MUJERES	HOMBRES
BRASIL, 2015 (Zerbini) ¹	79.2	97.32	54.1
COLOMBIA, 2013 (Jaller) ²	113.48	109.5	81.6
ECUADOR, 2018 (López Gaviláñez) ³	122	165.8	74.6
ARGENTINA, 2019 (Aziziyeh) ⁴	320*	-	-

Referencias:

- 1 Zerbini CA, et.al(2015). Arch Osteoporos. 10:224.
 - 2 Jaller-Raad JJ, et.al (2013). Calcif Tissue Int. 93:15-22.
 - 3 López Gaviláñez et.al (2018) Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 10(2), 63-70.
 - 4 Aziziyeh R et al Journal of Medical Economics. 2019;22(7):638-44
- *La tasa incluyó a todas las fracturas por fragilidad

320 x 100 mil H

FOM: Fractura osteoporótica mayor



Epidemiología

1 de cada 2 mujeres y 1 de cada 5 hombres sufrirán fracturas por fragilidad a lo largo de la vida

FX de cadera

- Ratio mujer hombre 2 a 1 (porque las mujeres viven más)
- Ocurren principalmente en **mayores de 50 años** (90%)
- Ocurren generalmente después de **una caída** (90%)

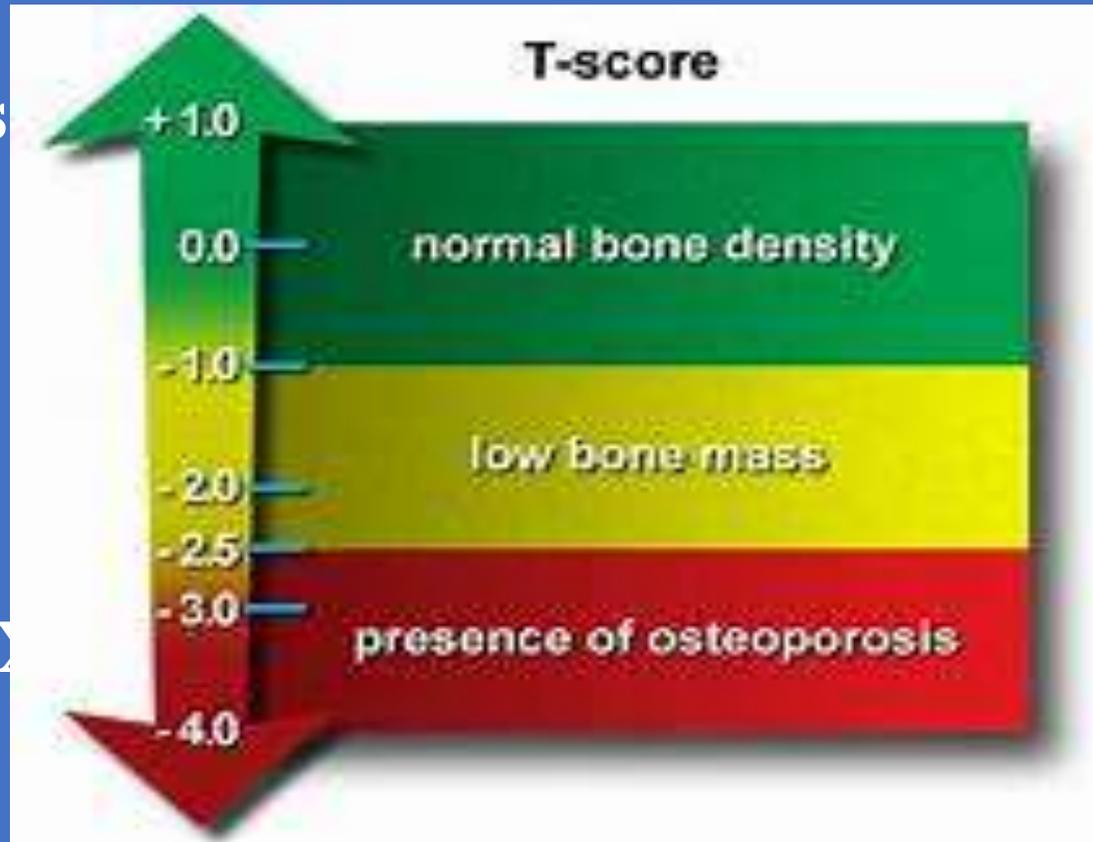
FX vertebral

- La prevalencia de FX morfométrica es alrededor del 20-25 % en mayores de 50 años
- La Incidencia es de 13.6 x 1000 personas en hombres y 29.6 x 1000 en mujeres

- DMO: T-s

- Presencia

- FRA

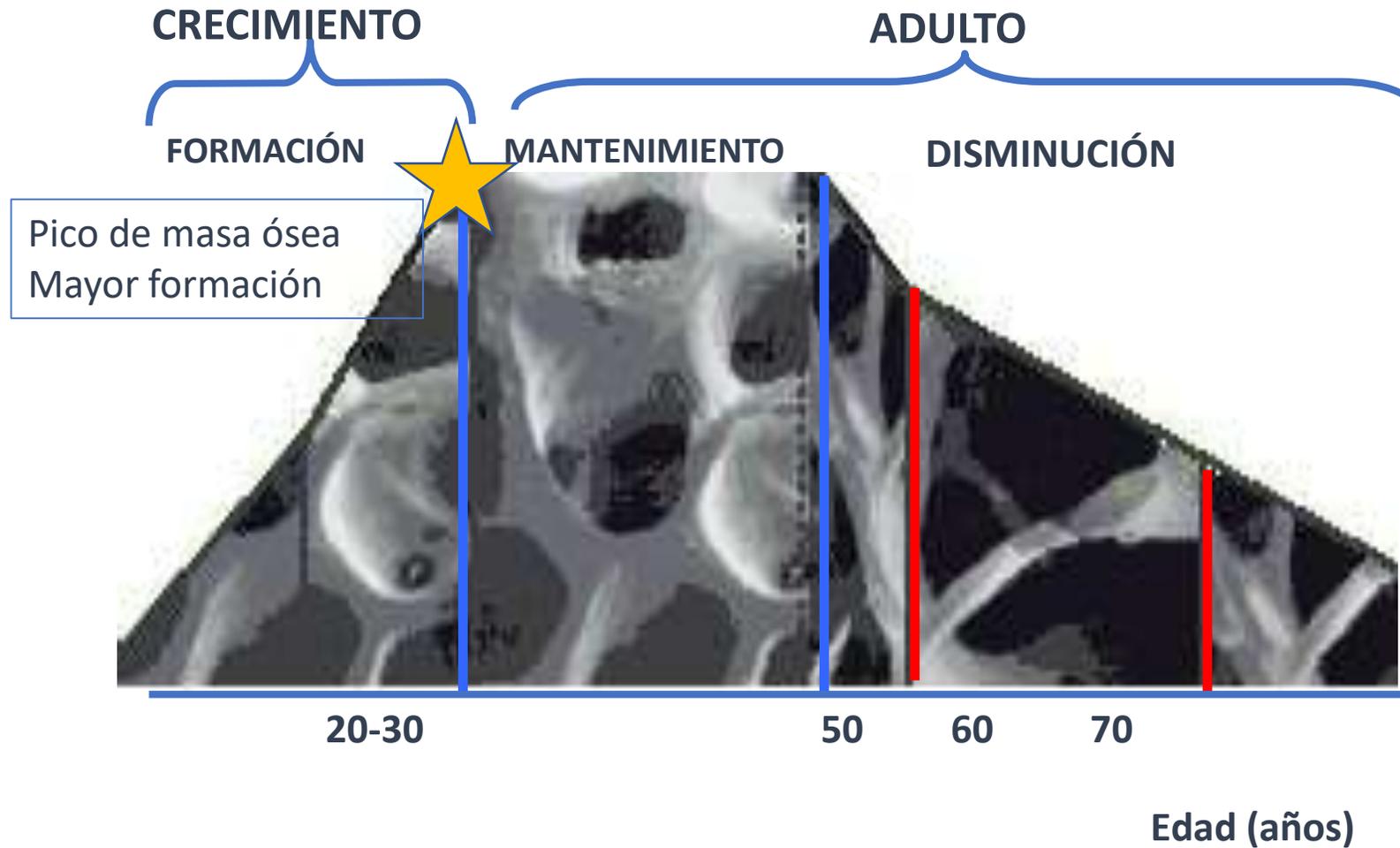


el adulto joven /

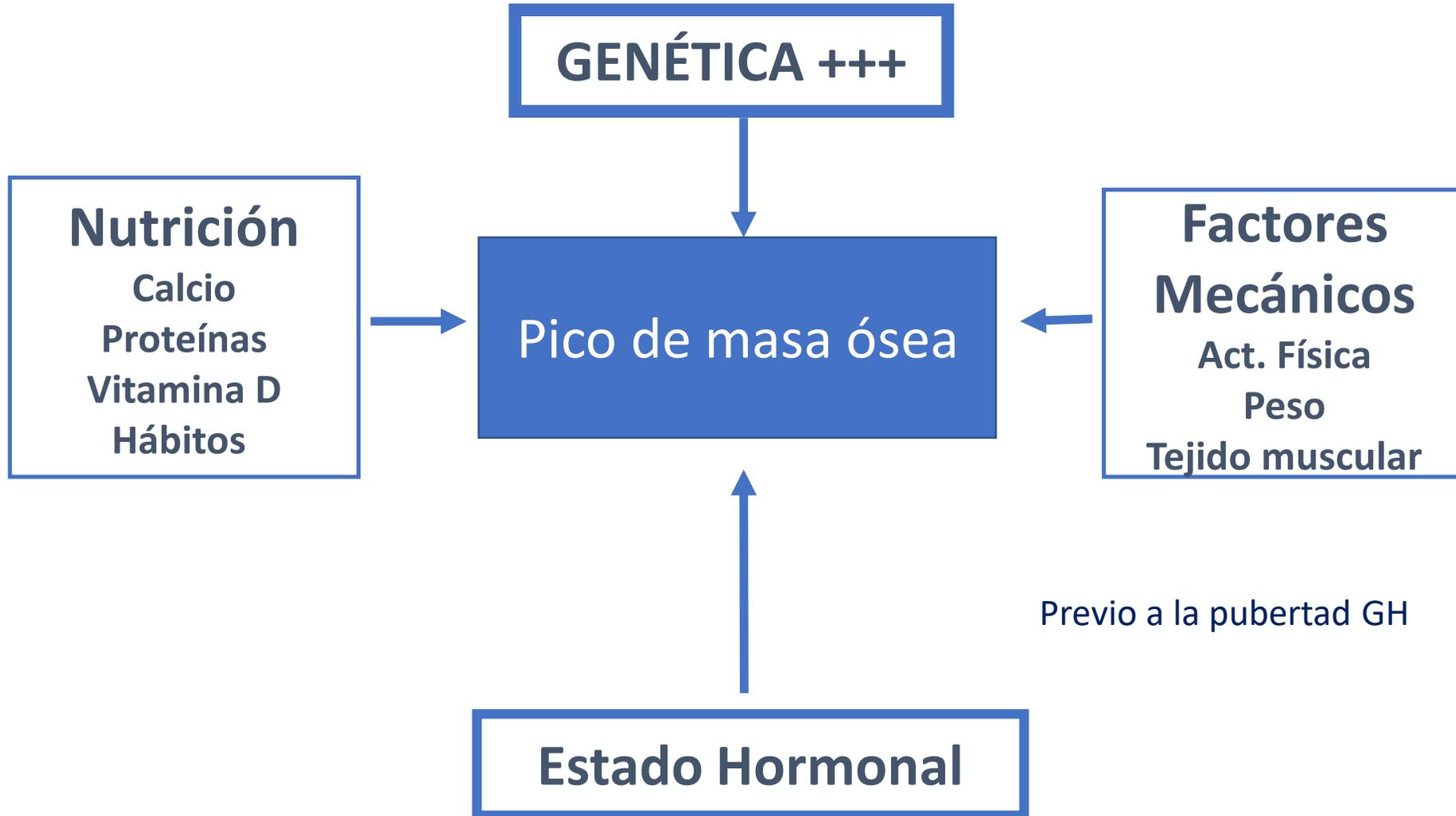
otras causas ej.

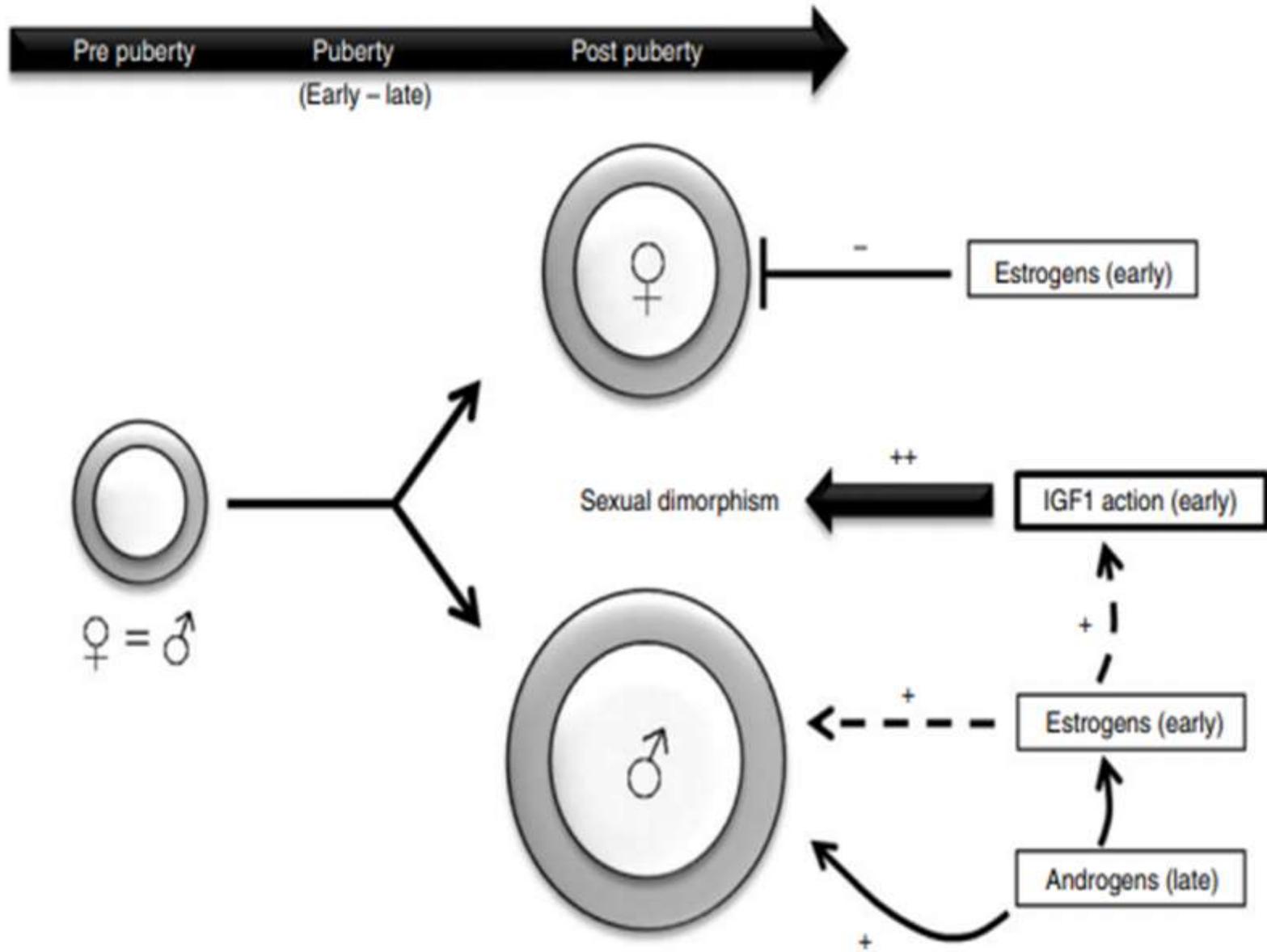
regionales)

Pico de masa ósea



Pico de masa ósea





Fisiopatogenia

Sitio DMO	FX Radio	FX Cadera	FX Vértebra	Todas las FX
Radio	1.7 (1.4-2.0)	1.8 (1.4-2.2)	1.7 (1.4-2.1)	1.4 (1.3-1.6)
CF	1.4 (1.4-1.6)	2.6 (2.0-3.5)	1.8 (1.1-2.7)	1.6 (1.4-1.8)
CL	1.5 (1.3-1.8)	1.6 (1.2-2.2)	2.3 (1.9-2.8)	1.5 (1.4-1.7)

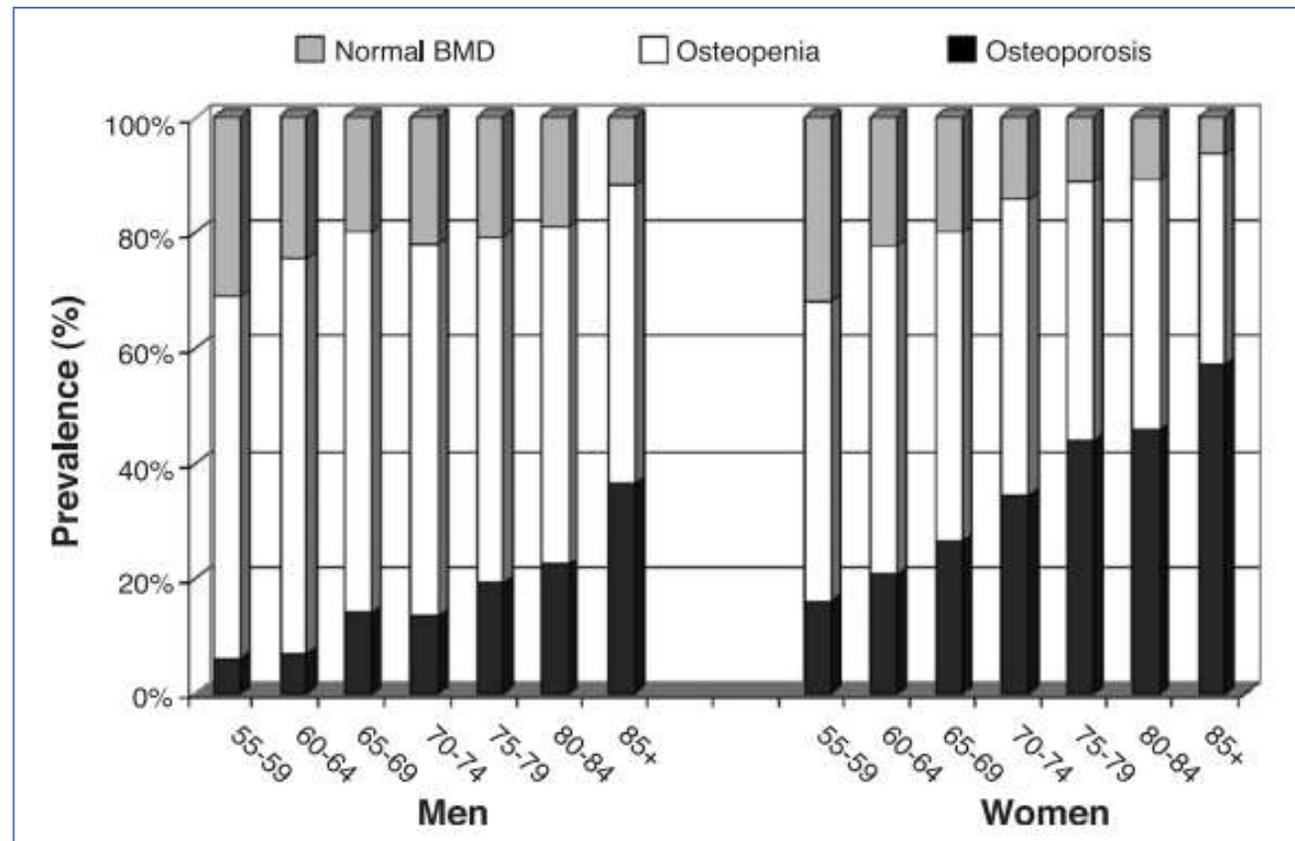
Por cada 1 DS que disminuye la DMO en CF, se incrementa 2.6 el riesgo de fractura de cadera ej.

Z-score= -1.0, **2.6 el riesgo**

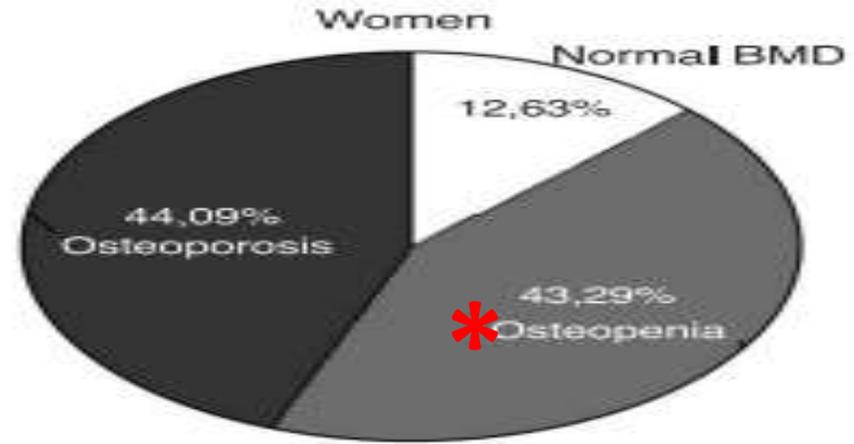
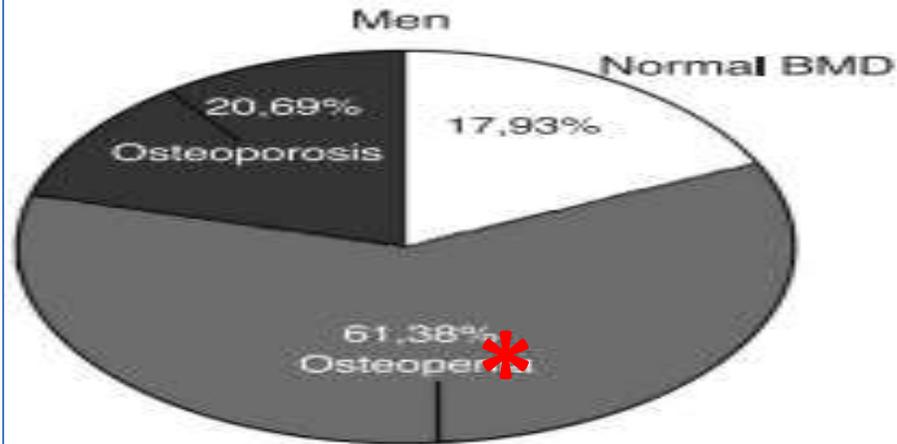
Z-score= -2.0, **2.6²**

Z-score= -3, **2.6³**

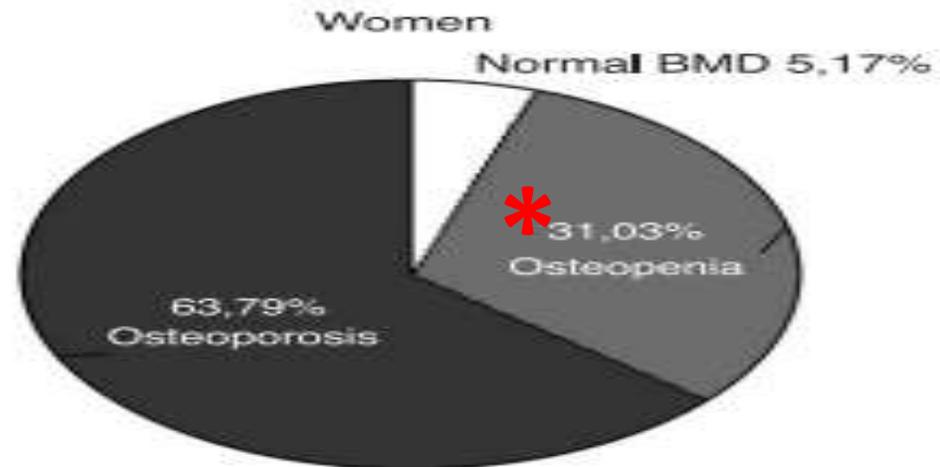
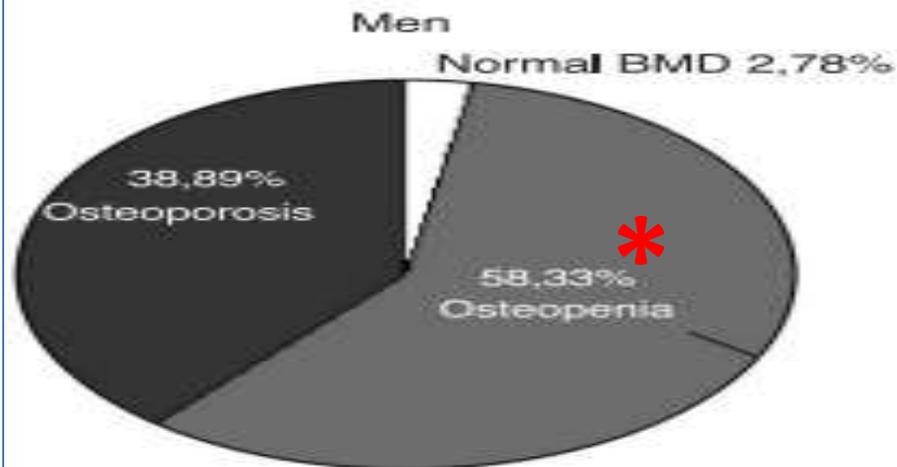
- Cohorte Rotterdam : H y M >55 años
- Seguimiento: promedio 6.8 años
- Tasa de fracturas n de FX por 1.000 personas año

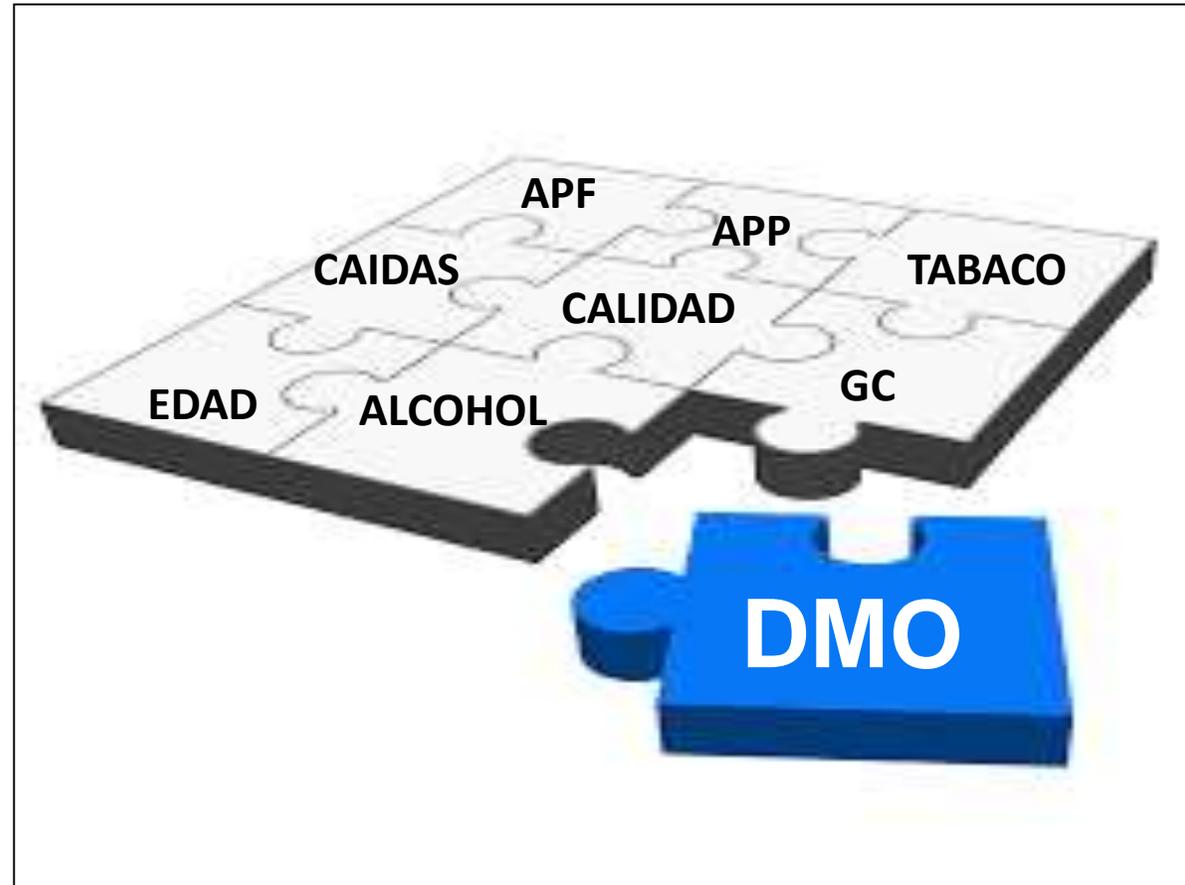


All non-vertebral fractures



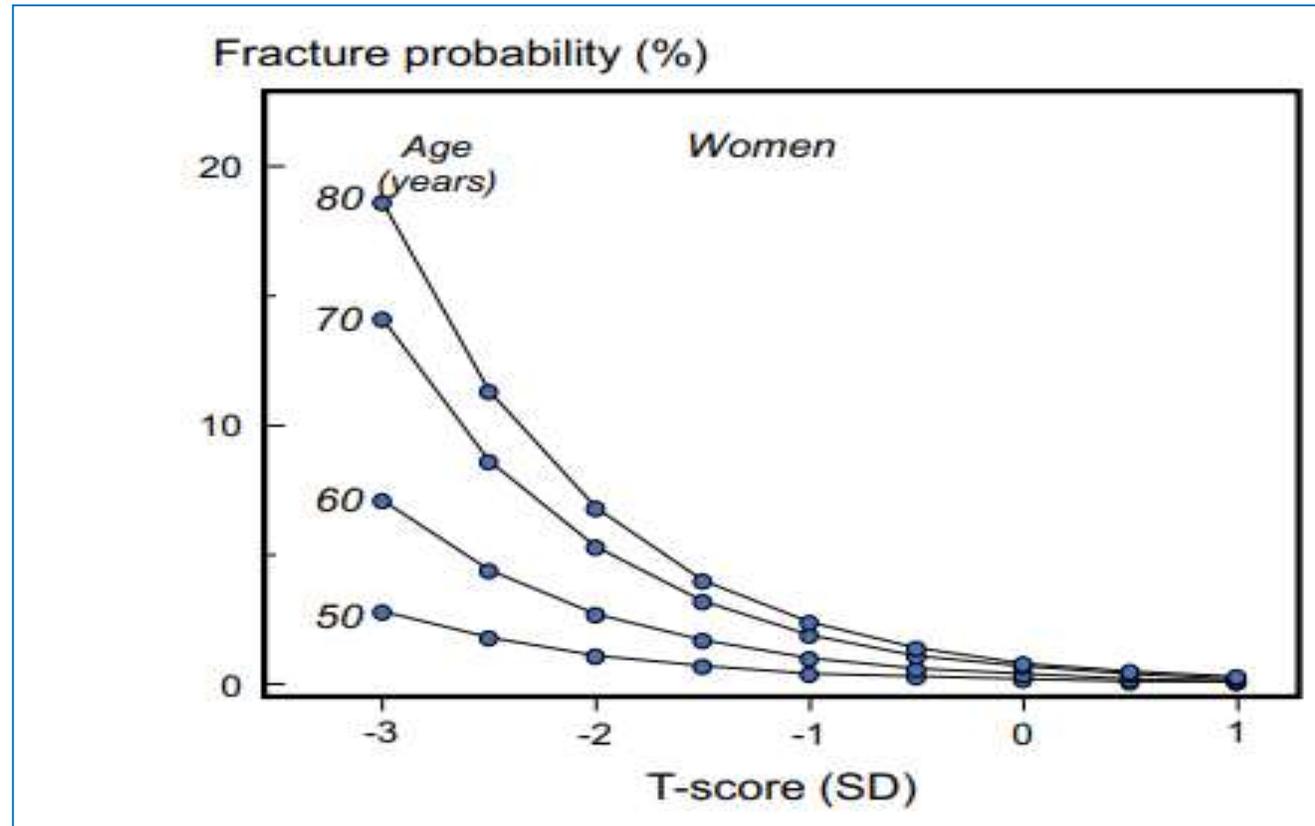
Hip fractures





¡La DMO es simplemente una pieza en este rompecabezas!

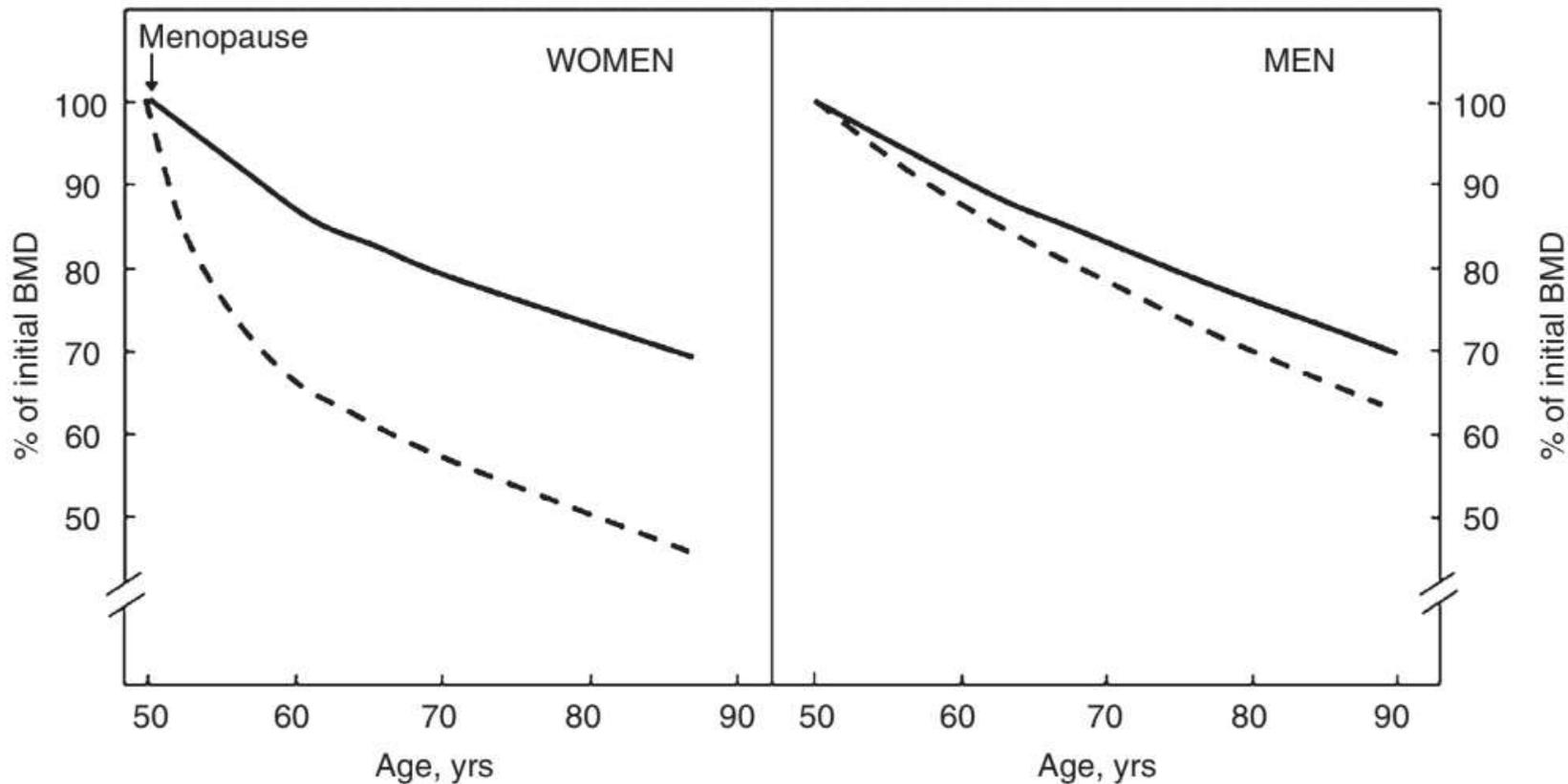
EDAD y probabilidad de FX

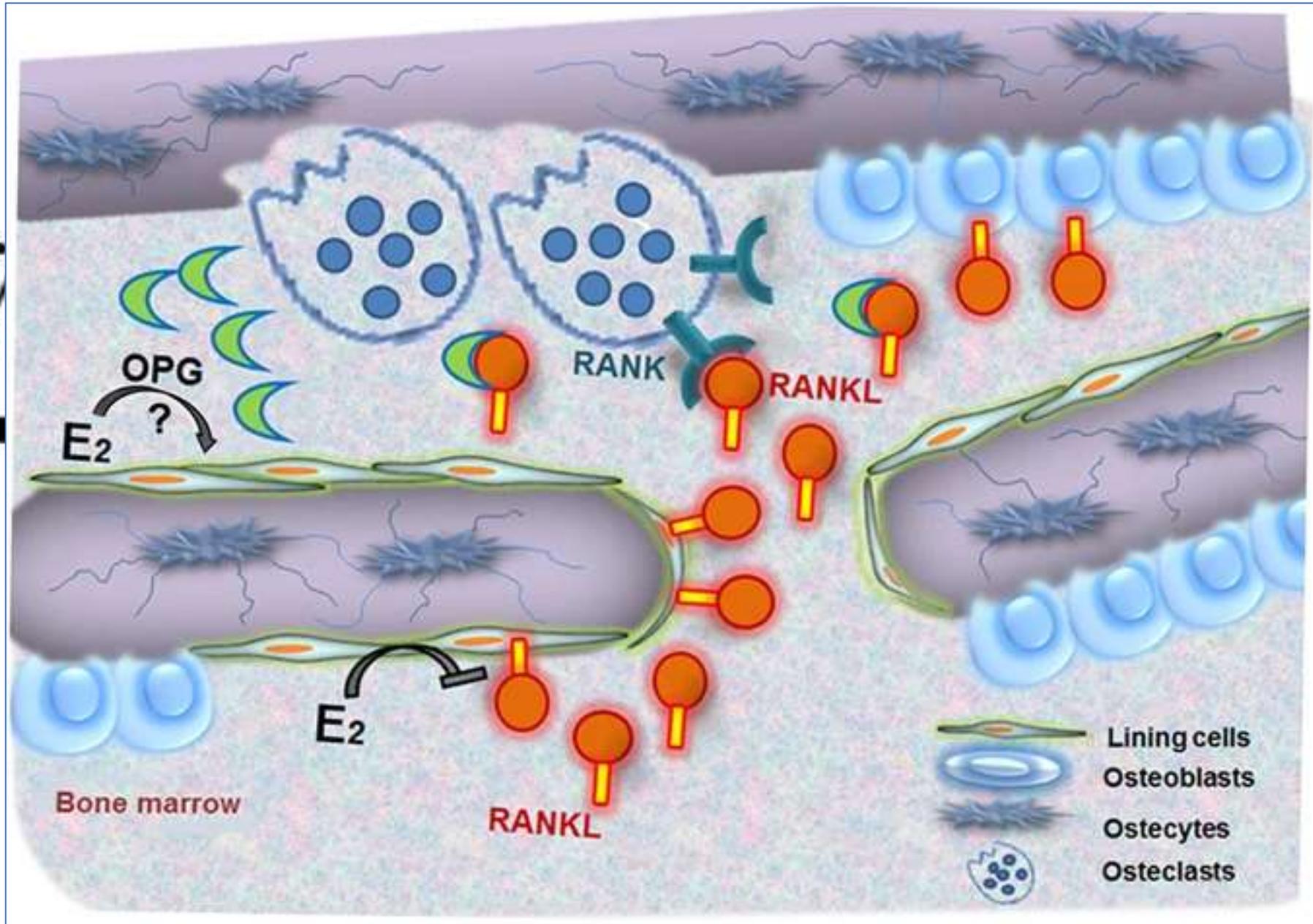


Probabilidad a diez años de fractura de cadera en mujeres de Suecia según edad y T-score para DMO de cuello femoral

Rol de los esteroides sexuales/menopausia

Durante la menopausia hay una pérdida acelerada en la DMO y se extiende aproximadamente 5-10 años (principalmente trabecular).





ores de
(45 %)

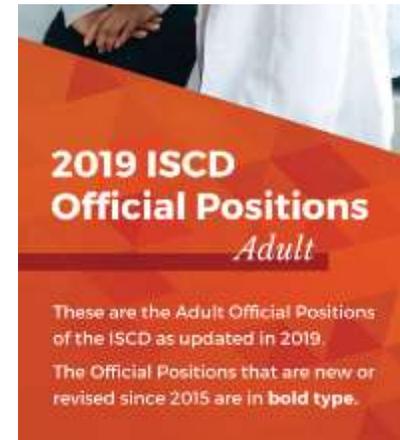
Table 6 2020 AACE Diagnosis of Osteoporosis in Postmenopausal Women	
1.	T-score ≤ -2.5 in the lumbar spine, femoral neck, total proximal femur, or 1/3 radius
2.	Low-trauma spine or hip fracture (<i>regardless of bone mineral density</i>)
3.	T-score between -1.0 and -2.5 and a fragility fracture of proximal humerus, pelvis, or distal forearm
4.	T-score between -1.0 and -2.5 and high FRAX [®] (or if available, TBS-adjusted FRAX [®]) fracture probability based on country-specific thresholds

Abbreviations: AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; FRAX[®] = fracture risk assessment tool; TBS = trabecular bone score.

En ningún lado nombran marcadores de remodelado óseo para hacer el diagnóstico

¿Cuándo pedir DXA y cómo pido?

- 65 años
- POM <65 años: si tienen un factor de riesgo de masa ósea baja, como:
 - Bajo peso corporal, Fractura previa, Uso de medicamentos de alto riesgo. Enfermedad o condición asociada con la pérdida ósea.
 - Durante la transición menopáusica con factores de riesgo clínico de fractura.
 - Cualquier persona que esté siendo considerada para terapia farmacológica.
 - Cualquier persona que esté siendo tratada, para monitorear el efecto del tratamiento.
 - Cualquier persona que no esté recibiendo terapia y en la que la evidencia de pérdida ósea llevaría al tratamiento.



Factores de Riesgo

- Edad
- Sexo
- IMC bajo
- GC (≥ 5 mg de prednisolona/día o equivalente por un período de 3 meses o más)
- Fumador actual
- Historia familiar

Causas secundarias de OP

- ✓ AR
- ✓ Hipogonadismo no tratado
- ✓ EII
- ✓ Inmovilización prolongada
- ✓ Trasplante
- ✓ DM tipo 1 y 2
- ✓ Hipertiroidismo
- ✓ EPOC
- ✓ HIV

**Mediados o no
por la DMO**

Factores de riesgo: Caídas

- 30 % de los >65 años reportan una caída en el año previo
- 40 % en >80 años
- 5% de los que se caen se FX
- 1-2% de los que se caen se fracturan la cadera
- 90 % de las fracturas de cadera ocurren posterior a una caída

Factor de riesgo independiente de la DMO y del metabolismo óseo

Calculador de riesgo: FRAX

- Algoritmo basado en computadora
- Calcula la probabilidad de FOM y Fx de cadera a 10 años
- Se introducen para su cálculo factores de riesgo clínico asociado FX

FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias CE Mark Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **Argentina** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con Fractura de Cadera No Sí

7. Fumador Activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis Reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de Cuello Femoral Seleccione BMD

Peso de Conversión

libras kg

Conversión Altura

pulgadas cm

00290594
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

¿Qué estudios debería pedir?

- Rutina
- Ca, P , PTH, 25OH D
- Osteocalcina, FAL ósea, β -CrossLaps (CTX)
- Hepatograma
- Enfermedad celíaca
- Proteinograma por EF
- TSH, T4L
- Calciuria, creatininuria, NA urinario
- Descartar otras causas de acuerdo a la clínica del paciente

Requerimientos diario: Calcio

- 1–3 years 500 mg
- 9–18 years: 1,100 mg
- 19–50 years: 800 mg
- 51–70 years: 800 mg for men and 1,000 mg for women;
- older than 70 years, 1,000 mg per day

¡Muchas gracias!

dr.rubenabdala@gmail.com