

TESIS DOCTORAL

“OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON TUMORES DE
CABEZA Y CUELLO”

Departamento de Cirugía
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla



Tesis presentada por

Raquel Hernández Sánchez

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Sevilla , 2017

Don JOSÉ FUENTES PRADERA, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE AREA DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME .

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ Osteoporosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello “ realizado bajo mi dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Doña RAQUEL HERNÁNDEZ SÁNCHEZ , reúne las condiciones exigidas por la Ley, y la calidad científica necesaria, para ser defendida por el aspirante con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste donde proceda, firmo en Sevilla a 15 de mayo de 2017

Fdo: Dr. José Fuentes Pradera

**Don JOSÉ LUIS MARENCO DE LA FUENTE, PROFESOR ASOCIADO,
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
VIRGEN DE VALME.**

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ Osteoporosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello “ realizado bajo mi dirección por la Licenciado en Medicina y Cirugía Doña RAQUEL HERNÁNDEZ SÁNCHEZ , reúne las condiciones exigidas por la Ley, y la calidad científica necesaria, para ser defendida por el aspirante con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste donde proceda, firmo en Sevilla a 15 de mayo de 2017

Fdo: Dr. José Luis Marengo de la Fuente

Don ANTONIO ORDOÑEZ FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, JEFE CLÍNICO DE CIRUGÍA CARDIACA, DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ Osteoporosis en pacientes con tumores de cabeza y cuello “ realizado bajo mi dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Doña RAQUEL HERNÁNDEZ SÁNCHEZ , reúne las condiciones exigidas por la Ley, y la calidad científica necesaria, para ser defendida por el aspirante con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste donde proceda, firmo en Sevilla a 15 de mayo de 2017

Fdo: Dr. Antonio Ordóñez Fernández

Dedicatoria:

A mi padre, mi maestro, buen profesor y mejor persona. Gracias por todo lo que me enseñaste, por inculcarme las ganas por aprender y mejorar, por tu cariño y por tu entrega incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración y apoyo de un amplio número de personas a las que deseo expresar mi agradecimiento.

A mis directores José Fuentes Pradera , José Luis Marengo de la Fuente, y al Dr. Antonio Ordoñez Fernández . Gracias por vuestra ayuda y apoyo intelectual.

A Carmen Almeida, por sus consejos y realización del estudio estadístico.

A mis compañeros de la UGC de Reumatología del Hospital Universitario de Valme, por su apoyo.

A mi familia, por su comprensión, pese a todas las horas que les he robado y por su apoyo durante la realización del trabajo.

GLOSARIO

ABREVIATURAS

CTIBL	Cancer treatment induced bone loss.
CL	Columna lumbar
CF	Cuello de fémur
DE	Desviación estándar
DMO	Densitometría ósea
DXA	Densitometría dual de doble energía
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
Fx	Fractura
GC	Glucocorticoides
HPV	Virus del papiloma humano
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
NOF	National Osteoporosis Foundation
OP	OSTEOPOROSIS
PTH	Hormona paratiroidea

QT	Quimioterapia
RANKL	Receptor del activador de las NK-Kappa β ligando
RT	Radioterapia
SERMs	Fármacos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
TTCC	Tumores de cabeza y cuello
URO	Unidad de remodelado óseo.
Vit D	Vitamina D

Tabla de contenido

INTRODUCCION	13
Introducción sobre los tumores de Cabeza y cuello	14
Epidemiología y Factores de riesgo.....	14
Patología.....	15
Localización anatómica	16
Clínica	18
Historia natural	19
Diagnóstico y estadificación	19
Tratamiento.....	20
Osteoporosis	25
Definición de Osteoporosis.....	25
Fisiopatología de la Osteoporosis.....	27
Epidemiología	30
Manifestaciones clínicas	33
Factores de riesgo de fractura	36
Osteoporosis del varón	51
Introducción	51
Prevalencia	51
Etiología	52
Diagnóstico	53
Tratamiento.....	53
OP y Cáncer.....	56
Introducción	56
Fisiopatología.....	56
Osteoporosis inducida por el tratamiento del cáncer	57
Cáncer de mama	58
Cáncer de próstata.....	59
Otros tumores	59
Diagnóstico	60
Tratamiento.....	61
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	63
Justificación.....	63
Hipótesis.....	63
Objetivos	64
Objetivo principal	64

Objetivos secundarios.....	64
Diseño.....	65
Pacientes	65
Criterios de selección.....	65
Criterios de exclusión.....	66
Material y métodos	67
Recogida de datos.....	67
Mediciones y variables.....	68
Variable principal.	68
Variables secundarias	69
Variables descriptivas	72
Plan de análisis	75
Tamaño muestral.....	75
Análisis estadístico.....	76
Flujo del estudio.....	77
Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles en el área de salud.....	77
Aspectos éticos.....	77
RESULTADOS	79
Características basales.....	79
Características relacionadas con el tumor:	82
Resultados de determinación de la DMO.....	85
DISCUSION	90
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	102
CONCLUSIONES.....	104
ANEXOS	105
ANEXO I Estadaje general de los tumores de cabeza y cuello. TNM ..	106
ANEXO II Consentimiento informado.....	107
ANEXO III FRAX Cálculo del riesgo de fractura.	108
ANEXO IV Índice de Karnofsky	109
ANEXO V Toxicidades del tratamiento.....	111
ANEXO VI Respuesta al tratamiento oncologico	113
ANEXO VIII Algoritmo de diagnóstico precoz.....	115
BIBLIOGRAFIA.....	117

INTRODUCCION

El proyecto de esta tesis doctoral surge del diagnóstico de una fractura vertebral, en dos pacientes con diagnóstico reciente de un tumor de cabeza y cuello, una de ellas complicada con compromiso neurológico. Tras un despistaje inicial de fractura secundaria en el contexto de la patología tumoral, en ambos casos el diagnóstico final fue de fractura vertebral de naturaleza osteoporótica.

En la actualidad , disponemos de medidas de screening validadas para la osteoporosis, junto con tratamientos en prevención primaria y secundaria .

No disponemos de datos publicados, sobre si en los tumores de cabeza y cuello, se produce un incremento en la pérdida de masa ósea, lo que condicionaría además de una mayor frecuencia de osteoporosis, un aumento de la presencia de fracturas patológicas en el contexto de la patología tumoral, en cuyo caso estaría indicado hacer un screening inicial de osteoporosis.

Introducción sobre los tumores de Cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello constituye un problema de salud de primera línea, no solo por su elevada incidencia y prevalencia, sino por la importancia de presentar factores etiológicos relacionados con los hábitos de vida, potencialmente modificables, como son el alcohol y el tabaco(1). Los tumores de cabeza y cuello (TTCC) son un grupo heterogéneo de tumores malignos, localizados en cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal, senos paranasales y glándulas salivales, con distintas histologías(2). De tal forma que los tratamientos van a variar en función de de estas características.

Epidemiología y Factores de riesgo

Existe una importante variedad geográfica de la incidencia de los TTCC, reflejo de los hábitos de las distintas poblaciones. Entre los hábitos tóxicos relacionados con esta patología, los más importantes por su frecuencia y asociación son el tabaco y el alcohol. El número de casos nuevos en Estados Unidos en el año 2006 fue de 40.600, representando el 2,6% de todos los tumores (3).

La Sociedad Española de Oncología radioterapéutica estima que los TTCC constituyen aproximadamente el 5% de todos los tumores , con una supervivencia global del 75% al año y del 42 % a los 5 años (4).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo de estos tumores (5). La exposición repetida de la mucosa aerodigestiva a los efectos carcinogénicos del tabaco se relaciona con la aparición de carcinomas epidermoides, fenómeno conocido como “cancerización por campos” además de la predisposición genética individual a los efectos carcinogénicos del tabaco. El alcohol también se implica en la génesis de estos tumores , teniendo un efecto sinérgico con el tabaco.

Un subgrupo de esta enfermedad, no presenta los factores de riesgo clásicos (tabaco y alcohol) relacionándose con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) , serotipos 16 y 18 (6). La enfermedad ligada a esta infección, afecta frecuentemente a la localización de orofaringe, pacientes jóvenes, no fumadores ni bebedores (7) . En la actualidad la infección por el VPH constituye una de las causas mas frecuente de enfermedad de transmisión sexual en EEUU (8) .

Patología

La gran mayoría de los TTCC son carcinomas epidermoides (90-95%) en sus distintas variantes, incluyendo linfopitelioma, carcinoma verrucoso, carcinoma fusiforme y carcinoma indiferenciado. Linfomas y

otros casos de lesiones benignas y malignas, completan el espectro anatomopatológico de estas neoplasias (9).

Se clasifican en tumores bien diferenciados (>75% de queratinización), moderadamente diferenciados (del 25-75 % de queratinización) e indiferenciados (< 25 % de queratinización).

Los signos clínicos más frecuentes son la aparición de leucoplasia, que se caracteriza por una hiperqueratosis y que se suele asociar a una hiperplasia epitelial. En ausencia de cambios displásicos la probabilidad de malignización es inferior al 5% (10).

La eritroplasia se caracteriza por un enrojecimiento parcheado superficial de la mucosa, adyacente a zonas de mucosa sin alteraciones. Se asocia hasta en un 40 % de los casos a displasia epitelial, carcinoma *in situ*, o tumor invasivo (10).

Localización anatómica

Los TTCC incluyen una variedad de de cánceres, con distintas localizaciones.

Anatomy of the head and neck

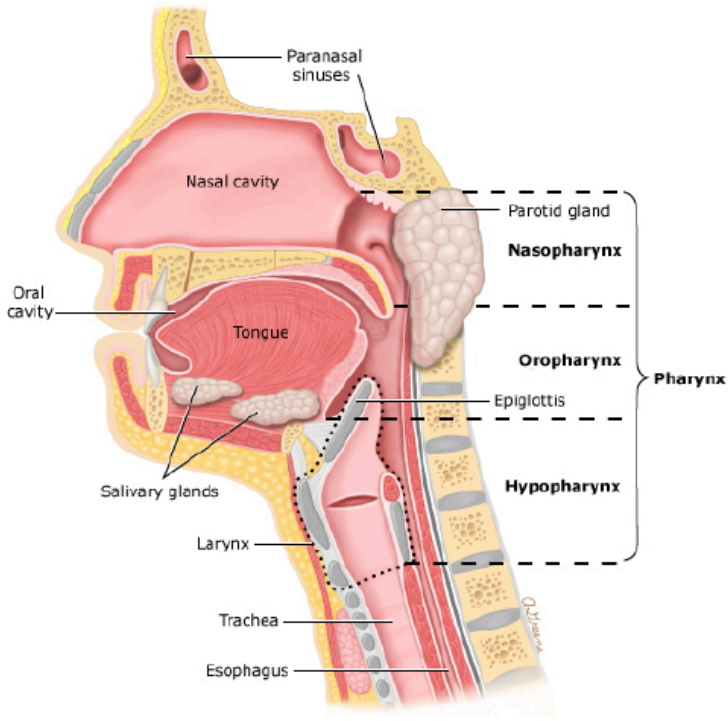


Figura 1. Anatomía de cabeza y cuello (11). Tomado de Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer - UpToDate

Los podemos dividir en :

1. Tumores de cavidad oral
 - a. Labios
 - b. Mucosa oral
 - c. Lengua anterior
 - d. Suelo de la boca
 - e. Paladar
2. Tumores de faringe
 - a. Nasofaringe

- b. Orofaringe
 - c. Hipofaringe
3. Tumores de laringe
- a. Supraglóticos
 - b. Glóticos
 - c. Subglóticos
4. Tumores de cavidad nasal
- a. Senos maxilares
 - b. Senos etmoidales
 - c. Senos esfenoidales
 - d. Seno frontal
5. Tumores de glándulas salivares mayores y menores.

Clínica

Las manifestaciones clínicas van a variar en función de la localización del tumor (11).

- En los de cavidad oral nos encontramos la presencia dolor bucal, úlceras orales no cicatrizantes, alteración de la dentición, disfagia, odinofagia, pérdida de peso , sangrado.
- En el caso del cáncer de lengua puede aparecer como una lesión infiltrante y/ o exofítica.

- En caso de tumores nasofaríngeos, la forma de presentación más frecuente es en forma de tumoración a nivel del cuello debido a la afectación metastásica ganglionar regional.
- En tumores hipofaríngeos suelen estar asintomáticos hasta etapas más tardías.
- En el cáncer de laringe los síntomas varían en función de la ubicación.
- La ronquera persistente es el síntoma más habitual en los tumores de glotis. Los supraglóticos suelen dar síntomas de forma más tardía y pueden presentarse en forma de un cuadro de obstrucción respiratoria o un cuadro poliadenopático palpable. Los tumores subglóticos primarios son raros.

Historia natural

Los TTCC son tumores de invasión locorregional, tanto al diagnóstico como en la recidiva, siendo la diseminación a distancia menos frecuente (12).

Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico se basa en la exploración física, la fibroscopia ORL, la biopsia y el TAC. La asociación “ American Joint Committee on Cancer” clasifica el tumor primario (T) según la localización anatómica. La clasificación de ganglios (N) y metástasis (M), es común para todos los

TTCC, excepto los de nasofaringe (13). En la tabla 1 se recoge la clasificación por estadios.

Estadaje TNM del cáncer de cabeza y cuello.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T3	N1	M0
	T1-T3	N0-N1	M0
ESTADIO IVA	T4a	N2	M0
	T1-T4a	N3	M0
ESTADIO IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
ESTADIO IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Estadaje Tumores de cabeza y cuello.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad no metastásica se basa en la optimización del control local, empleando cirugía y radioterapia (RT), bien sola o con tratamientos radiosensibilizantes. El esquema de radioterapia se puede plantear tanto adyuvante, tras la cirugía, en función de factores de riesgo de la pieza quirúrgica o como tratamiento local único, en protocolos de conservación de laringe o en tumores irresecables (14).

Quimiorradioterapia

La combinación de RT y cisplatino a dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 44 de la RT, es un estándar ampliamente utilizado durante los últimos 15 años (15). Las bases de este esquema se establecieron en el ensayo de Forastierre, que comparaba RT más cisplatino frente a radioterapia (16). Dicho ensayo mostró un aumento del control local para el brazo de la combinación con cisplatino. El problema es la toxicidad ligada a este régimen, resultando frecuente la toxicidad grados 3 y 4 en forma de estomatitis, disfagia, odinofagia, náuseas y vómitos (47, 43, 35 y 20% respectivamente). Solo un 70% completa las tres dosis de radioterapia. Aun así es el esquema más utilizado en nuestro medio (17).

Se ha estudiado la relación entre este fármaco antineoplásico y la osteoporosis en otro tipo de tumores. Uno de sus posibles efectos a largo plazo sería la aparición de osteoporosis en relación con el estado de hipogonadismo que conlleva su uso. Existen pocos estudios en relación con este efecto adverso (18).

Radioterapia y Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR tienen un papel fundamental

en la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración celular, y la invasión celular-metástasis(19). Cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR , lo que provoca la inhibición de la función del receptor . Además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar a una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular (down- regulation). Cetuximab también tiene un papel sobre las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos ADCC) (19).

En la búsqueda de esquemas eficaces pero menos tóxicos, Bonner publicó su estudio en el que comparaba la RT con la combinación de RT y cetuximab, en TTCC localmente avanzados (20) . Se trataba de un estudio multinacional, con 424 pacientes, utilizando cetuximab semanal a dosis de 250 mg/m² semanal por 7 dosis tras una dosis inicial de carga a 400 mg/m², concomitante con la RT. El estudio resultó positivo para supervivencia global, encontrando una diferencia del 10%, con un Hazard ratio de 0.73 (95%IC 0.57-0.97). También resultó superior el control local. En cuanto a las toxicidades, Bonner concluyó que el uso de cetuximab no aportaba toxicidad a la RT sola. El uso del fármaco ha mostrado una toxicidad en “pacientes reales” significativamente mayor, con toxicidad dérmica y mucosa superior(21) .

Para los oncólogos, continúa siendo un problema asistencial el hecho de que no exista un ensayo que compare directamente RT y cisplatino frente a RT y cetuximab . Por lo que dado el mayor cuerpo de

evidencia del cisplatino, continúa usándose más frecuentemente que cetuximab (22).

Fraccionamientos alterados

El modo de administrar la RT ha sido estudiado extensamente en los TTCC. Los esquemas con fraccionamientos alterados (hiper o hipofraccionamiento) ofrecen mejor control y supervivencia global (23).

El hiperfraccionamiento (administrar la radioterapia en dos dosis diarias) mejora los resultados comparado con los regímenes diarios según los datos del metaanálisis de Bouhris (23). Estos resultados no se han corroborado cuando se administran con cisplatino concomitante (24). Por la dificultad técnica que implica, el coste y la falta de disponibilidad, en nuestro medio se continúa usando mayoritariamente el fraccionamiento estándar.

Quimioterapia neadyuvante

La administración de quimioterapia con docetaxel, cisplatino y 5-fluoruracilo está indicada para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado, previo al tratamiento con RT, considerándose un tratamiento estándar (25)(26). Docetaxel es un agente antineoplásico englobado en el grupo de los taxanos. Actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización. Altera la red

tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular (19). La incorporación de los taxanos aumenta la supervivencia global (42 *versus* 35 % a los 5 años, hazard ratio [HR] 0.79, 95% IC 0.70-0.89) y la tasa de control local (44 *versus* 52 %, HR 0.79, 95% CI 0.66-0.94) (27).

Manejo multidisciplinar

La integración de estos protocolos de quimioterapia y RT, potencialmente muy tóxicos, requieren la coordinación de equipos multidisciplinarios, optimizando el tratamiento de soporte. La valoración nutricional basal y a lo largo del tratamiento es necesaria, y algunos protocolos incluyen incluso la implantación de sondas nasogástricas de alimentación profilácticas (28). El tratamiento del dolor, la mucositis y el óptimo manejo de las enfermedades concomitantes forman parte importante del esquema de tratamiento, para evitar retrasos en la administración de la radioterapia, dato que está relacionado con una peor supervivencia (29). Dentro de estas enfermedades concomitantes, las enfermedades óseo metabólicas, en concreto la osteoporosis, también constituyen un claro factor de riesgo relacionado con la disminución de la calidad de vida y supervivencia en población general (30).

Osteoporosis

Definición de Osteoporosis

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea sistémica, caracterizada por una disminución de la resistencia ósea, lo cual predispone a un aumento del riesgo de fractura. La resistencia ósea, engloba a su vez dos conceptos, por un lado la densidad ósea, determinada por el pico de masa ósea, y la magnitud de su pérdida y por otro lado la calidad del hueso que a su vez depende de la microarquitectura ósea, el recambio óseo, la acumulación de microlesiones y la mineralización(31).

Tanto la calidad como la cantidad de hueso puede determinarse por histomorfometría ósea, pero es una técnica cruenta y no viable en la práctica clínica (32) .

Definición densitométrica:

En 1994 la OMS utilizó el término “osteoporosis” para definir una categoría densitométrica aplicable inicialmente a mujeres, pero que posteriormente ha sido también validada en varones. Definen la osteoporosis como aquellos pacientes con valor de Densidad mineral ósea (DMO) por debajo de -2,5 Desviaciones estándar (DE) respecto a los

valores de la población joven del mismo sexo (*T-score* <-2,5 DE), y osteoporosis establecida cuando al criterio anterior se le suma una o más fracturas por fragilidad. Se considera osteopenia a los valores densitométricos comprendidos entre una *T-score* de -1 DE y los comprendidos por encima de -2,5 DE, (*T-score* entre -1y -2,5 DE), y finalmente se consideran valores normales de DMO a los -1 DE (*T-score* >-1) (33). La puntuacion *Z-score* compara la DMO del paciente con la DMO estimada para un adulto de la misma edad y sexo del paciente (34) . Tabla 2.

Valoracion	Valor de DMO
Normal	<i>T-score</i> > -1 DE
Osteopenia	<i>T-score</i> entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	<i>T-score</i> < -2,5 DE
Osteoporosis establecida	Cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad.

Tabla 2. Criterios densitométricos de osteoporosis.

La definición densitométrica , tiene utilidad principalmente a la hora de clasificar a los pacientes en la práctica clínica, y si bien, una baja DMO es el principal factor de riesgo de fractura, no es el único, por lo que su interpretación no debe realizarse de forma aislada sino con el resto de factores de riesgo de osteoporosis y de fractura (35).

La osteoporosis se produce por un desequilibrio entre la formación y resorción ósea, en beneficio de esta última(36). El desarrollo del hueso alcanza su máximo el denominado “pico de masa ósea “ alrededor de los 20-25 años (37). El pico de masa ósea va a estar influenciado por factores genéticos, raciales, y hormonales, así como de agentes externos como son la actividad física y la nutrición (38) (39). Las personas que no han alcanzado un adecuado pico de masa ósea tendrán mayor riesgo de padecer osteoporosis en la edad adulta (40).

Fisiopatología de la Osteoporosis

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conectivo (41). Es un tejido dinámico que se encuentra en continua renovación con el objeto de evitar la acumulación de microfracturas y adaptarse a las necesidades mecánicas. Las principales propiedades del tejido óseo son la resistencia y la rigidez y sus principales funciones las de sostén y de forma secundaria una función metabólica (42) .

El tejido óseo está formado por distintos tipos de células, (dentro de las cuales, juegan un papel primordial, los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) y por matriz mineralizada (43).

Remodelado óseo:

El proceso de renovación del hueso es lo que se denomina “remodelado óseo” (RO) y es llevado a cabo en la unidad de remodelado óseo (URO), formadas por un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas áreas de hueso, que posteriormente son sustituidas por hueso nuevo. Con este remodelado óseo conseguimos sustituir un tejido óseo deteriorado por otro nuevo, asegurándonos la disponibilidad de minerales como el calcio y fósforo entre otros (44).

Se calcula, que el RO renueva anualmente un 3,5 % del hueso cortical y alrededor de un 30 % del trabecular, gracias a la activación de 1,5-2 millones de URO (45).

En la osteoporosis se produce una alteración del equilibrio entre la formación y la resorción ósea , a favor de esta última (46).

Un ciclo completo de remodelado óseo consta de las siguientes fases (47):

- Fase de reposo o quiescente
- Fase de activación: la activación de una URO puede ocurrir ante una microrrotura, tras el efecto de ciertas citoquinas por inflamación local o debido a azar. En cualquier caso, sea cual sea la causa, se produce la activación de los osteocitos que liberan mediadores de membrana que actúan sobre las células pluripotenciales y desencadenan el proceso de remodelado.

- Fase de resorción ósea: en la que los osteoclastos actúan acidificando el medio para disolver los cristales de hidroxapatita cálcica del hueso, y así favorecer la acción de las enzimas proteolíticas como la catepsina K y las metaloproteinasas, produciendo excavaciones en el hueso dando lugar a las denominadas lagunas de Howship.
- Fase de formación: en esta etapa los osteoblastos se encargan de sintetizar el componente orgánico de la matriz extracelular, u osteoide
- Fase de mineralización: a los 10 días del inicio del depósito de osteoide , comienza la mineralización del mismo con el depósito de cristales de hidroxapatita .

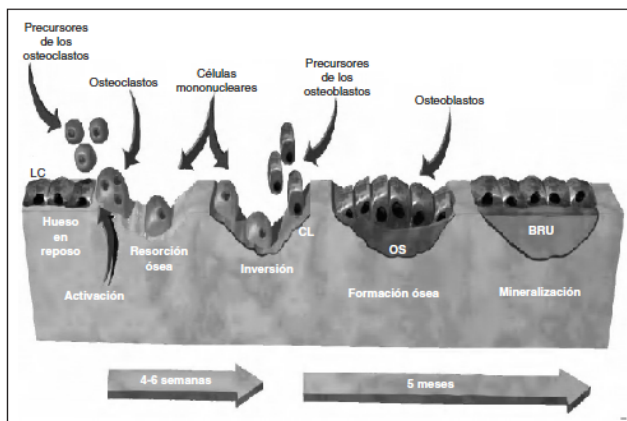


Figura 2. Fases del remodelado óseo. Tomado de Manual de enfermedades óseas 2ª edición (48).

Se denomina recambio óseo al volumen de hueso renovado por unidad de tiempo, mientras que el balance óseo es la diferencia entre

el volumen de hueso reabsorbido y el formado en cada unidad de remodelado (49).

A partir de los 40 años, el balance óseo comienza a ser negativo, de manera que se produce una pérdida de masa ósea al año estimada entre 0,6 y 0,7 %. En los 5-10 años posteriores a la menopausia el aumento en las unidades de remodelado óseo, unido al balance óseo negativo hace que la pérdida de masa ósea aumente hasta un 3% anual (49).

Epidemiología

Aunque la OP es una enfermedad muy frecuente, se desconoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad. En el estudio NAHNES, realizado en 6000 varones de más de 50 años en EEUU, se describió una prevalencia de osteoporosis de cadera entre un 3,5 y un 7% (50)(51).

Estudios epidemiológicos en Norteamérica, estiman que el riesgo de fractura a lo largo de la vida para un varón de 50 años es de un 6% para fractura de cadera, de un 5 % para la fractura vertebral clínica y de un 2,5% para fractura de muñeca. Por lo tanto uno de cada 5 varones de 50 años años de edad tendrá una fractura osteoporótica a lo largo de su vida (52).

El riesgo de fractura osteoporótica se incrementa a medida que la masa ósea disminuye. Por cada descenso en una desviación estándar de la DMO se estima que el riesgo aumenta entre 1,5-3 veces (53).

En el registro EPISER llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología en el año 2000 se realizó una densitometría ósea mediante absorciometría fotónica dual de rayos X en 2º falange del dedo medio en mano no dominante a todos los sujetos que participaron en el estudio, encontrando una prevalencia global de OP de 3,4% (2,6-4,2) (54).

En año 1997 Díaz Curiel publicó un estudio sobre prevalencia de OP en España medida mediante DEXA de columna lumbar (CL) y de cuello de fémur (CF) estimando la prevalencia de OP por grupos de edad y sexo con los siguientes resultados.

La prevalencia de OP en ambos sexos en CL es del 4,31% en el grupo de 45 a 49 años; del 9,09% en el de 50 a 59 años; del 24,29% en el de 60 a 69 años, y del 40,0% en el de 70 a 79 años, aumentando con la edad. La prevalencia global fue del 11,12%, con un intervalo de confianza (IC) del 95% del 9,4–12,8%. (Tabla 3)

Edad							
Sexo							<i>p value</i>
	Varón			Mujer			
	Media	SD	n	Media	SD	n	
20-29	1,039	0,120	231	1,031	0,104	235	0,0873
30-39	1,021,	0,134	223	1,040	0,104	232	0,4794
40-49	1,010	0,143	214	1,001	0,123	231	0,0001
50-59	0,985	0,136	190	0,924	1,128	232	0,0001
60-69	0,992	1,070	164	0,844	0,123	210	0,0001
70-79	0,937	0,160	115	0,810	0,151	165	0,0001

Tabla 3 . Columna lumbar BMD (g/cm^2) : comparación entre sexos por grupos de edad (55).

La prevalencia de OP en Cuello de fémur (CF) es del 0,17% en el grupo de 20 a 44 años; del 0.% a los 45 a 49 años; del 1,3% a los 50 a 59 años; 5,71% a los 60 a 69 años, y del 24,24% a los 70 a 79 años. (tabla 4)

La prevalencia global es del 4,29% (IC del 95%, 3,2–5,4%). La prevalencia de OP en mujeres mayores de 50 años fue del 22,8% en CL y del 9,1% en CF. (56).

Edad	Sexo						<i>p value</i>
	Varón			Mujer			
	Media	SD	n	Media	SD	n	
20-29	0,927	0,124	231	0,840	0,104	235	0,0001
30-39	0,869	0,123	222	0,808	0,104	232	0,0001
40-49	0,855	0,115	213	0,806	0,123	230	0,0001
50-59	0,824	0,117	190	0,740	1,128	232	0,0001
60-69	0,791	0,122	164	0,694	0,123	210	0,0001
70-79	0,731	0,118	114	0,626	0,151	165	0,0001

Tabla 4 . Cuello de Fémur BMD (g/ cm²) : comparación entre sexos por grupos de edad(55).

Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es una enfermedad silente hasta el momento en el que se produce la complicación de la misma, la fractura (57).

Las fracturas osteoporóticas son aquellas que se producen en zonas de baja densidad mineral ósea, o bien las que se producen tras un traumatismo de bajo impacto, siendo este el que tiene lugar tras una caída desde tu propia altura(58). Las fracturas pueden aparecer en algunos casos de forma espontánea, sin antecedente traumático. Son complicaciones frecuentes, responsables de una importante carga tanto

asistencial como económica, además de la pérdida de calidad de vida de los pacientes(59)(55)(60).

Las fracturas que se asocian con mayor frecuencia a la osteoporosis son las del extremo distal del radio, las vertebrales y las de cadera (57).

Las fracturas de extremo distal de radio ocurren con mayor frecuencia en mujeres perimenopáusicas, estabilizándose posteriormente, mientras que son poco frecuentes en el varón (61).

Las fracturas vertebrales son las más frecuentes. Se definen como la pérdida igual o superior a 20 % de altura del cuerpo vertebral a nivel anterior, medio o posterior, o bien una reducción absoluta de al menos 4 mm o más a nivel de una misma vértebra (62). Son causa de un dolor en ocasiones incapacitante, y que puede llegar a ocasionar una importante limitación funcional. El curso del dolor suele ser agudo, con una duración entre 2-3 semanas y ceder en el plazo de 3-4 meses en el caso de fracturas no complicadas. Producen deformidades vertebrales, siendo la más frecuente el aumento de la cifosis dorsal. Las localizaciones más frecuentes son las dorsales bajas y lumbares altas (63).

Existen numerosos estudios en relación con la prevalencia de estas fracturas ,aunque resulta difícil determinar la prevalencia exacta ya que hasta un 25 % de los casos son asintomáticas (64).

Otros de los problemas a la hora de evaluar la prevalencia de fracturas vertebrales, es que al tratarse de estudios transversales , sobre todo en el caso de los varones podemos encontrar con una alta prevalencia en relación con fracturas antiguas por traumatismos o esfuerzos por microtraumatismos repetidos.

Los datos del European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) nos muestran que la prevalencia estandarizada de fractura vertebral en Europa es del 12,2 % para varones y del 12% en mujeres entre 50-79 años de edad (65)(66).

En el European Prospective Osteoporotic study (EPOS) encuentran que la incidencia de fracturas vertebrales en varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1000 personas/año que es aproximadamente la mitad de la prevalencia en mujeres (67). En ambos grupos la incidencia de fracturas aumenta con la edad.

La fractura de cadera es la consecuencia mas grave de la osteoporosis , ya que se asocia a ingresos hospitalarios junto con una alta mortalidad y una marcada disminución de la calidad de vida (68). Son más frecuentes también en la mujer, aunque aquí la ratio varón / mujer es de 3/1 .

La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años. De forma que alcanza un pico de máxima frecuencia a los 80 años edad en la que se producen al menos la mitad de las fracturas (69).

La prevención de la aparición de fracturas constituye una prioridad en salud pública debido a la alta morbilidad y el gasto económico que suponen(70)(71) .

Factores de riesgo de fractura

Existen numerosos factores asociados a un incremento del riesgo de fractura. Las fracturas por fragilidad dependen de la conjunción de distintos factores. Algunos de ellos se encuentran directamente relacionados con la resistencia ósea, mientras que otros se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas. Entre los factores de riesgo de fracturas, los dos que han demostrado mayor asociación con las mismas son la edad y la baja DMO (72)(73). (Tabla 5, pág.50)

Edad:

A medida que la edad aumenta se produce un descenso de la DMO, de forma que el riesgo de padecer una fractura aumenta con la edad. En una primera fase, durante el crecimiento, se produce un

aumento de la masa ósea hasta alcanzar “el pico de masa ósea” sobre los 20-29 años. Posteriormente pasamos a una “fase de meseta” que abarca desde la 3ª hasta la 5ª década en la que no se producen importantes modificaciones, para finalizar con un lento descenso de la masa ósea, que oscila entre el 12-14% hasta los 80 años, con una pérdida acelerada en la 5ª década en la mujer en relación con la menopausia (74). A su vez es importante tener en cuenta que descensos en la DMO tienen distinta repercusión clínica en función de la edad del paciente, en pacientes de menor edad iguales descensos de la DMO se relacionan con menor riesgo de fractura que en pacientes de mayor edad. (75).

Baja densidad mineral ósea :

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de una menor densidad mineral ósea, cuyo diagnóstico se basa en la medida de la DMO(33). Una baja DMO constituye el factor de riesgo de fractura más importante en los pacientes sin tratamiento (76). Su evaluación cuantitativa se realiza de forma estandarizada mediante la densitometría ósea. En la actualidad es la técnica diagnóstica de elección en el estudio de la osteoporosis(77).

La densitometría ósea consiste en una técnica no invasiva que nos ofrece una medición de la densidad mineral ósea en distintas localizaciones del esqueleto óseo. Existen distintas técnicas disponibles, pero la Absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X, (DXA)

es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura (53) . Es una técnica con buena precisión, baja exposición radiológica y que permite la medición de la DMO tanto en el esqueleto axial como en el periférico (78) .

De forma habitual se realiza a nivel lumbar, (L1-L4) y / femoral. Es un técnica fiable y precisa, (coeficiente de variación del 0,5-3% ; error de exactitud :3-5%). Existe una asociación clara entre su disminución y el aumento del riesgo de fracturas (77).

Los datos a valorar son :

1. Densidad mineral osea expresada en gramos / cm^2 .
2. T-score : número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20-39 años del mismo sexo.

La Z-score hace referencia al número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo.

Generalmente en estas mediciones se utilizan valores de desviación estándar (DE) de la población de referencia, de manera que por cada disminución de un DE de la DMO se produce una reducción del 12 % de la cantidad de hueso. La capacidad de predicción de fractura , es para una disminución de una desviación estándar (DE) en columna vertebral de 2,3 ;IC 95% = 1,9-2,8) para las fracturas vertebrales. En Cuello femoral un descenso de una DE supone un RR de 2,6 (IC 95% =2,0-3,5) para las fracturas de cadera.

Una vez realizada hay que tener en cuenta posibles factores que pueden influir en una correcta interpretación de los resultados. Es fundamental una buena técnica, y la selección correcta de áreas de interés (dependientes del técnico que realiza la prueba) y otros factores que dependen del paciente, como son las alteraciones anatómicas provocadas por la presencia de calcificaciones vasculares, patología ósea degenerativa, fracturas, escoliosis, y /o enfermedades óseas que cursen con aumento de la densidad ósea como la osteopetrosis o la enfermedad de Paget, o enfermedades malignas como puede ser el linfoma o lesiones metastásicas (78) .

Otro aspecto a tener en cuenta es la posible inferencia con los tejidos blandos. Los equipos DXA son los que ofrecen un mejor rendimiento para un 10-60% de grasa corporal en el sector anatómico a explorar, de manera que variaciones en ese rango , tanto por encima como por debajo alteran los valores obtenidos, al modificar el valor basal de referencia de los tejidos blandos adyacentes(79).

A nivel de columna lumbar, en condiciones normales, la DMO aumenta en sentido descendente. De manera que una variación exagerada de la medición en una vértebra en comparación con la adyacente obliga a descartarla en la medición de la DMO ,asi como establecer un diagnóstico diferencial oportuno . Valores muy bajos , con metástasis líticas, hemangioma vertebral , fractura vertebral. Valores

muy altos, con metástasis blásticas, enfermedad de Paget, espondiloartrosis severa, etc.

Es recomendable la medición de la masa ósea en al menos dos localizaciones, tomando como referencia el valor más bajo calculado mediante DXA en columna lumbar , fémur total, o cuello de fémur (80). Dado que las fracturas vertebrales y de cadera son las que determinan una mayor morbilidad, en la práctica clínica se exploran la columna lumbar y el tercio proximal del fémur.

En cuanto a las indicaciones de la realización de una DMO , el cribado de la población general no ha demostrado ser coste-efectivo (81). Existiendo gran variabilidad en cuanto a las indicaciones de la DMO.

La Sociedad Española de reumatología (SER) recomienda realizar una DMO basal en :

1. Mujeres con menopausia precoz y algún factor mayor de riesgo de fractura.
2. Mujeres postmenopáusicas y varones de mas de 50 años con algún factor mayor de riesgo de fractura.
3. Antecedentes de fractura por fragilidad en mayores de 50 años.
4. Enfermedad subyacente, o tratamiento crónico con fármacos que producen una pérdida de masa ósea (sobre todo glucocorticoides)

5. Mujeres con más de 65 años y varones con más de 70 años , alguna vez , sobre todo si lo solicitan.
6. Evaluación de tratamiento farmacológico.
7. En caso de utilizar FRAX , realizar DMO en mujeres de 65 años en adelante y a las de menos edad que tengan al menos un factor mayor de riesgo de fractura (82).

Para detectar cambios significativos en la DMO , con un intervalo de confianza del 95%, estos deben ser como mínimo 2,8 veces el coeficiente de variación (cambio mínimo significativo). En la práctica clínica , resulta muy difícil su aplicación , por lo que en su lugar se utiliza otro concepto que es “la diferencia mínima detectable” que se establece en un 2% (cambio de la DMO lumbar $\pm 0,05 \text{ g/cm}^2$, y en cuello de fémur de $0,04 \text{ g/cm}^2$) (83)(82).

Existen otras técnicas de medición de la DMO cuantitativas como son:

1. Axiales:
 - a. la densitometría fotónica dual.
 - b. La tomografía axial cuantitativa.
 - c. La Tomografía axial computerizada de alta resolución.
2. Periféricas:
 - a. Densitometría radiológica monoenergética.
 - b. Densitometría fotónica simple,

- c. DXA periférica de calcáneo, radio y falanges.
- d. Tomografía periférica cuantitativa.
- e. Ultrasonidos cuantitativos.
- f. Radiología digital cuantitativa.

Estas técnicas, si bien son baratas de fácil manejo y mayor rapidez, tienen como principal inconveniente que su precisión es baja (84).

Bajo peso:

La presencia de un índice de masa corporal bajo se considera uno de los factores de riesgo más importantes tanto para osteoporosis como para fractura osteoporótica (85). El tejido adiposo es una importante fuente de estrógenos ya que en él se produce la conversión de androstendiona en estrona. Además el tejido adiposo tiene un factor protector en las caídas frente a las fracturas de cadera(86).

Tabaco :

El hábito tabáquico se ha relacionado con el descenso de la densidad mineral ósea por un mecanismo doble. Por un lado tendría un efecto tóxico directo sobre el hueso donde actuaría disminuyendo la actividad osteoblástica. Por otro lado se asocia con otros factores que favorecen la pérdida de masa ósea, como es una disminución de la

absorción intestinal de calcio. Diversos estudios epidemiológicos han objetivado una relación directa entre el consumo de cigarrillos y una menor DMO y una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera , que además de ser más recurrentes cursarían con una recuperación mas lenta(87). Existen datos contradictorios sobre esta relación. Un metaanálisis llevado a cabo por el grupo de Kanis publicado en el año 2005, establece que el hábito tabáquico actual se asocia a un incremento del riesgo de fractura osteoporótica comparado con los no fumadores. Este incremento de riesgo es mayor para los hombres en comparación con las mujeres, salvo en el caso de la fractura de cadera en que se igualan (88). En otro estudio Egger et al . encuentran una menor masa ósea a nivel lumbar en pacientes fumadores comparados con los no fumadores de la misma edad (89).

Alcohol :

El consumo excesivo de alcohol constituye un factor de riesgo de osteoporosis, como así demuestra entre otros su inclusión en la herramienta de cálculo de riesgo de fractura FRAX[®] (90).

Tiene un doble efecto sobre el hueso, un efecto directo inhibiendo la acción de los osteoblastos, asociándose a una menor masa ósea. De forma indirecta, el consumo de alcohol se asocia a otra serie de enfermedades que a su vez se relacionan con alteraciones en el metabolismo óseo, como pueden ser hepatopatías, desnutrición,

hipogonadismo, déficit de vitaminas D y B, y un síndrome de malabsorción. (91)

Antecedentes de fractura:

La presencia de fractura previa osteoporótica constituye uno de los principales factores de riesgo para sufrir nuevas fracturas. Este incremento del riesgo de padecer nuevas fracturas es independiente de la masa ósea. Se estima que el antecedente de fractura previa supone duplicar el riesgo de sufrir una nueva fractura por fragilidad. La presencia de una o más fracturas vertebrales multiplica por cinco el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales en el periodo de un año y también incrementa la probabilidad de sufrir una fractura de cadera. (92)

Corticoides :

La osteoporosis inducida por la toma de glucocorticoides (GIO) es la causa más frecuente de OP secundaria de forma global en hombres y mujeres. La relación entre el uso de glucocorticoides y la pérdida de masa ósea tiene lugar por un lado por el efecto en la reducción de la formación ósea, (disminuyen el numero y función de los osteoblastos) y por otro lado por el aumento de la resorción(93). Los glucocorticoides producen un aumento de la expresión de determinadas citoquinas , incluida el receptor del activador de las NK-Kappa β ligand (RANKL) que

interviene en la diferenciación de los osteoclastos, siendo su efecto neto el de un aumento de la resorción ósea. De forma secundaria, la toma de glucocorticoides también induce ocasionalmente un hiperparatiroidismo secundario que a su vez favorece el aumento de la resorción ósea(94) (95). Figura 3.

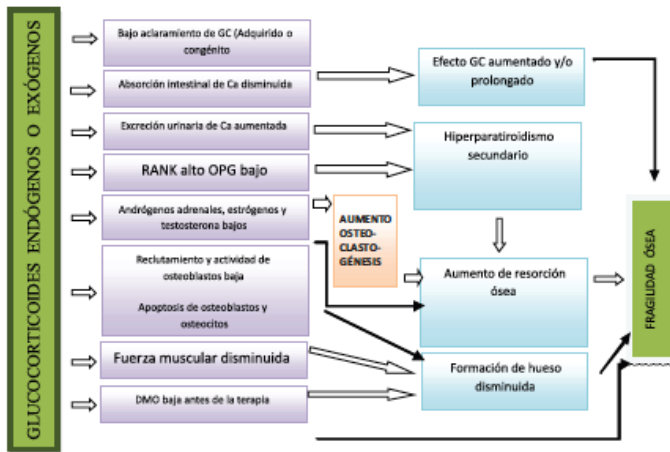


Figura 3. Fisiopatología de la Osteoporosis inducida por glucocorticoides. Tomado de Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2013 update (96) .

Además la pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides es bifásica, una primera fase de reducción rápida en los primeros 6-12 meses con una pérdida entre el 6-12%, seguida de una pérdida anual más lenta de aproximadamente el 3%. El riesgo de aumento de fracturas

aparece en los 3 primeros meses de tratamiento, antes de que se produzca un descenso significativo de la densidad mineral ósea. (95)(96).

También existe relación tanto con la dosis como con la duración del tratamiento con glucocorticoides. La dosis diaria de corticoides tiene mayor valor predictivo que la dosis acumulada. Un metaanálisis llevado a cabo por T. Staa, et al concluyen que el tratamiento con corticosteroides orales a dosis superiores a 5 mg de prednisolona o equivalente tomados diariamente producen una pérdida de masa ósea y un rápido aumento del riesgo de fractura durante el tratamiento, por lo que estaría indicado en todos ellos medidas preventivas frente a la pérdida de masa ósea(97).

Por otro lado, algunas de las enfermedades en las que está indicado el uso de glucocorticoides, por sí solas se relacionan con un incremento en la pérdida de masa ósea, como ocurre en la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales o en las enfermedades pulmonares obstructivas. Hasta un 40% de los pacientes que toman glucocorticoides de forma mantenida sufren una pérdida de masa ósea a lo largo del tiempo(93).

Otros:

Caídas : el aumento del riesgo de caídas condiciona un aumento del riesgo de fracturas clínicas. Diversos factores han sido a su vez

relacionados con un aumento de este riesgo, como son enfermedades neuromusculares, alteración de la visión, fármacos narcóticos , anticonvulsivantes, caídas previas y alteraciones del equilibrio. (98)

Hipogonadismo: se asocia con pérdida de masa ósea tanto en hombres como en mujeres. Constituye la causa mas común de osteoporosis en los hombres, tanto la forma primaria como la secundaria a deprivación de andrógenos. Aparece hasta en un 20 % de los hombres con fracturas vertebrales y hasta en un 50 % de los que presentan fracturas de cadera (99)(100). Los andrógenos tienen un efecto dual sobre el esqueleto; por un lado un efecto directo a través de la activación de los receptores de andrógenos, y por otro lado un efecto indirecto tras su aromatización a estrógenos .

Otras enfermedades: dentro de las enfermedades causantes de osteoporosis nos encontramos con el hipertiroidismo, las enfermedades inflamatorias tanto articulares como pulmonares, digestivas, así como las enfermedades neurológicas o aquellas que cursan con alteración de la estabilidad .

La correcta función del tiroides es fundamental para un adecuado desarrollo óseo, con un crecimiento lineal y un pico de masa ósea óptimo. En niños el descenso de hormonas tiroideas se relaciona con un retraso del crecimiento mientras que su exceso con un desarrollo acelerada (101). Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se

asocian a una disminución de la masa ósea e incremento del riesgo de fracturas. La terapia mantenida con hormonas tiroideas, y el hipertiroidismo se asocian a un mayor riesgo de fracturas (102).

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se asocia con un aumento en la expresión de RANKL en los osteoblastos, lo que se traduce en un aumento de la resorción ósea. Este aumento de la resorción ósea es sobre todo a expensas del hueso cortical, de forma que se ve más afectada por la pérdida de masa ósea la cadera y las extremidades, aunque también se produce pérdida de masa ósea en hueso trabecular (103)

La acromegalia y el déficit de hormona del crecimiento también juegan un papel primordial en el correcto desarrollo óseo (102)

Fármacos con capacidad de disminuir la DMO :

La osteoporosis causada por fármacos es relativamente frecuente. Los fármacos relacionados con un descenso en la masa ósea incluyen aquellos usados para enfermedades endocrinas, del sistema nervioso central, procesos inmunológicos, cardiovasculares y gastrointestinales.

En las enfermedades endocrinas, destacan los glucocorticoides, los fármacos antitiroideos, las tiazidas y los tratamientos antivirales.

Entre los fármacos usados para el manejo de enfermedades del sistema Nervioso Central ; el uso de antidepresivos se han relacionado con un aumento de la pérdida de masa ósea y del riesgo de fracturas en pacientes mayores de 50 años. El mecanismo por el cual se produciría este efecto sigue siendo controvertido (104).

Otros fármacos implicados son los anticoagulantes, la heparina en estudios in vitro inhibe la diferenciación y función de los osteoblastos e in vivo reduce la formación ósea y aumenta la resorción. (105)

Finalmente, el uso de inhibidores de la bomba de protones produce un aumento del pH gástrico, produciendo un efecto negativo en la masa ósea al disminuir la absorción de calcio, pero su efecto es controvertido. En un estudio llevado a cabo en Canadá encuentran una asociación modesta entre el uso de estos fármacos y la osteoporosis (106).

Mención aparte merecen por su uso en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, los inhibidores de la aromatasa y la deprivación andrónica utilizada en algunos tipos de cáncer de próstata y de los que haremos referencia posteriormente.

Factores de riesgo de fractura

De riesgo alto (≥ 2)

1. Edad avanzada (65 años)
2. Peso bajo (IMC < 20 kg/m²)
3. Antecedente personal de fractura/s
4. Antecedente materno de fractura de fémur
5. Corticoides^a
6. Caídas^b

De riesgo moderado (> 1 < 2)

7. Consumo de tabaco y/o alcohol^c
8. Menopausia precoz (45 años)
9. Amenorrea primaria y secundaria
10. Hipogonadismo en el varón
11. Enfermedades y fármacos con capacidad de disminuir la DMO: artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, patología intestinal inflamatoria, celiaquía, malabsorción, hepatopatías, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, anorexia y bulimia^d, pacientes con trasplantes sólidos, hidantoínas, retrovirales, anticomiciales, etc.)
12. Factores relacionados con las caídas: trastornos de la visión, psicofármacos, ACV, enfermedad de Parkinson

^a Más de 5 mg/ de prednisona/día y un periodo superior a 3 meses.

^b Más de 2 caídas el último año.

^c Tabaquismo activo y consumo de alcohol > de 3 unidades día: una unidad de alcohol equivale a 8-10 g.

^d Si no está tratada, puede considerarse un riesgo alto de fractura.

Tabla 5. Factores de riesgo de fractura . Tomado de Actualización de 2011 del consenso de la sociedad española de reumatología de osteoporosis. (84)

Osteoporosis del varón

Introducción

La osteoporosis en el varón ha sido infravalorada de forma tradicional, pese ser un problema de salud en aumento(107). Este incremento de la OP se relaciona a su vez de forma directa con el aumento de la expectativa de vida. Menos del 10 % de los varones reciben tratamiento antirresortivo (108).

Prevalencia

En el estudio NHANES III realizado en varones de más de 50 años, se estimó una prevalencia de osteoporosis de cadera en varón entre 3,5 y 7% (50). Por causas no totalmente conocidas la mortalidad por fractura de cadera, e incluso las vertebrales es mayor en varones que en mujeres (109). Finalmente la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera también es menor en varones que en mujeres en una proporción del 4,5 % en varones frente a un 49,5 % en mujeres (110).

Etiología

Al igual que en las mujeres se produce una pérdida de masa ósea sobre todo a expensas de hueso trabecular, pero con menos intensidad en edades tempranas. Además en el caso del varón son más frecuentes las causas secundarias de OP (111). A diferencia de la OP en la mujer, cerca de la mitad de los hombres tiene alguna condición asociada que favorece la aparición de esta (112).

Las tres causas más frecuentes de OP en el varón son, el hipogonadismo, la toma de glucocorticoides, y el alcoholismo crónico (113). Estudios recientes indican que la OP idiopática del varón ha aumentado en los últimos años (114). Hasta un 40 % de los pacientes con OP idiopática tienen hipercalciuria asociada y muchos de ellos antecedentes de litiasis renal.

La principal complicación de la OP en el varón es como en la OP postmenopáusica, la aparición de fracturas. Los tipos más frecuentes de fracturas son las vertebrales, seguidas de las de cadera y finalmente las de extremidad distal del radio(115). La probabilidad de sufrir una fractura para un varón de 60 años en lo que le resta de vida se estima en un 25%, aumentado este porcentaje hasta un 42 % si el paciente

tiene OP (116). Aunque a menor densidad ósea el riesgo de fractura aumenta, se ha objetivado que el mayor número de fracturas osteoporóticas ocurre en pacientes con osteopenia (117) .

Diagnóstico

El diagnóstico de la OP en el varón, se realiza igualmente mediante DXA. La alta prevalencia de artrosis en columna en los varones puede artefactar los resultados de la misma, dando valores más altos de DMO (118). La utilización de la herramienta FRAX en estos pacientes junto con la evaluación de los factores clínicos de riesgo de fracturas son de gran ayuda en el screening de pacientes con riesgo de OP (119) (120). En la actualidad disponemos de herramientas que han demostrado su eficacia en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, por lo que la identificación de los pacientes con factores de riesgo de OP, debe ser una prioridad.

Tratamiento

En todos los pacientes se recomienda la práctica regular de ejercicio, limitar el consumo de alcohol y la supresión del tabaquismo.

The National Osteoporosis foundation (NOF) recomienda instaurar tratamiento farmacológico en varones mayores de 50 años con historia de fractura vertebral o de cadera, o bien con valores de

DMO con T-score ≤ -2.5 tras la evaluación para excluir causas secundarias (76).

Recomienda el tratamiento preventivo con bifosfonatos en pacientes con alto riesgo de fractura. Esta guía además aporta recomendaciones para los varones con osteopenia. De manera que en pacientes con valores de T-score comprendidos entre -1.0 y -2.5 en cuello femoral o en columna junto con con una probabilidad a los 10 años de un 3% o más en fractura de cadera, o de un 20 % o más de fractura mayor osteoporótica (Figura 4) .

En cuanto a la elección del tratamiento, ante la ausencia de estudios “head to head “ entre los distintos fármacos, las guías recomiendan el uso de bifosfonatos,(generalmente como primera opción) denosumab o teriparatida (121).

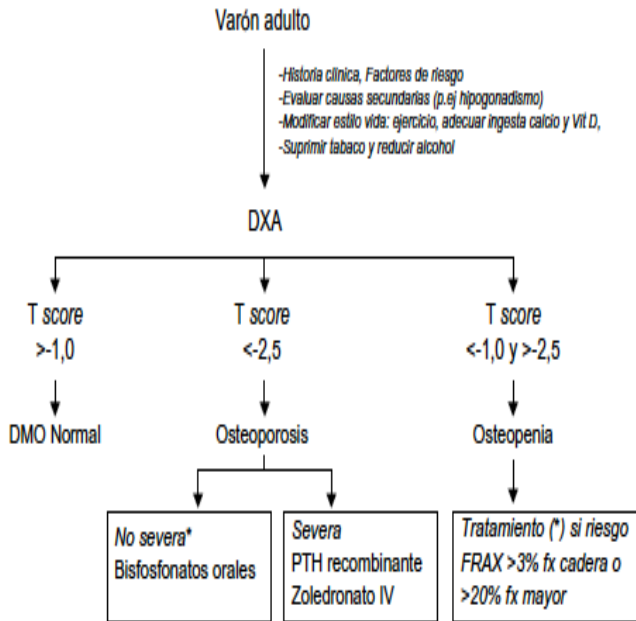


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de acuerdo con la historia, FRAX, y DXA.

Tomado de : Etiopatogenia y tratamiento de la osteoporosis y fracturas del varón adulto. (124)

OP y Cáncer

Introducción

La osteoporosis y el cáncer son dos patologías íntimamente relacionadas. Casi todos los cánceres pueden tener efectos negativos en el hueso.

La presencia de un cáncer constituye por sí solo un factor de riesgo mayor de pérdida de masa ósea, tanto local como generalizada, objetivada por una menor DMO en estos pacientes en comparación con la población sana, independientemente del tipo de cáncer (122). Esta asociación es el resultado de la interrelación de múltiples factores.

Fisiopatología

Existen células cancerígenas que tienen un efecto directo sobre el hueso, muchas de ellas producen un aumento de expresión de células que a su vez estimulan la expresión de RANKL en los osteoblastos. La unión del RANKL con su receptor natural RANK, expresado por los preosteoclastos, actúa activando la osteoclastogénesis, con el consiguiente aumento de la resorción ósea (123).

La pérdida de masa ósea en los pacientes con cáncer va a tener distinta repercusión en función de diversas características como son: el tipo de cáncer, las comorbilidades, factores de riesgo asociados a estos tumores, y los tratamientos empleados en los mismos.

Osteoporosis inducida por el tratamiento del cáncer

Las terapias utilizadas en oncología pueden ser responsables de una importante pérdida de masa ósea con el aumento consecuente del riesgo de fractura por fragilidad (124). De hecho en edades avanzadas , encontramos una pérdida de masa ósea mayor de la fisiológica relacionada con los tratamientos utilizados en el cáncer “ Cancer Treatment Induced Bone Loss “ (CTIBL)(125) (Figura 5) (126).

Dentro de estos tratamientos existen múltiples publicaciones en relación con dicho efecto por parte de los inhibidores de la aromatasa utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y el tratamiento con deprivación androgénica en el cáncer de próstata (127).

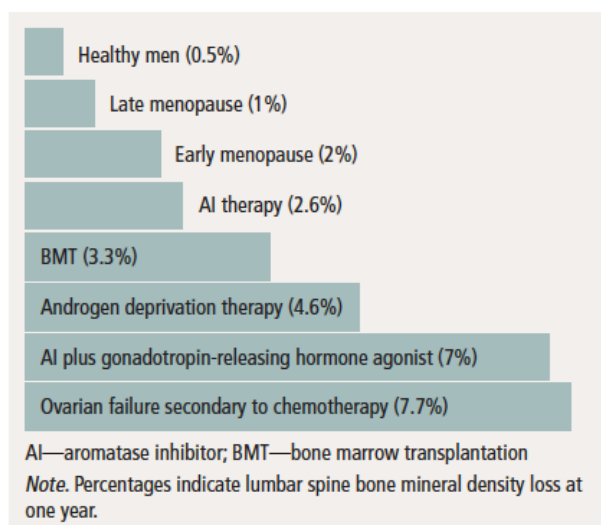


Figura 5. Pérdida de masa ósea anual estimada en adultos en tratamiento del cáncer . 2006 (129).

Cáncer de mama

El riesgo de osteoporosis está estrechamente relacionado con la edad de inicio de la menopausia en la mujer, ya que la deprivación estrogénica es el factor más importante de pérdida de masa ósea en estos pacientes (128).

En la menopausia, los estrógenos se obtienen a través de la conversión de los andrógenos, por la acción de la enzima aromatasa, en el tejido adiposo. La inhibición de esta enzima conlleva un descenso en los niveles de estrógenos.

La introducción hace ya años de la terapia hormonal coadyuvante para el cáncer de mama se traduce en un aumento de la supervivencia, y un descenso de la recidiva del cáncer. Dentro de estas terapias, los inhibidores de la aromatasa, producen una marcada reducción de los estrógenos circulantes de forma que estas pacientes son firmes candidatas a presentar OP. En estas pacientes el diagnóstico precoz y el tratamiento en su caso, está protocolizado.

La guía canadiense sobre salud ósea en pacientes con cáncer de mama publicó en el año 2013 unas recomendaciones basadas en la evidencia, en las que recomiendan el tratamiento con zoledrónico, o cualquier bifosfonato oral, o denosumab para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas en tratamiento con

inhibidores de la aromatasa y alto riesgo de fractura, y/o en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que van a ser sometidas a tratamiento que conlleven una amenorrea secundaria (124).

Cáncer de próstata

En el caso de los pacientes con cáncer de próstata, el tratamiento establecido consiste en el bloqueo de los receptores andrógénicos , el cual a su vez es el causante junto con la edad avanzada que presentan normalmente estos pacientes y la presencia de metástasis , del aumento del turnover óseo, con la consiguiente pérdida de masa ósea. La prevalencia de osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con supresión hormonal, se estima en alrededor de un 53 % (125). En un metanálisis reciente en el que se evaluó la presencia de OP en estos pacientes, encontraron una prevalencia que oscila entre un 4-38% en pacientes naïve a tratamiento hormonal, siendo mayor en los pacientes con un estadiaje mas avanzado de la enfermedad (129).

Otros tumores

Finalmente, también en el caso de los linfomas y los procesos mieloproliferativos tanto el tratamiento con corticoides, como la radioterapia y los agentes alquilantes se asocian a un aumento de la pérdida de masa ósea(130).

En el caso de los tumores de tiroides en tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina, los resultados sobre su efecto en la reducción de masa ósea y el consiguiente aumento en el riesgo de fracturas es controvertido (131). En los pacientes con cáncer de testículo, tumores con una alta tasa de supervivencia, tampoco hay datos concluyentes sobre un aumento de pérdida de masa ósea hasta el momento (18).

Diagnóstico

En el caso del cáncer de mama, y de próstata, se recomienda el screening de osteoporosis con la realización de una DMO al diagnóstico, y si es posible antes del inicio del tratamiento y posteriormente cada 12-24 meses en función de los factores de riesgo (132) .

EL FRAX es a su vez una herramienta de ayuda para la evaluación del riesgo de fractura 10 años. Se recomienda su uso, no solo para la estimación de riesgo, sino también en población de EEUU para valorar el inicio del tratamiento (133). Sin embargo el FRAX no ha sido validado en población con cáncer y dado que la presencia del cáncer en sí es ya considerado un factor de riesgo, junto con la probabilidad de asociar más factores de riesgo como son el uso de fármacos inductores de osteoporosis, hacen que probablemente en esta población el cálculo de riesgo de fractura esté infraestimado (134) .

Tratamiento

Se recomienda tratamiento preventivo con suplementos de calcio y vitamina D , y en función de los factores de riesgo de fractura, y en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, también está indicado el tratamiento con bifosfonatos (135) (136)(137).

En el caso del cáncer de próstata, igualmente se recomienda el tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D. Tanto los bifosfonatos orales como los intravenosos han demostrado eficacia en el tratamiento de la osteoporosis asociada al cáncer de próstata (128). Denosumab, anticuerpo monoclonal frente a RANKL, ha demostrado eficacia en disminuir la incidencia de nuevas fracturas en pacientes con cáncer de próstata, además de disminuir las complicaciones esqueléticas asociadas a las metástasis óseas (138).

Tumores de Cabeza y Cuello.

En el caso de los tumores de cabeza y cuello, pese a no ser un tumor hormono dependiente, encontramos por un lado, que su aparición se asocia a la presencia de distintos factores de riesgo que a su vez lo son tanto de osteoporosis como de fractura. Además como hemos mencionado anteriormente, las propias células tumorales pueden tener un efecto directo el hueso, y algunos fármacos antineoplásicos tienen a su vez efectos nocivos sobre el metabolismo óseo. Aún así no disponemos de datos publicados en la literatura hasta la fecha sobre la pérdida de masa ósea en estos pacientes.

Disponer de estos datos, constituiría una herramienta de gran ayuda desde un punto de vista clínico para poder planificar estrategias preventivas de aparición de fracturas en pacientes con TTCC. Además esta prevención se aplicaría a una población especialmente vulnerable como son los pacientes de TTCC ya sometidos a tratamientos muy agresivos y con una afectación importante de la calidad de vida, que se puede ver empeorada aún más por la aparición de la OP y las correspondientes complicaciones de la misma como son las fracturas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Justificación

La osteoporosis es la causa más frecuente de enfermedad metabólica ósea. Su prevalencia aumenta con la edad. En los pacientes con cáncer se produce un aumento de la pérdida de masa ósea de diferente cuantía en función del tipo de cáncer .

No disponemos de datos sobre la frecuencia de osteoporosis en los pacientes con tumores de cabeza y cuello.

Si llegáramos a demostrar que estos pacientes tienen mayor riesgo de osteoporosis, esto justificaría la instauración de medidas preventivas o terapéuticas con objeto de minimizar el riesgo de fracturas osteoporóticas y sus consiguientes complicaciones.

Hipótesis

La pérdida de masa ósea de los pacientes con tumores de cabeza y cuello es de un 2 % en el primer año tras el diagnóstico, esto es el doble de lo esperado para una población sana de igual edad y sexo.

Objetivos

Objetivo principal

- Evaluar la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar durante el primer año de seguimiento tras el diagnóstico en una cohorte de pacientes con tumores de cabeza y cuello.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cadera durante el 2º año de seguimiento.
2. Evaluar la prevalencia de Osteoporosis basal y al año de seguimiento.
3. Estimar el riesgo de fractura basal de estos pacientes.
4. Analizar la asociación entre determinantes de riesgo y la pérdida de masa ósea en los dos primeros años de seguimiento.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Estudio observacional, longitudinal y prospectivo de un año de seguimiento, extendido a dos años.

Pacientes

Se han incluido de forma consecutiva a un total de 50 casos incidentes de pacientes con diagnóstico de tumor de cabeza y cuello registrados en la consulta de Oncología médica del hospital de Valme entre diciembre de 2011 a diciembre de 2016 que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de selección

1. Se incluyeron pacientes con diagnóstico anatomopatológico probado de carcinoma epidermoide de la esfera ORL (laringe, faringe y cavidad oral) que fueran candidatos a radioterapia (RT) radical:
 - a. en su indicación de conservación de órgano (tumores resecables)
 - b. o en tumores localmente avanzados (tumores no quirúrgicos)

2. Se permitió el tratamiento con radioterapia en monoterapia o con tratamientos radiosensibilizadores concomitantes (cisplatino o cetuximab). No hay tumores benignos que se traten con RT.
3. Sexo masculino.
4. Ser mayor de edad
5. Índice de Karnofsky superior o igual a 70 (ANEXO IV).
6. Adecuada función hepática y renal.
7. Mantener la bipedestación
8. Tolerar la realización de una DMO.
9. Firmar consentimiento informado (Anexo II).

Criterios de exclusión

1. Los pacientes con un estadiaje tumoral (TNM) (**anexo I**)
 - a. TNM: 0: tumor *in situ*
 - b. TNM : IV C: metástasis a distancia
2. No aceptar formar parte del estudio.
3. Diagnóstico previo conocido de osteoporosis.
4. Tratamiento previo con suplementos de calcio y vitamina D , o bifosfonatos.

Material y métodos

Recogida de datos

Se realizó una anámnesis y exploración física completa durante la cual se interrogó sobre antecedentes personales de factores de riesgo de osteoporosis, (edad, hábitos tóxicos, antecedentes familiares, patología endocrino-digestiva, enfermedades autoinmunes), y otras comorbilidades en una entrevista estructurada. Los datos se recogieron en una base de datos en formato excell.

En las visitas (anuales) se recogió además

1. Los datos antropométricos: peso, talla, IMC en Kg/m^2 , calculado mediante formula de Quetelec (la fórmula de Quetelec es el cálculo de Kg por metro cuadrado).
2. Todos los fármacos que haya utilizado en los últimos 3 meses.
3. DMO basal medida en $\text{gramos} / \text{cm}^2$ y en *T-score* al año y a los dos años en Columna lumbar y en cadera.
4. Estudio Radiológico basal y anual de columna dorsal lumbar en proyección lateral en carga.
5. Estudio analítico basal y cada 12 meses con determinación analítica de: glucemia, urea, creatinina, uratos, iones, AST, ALT, LDH, FA, GGT y proteinograma , HMG completo .

6. Se cuantificará el riesgo de fractura osteoporótica, mediante la herramienta de riesgo de fractura a 10 años FRAX basal ANEXO III .
7. Índice de Karnofsky ANEXO IV.
8. Toxicidades del tratamiento: Todas las toxicidades se evalúan en 4 grados ANEXO V.

Mediciones y variables

Variable principal.

La variable principal del estudio es la pérdida de masa ósea en el primer año.

Se analizará por separado la evolución en columna y en cadera de aquellos pacientes en las que las tengamos disponibles. Para obtenerla, se realizarán densitometrías óseas mediante DXA de columna lumbar y cadera en el momento de diagnóstico o inclusión (más menos 3 meses), y en cualquier caso antes de la iniciación del tratamiento oncológico, y al año y a los dos años de la basal.

La densidad mineral ósea (DMO) es la medida de referencia en la actualidad para la medición de la masa ósea(139). La evaluación de la DMO de una zona determinada (140) junto con los factores de riesgo clínicos es la mejor herramienta de la que disponemos en la actualidad para establecer el riesgo de OP.

La densidad mineral ósea en nuestro estudio se ha medido mediante absorciometría de rayos X de doble energía con un densitómetro LUNAR (GE health Care). Estadísticamente el 68% de las exploraciones repetidas caen dentro del 1 DE ($\pm 0,1010\text{g/cm}^2$ para columna AP L2-L4) . Ajustado para edad, peso (hombres 25-100kg) y origen étnico. El dato resultante de la medición es el contenido mineral óseo expresado en gramos de calcio. Dividiendo el contenido mineral óseo entre el área en cm^2 , obtendremos la DMO cuyos valores se expresan en g/cm^2 .

Dado que la variable es pérdida de masa ósea, se obtendrá a partir del diferencial de la DMO basal menos la DMO al año, expresada en g/cm^2 . Para detectar cambios significativos con un IC del 95% estos deben ser al menos 2,8 veces el coeficiente de variación (cambios mínimo significativo) . Una forma más sencilla de valorar estos cambios consiste en utilizar “la diferencia más pequeña detectable”, que está establecida en un 2% lo cual corresponde con un cambio en la DMO de columna lumbar de $\pm 0,05\text{ g/cm}^2$ y en femur total de $\pm 0,04\text{g/cm}^2$ (141).

Variables secundarias

Pérdida de masa ósea al 2 año de seguimiento en columna lumbar y cadera.

Medición mediante DXA al año , y a los dos años en los casos que sea posible tanto en columna lumbar como en cadera.

Prevalencia de Osteoporosis basal y al año de seguimiento

Estimación del número de casos de pacientes en nuestra muestra con criterios densitométricos de osteoporosis, osteopenia y valores normales de DMO, tanto basal como al año de seguimiento.

Riesgo de fractura

Se cuantificara la probabilidad de riesgo de fractura mayor y de cadera a 10 años mediante la herramienta de medición de riesgo FRAX[®] (142). La herramienta FRAX[®] ha sido desarrollada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura en pacientes individuales. Se basa en modelos que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la DMO de cuello femoral. Los modelos FRAX[®] se han desarrollado a partir del estudio de grupos poblacionales de Europa, América del Norte, Asia y Australia. Es un programa informático que se encuentra disponible en la web, <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool>.

Esta herramienta nos permite identificar con mayor facilidad a los pacientes con mayor riesgo de fractura y además ofrece la posibilidad de acceder a ella de forma fácil y gratuita desde cualquier localización (90). Los algoritmos de FRAX[®] calculan la probabilidad de fractura a 10 años de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro)

ANEXO III.

Factores de riesgo de pérdida de masa ósea:

Las siguientes se perfilan como variables de confusión:

1. Edad: La DMO disminuye con la edad, lo que conlleva un aumento del riesgo de osteoporosis. De manera que a medida que aumenta la edad, lo hace la prevalencia de osteoporosis. La edad se recogerá a partir de la fecha de nacimiento y de la visita basal.
2. Variables relacionadas con el estado nutricional, (IMC) . El bajo peso o un IMC bajo es a su vez un marcador de baja DMO.
3. Uso de corticoides y dosis de corticoides: La toma de esteroides a dosis >5 mg día de prednisona o equivalente, durante un periodo superior a 3 meses , (se recogerá en el último año) es un factor de riesgo mayor, para la pérdida de masa ósea, sobre todo en hombres mayores de 50 años o en mujeres postmenopáusicas.
4. Alcohol: En relación con el consumo excesivo de alcohol, y la pérdida de masa ósea, la evidencia es moderada, si bien, la ingesta excesiva(superior a 30-40 gr al día) conlleva a su vez un mal aporte nutricional.
5. Tabaco: Los hombres fumadores sufren una pérdida de masa ósea mayor sobre todo a nivel del trocánter.
6. Fracturas previas osteoporóticas: Los pacientes con antecedentes de fracturas por fragilidad ósea previa (aquellas que tienen lugar desde una altura igual o menor a la suya) tienen un riesgo aumentado de nuevas fracturas.

7. Antecedentes familiares directos (padre madre y abuelos) de fractura osteoporótica: La influencia genética en la osteoporosis y en los valores de DMO está demostrada, de manera que se estima que entre un 50-80% de la variabilidad entre los distintos valores de DMO es debida a esta causa (143). Este factor de riesgo ha sido estudiado con respecto al riesgo de fractura de cadera, encontrando que el antecedente materno de fractura de cadera es un factor de riesgo mayor para dicha fractura.
8. Enfermedades concomitantes que conlleven un incremento del riesgo de osteoporosis.

Variables descriptivas

1. Sociodemográficas
 - a. Edad en años
 - b. Sexo, hombre o mujer
 - c. Peso en kg
 - d. Talla en cm
2. Factores de riesgo
 - a. Pérdida de peso superior al 10 % en el último año (SI/NO).
 - b. Fumador activo : si/no
 - c. Bebedor habitual: Si/No. En función de si sobrepasa el consumo diario máximo recomendado por la OMS, cuya

cantidad diaria recomendada de ingesta alcohólica es de entre 30 y 40 gramos al día. El cálculo de la misma se hará multiplicando por 8 la graduación de la bebida y posteriormente por los litros consumidos.

- d. Antecedentes de patología endocrina: Diabetes mellitus, patología tiroidea o hiperparatiroidismo e hipogonadismo.
- e. Tratamiento con fármacos osteopenizantes en el último año: heparina, hidantoínas, retrovirales, anticomiciales etc.

3. Del cáncer Anexo IV

- a. Localización del tumor.
- b. Estadiaje del tumor.
- c. Índice de Karnofsky
- d. Tratamiento recibido para el tumor
 - i. Radioterapia solo (Grays recibidos)
 - ii. Radioterapia + cisplatino (Grays e intensidad de dosis de cisplatino)
 - iii. Radioterapia + cetuximab (Grays e intensidad de dosis de cetuximab)
- f. Toxicidad del tratamiento.
 - i. Toxicidad en mucosas
 - ii. Toxicidad cutánea.

iii. Hematológicas

g. Respuesta a radioterapia o quimiorradioterapia (121):

i. Completa: desaparición de todas las lesiones

ii. Parcial: disminución de al menos un 30% del mayor diámetro de las lesiones diana

iii. Progresión: incremento de un 20% de la suma del diámetro mayor de las lesiones diana o aparición de una lesión nueva

iv. Estabilización: No cumple criterios de progresión ni de respuesta

h. Supervivencia:

i. global (desde la inclusión al fallecimiento)

ii. Supervivencia libre de enfermedad (desde aparición de la respuesta completa a la recaída)

iii. Supervivencia libre de progresión: (desde la aparición de la respuesta parcial hasta la progresión de la enfermedad)

Asociación entre determinantes de riesgo y pérdida de masa ósea

Evaluación de la asociación entre las siguientes variables y la pérdida de masa ósea superior al 2% :

- Estadiaje tumoral
- Hábito alcohólico.
- Déficit de vitamina D.
- Antecedentes familiares de fractura de cadera.
- IMC .
- FRAX
- Tratamientos recibidos.
- Toxicidades del tratamiento.

Plan de análisis

Tamaño muestral

Para estimar el porcentaje de pérdida de masa ósea anual en una población finita de 50 pacientes con tumores de cabeza y cuello, se considera una máxima imprecisión aceptable del $\pm 5\%$, un nivel de confianza del 95% y una pérdida ósea anual esperada de un 2% (pilotaje), resultando necesario estudiar un mínimo de 19 pacientes de esa población. El cálculo se realiza con el programa CTM de GlaxoSmithKlein.

Análisis estadístico

Tras una exploración estadística inicial de los datos se describen los mismos. Las variables cuantitativas se expresan con medias y desviaciones típicas o medianas y cuartiles si las distribuciones son asimétricas, y las variables cualitativas con porcentajes. Para identificar factores cualitativos determinantes de pérdida ósea ($< 2\%$ / $\geq 2\%$), se realizan tablas de contingencia y se aplica la prueba Chi-Cuadrado o bien los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta.

Paralelamente, para ver si existen diferencias en los niveles promedios de un factor cuantitativo entre los dos grupos de pérdida se utiliza la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias significativas se cuantifican con intervalos de confianza al 95%. Finalmente, se aborda el estudio del tiempo de supervivencia global y según estadiaje TNM de este tipo de pacientes, mediante el procedimiento de Kaplan-Meier . El análisis de los datos se realiza con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.

Flujo del estudio

Períodos del estudio

- Reclutamiento: durante 60 meses .
- Seguimiento: visita basal , anual y posteriormente cada año.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles en el área de salud

Con este estudio, el objetivo fundamental es identificar a pacientes con osteoporosis, y riesgo alto de fractura, con la intención de elaborar un protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los mismos de manera conjunta con el servicio de oncología.

Aspectos éticos

Los investigadores de este estudio se acogen a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, y a sus posteriores modificaciones, para la protección de los sujetos de estudio.

Se solicitará el consentimiento firmado de todos los pacientes a la realización de densitometrías y a la recogida de datos identificativos (nombre y apellidos) y de contacto (dos teléfonos), previa información de los objetivos y procedimientos del mismo. Los datos de contacto no se incluirán en la base de datos *on line* y únicamente serán utilizados

para contactar cada año con ellos con objeto de conocer cada año el estado vital de los pacientes y para la citación de la densitometría. Se recogerán directamente en el consentimiento informado y se garantizarán los procedimientos de salvaguarda de la identidad habituales para archivos en papel. En ningún caso se cederán a terceros. Para ello se seguirán las recomendaciones respecto de confidencialidad de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos).

En todo momento, la información que se recoja en este estudio se mantendrá anónima para las personas que realicen los análisis de los datos, o que escriban informes o artículos científicos, ya que los pacientes serán identificados mediante un código de 3 dígitos.

La base de datos será propiedad del Hospital de Valme.

Con fecha 31 de Enero de 2012 el estudio obtuvo el visto bueno del “Comité Local de ensayos clínicos “

ANEXO VIII

RESULTADOS

Entre los años 2012 y 2016 participaron en el proyecto 50 pacientes atendidos en consulta de oncología médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme.

Características basales

El 100 % de los pacientes eran varones. La edad media al diagnóstico de $60,9 \pm 7,8$ años. Estratificados por edad, el grupo más numeroso con 20 pacientes fue el de los pacientes con edades comprendidas entre 60 y 70 años. El 98% eran fumadores, y el 76 % bebedores excesivos habituales (Tabla 6).

En relación con los factores de riesgo de fractura : el 12 % tenían antecedentes familiares de fractura de cadera. El 18% padecía alguna enfermedad digestiva causante de síndrome de malabsorción y un 6% tenían alguna enfermedad catalogada como autoinmune (diabetes Mellitus).

En cuanto al IMC , la mayor proporción de los pacientes tenían al diagnóstico sobrepeso (34%) seguidos muy de cerca por el normopeso, y en tercer lugar una obesidad grado I. Por el contrario solo un 2 % tenían bajo peso al diagnóstico de la enfermedad.

Además durante el seguimiento, si bien la pérdida de peso llegó en los casos mas severos hasta 20 kg , encontramos una mediana de 4,5 kg, de pérdida de peso.

			Rango		Percentiles		
	Media	Desv tip.	Mín	Máx	25	Mediana	75
Edad	64,46	7,9	49	81	58,00	64,50	72,25
IMC	27,14	5,53	16,03	44,73	24,15	26,95	30,84
DMO basal en CL T - score	0,02	1,74	-3,60	5,29	-1,35	-0,27	0,93
DMO basal en CF T - score	0,16	1,23	-1,1	3,0	-0,62	-0,20	0,61
Karnofsky	95,51	7,09	70	100	90	100	100
RT en Greys	67,36	11,62	0	70	70	70	70

Tabla 6. Características basales.

En relación a la prevalencia basal de Osteoporosis, encontramos la siguiente distribución. Gráfico 1.

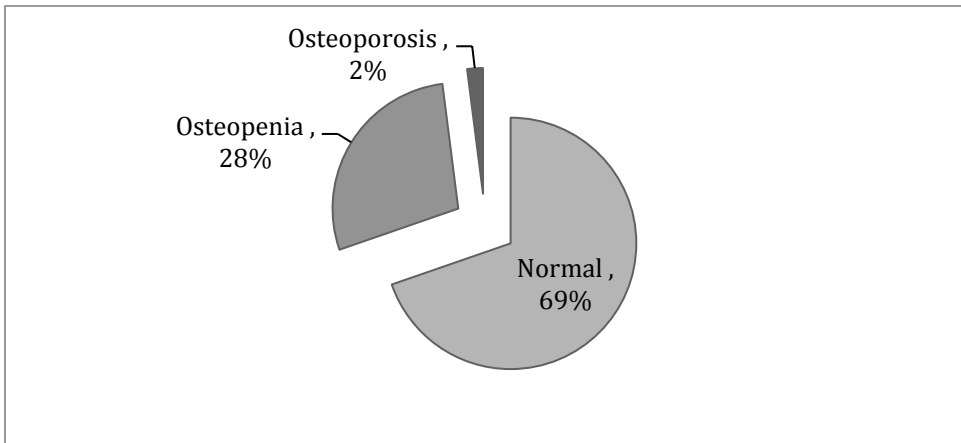


Gráfico 1. Distribución en función de la Densidad mineral ósea basal.

Al estratificar por edades, no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos, si bien existe una tendencia al aumento del porcentaje de pacientes con osteopenia a medida que la edad aumenta .

La proporción de pacientes con Osteoporosis al año de seguimiento experimentó un incremento pasando de un 2 % a un 3,4 % a expensas sobre todo de los pacientes que tenían previamente una osteopenia.

Un 37% de los pacientes presentaba alguna fractura morfométrica de columna basal, manteniéndose este porcentaje al año de seguimiento. En este grupo con fractura basal no encontramos relación con los niveles de DMO más bajos. Tan solo se produjo un caso incidente de fractura vertebral en un paciente con riesgo bajo de fractura mayor a 10 años mediante FRAX . El 90 % de los pacientes con fracturas tenía un déficit de vitamina D. Del global de los pacientes, el 66% presentaba un deficit de vitamina D.

La localización mas frecuente de las fracturas fué a nivel de D12 , seguida de la L1.

En cuanto a la estimación basal de la probabilidad de fractura mayor osteoporótica y de cadera a 10 años, mediante la herramienta FRAX los resultados fueron: (Tabla 7)

	FRAX FX MAYOR	FRAX CADERA
Probabilidad baja	85,3%	78,8%
Probabilidad media	14,7%	0
Probabilidad alta	0%	21,2%

Tabla 7. Probabilidad de riesgo de fractura. FRAX

Características relacionadas con el tumor:

Localización del tumor : un 66% eran tumores de laringe , en sus distintas localizaciones, glotis, subglotis y supraglotis. En segundo lugar tenemos los tumores de faringe, un 14 % , seguidos por los de cavum en un 6 % y finalmente el 6% tumores en otras localizaciones .



Grafico 2. Localización del tumor.

La mayoría de los tumores eran un estadio IV a (34%) seguidos del estadio III (32%) y en tercer lugar estadio II (14%) .

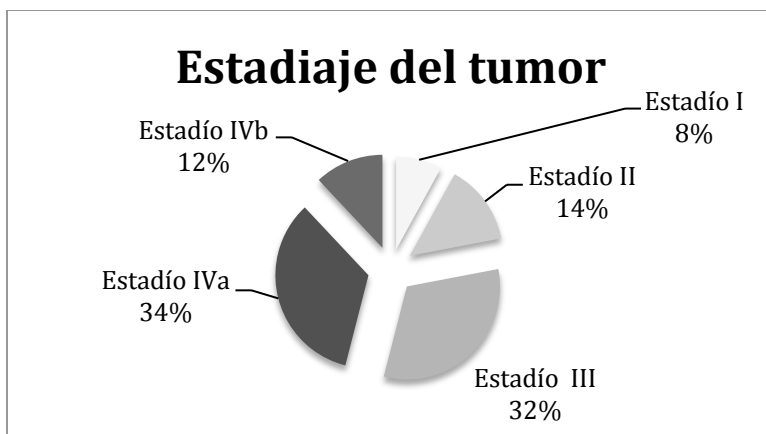


Gráfico 3. Estadíaaje del tumor.

La mayoría de los pacientes tenían un índice de Karnofsky de 100 . La dosis media de radiación recibida fue de 70 greys . El 87 % de los

pacientes presentaron algún tipo de toxicidad con el tratamiento. En la tabla 8, se exponen las distintas toxicidades y los grados.

Toxicidades	MUCOSITIS	DERMATOLÓGICAS	HEMATOLÓGICAS
Grado I	27%	38,5%	21,4%
Grado II	35,1%	34,6%	21,4%
Grado III	35,1%	23,1%	42,9%
Grado IV	2,7 %	3,8%	14,3%

Tabla 8. Toxicidades del tratamiento.

En cuanto a los tratamientos recibidos, el cisplatino fue el fármaco mas utilizado, hasta en un 64,6 % de los pacientes seguido del cetuximab en un 8.3%. Un 27% recibió TPF neoadjuvante .

Resultados de determinación de la DMO

En relación con el objetivo principal de nuestro estudio, pérdida de masa ósea en columna lumbar durante el primer año de seguimiento, encontramos los siguientes resultados: (tabla 9) .

DMO basal y anual en g/cm²

	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	Mediana	75
DMO basal g/cm ²	1,08	,23	,28	1,67	,93	1,05	1,19
DMO anual g/cm ²	1,07	,21	,83	1,60	,89	1,02	1,19

Tabla 9. determinación de la DMO.

La mediana de DMO basal es de 1,05 g/cm² , y tras un año de seguimiento esta mediana baja a 1,02. La pérdida de masa ósea en un año expresada en mediana se estima en un 0,03 g/cm² . Esta pérdida corresponde con una pérdida de masa ósea al año del 2,8 %.

Objetivos secundarios: pérdida de masa ósea en cadera, la mediana de la DMO basal es de $0,90 \text{ g/cm}^2$ y tras un año de seguimiento esta mediana baja a $0,83 \text{ g/cm}^2$. La pérdida de masa ósea en cadera después de un año expresada en mediana es de un $0,07 \text{ g/cm}^2$, mayor que la estimada para la columna lumbar.

En el segundo año de seguimiento, persiste una tendencia a la pérdida de masa ósea, alcanzando la mediana de DMO en columna lumbar valores de $1,00 \text{ g/cm}^2$ siendo en este caso la mediana estimada de pérdida con respecto a la DMO basal de $0,05 \text{ g/cm}^2$, lo que supone una pérdida de DMO a los dos años de $4,7 \%$ con respecto a la mediana basal.

En relación con la respuesta al tratamiento el 80% de los pacientes tuvieron una remisión completa, un $8,7 \%$ una remisión parcial, y un $10,9\%$ progresaron.

Presentaron una recidiva del tumor el 24% de los pacientes y un 34% fallecieron.

No todos los exitus estaban directamente relacionados con la recidiva del tumor. De los 12 pacientes que recidivaron, se produjo el exitus en 7 de ellos, todos ellos con estadios tumorales avanzados. Por el contrario otros 9 pacientes fallecieron por causas distintas al tumor, siendo las cardiovasculares las más frecuentes.

La supervivencia varió en función del estadiaje del tumor. De manera que pacientes con estadios mas bajos tenían una mayor supervivencia. Los estadios III y IV en sus distintas formas eran los que presentaban una menor supervivencia.

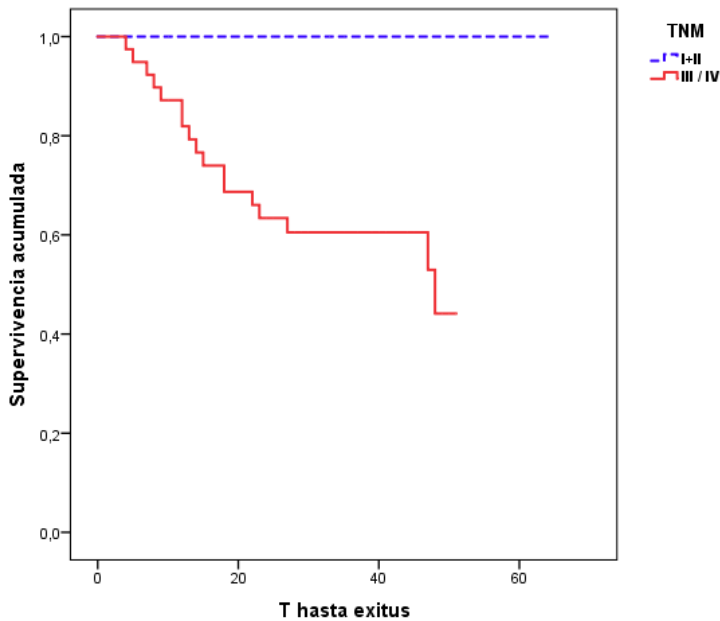


Gráfico 4. Curva de supervivencia en función del estadiaje del tumor.

Al analizar las posibles variables relacionadas con la pérdida de masa ósea no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la muestra en relación con el hábito alcohólico, antecedentes maternos de fractura de cadera previa, riesgo basal mediante FRAX de

fx osteoporótica mayor ni de cadera . Encontramos una Fractura vertebral incidente durante el seguimiento en un paciente con una probabilidad de fractura de cadera alto.

Por el contrario, al estudiar el porcentaje de pacientes con pérdida de masa ósea superior o igual al 2 % nos encontramos que es más frecuente entre los pacientes con déficit de vitamina D, un 53,3 % Vs.28,6 % .

Los pacientes con estadiaje tumoral I/II sufren con mayor frecuencia una pérdida de masa ósea significativa.

Los pacientes con mucositis grado III/ IV sí que presentan un mayor porcentaje de pérdida de masa ósea en comparación con los de menor grado (el 50 y 100 % frente al 25 % de los de grado II).

Finalmente al evaluar los distintos tratamientos farmacológicos utilizados, no encontramos diferencia entre los distintos grupos de tratamiento.

DISCUSION

En nuestra serie, los pacientes sufren una pérdida de masa ósea en columna lumbar en el primer año de seguimiento de 2,8 % , lo cual refleja una pérdida de masa ósea superior a la de una población de igual edad y sexo que se estima en un 0.5 -1% por año (144). Si bien la pérdida sufrida por nuestros pacientes no es desde un punto de vista estadístico significativa, dado el tamaño muestral, si que refleja una tendencia al incremento del riesgo de osteoporosis en estos pacientes.

A la hora de evaluar cambios en valores de DMO, con frecuencia se utiliza el concepto de “diferencia mínima detectable ” establecida en un 2% , por lo que nuestros valores de pérdida están por encima de este umbral.

Uno de los principales problemas que nos encontramos al medir la DMO mediante la densitometria ósea son los errores de precisión. Independientemente de la técnica que utilicemos, todas ellas son mediciones indirectas de la densidad ósea. Por otro lado la variabilidad de las densidades de los tejidos blandos , constituyen también un problema bien definido en estas mediciones. Los aparatos de medición vienen equipados con un programa de corrección de errores. Este programa asume que la distribución de los tejidos grasos es homogénea, pudiendo llegar a un error de precision de

aproximadamente un 5% (141). También encontramos diferencias en función de la marca del aparato utilizado. Por ejemplo, valores de DMO en columna lumbar utilizando una maquina Hologic, pueden dar valores aproximadamente por debajo de 1 desviación estándar comparado con un aparato Lunar (145).

Al evaluar la DMO basal en g/cm^2 encontramos que los niveles de nuestra muestra están por encima de la media de los publicados en el estudio de Diaz Curiel (146) , aumento que encontramos en todos los grupos estratificados por edad. Estos valores de referencia fueron obtenidos con un densitómetro Hologic[®] , mientras que los de nuestra muestra con un aparato Lunar[®] .

Dada la heterogenidad de los aparatos de medición, las variaciones de calibrado y la realización en distintas áreas corporales, se deben realizar siempre con el mismo aparato, y si es posible por el mismo técnico(78). Además se deben seleccionar áreas libres de alteraciones estructurales. En nuestro caso, este aumento en la DMO, esté probablemente justificado además de por las mejoras en los hábitos dietéticos en las ultimas décadas, por la variación en los aparatos de medición de la masa ósea. Si bien hemos intentado que todas las mediciones fueran en el mismo centro , no ha sido posible asegurar la realización en todos los casos y tampoco por el mismo técnico.

En el estudio sobre la DMO en columna lumbar y cuello de femur de Diaz Curiel , estiman que la pérdida anual de DMO en varones de edades comprendidas entre 20-80 años es de 0.0016 g/cm^2 . Nosotros encontramos una pérdida de masa ósea de 0.03 g/cm^2 de mediana , que en relación con la mediana basal constituye un 2.8% de pérdida. Nuestra pérdida es mayor entre otros factores debido a la edad media de nuestra población, que engloba pacientes con edades comprendidas entre los 49 y lo 79 años, con una media de 64 años , a diferencia del estudio anterior en el que la edad mínima estaba establecida en 20 años. De manera que hay un amplio número de pacientes en el estudio de Diaz Curiel, que se encuentran en la denominada fase de meseta en la que no se produciría pérdida de masa ósea.

Un papel fundamental en nuestros resultados lo ha jugado el estado nutricional de nuestros pacientes. Teniendo en cuenta la cantidad de factores de riesgo de pérdida de masa ósea, mas la radiación local de la zona, con la aparición de los efectos adversos posteriores, sobre todo en forma de mucositis, sería esperable incluso una mayor pérdida de masa ósea secundaria a la desnutrición. En la literatura encontramos numerosos estudios en relación al estado nutricional de los pacientes con TTCC en tratamiento con RT, todos ellos hacen referencia a la pérdida de peso, tanto previa como posterior al tratamiento (147)(148). En un estudio publicado en Radiation Oncology en 2015 estiman que hasta un 32 % de los pacientes sufren una pérdida

de peso superior al 5 % antes del tratamiento, y que este porcentaje se eleva hasta un 51 % después del tratamiento (149). Por el contrario en nuestra muestra, no solo no encontramos un porcentaje alto de pacientes de bajo peso antes del inicio del tratamiento, sino que durante su seguimiento ,y gracias sobre todo al servicio de nutrición de nuestro hospital , todos los pacientes han sido valorados de forma precoz e instruidos en la necesidad de una dieta equilibrada, así como la consulta precoz en el caso de una pérdida de peso superior al 4-5 % de su peso. A esto se le suma la instauración de distintos tratamientos en función de las necesidades individualizadas de cada paciente.

Los tratamientos recibidos, van desde suplementos orales hasta la necesidad de gastrostomía de nutrición. Este estrecho seguimiento de los pacientes ha permitido que se hayan mantenido con un estado nutricional aceptable, siendo la pérdida de peso media de 5,7 kg.

Finalmente algunos de los pacientes habían iniciado por parte de su médico de atención primaria tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, lo que también alteraría la evaluación de los resultados.

La deficiencia de vitamina D en general, es otro problema de salud en aumento. Junto con la paratirina (PTH), la vitamina D juega un papel fundamental en la homeostasis fosfocálcica. Se ha observado una asociación negativa entre niveles de vitamina D y masa ósea evaluada mediante DMO en personas de edad avanzada, y en algún estudio en

población joven (150). En un estudio llevado cabo en población europea, estiman que la prevalencia global del déficit de vitamina D es de un 13% (151). En el estudio SENECA, realizado en personas ancianas en 11 países europeos, estiman que en conjunto un 47% de los ancianos tiene déficit de vitamina D (152). Este déficit, se relaciona no solo con un aumento de pérdida de masa ósea sino también diversos estudios la relacionan con la respuesta al tratamiento de distintos tipos de cáncer, como son los TTCC (153). En nuestra muestra hasta un 66.7% de los pacientes muestran unos niveles de vitamina D por debajo de 40 ng/ml, encontrando además en este grupo una mayor tendencia a pérdidas de masa ósea superiores al grupo con niveles normales de vitamina D, confirmándose en nuestro caso la relación inversa entre niveles bajos de de vitamina D y una mayor pérdida de masa ósea. Por lo tanto, según estos resultados estaría indicada de forma rutinaria la determinación de los niveles de vitamina D en estos pacientes. De la misma forma, en caso de déficit, la suplementación dietética con dosis de 800 UI/ día ha demostrado eficacia en reducción de las fracturas de cadera y no vertebrales (154).

El hábito alcohólico en nuestra muestra, no jugaría un papel determinante en el aumento de pérdida de masa ósea. En este sentido también encontramos controversia en la literatura (155). Mientras el consumo de alcohol esta considerado como un factor de riesgo por tener una acción inhibitoria sobre los osteoblastos, además de asociarse

con frecuencia a malnutrición, déficit de vitamina D y mayor tendencia a caídas (156), en diversos estudios no encuentran de forma tan clara la asociación con la OP. En una cohorte en Dinamarca, se estudió la asociación entre la cantidad y tipo de consumo de alcohol y su relación con las fracturas de cadera, concluyendo que la ingesta de más de 27 bebidas alcohólicas a la semana era un factor de riesgo para fractura de cadera en varones, pero no en mujeres (157). Otro estudio llevado a cabo en Rotterdam no encuentran asociación entre la ingesta de alcohol y la pérdida de masa ósea (158). En un metaanálisis publicado en 2008 sobre los efectos del alcohol en la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura de cadera, concluyen que frente a la abstinencia y el consumo excesivo de alcohol, el consumo moderado de alcohol, se asocia con un menor riesgo de fractura de cadera (159).

La prevalencia de fracturas en nuestra muestra es también superior a la estimada en el estudio EVOS (66) , este aumento puede estar justificado en parte, por el aumento de población en edades medias, el ámbito rural y el aumento en la proporción de pacientes con trabajo de alto impacto que a su vez se relaciona con la presencia de fracturas por microtraumatismos repetidos en columna vertebral (160). Varios estudios hacen referencia a este último aspecto, Silman et al. evaluaron la influencia de la actividad física en la deformidad vertebral tanto en mujeres como en hombres, encontrando que el ejercicio físico regular en edades medias y avanzadas en ambos sexos se asocia con una reducción de las deformidades vertebrales . En contraste, ejercicio y

actividades físicas intensas en varones se asocian con un aumento de las mismas (161) . La prevalencia de fracturas vertebrales en el estudio EVOS fue del 12 % en ambos sexos, observando un aumento de la misma con la edad , más marcado en la mujer después de la menopausia, mientras que es más homogéneo en el varón (66) .

Sí encontramos concordancia con la localización de las fracturas y lo descrito en la literatura, siendo las localizaciones mas frecuentes las dorsales bajas y lumbares altas (64). Finalmente ,en el estudio FIT, (Fracture intervention trial) encuentran que los pacientes con fracturas vertebrales previas tienen un mayor riesgo de fracturas verte brales, no encontrando relación con la localización de las fracturas (162).

La mayoría de los pacientes con enfermedades concomitantes eran de tipo digestivo relacionadas con el consumo abusivo de alcohol, con la consiguiente hepatopatía , y alteración en la nutrición . Aunque en nuestra muestra solo encontramos 3 pacientes con enfermedades autoinmunes, (Diabetes mellitus tipo 1) es importante destacar que las enfermedades autoinmunes en determinados casos se asocian, sobre todos las articulares, a un aumento del riesgo de baja masa ósea debido a la liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral, IL 1, IL 6 e IL 11 entre otras (96) . También en este sentido, recientemente se han publicado estudios que hacen referencia al papel de la IL6 en los TTCC escamosos.

La IL6 es una de las citoquinas proinflamatorias que encontramos elevadas en el suero de los pacientes con cáncer, además niveles elevados de esta interleuquina, han demostrado ser un factor predictivo de recurrencia del tumor, metástasis y menor supervivencia en pacientes con tumores de mama, próstata y TTCC (163). Hay publicado un artículo sobre el efecto beneficioso del tratamiento concomitante con bazedoxifeno en pacientes con TTCC en tratamiento con RT y cisplatino, de manera que bazedoxifeno actuaría bloqueando la IL 6 al interrumpir la unión entre IL6 R/gp 130(164). Este efecto beneficioso, se ve potenciado en nuestro caso, por el hecho de que bazedoxifeno es un fármaco aprobado para el tratamiento de la OP postmenopáusica. Bazedoxifeno, pertenece al grupo de los denominados, fármacos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs). Es un SERM de tercera generación que muestra una alta afinidad para los receptores de estrógenos, de manera que tiene un efecto positivo sobre la masa ósea, demostrando que reduce las fracturas vertebrales, pero no las de cadera (165).

FRAX :

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra tenían una probabilidad baja de fractura mayor osteoporótica y de fractura de cadera. Al evaluar la relación entre FRAX basal y pérdida de masa ósea, encontramos que un 14.7% de los pacientes tenían una probabilidad

basal media de riesgo de fractura mayor osteoporótica , todos ellos con la presencia de fractura vertebral previa, siendo este el factor determinante del aumento del riesgo según FRAX .

El tiempo del estudio, un año, es corto para evaluar la validez del FRAX como herramienta predictora en estos pacientes. Se ha producido una sola fractura durante el seguimiento en un paciente con una probabilidad baja de fractura mayor, pero alta de fractura de cadera. El desarrollo de la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura a 10 años constituye un importante avance en el manejo clínico de la OP. Permite la estimación del riesgo de fractura sin necesidad de determinación de la DMO, aunque su disponibilidad mejora el cálculo (166). Desde su instauración, muchas han sido las controversias en cuanto las limitaciones de las herramientas que utiliza, como son las respuestas dicotómicas si/no, el no considerar la dosis acumulada de corticoides, ni el número de fracturas previas entre otros (167). Disponemos de distintos estudios de validación en distintas poblaciones. Recientemente se ha publicado un artículo en el que se exponen los ajustes a llevar a cabo en el caso de OP inducida por corticoides (168). El tratamiento con glucocorticoides afecta de forma negativa a la probabilidad de sufrir una fractura, de manera que ofrecen una serie de parámetros para ajustar los valores obtenidos mediante el FRAX en función de la dosis de corticoides recibida.

No disponemos de estudios de validez del FRAX en población de pacientes con cáncer.

La guía NOF , tras un estudio coste- efectividad llevado a cabo en EEUU establece unas pautas de tratamiento en función de los resultados del FRAX (76). En diversos estudios llevados a cabo en España para validar la aplicabilidad de esta herramienta en población española encuentran, que ateniéndose a estas recomendaciones dos tercios de los pacientes con criterios clínicos para tratamiento de la OP no cumplirían los criterios NOF (169). En este estudio igualmente encontramos que los antecedentes familiares de fractura de cadera , los hábitos tóxicos, y la osteoporosis secundaria tampoco determinaron diferencias en la puntuación del FRAX.

Características relacionadas con el tumor:

La mayoría presentan como factor fundamental de riesgo para el tóxicos como son el tabaco y el alcohol, que son los que con más frecuencia se asocian a este tipo de tumores. No encontrando en nuestra serie ningún caso de TTCC asociado a la infección por el HPV.

También encontramos semejanzas con la literatura en el patrón de localización del tumor, siendo los más frecuentes los de laringe, seguidos de los de faringe. La localización del tumor no parece influir en una mayor pérdida de masa ósea, pero si el estadiaje. Mientras que los pacientes con estadios tumorales mas bajos , se relacionan con una mayor pérdida de masa ósea, no encontramos esta relación en

pacientes con estadios III/IV. Estos resultados están probablemente relacionados con el mayor porcentaje de exitus en el grupo de estadiaje. Además los pacientes con estadios más avanzados también son los que han sido subsidiarios de un seguimiento más estrecho por parte del servicio de Nutrición y han recibido con más frecuencia tratamiento sustitutivo con apoyo nutricional y suplementos dietéticos y aporte de vitaminas que justifican esta menor pérdida de masa ósea.

El tratamiento radioterápico se establece como un factor de riesgo de pérdida de masa ósea. La acción de la radiación sobre la actividad osteoblástica suele ser transitoria, y es discutida su posible consecuencia sobre los osteocitos. En el caso de los TTCC la radiación se localiza en la parte superior del aparato digestivo con el efecto añadido de los efectos secundarios sobre todo en forma de mucositis, que dificultan un adecuado aporte de nutrientes. EL efecto de la RT sobre la densidad mineral ósea va a variar en función del tipo de RT y la localización de la misma (170).

En la mayoría de los casos, la osteoporosis en los pacientes con cáncer se relaciona más con los tratamientos sistémicos, que los locales. Los pacientes de nuestro estudio, han recibido terapias con cisplatino, con el que se ha descrito un estado de hipogonadismo, lo cual a su vez se relacionaría con un aumento de pérdida de masa ósea. En nuestra muestra solo un paciente ha desarrollado esta complicación. El tratamiento con cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR, produce en ocasiones como efecto secundario un estado de

hipocalcemia e hipomagnesemia pudiendo actuar alterando la actividad de los osteocitos (171) , aunque no hay estudios con este fármaco y su relación con la osteoporosis.

Finalmente, la supervivencia de los pacientes ha sido distinta en función del estadiaje del tumor. Encotramos una supervivencia global durante todo el periodo de seguimiento similar a lo descrito en la literatura (163).

En el Anexo VIII proponemos un algoritmo de identificación de pacientes con alto riesgo de pérdida de masa ósea. Las distintas variables incluidas, se han seleccionado de los resultados obtenidos en nuestra muestra y de lo descrito en la literatura.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Fortalezas:

- Lo novedoso del estudio, ya que no hay nada descrito en la literatura sobre la aparición de osteoporosis en esta población.
- Nos ofrece la posibilidad de generar evidencias para poder establecer programas de identificación precoz y prevención de la OP, como el algoritmo que se incluye, lo que podría redundar en disminuir la posibilidad de fracturas patológicas en una población muy vulnerable.
- Un número sustancial de pacientes se han beneficiado del diagnóstico precoz de osteoporosis y/o en su caso de osteopenia.
- Ventana de oportunidades para estudios a más largo plazo sobre la aparición de complicaciones de este tipo en pacientes con TTCC.
- No se ha recibido ningún tipo de compensación económica por parte de entidades privadas para la elaboración de la presente tesis doctoral.

Limitaciones :

- La principal limitación de este estudio, es que al ser un pilotaje no nos permite establecer conclusiones como tal, aunque como se ha indicado anteriormente si se pueden observar tendencias

que pueden facilitar o ayudar en posteriores estudios, e incluso servir como generador de hipótesis de trabajo que permita abordar estudios posteriores de intervención que permitan analizar relaciones de causalidad]

- Al ser un estudio observacional, descriptivo, no permite demostrar asociaciones, tan solo explorarlas para poder diseñar posteriormente un estudio a tal efecto.
- Aunque los resultados encontrados, son desde un punto de vista clínico significativos, el pequeño tamaño muestral, de 50 pacientes, si bien cumple con el mínimo necesario para el pilotaje (19 pacientes) no nos permiten encontrar diferencias significativas desde un punto de vista estadístico.
- Finalmente, por diversos motivos ajenos a nosotros, no todas las densitometrías han podido realizarse con el mismo aparato, ni por el mismo técnico.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con TTCC sufren una pérdida de masa ósea superior a la esperada en una población de igual edad y sexo , en el primer año de seguimiento.
2. Esta pérdida se mantiene durante el segundo año de seguimiento.
3. En cadera, ésta pérdida de masa ósea es también superior a la encontrada en población sana.
4. Estaría indicado un screening inicial de estos pacientes que incluyera factores de riesgo de OP y/o de fractura.
5. Los factores de riesgo más importantes son el déficit de vitamina D, el antecedente de fractura previa, estadiajes tumorales iniciales y la aparición de efectos adversos, sobre todo en forma de mucositis.
6. El consumo excesivo de alcohol no se relaciona con una mayor pérdida de masa ósea en nuestra muestra.
7. La evaluación precoz y el seguimiento por parte del servicio de Nutrición es fundamental para evitar complicaciones en estos pacientes.
8. Se recomienda la optimización del control de los factores de riesgo de OP, previo al inicio del tratamiento y durante el seguimiento de estos pacientes, con monitorización de los mismos en función del riesgo .

ANEXOS

ANEXO I Estadiaje general de los tumores de cabeza y
cuello. TNM

T: de afectación tumoral

N: de afectación ganglionar

M: de metástasis

Estadio 0 T in situ N0 M0

Estadio I T1 N0 M0

Estadio II T2 N0 M0

Estadio III T3 N0 M0

T1,2,3 N1 M0

Estadio IVA T4a N0,1 M0

T1,2,3 N2 M0

Estadio IVB cualquier T N3 M0

T4 cualquier N M0

Estadio IVC cualquier T cualquier N M1

ANEXO II Consentimiento informado.

Yo.....autorizo a la realización del registro de las distintas pruebas realizadas en la consulta de Osteoporosis en la base de datos creada a tal efecto. Este registro no interferiran en las distintas pruebas y/o tratamientos recibidos en ningún momento.

En cualquier momento puedo revocar este consentimiento sin perjuicio alguno en el tratamiento o seguimiento de mi enfermedad.

En Sevilla adede 20

Fdo: el Paciente

Fdo: El Médico

ANEXO III FRAX Cálculo del riesgo de fractura.

Herramienta de Cálculo

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

país: **España** Nombre/ID:

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

ANEXO IV Índice de Karnofsky

Mide la situación funcional de la persona. Se relaciona con supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidades de los tratamientos en todos los tumores de la oncología.

Puntuación	Situación clínico- funcional
100	Normal sin quejas ni evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal pero con signos o síntomas leves .
80	Acitividad normal con esfuerzo , algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse , pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo
60	Requiere atencion ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades

Anexos

50	Necesita ayuda importante y asistencia medica frecuente
40	Incapaz , necesita ayuda y asistencias especiales
30	Totalmente incapaz , necesita hospitalizacion tratamiento de soporte activo
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo
10	Moribundo irreversible
0	Muerto

ANEXO V Toxicidades del tratamiento

Toxicidades del tratamiento. Todas las toxicidades se evalúan en 5 grados. El grado 5 de cualquier toxicidad es la muerte tóxica.

Toxicidad de mucosas (mucositis)

Grado 1. Eritema de la mucosa

Grado 2. Dolor. Puede deglutir sólidos y líquidos

Grado 3. Solo puede deglutir líquidos

Grado 4 . Afagia. Requiere nutrición enteral o parenteral

Toxicidad dérmica asociada a radiación

Grado1 . Eritema leve o descamación seca

Grado 2 . Eritema moderado y descamación húmeda limitado a pliegues

Grado 3. Eritema húmedo en áreas distintas a los pliegues.
Sangrado al roce

Grado 4. Necrosis cutánea y ulceración. Sangrado cutáneo espontáneo

Otras toxicidades: en otras localizaciones

Toxicidad hematológica. NCI

	GRAdo 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina, (anemia)	Normal -10g/dl	10-8 g/dl	8-6,5 g/dl	<6,5 g/dl
Leucocitos (leucopenia)	Normal -3000/ mm ³	3000-2000/ mm ³	2000-1000/ mm ³	<1000/ mm ³
Neutrofilos (neutropenia)	Normal -1500/ mm ³	1500-1000/ mm ³	1000-500/ mm ³	<500/ mm ³
Plaquetas (Trombopenia)	Normal 75000/ mm ³	75000-50000/ mm ³	50000-25000/ mm ³	<25000/ mm ³

ANEXO VI Respuesta al tratamiento oncologico

Completa: desaparición de todas las lesiones

Parcial: disminución de al menos un 30% del mayor diámetro de las lesiones diana

Progresión : incremento de un 20% de la suma del diámetro mayor de las lesiones diana o aparición de una lesión nueva

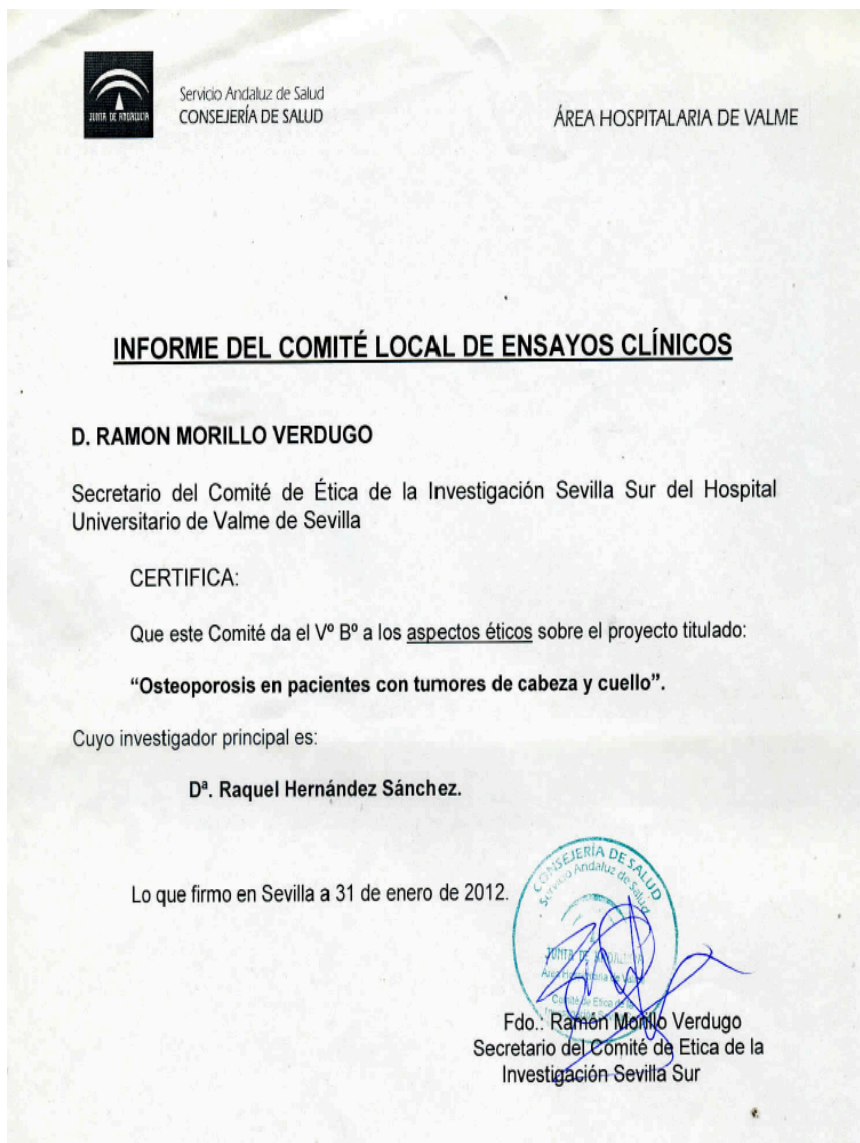
Estabilización: No cumple criterios de progresión ni de respuesta

Supervivencia global (desde la inclusión al fallecimiento)

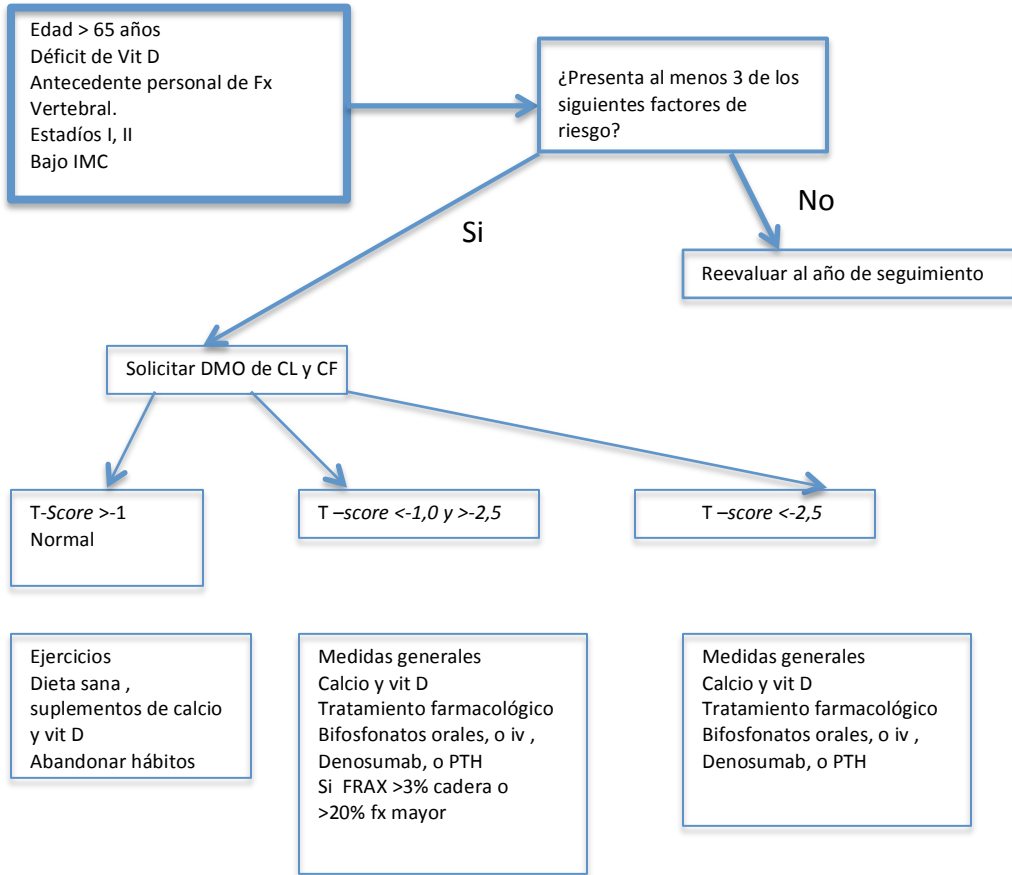
Supervivencia libre de enfermedad (desde aparición de la respuesta completa a la recaída)

Supervivencia libre de progresión: (desde la aparición de la respuesta parcial hasta la progresión de la enfermedad)

ANEXO VII Comité Etico



ANEXO VIII Algoritmo de diagnóstico precoz



BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Cervantes A, Lacal JC, Perona R, Moreno SG. Oncology Translational Clinical EDITOR-IN-CHIEF EXECUTIVE EDITOR. 2010
2. Tandon S, Shahab R, Benton JI, Ghosh SK, Sheard J, Jones TM. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center: comparison with a systematic review and meta-analysis. Eisele DW, editor. Head Neck . 2008 Sep ;30(9):1246–52.
3. Thompson LDR. Head and neck pathology. Elsevier/Saunders; 2012. 697 p.
4. Tratamiento De Radioterapia DY, Cuidados PY. CANCER DE CABEZA Y CUELLO.;
5. World Health Organization Classification of Tumours. WHO. International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and Genetics of head and Neck tumors. IARC Press , Lyon 2005.
6. Stelow EB, Jo VY, Stoler MH, Mills SE. Human Papillomavirus-associated Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract. Am J Surg Pathol. 2010 Jul;34(7):e15–24.
7. Schlecht NF, Brandwein-Gensler M, Nuovo GJ, Li M, Dunne A, Kawachi N, et al. A comparison of clinically utilized

- human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*. 2011 Oct 13;24(10):1295–305.
8. Smith L, Angarone MP. Sexually Transmitted Infections. *Urol Clin North Am* . 2015 Nov ;42(4):507–18.
 9. Akhter M, Hossain S, Rahman QB, Molla MR. A study on histological grading of oral squamous cell carcinoma and its co-relationship with regional metastasis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 May ;15(2):168–76.
 10. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* . 1984 Feb 1;53(3):563–8.
 11. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer - UpToDate
 12. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* .2006 Jul 1 ;132(7):762–6.
 13. Amin MB, Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual* . 1024 p.
 14. Tribius S, Donner J, Pazdyka H, Münscher A, Gröbe A, Petersen C, et al. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 Jul ;38(7):1058–65.
 15. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard

- radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* . 2003 Jan 1 ;21(1):92–8.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* . 2003 Nov 27;349(22):2091–8.
 17. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, Weber RS, Rosenthal DI, Soulieres D, et al. Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity. *J Clin Oncol* . 2014 Dec 1;32(34):3858–67.
 18. Murugaesu N, Powles T, Bestwick J, Oliver RTD, Shamash J. Long-term follow-up of testicular cancer patients shows no predisposition to osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(9):1627–30.
 19. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
 20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* .2006 Feb 9 ;354(6):567–78.

21. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Oct 1 ;22(10):2191–200.
22. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):4–14.
23. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2006 Sep 2 ;368(9538):843–54.
24. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol.* 1997 Apr ;43(1):29–37.
25. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J*

- Med . 2007 Oct 25;357(17):1705–15.
26. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* . 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
 27. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* . 2013 Aug 10 ;31(23):2854–60.
 28. Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2012 Nov 1;84(3):581–9. A
 29. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, et al. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2011 Dec 1 ;81(5):e813-8.
 30. González Matarín PJ, Martínez-Amat A, Lomas-Vega R, de Guevara NML, Díaz-Mohedo E, Martínez López E, et al. Validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis-31 in Spanish

- postmenopausal women. *Menopause* . 2014 May ;21(5):469–76.
31. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Feb 14;285(6):785–95.
 32. Barger-Lux MJ, Recker RR. Bone microstructure in osteoporosis: transilial biopsy and histomorphometry. *Top Magn Reson Imaging*. 2002 Oct;13(5):297–305.
 33. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994 ;843:1–129.
 34. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC, International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*. 2004;7(1):1–6.
 35. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* . 2008 Mar;42(3):467–75.
 36. Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Sep ;41(3):475–86.
 37. Schønau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol*. 2004 Aug 9 ;19(8):825–31.
 38. Weaver CM. The role of nutrition on optimizing peak bone

- mass. Asia Pac J Clin Nutr. 2008 ;17 Suppl 1:135–7.
39. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone. 2010 Feb;46(2):294–305.
40. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. Osteoporos Int . 1994 ;4 Suppl 1:7–13.
41. Fisiopatología de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Min . 2010 ;2(2):5–17.
42. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. Clin Cornerstone . 2006 ;8(1):19–27.
43. Zuo C, Huang Y, Bajis R, Sahih M, Li Y-P, Dai K, et al. Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. Osteoporos Int . 2012 Jun ;23(6):1653–63.
44. Macías GJ, Martínez La OJ, o Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH . Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2 (Supl 2): S5-S17
45. Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. Clin Biochem. 2012 Aug;45(12):863–73.
46. HADJIDAKIS DJ, ANDROULAKIS II. Bone Remodeling. Ann N Y Acad Sci . 2006 Dec 1;1092(1):385–96.
47. C., Gómez peri López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Hernández Cruz B MLJ. Osteoporosis (I). Etiopatogenia. Manifestaciones Clínicas. Diagnóstico. Manual SER de

- enfermedades reumáticas. 6^a ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 549-55.
48. Mellibovsky Saidler L, Díez Pérez A. Qué significa la calidad ósea. *Semin la Fund Española Reumatol* .Elsevier; 2006 Dec;7(4):165–76.
49. Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L, Sociedad Española de Reumatología (Madrid E. *Manual de enfermedades óseas* . Médica Panamericana; 2010 .
50. Looker AC, Melton LJ, Harris TB, Borrud LG, Shepherd JA. Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005–2006 compared with NHANES III. *J Bone Miner Res*. 2010 Jan ;25(1):64–71.
51. Donaldson MG, Cawthon PM, Lui LY, Schousboe JT, Ensrud KE, Taylor BC, et al. Estimates of the proportion of older white men who would be recommended for pharmacologic treatment by the new US national osteoporosis foundation guidelines. *J Bone Miner Res* . 2010 Feb 4;25(7):1506–11.
52. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int* . 1999 ;9 Suppl 2:S2-8.
53. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* . 1996 May 18 ;312(7041):1254–9.
54. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study

- Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* . 2001 Nov ;60(11):1040–5.
55. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría ósea en población femenina española. *Med Clin* 2001; 116(3): 86-88.
56. Diaz Curiel M, Carrasco De La Peña JL, Honorato Perez J, Cano RP, Rapado A, Ruiz Martinez I. Osteoporosis International Study of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Femoral Neck in a Spanish Population on behalf of the Multicentre Research Project on Osteoporosis*. *Osteoporos Int*. 1997;7:59–64.
57. Pino Montes DJ, del Pino J. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales. *Rev Osteoporos Metab Min* . 2010 ;2(5):8–12.
58. Sociedad Española de Reumatología. M, Colegio Mexicano de Reumatología. M a V, Fernández Prieto A, Frutos Martínez R, Marín Aguilera B. *Reumatología clínica*. Vol. 5, *Reumatología Clínica*. [Doyma]; 2005 . 32-35 p.
59. Center JR. Fracture Burden: What Two and a Half Decades of Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study Data Reveal About Clinical Outcomes of Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* . 2017 Mar 3.

60. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria Í, Montejo J, Carpintero P, et al. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int* . 2017 Jan 14 ;100(1):29–39.
61. Thompson PW, Taylor J, Dawson A. The annual incidence and seasonal variation of fractures of the distal radius in men and women over 25 years in Dorset, UK. *Injury*. 2004;35(5):462–6.
62. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining Incident Vertebral Deformity: A Prospective Comparison of Several Approaches. *J Bone Miner Res* . John Wiley and Sons and The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR); 1999 Jan 1;14(1):90–101.
63. Winnipeg 2013: GAC-MAC Joint anual Meeting. Symposium S. Friday, september 22 .
64. Lee J-H, Lee YK, Oh S-H, Ahn J, Lee YE, Pyo JH, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporos Int*. 2016 May 18 ;27(5):1691–9.
65. Universitario H, Cecilio S. Osteoporosis. Definición. *Epidemiología*. 2010;2(Supl 3):7–9.
66. Ismail AA, O’Neill TW, Cooper C, Silman AJ. Risk factors for vertebral deformities in men: relationship to number of vertebral deformities. *European Vertebral Osteoporosis*

- Study Group. *J Bone Min Res.* 2000;15(2):278–83.
67. Group TEPOS. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):716–24.
68. Serra JA, Garrido G, Vidán M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. *Anales de medicina interna.* Vol. 19, *Anales de Medicina Interna.* Arán Ediciones, S.A; 2002. 9-19 p.
69. Sosa M, Saavedra P, De Tejada MJG, Navarro M, Cabrera D, Melton Iii LJ. Trends in the incidence of hip fracture in Gran Canaria, Canary Islands. 2007 -2011 vs 1989-1993. *Osteoporos Int.* 2015 April;26(4):1361-1366.
70. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos.* 2013 Dec 11 ;8(1–2):136.
71. Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD, Cadarette SM. Direct health-care costs attributed to hip fractures among seniors: a matched cohort study. *Osteoporos Int.* 2013 Feb 27 ;24(2):659–69.
72. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011 Feb ;26(2):420–7.
73. Ensrud KE. A Comparison of Prediction Models for Fractures in Older Women. *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14

- ;169(22):2087.
74. Steiger P, Cummings SR, Black DM, Spencer NE, Genant HK. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res.* 1992 Jun 3 ;7(6):625–32.
 75. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in Bone Mineral Density with Age in Men and Women: A Longitudinal Study. *Osteoporos Int.* 2002 Feb 1 ;13(2):105–12.
 76. 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.* Springer; 2014 Oct;25(10):2359–81.
 77. Orueta R, Gómez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semer - Med Fam . Elsevier*; 2010 Jan ;36(1):27–30.
 78. Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clínica Española.* Elsevier; 2009 Feb;209:15–22.
 79. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int.* Springer-Verlag; 2004 Nov 21;15(11):847–54.
 80. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary

- of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2006 Jan;9(1):4–14.
81. US Preventive Services Task Force Guides to Clinical Preventive Services. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 1996.
82. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int .* 2008 Oct 28 ;19(10):1395–408.
83. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994 Nov ;4(6):368–81.
84. Pérez L, Alonso A, Roig D, García A, Carbonell J, Aresté JF, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. 2011;7(6):357–79.
85. Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, González Béjar M, Berenguer R, Rentero ML, et al. Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Postmenopausal Women Between 50 and 65 Years of Age in a Primary Care Setting in Spain : A Questionnaire. *Open Rheumatol J.* 2008;2:58–63.
86. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, et al. Risk factors for a first-incident

- radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan 11;20(1):131–40.
87. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26:29–52.
88. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* . Springer-Verlag; 2005 Feb 3;16(2):155–62.
89. Egger P, Duggleby S, Hobbs R, Fall C, Cooper C. Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly ~ Never. *J Epidemiol Community Health.* BMJ Group; 1996 Feb;50(September 1995):47–50.
90. McCloskey E. FRAX[®] Identificando personas con riesgo elevado de fractura. *Int Osteoporos Found.* 2009;
91. Catalá CJ, Moreno SP, Díaz CB, Fernández CC, Calvo Catalá -C J. Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico Study of bone mass in the alcoholic patient. *Orig / Rev Osteoporos Metab Min.* 2009;11:15–9.
92. Casado E, Caamaño M, Sánchez-Bursón J, Salas E, Malouf J, Rentero ML, et al. Manejo del paciente con alto riesgo de fractura en la práctica clínica. Resultados de una encuesta a 174 reumatólogos españoles (proyecto OSTEOPAR). *Reumatol Clin.* 2011;7(5):305–13.

93. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. 2016 Feb ;42(1):177–89.
94. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine*. 2015 Aug 4;49(3):628–34.
95. Mazzantini M, Di Munno O. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2013 update. *Reumatismo* . 2014 Jul 28;66(2):144.
96. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. NIH Public Access; 2012 Sep ;41(3):595–611.
97. Staa TP van, Staa TP van, Staa TP van, Leufkens HGM, Cooper C. The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int* . 2002 Oct 1 ;13(10):777–87.
98. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas*. 2015 Sep;82(1):85–93.
99. Tuck SP, Francis RM. Testosterone, bone and osteoporosis. *Front Horm Res*. Basel: KARGER; 2009 ;37:123–32.
100. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* . 2003 Jan ;88(1):204–10.
101. Bassett JHD, Williams GR. Critical role of the

- hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*. 2008 Sep;43(3):418–26.
102. Collection S. HHS Public Access. 2016;8(5):583–92.
103. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O’Fallon W m, Riggs B I. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* . 1999 Oct 1 ;14(10):1700–7.
104. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int* . 2014 May 25;25(5):1473–81.
105. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* . 1996 Feb ;75(2):254–7.
106. Fraser L-A, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD, CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2013 Apr 14 ;24(4):1161–8.
107. NAVES DIAZ M, DIAZ LOPEZ JB, GOMEZ ALONSO C, RODRIGUEZ REBOLLAR AB, CANNATA ANDIA J. Prevalencia e incidencia de osteoporosis en el varón. Capacidad de

- predecir fractura osteoporótica mediante la utilización de la densitometría. REEMO. Elsevier; 87–94.
108. Bliuc D, Ong CR, Eisman JA, Center JR. Barriers to effective management of osteoporosis in moderate and minimal trauma fractures: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2005 Aug 23;16(8):977–82.
 109. Center JR, Nguyen T V, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet (London, England)*. 1999 Mar 13;353(9156):878–82.
 110. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28 ;162(19):2217–22.
 111. Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES, Lane NE. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. SAGE Publications; 2016 Feb;8(1):15–27.
 112. Walsh JS, Eastell R, Walsh JS, Eastell R. Osteoporosis in men. 2013 Sep 10 ;9(11):637–45.
 113. Moro-Lvarez MJ, Blázquez Cabrera JA. Osteoporosis en el varón. *REv Clin Esp*.2010;210(7):342-349.
 114. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Ros I, et al. Aetiology and clinical characteristics of male osteoporosis. Have they changed in

- the last few years? *Clin Exp Rheumatol* .2008;26(4):582–8.
115. Lane JM, Serota AC, Raphael B. Osteoporosis: differences and similarities in male and female patients. *Orthop Clin North Am*. 2006 Oct;37(4):601–9.
116. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* . 2007 Jun 12 ;22(6):781–8.
117. Thomas-John M, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey A-B. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. *J Rheumatol* . 2009 Sep 1;36(9):1947–52.
118. Frost M, Gudex C, Rubin KH, Brixen K, Abrahamsen B. Pattern of use of DXA scans in men: a cross-sectional, population-based study. *Osteoporos Int*.2012;23:183-191.
119. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*.2013;24:1185-1193.
120. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46.
121. Treatment of osteoporosis in men - UpToDate
122. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* . 2011 Apr 9 ;377(9773):1276–87.

123. Weilbaecher KN, Guise TA, Mccauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev cancer*. 2011 June; 11(6):411-425.
124. AH P, MA S-B. - Bone Health in Patients with Breast Cancer: Recommendations from an Evidence-Based Canadian Guideline *J Clin Med*. 2013 Dec; 2(4): 283–301.
125. Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. *Clin Cases Miner Bone Metab* . 2015 ;12(2):116–29.
126. Guise TA. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *Oncologist*. 2006 Nov 1 ;11(10):1121–31.
127. Michaud LB, Goodin S. Cancer-treatment-induced bone loss, part 2. *Am J Heal Pharm* . 2006 Mar 15;63(6):534–46.
128. Drake MT. Osteoporosis and cancer. *Curr Osteoporos Rep* . 2013 Sep 23 ;11(3):163–70.
129. Lassemillante A-CM, Doi SAR, Hooper JD, Prins JB, Wright ORL. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors II: a meta-analysis of men not on androgen deprivation therapy. *Endocrine*. 2015 Nov ;50(2):344–54.
130. Borggreffe J, Giravent S, Thomsen F, Peña J, Campbell G, Wulff A, et al. Association of QCT Bone Mineral Density and Bone Structure With Vertebral Fractures in Patients With Multiple Myeloma. *J Bone Miner Res* . 2015 Jul ;30(7):1329–37.
131. Jódar E, Begoña López M, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal

- women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: Evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.* 1998;8(4):311–6.
132. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2007 Oct 2;18(11):1439–50.
133. Varsavsky M, Iglesias SG. Efecto del tratamiento del carcinoma de mama y del carcinoma de pró stata sobre la masa ó sea. *Med Clin (Barc)* 2013 ;140:164–8.
134. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.2.2010.
135. Body JJ, Terpos E, Tombal B, Hadji P, Arif A, Young A, et al. General and Supportive Care Bone health in the elderly cancer patient: A SIOG position paper. 2016 ;51:46–53.
136. Eastell R, Ra H, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Je A, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers : 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen , Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res.* 2006 Aug;21(8):1215-23.
137. Perez EA. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. 2007;75–89.
138. Body J-J, Lipton A, Gralow J, Steger GG, Gao G, Yeh H, et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases

- with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* . 2010 Mar;25(3):440–6.
139. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* . 2003 Jul 1 ;14(6):520–4.
140. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* . 2007 Aug 24 ;18(8):1033–46.
141. Kanis JA, Glüer C-C, for the Committee of Scientific Advisors IOF. An Update on the Diagnosis and Assessment of Osteoporosis with Densitometry. *Osteoporos Int*. Springer-Verlag London Limited; 2000 Mar 1 ;11(3):192–202.
142. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and mineral research* .2009;24(11):1793- 1799.
143. 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 Apr 22;19(4):385–97.

144. Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S, Hawkins Carranza F. Etiopatogenia y tratamiento de la osteoporosis y fracturas del varón adulto. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(14):656–62.
145. Pocock NA, Sambrook PN, Nguyen T, Kelly P, Freund J, Eisman JA. Assessment of spinal and femoral bone density by Dual X-Ray absorptiometry: Comparison of lunar and hologic instruments. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec 3;7(9):1081–4.
146. Diaz Curiel M, Carrasco De La Pefia JL, Honorato Perez J, Cano RP, Rapado A, Ruiz Martinez I, et al. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* . 1997 ;7(1):59–64.
147. Vidal-Casariago A, Fernández-Natal I, Calleja-Fernández A, Parras-Padilla T, Cano-Rodríguez I, Prieto-Alonso B, et al. Nutritional, microbiological, and therapeutic factors related to mucositis in head and neck cancer patients: a cohort study Risk factors of mucositis in HN cancer. *Nutr Hosp*. 2015 ;32(3): 1208-1211.
148. Lin Y-H, Chang K-P, Lin Y-S, Chang T-S. Evaluation of effect of body mass index and weight loss on survival of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2015 Dec 30 ;10(1):136.

149. Ghadjar P, Hayoz S, Zimmermann F, Bodis S, Kaul D, Badakhshi H, et al. Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiat Oncol* . BioMed Central; 2015 Jan 17;10:21.
150. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1–235.
151. Orell-Kotikangas H, Schwab U, Österlund P, Saarilahti K, Mäkitie O, Mäkitie AA. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. *Head Neck* .2012 Oct ;34(10):1450–5.
152. de Groot LCPMG, Verheijden MW, de Henauw S, Schroll M, van Staveren WA, SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Dec;59(12):1277–84.
153. Meyer F, Liu G, Douville P, Samson É, Xu W, Adjei A, et al. Dietary Vitamin D intake and serum 25-Hydroxyvitamin D level in relation to disease outcomes in head and neck cancer patients. *Int J Cancer* . 2012 Apr 1 ;128(7):1741–6.
154. Gómez de Tejada Romero MJ1, Sosa Henríquez M2, Del

- Pino Montes J. Jódar Gimeno E. Documento de posición sobre necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011.3;1:53-64.
155. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res* . 2016 Apr ;40(4):657–71.
156. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* (2012) 23:1–16 .
157. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol Intake , Beverage Preference , and Risk of Hip Fracture in Men and Women. 1999;149(11).
158. H. Burger, C. E. D. H. de Laet, P. L A. van Daele, M. Weel, Risk Factors for Increased Bone Loss in an Elderly Population. *Am J Epidemiol* 1998;147:871-9.
159. Berg KM, Kunins H V., Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. *Am J Med*. 2008 May ;121(5):406–18.
160. Pariente E, Olmos JM, Landeras R, Nan D, González-Macías J, Hernández JL. Relationship between spinal osteoarthritis and vertebral fractures in men older than 50 years: data from the Camargo Cohort Study. *J Bone Miner Metab* . 2017 Jan 29;35(1):114–21.

161. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of Physical Activity on Vertebral Deformity in Men and Women: Results from the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* . 1997 May 1;12(5):813–9.
162. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. *Bone*. 1999 Nov ;25(5):613–9.
163. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(Supplement 5):v184–6.
164. Yadav A, Kumar B. Bazedoxifene enhances the anti-tumor effects of cisplatin and radiation treatment by blocking IL-6 signaling in head and neck cancer. 2016 August;22 : 1-13.
165. Arribas D, Benítez D, Carbonell C, Cebamano J, del Río L. Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad. *Guías Práctica Clínica En El Sns* . 2010;1–263.

166. Del Río Barquero L, C TC, Johansson, H, Di Gregorio Marcon S, Estrada Sabadell D ECM. Evaluación del riesgo absoluto de fractura mediante herramienta FRAX[®] en una cohorte española. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2011;2:85–94.
167. Díaz Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010 2;1:5-6.
168. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Mccloskey E V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* (2011) 22:809–816.
169. Estébanez S, Yakovyshyn L, Borja F De, Moreno H. Aplicabilidad de la herramienta FRAX[®] en pacientes con Osteoporosis. 2010;3(2):83–7.
170. Olmos Martínez JM, González Macías J. Osteoporosis tras la curación tumoral. *Med Clin (Barc)* . Elsevier; 2007 Nov ;129(17):669–76.
171. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab Therapy and Symptomatic Hypomagnesemia. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 17;97(16):1221–4.