



Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo

Pilar Peris

Servicio de Reumatología, IDIBAPS, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2011
Aceptado el 6 de mayo de 2011
On-line el 3 de agosto de 2011

Palabras clave:

Osteomalacia
Hipovitaminosis D
Osteomalacia hipofosfatémica
Factor de crecimiento de los fibroblastos 23
Hipofosfatasa
Raquitismo

Keywords:

Osteomalacia
Vitamin D deficiency
Hypophosphatemic osteomalacia
Fibroblast growth factor 23
Hypophosphatasia
Rickets

R E S U M E N

La osteomalacia es una enfermedad metabólica ósea que se caracteriza por una alteración de la mineralización ósea, con frecuencia relacionada con alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas de este proceso son variables y pueden confundirse con otros procesos, especialmente con la osteoporosis. En este artículo se revisan las causas más frecuentes de osteomalacia, su diagnóstico y tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of osteomalacia by the rheumatologist

A B S T R A C T

Osteomalacia is a metabolic bone disease characterized by an alteration of bone mineralization, frequently related to alterations in vitamin D or phosphate metabolism. The clinical symptoms, radiological and analytical findings of this process vary and may be confounded with other processes, especially osteoporosis. This article reviews the most frequent causes of osteomalacia, its diagnosis and therapeutic approaches.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

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

El proceso de mineralización requiere una concentración de calcio y fosfato suficientes, y que la función celular y la estructura de la matriz ósea estén conservadas. Así, las dos principales causas de osteomalacia son las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Además, también existen otros procesos poco frecuentes que pueden interferir la mineralización ósea, entre los que se incluyen alteraciones de la fosfatasa alcalina (FA), algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea (tabla 1).

Causas de osteomalacia

Alteraciones del metabolismo de la vitamina D

La alteración del metabolismo de la vitamina D es la causa más frecuente de osteomalacia; esta vitamina tiene dos orígenes: exógeno, por aporte en la dieta, y endógeno, por síntesis cutánea a partir de un precursor tras la exposición de la piel a la luz solar. Posteriormente, la vitamina D pasa al torrente sanguíneo y circula hasta el hígado, donde es hidroxilada en la posición 25, y transformada en 25-hidroxivitamina D (25-OHD) o calcidiol; seguidamente, la 25-OHD es transportada por la circulación hasta el riñón donde es nuevamente hidroxilada en la posición 1, transformándose en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-(OH)₂D) o calcitriol, la forma activa de esta vitamina. El efecto de la vitamina D sobre el tejido óseo se produce de forma directa sobre las células óseas activando su diferenciación y también de forma indirecta a través de los cambios en las concentraciones de calcio y fósforo. En este sentido, el calcitriol

Correo electrónico: pperis@clinic.ub.es

Tabla 1
Causas de osteomalacia

| |
|---|
| <p>Osteomalacia debida a un trastorno del metabolismo de la vitamina D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de exposición solar o de aporte exógeno de vitamina D • Malabsorción de la vitamina D <ul style="list-style-type: none"> - Resección gástrica o intestinal, derivación yeyuno-ileal - Enfermedad celíaca - Enfermedad de Crohn - Tratamiento con colestiramina - Colestasis crónicas • Déficit de 25-hidroxilación hepática <ul style="list-style-type: none"> - Hepatopatía crónica grave • Aumento del catabolismo de la vitamina D <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento antiepiléptico y tuberculostático • Déficit de 1-hidroxilación renal <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal crónica - Déficit congénito de 1-α-hidroxilasa renal (raquitismo VDDR tipo I) • Pérdida renal de 25-hidroxivitamina D <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome nefrótico • Anomalías del receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D <ul style="list-style-type: none"> - Raquitismo congénito VDDR tipo II <p>Osteomalacias hipofosfatémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la reabsorción tubular de fosfatos <ul style="list-style-type: none"> - Congénita: raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico, raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia, displasia fibrosa - No congénita: osteomalacia tumoral, disfunción del túbulo renal (síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal), tratamiento con hierro intravenoso., tratamiento antirretroviral • Depleción de fosfato <ul style="list-style-type: none"> - Baja ingestión de fosfato asociada a la toma de antiácidos no absorbibles <p>Otras causas de osteomalacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica ureterosigmoidostomía, acidosis tubular renal • Asociadas a tratamiento farmacológico compuestos fluorados, bisfosfonatos, aluminio • Hipofosfatasa • Fibrogénesis imperfecta • Osteomalacia axial |
|---|

estimula la absorción intestinal de calcio y fosfato, por lo que el déficit de esta vitamina produce una disminución de la absorción intestinal de calcio, que si es persistente conduce a una hipocalcemia. La disminución del calcio a su vez estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), que a través de su acción sobre el hueso y riñón mantiene la concentración de calcio en sangre. Para ello aumenta la resorción ósea en el esqueleto y disminuye su pérdida urinaria, lo que explica el frecuente desarrollo de osteoporosis en este proceso. Además, induce un aumento de la excreción de fosfatos que contribuye a la hipofosfatemia¹⁻³.

El déficit de vitamina D puede ser de origen extrínseco, por falta de exposición solar o de aporte, o bien de origen intrínseco, por alteraciones en su absorción o metabolismo. Dado que la principal fuente de vitamina D es la síntesis cutánea, la falta de aporte con la dieta tiene poca trascendencia si la exposición solar es adecuada. El confinamiento debido a la edad, a hábitos culturales o el clima, o la hiperpigmentación cutánea son factores que se han relacionado con una síntesis cutánea insuficiente y con el desarrollo de osteomalacia. Así, estudios previos han reportado una prevalencia de osteomalacia en inmigrantes asiáticos residentes en Inglaterra que alcanza el 14%⁴. En este grupo de población, el sexo, más frecuente en mujeres, la dieta vegetariana estricta y el uso de indumentarias que cubren la mayor parte del cuerpo son los principales factores relacionados con esta patología. Por otro lado, el déficit intrínseco suele ser secundario a patologías digestivas. Si bien la osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo que se asocia con más frecuencia a estos procesos, el desarrollo de osteomalacia puede observarse en pacientes con antecedentes de gastrectomía total o resección tipo Billroth II, especialmente a partir de los 5 años de la intervención⁵, y en la cirugía digestiva para el tratamiento de la obesidad mórbida. Este procedimiento, cuando incluye técnicas malabsortivas, como el *bypass* gástrico en Y de Roux o la

derivación biliopancreática, puede causar múltiples deficiencias nutricionales. La deficiencia de vitamina D y la malabsorción de calcio son altamente prevalentes tras estas intervenciones, incluso tras la suplementación estándar con preparados polivitamínicos⁶⁻⁸. En otras enfermedades intestinales que cursan con malabsorción, el grado de malabsorción de vitamina D y calcio es variable y depende, en general, de la magnitud de la afección intestinal. Así, en la enfermedad de Crohn no suele desarrollarse una osteomalacia en ausencia de resección intestinal o tratamiento concomitante con colestiramina; sin embargo, la depleción de vitamina D es muy frecuente en la enfermedad celíaca. Algunas series confirman el desarrollo de osteomalacia hasta en un 50% de estos pacientes⁹. Es importante recordar la elevada prevalencia de esta entidad en la población, cercana al 1%, y su creciente diagnóstico tardío; así, alrededor del 30% de los pacientes celíacos son diagnosticados después de los 60 años^{6,10,11}, cuando el riesgo de presentar una osteomalacia es más alto. En otros procesos, como la insuficiencia pancreática y la hepatopatía crónica, el desarrollo de osteomalacia es infrecuente. En la hepatopatía crónica hipotéticamente puede existir, además, una alteración del metabolismo de la vitamina D asociado a un déficit de su hidroxilación hepática. Sin embargo, su repercusión clínica es escasa, pues la destrucción hepática debería ser masiva para darse este hecho. En las colestasis crónicas, como la cirrosis biliar primaria, el desarrollo de osteomalacia es excepcional y solo se observa en casos aislados cuando la colestasis es grave y de larga evolución⁹. La osteomalacia también puede desarrollarse por un aumento del catabolismo de la vitamina D debido a una inducción de las enzimas hepáticas. Los fármacos antiepilépticos y tuberculostáticos pueden provocar este trastorno, siendo más frecuente en los pacientes internados que reciben fenobarbital. Por último, en el síndrome nefrótico se puede producir una pérdida de vitamina D ligada a las proteínas, mientras que en la insuficiencia renal crónica hay un déficit en la hidroxilación renal de vitamina D, que es uno de los factores que favorecen el desarrollo de la osteodistrofia renal⁹. Además, existen dos trastornos hereditarios de pseudodéficit de vitamina D, los denominados raquitismos vitamino-D-dependientes (VDDR) de tipo I y II. El VDDR tipo I se debe a un déficit de la 1- α -hidroxilasa renal de carácter autosómico recesivo (mutación localizada en el cromosoma 12q13-14) y se asocia a una marcada disminución de los valores de 1,25-(OH)₂D; mientras que el VDDR tipo II se debe a una resistencia a la acción de la 1,25-(OH)₂D por una anomalía en su receptor, por lo que los valores este metabolito son extremadamente altos. La anomalía en el receptor puede deberse a distintas causas: disminución del número de receptores, defecto de afinidad del receptor por el calcitriol, defecto de traslocación nuclear o a una alteración de la capacidad de unión del receptor al ADN. Un hallazgo peculiar de este tipo de raquitismo es la presencia de alopecia^{1,2,9,12}.

Osteomalacia hipofosfatémica

En la osteomalacia hipofosfatémica el factor determinante es la disminución del fosfato extracelular. El riñón es el órgano principal que regula la homeostasis del fosfato a través de su reabsorción en el túbulo proximal, por lo que este tipo de osteomalacia suele asociarse a alteraciones en la reabsorción del fosfato. Este tipo de alteraciones pueden ser de origen hereditario o adquirido. En los últimos años, junto al efecto ya conocido del la 1,25-(OH)₂D y la PTH en la regulación del metabolismo del fosfato, se ha identificado otro factor determinante, inicialmente denominado «fosfatonina», el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) 23. El FGF-23 es un factor humoral fosfatúrico cuyo papel fundamental es mantener las concentraciones séricas de fosfato dentro de un estrecho rango. El FGF-23 se secreta en el hueso, fundamentalmente en los osteocitos, y en el riñón modula la reabsorción tubular de fosfato y la producción de calcitriol. Actualmente, se le considera

uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato. De hecho, estudios recientes confirman el aumento sérico FGF-23 en varios tipos de osteomalacia hipofosfatémica, tanto congénitas como adquiridas¹³⁻¹⁶.

Causas de osteomalacia hipofosfatémica hereditarias

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la causa más frecuente de osteomalacia hereditaria (80% de las hipofosfatemias congénitas); se asocia a un defecto congénito localizado en el gen PHEX (gen regulador del fosfato con homologías con las endopeptidasas [cromosoma X, Xp22.1]). En estos pacientes se observa una hiperfosfatemia con valores de PTH, 25-OHD y 1,25-(OH)₂D normales. Sin embargo, se considera que los valores de 1,25-(OH)₂D son inadecuadamente normales e incluso bajos (ya que la hipofosfatemia debería estimular la producción de este metabolito). Este hecho, al igual que la disminución de la reabsorción tubular de fosfatos que se observa en esta entidad, se ha atribuido al aumento sérico de FGF-23 que presentan estos pacientes^{13,14,16}. Existen otros tipos de hipofosfatemia familiar, como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y el recesivo, y el raquitismo hipofosfatémico hereditario asociado a hipercalcemia. En el raquitismo autosómico dominante los hallazgos bioquímicos son similares a los de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, pero la alteración genética es distinta, ya que esta patología se asocia a una mutación del gen del FGF-23 en el cromosoma 12p13; en el raquitismo autosómico recesivo la mutación se localiza en el gen de la proteína 1 de la matriz de la dentina¹⁶. La alteración genética del raquitismo hipofosfatémico familiar con hipercalcemia se localiza en uno de los co-transportadores sodio-fosfato del riñón (NaPiIIc [SLC34A3]). En esta entidad la respuesta de la 1,25-(OH)₂D a la pérdida renal de fosfatos está conservada, lo que induce un marcado aumento de los valores de séricos de 1,25-(OH)₂D, que es la causa de la hipercalcemia. Asimismo, debido a que el FGF-23 parece actuar a través del co-transportador sodio-fosfato, la concentración sérica de este factor en este proceso es normal^{16,17}.

La displasia fibrosa, ya sea de forma aislada o bien asociada al síndrome de McCune Albright, también puede asociarse a una hipofosfatemia por un aumento de la secreción de FGF-23 y al desarrollo de osteomalacia. De hecho, alrededor del 50% de los pacientes con displasia fibrosa presentan una alteración en la reabsorción tubular de fosfatos que se relaciona con la extensión de la enfermedad¹⁸ y con la expresión de FGF-23 en el tejido óseo¹⁹.

Causas de osteomalacia hipofosfatémica adquiridas

Entre las formas adquiridas de osteomalacia hipofosfatémica cabe destacar la osteomalacia tumoral; generalmente, se asocia a tumores benignos de origen mesenquimatoso, de pequeño tamaño y difícil localización, en ocasiones, debido que estos tumores pueden expresar receptores para la somatostatina, la realización de una gammagrafía con octreotida permite identificar el tumor²⁰. Este tipo de osteomalacia también se ha descrito asociada a otro tipo de tumores, como el carcinoma de mama, próstata o pulmón, entre otros. El tumor produce una sustancia humoral que disminuye la reabsorción tubular de fosfatos y la hidroxilación renal de vitamina D. En varios de estos tumores se ha descrito la expresión de FGF-23 y, en la mayoría de los casos, se ha observado un aumento de la concentración sérica de este factor¹³⁻¹⁶.

El desarrollo de osteomalacia es relativamente frecuente en trastornos tubulares, como el síndrome de Fanconi y la acidosis tubular renal. El síndrome de Fanconi, que a su vez se asocia a una acidosis tubular renal, se caracteriza por una disfunción del túbulo renal proximal. Puede ser idiopático o asociarse a enfermedades hereditarias y adquiridas, o ser inducido por fármacos, metales pesados o tóxicos. La acidosis tubular renal presenta a su vez múltiples causas; según sus características, se subdivide en: acidosis tubular renal distal (tipo I), proximal (tipo II) o hiperpotasémica (tipo IV).

La osteomalacia es especialmente frecuente en la de tipo II. Existe otra situación de acidosis metabólica hiperclorémica que ocurre tras la práctica de una derivación ureteral, la ureterosigmoidostomía, en la que se han descrito casos de osteomalacia a los pocos años de la intervención. La acidosis metabólica produce alteraciones adicionales del metabolismo fosfocálcico, ya que favorece la hipofosfatemia y disminuye la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, empeorando la mineralización ósea^{2,9}. Recientemente, el desarrollo de osteomalacia hipofosfatémica también se ha relacionado con diversos tratamientos, como son el tratamiento antiretroviral²¹⁻²³ y la administración de hierro intravenoso, este último mediado por un aumento de FGF-23^{24,25}. También se ha sugerido que una deficiencia muy marcada de calcio en la ingesta podría, por sí misma, ocasionar un raquitismo²⁶.

Excepcionalmente, la falta de aporte de fosfato con la dieta asociada a la ingestión de antiácidos quelantes del fósforo, como el hidróxido de aluminio, puede inducir una osteomalacia; esta entidad se caracteriza por una marcada disminución del fosfato urinario.

Otras causas de osteomalacia

Otras causas de osteomalacia no relacionadas con el metabolismo de la vitamina D ni del fosfato incluyen la hipofosfatemia, la osteomalacia axial, la fibrogénesis imperfecta y la ingestión de algunos fármacos. La hipofosfatemia se debe a un defecto congénito de la actividad de la isoenzima inespecífica (hueso/hígado/riñón) de la FA; se trata de una patología infrecuente, cuya expresión clínica es extremadamente variable, ya que puede producir severas anomalías esqueléticas o dentarias en la infancia, y en el adulto únicamente manifestarse por fracturas de estrés o bien por una condrocalcinosis articular o episodios recidivantes de tendinitis cálcica^{6,9,27}. La osteomalacia axial se caracteriza por la presencia de una trama ósea irregular en el esqueleto axial; suele observarse en varones durante la quinta década de la vida; los parámetros del metabolismo fosfocálcico en este proceso son normales (en ocasiones, existe un aumento de la FA)⁹. La fibrogénesis imperfecta es una enfermedad extremadamente infrecuente en la que existe una maduración anómala de la matriz ósea que dificulta su mineralización, suele manifestarse en adultos a partir de los 50 años con dolor esquelético generalizado asociado al desarrollo de múltiples fracturas^{3,9}. Por último, fármacos como el etidronato y el flúor, inhiben de forma directa la mineralización ósea y pueden provocar una osteomalacia, especialmente cuando se administran en dosis elevadas y durante un período prolongado. Este es también el mecanismo de la osteomalacia por toxicidad del aluminio que se desarrolla en enfermos con insuficiencia renal crónica o en pacientes que reciben nutrición parenteral^{3,9}.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones de la osteomalacia incluyen varios aspectos, como son las manifestaciones radiológicas, analíticas y las clínicas propiamente dichas, y dependen de la causa de la osteomalacia. En este sentido, existe una serie de manifestaciones clásicas, como dolor óseo difuso, especialmente en pelvis, columna y parrilla costal, debilidad y dolor muscular (frecuente en cintura pelviana). En las formas graves, pueden observarse deformidades en el tórax («en campana») y esternón («en quilla»). Excepcionalmente, puede desarrollarse tetania cuando la hipocalcemia es intensa. Sin embargo, las manifestaciones actuales de la osteomalacia suelen ser más sutiles y en muchas ocasiones indistinguibles de un osteoporosis, manifestándose por fracturas vertebrales, costales o de fémur y escasas alteraciones biológicas⁹. De hecho, más del 90% de los pacientes con osteomalacia por déficit de vitamina D presentan fracturas esqueléticas y alrededor del 80% de estos pacientes tienen

Tabla 2
Alteraciones bioquímicas en los distintos tipos de osteomalacia

| | Déficit de vitamina D | VDDR tipo I | VDDR tipo II | Hipofosfatemia ligada al cromosoma X | Hipofosfatemia tumoral | Hipofosfatemia asociada a hipercalcemia | Hipofosfatemia |
|--------------------------|-----------------------|-------------|--------------|--------------------------------------|------------------------|---|----------------|
| Calcemia | ↓ o N | ↓ | ↓ | N | N | N | N |
| Fosfatemia | ↓ o N | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | N o ↑ |
| Fosfatasa alcalina | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↓↓ |
| 25-OHD | ↓↓ | N | N | N | N | N | N |
| 1,25-(OH) ₂ D | ↓ N o ↑ | ↓↓ | ↑↑ | N o ↓ | ↓ | ↑ | N |
| PTH | ↑ | ↑ | ↑ | N | N | N | N |
| Calciuria | ↓↓ | ↓ | ↓ | N | N | N | N |
| Fosfatemia | N | N o ↑ | N o ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | N |

critérios densitométricos de osteoporosis⁶, lo que contribuye a la confusión diagnóstica. Otros tipos de osteomalacia, como la ligada al cromosoma X, presentan algunas alteraciones características, como talla baja y osificaciones ligamentosas. En ocasiones, presentan deformidades de huesos largos (*genu varum* o *genu valgum*) y alteraciones de la dentición. Las manifestaciones clínicas de esta entidad suelen ser evidentes en la infancia pero, al igual que ocurre en la hipofosfatemia autosómica y en la asociada a hipercalcemia, también se observan formas de inicio tardío en adultos^{9,18}.

Las alteraciones radiológicas asociadas a la osteomalacia también incluyen un patrón radiológico borroso, con pérdida del detalle de la trama trabecular y protrusión acetabular. La anomalía más característica, aunque no específica, es la presencia de líneas de Looser-Milkman o pseudofracturas, que son bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, generalmente bilaterales y simétricas que, en ocasiones, progresan a fracturas completas. Sus localizaciones más frecuentes son las costillas, las ramas pubianas, el borde externo de la escápula, el borde interno del fémur proximal y los metatarsianos. La gammagrafía ósea es más sensible que la radiografía en la localización de las pseudofracturas; muestra zonas aisladas de hipercaptación que no deben confundirse con metástasis óseas. También puede observarse un aumento generalizado de la captación isotópica (imagen de *superscan*), especialmente en cráneo, mandíbula y articulaciones condrocostales, debido al hiperparatiroidismo secundario. En la osteomalacia hipofosfatémica congénita, la presencia de osteosclerosis y osificaciones ligamentosas es relativamente frecuente y puede confundirse con otros procesos, como la fluorosis, las espondiloartropatías o la hiperostosis anquilosante vertebral^{6,9,18,28}.

Los hallazgos de laboratorio dependen de la causa de la osteomalacia (tabla 2). Así, en la osteomalacia por déficit de vitamina D puede existir hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento de la FA. Sin embargo, estos parámetros también pueden ser normales. La excreción urinaria de calcio suele estar disminuida. Los valores séricos de 25-OHD son bajos, habitualmente inferiores a 12 ng/ml⁶, y la PTH está aumentada. Este aumento de la PTH estimula la producción renal de 1,25-(OH)₂D, por lo que los valores de este metabolito pueden ser, indistintamente, bajos (cuando no existe sustrato), normales o incluso elevados^{6,9,18}. En la osteomalacia hipofosfatémica (ligada al cromosoma X, autosómica y tumoral), la calcemia es normal, el fosfato sérico es bajo y el urinario está aumentado, siendo aconsejable estimar este último mediante el normograma de Walton y Bijvoet²⁹. Los valores de 25-OHD y PTH suelen ser normales (debe recordarse que el déficit de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población general) y los de la 1,25-(OH)₂D son más bajos de lo que cabría esperar en relación con la hipofosfatemia (especialmente en la hipofosfatemia tumoral). En la osteomalacia hipofosfatémica hereditaria con hipercalcemia destaca el aumento de la 1,25-(OH)₂D^{3,9,16}. Es importante recordar que el aumento del valor de FA es una de las alteraciones de laboratorio más frecuentes en ambos tipos de osteomalacia (por déficit de vitamina D e hipofosfatémica)⁶. Otros marcadores del remodelado óseo, como la FA ósea y el PINP, entre otros, han mostrado un discreto aumento

de la sensibilidad en este proceso; sin embargo, su determinación no parece ofrecer ventajas adicionales a la determinación de la FA en la valoración de los pacientes con osteomalacia^{6,30}.

Como se ha indicado previamente, recientemente se han desarrollado varios ensayos (todos son de tipo ELISA) que permiten cuantificar el FGF-23 sérico: uno de ellos detecta la porción C-terminal del FGF-23, mientras que los otros detectan el péptido completo^{14,31-33}; uno de estos últimos (*Kainos Intact assay*) es el que obtiene la mayor sensibilidad en la detección de valores anormales de FGF-23^{33,34}, que suele hallarse incrementado en varios tipos de osteomalacias hipofosfatémicas adquiridas y congénitas^{6,14,31-33}. Debe recordarse que en la insuficiencia renal crónica los valores séricos del FGF-23 están aumentados, un hecho que debe ser tenido en cuenta cuando se analiza este parámetro en estos pacientes³⁵.

Otros tipos de osteomalacia, como la hipofosfatemia, se caracterizan por unos valores bajos de FA y un aumento de sus sustratos, como la fosfoetanolamina en orina y del piridoxal-5'-fosfato en plasma. Sin embargo, el diagnóstico de certeza de esta entidad lo constituye la identificación de mutaciones en el gen de la isoenzima no específica de tejido (hueso/hígado/riñón) de la FA²⁷.

El criterio fundamental para establecer el diagnóstico de osteomalacia es el trastorno de la mineralización ósea, por lo que es necesario el examen anatomopatológico del hueso. La biopsia ósea debe ser analizada sin decalcificar el espécimen, realizando previamente un marcado con tetraciclina. Para el diagnóstico de osteomalacia se requiere un aumento del osteoide (> 15 µm de grosor y > 10% de volumen) junto a un tiempo de desfase de mineralización > 100 días⁹. También se ha sugerido que la presencia de algunas alteraciones radiológicas y analíticas concretas sería altamente sugestiva de esta entidad, como son la existencia de al menos dos de las siguientes alteraciones: disminución del calcio y/o fosfato séricos, aumento de FA o hallazgos radiológicos sugestivos de osteomalacia³⁶. Sin embargo, la presencia de dichas alteraciones depende del tipo de osteomalacia, por lo que la determinación adicional de PTH, 25-OHD y FGF-23 séricos, así como del calcio y fósforo en orina, permiten una mayor eficacia diagnóstica en la valoración inicial de los distintos subtipos de osteomalacia (tabla 3)⁶.

Tratamiento

La administración de vitamina D por vía oral (800 a 4.000 U/día) asociada a una ingestión correcta de calcio (1.000-2.000 mg/día) suele ser suficiente en la osteomalacia carencial^{3,9,16}. Alternativamente, pueden administrarse 200.000 o 600.000 U de vitamina D en una sola dosis. El tratamiento con calcidiol a dosis de 250 µg y luego 10-30 µg/día o de 0,5-1 µg/día de calcitriol poseen una eficacia similar a la vitamina D en el tratamiento de este proceso^{2,9,12}, una dosis inicial con 3 mg de calcidiol seguida de 0,26 mg semanales también resulta eficaz. La administración de estos metabolitos de la vitamina D está especialmente indicada cuando existe una alteración en la absorción intestinal o en el metabolismo de la vitamina D, pudiendo requerir dosis más altas para su tratamiento y administración parenteral^{2,3,9,7,12}. Son precisos controles periódicos de

Tabla 3

Frecuencia de alteraciones analíticas y radiológicas en pacientes con osteomalacia por déficit de vitamina D e hipofosfatémica

| | Osteomalacia por déficit de vitamina D | Osteomalacia hipofosfatémica |
|---|--|------------------------------|
| Aumento de FA (> 250 U/l) | 85% | 64% |
| Hipocalcemia (< 8,5 mg/dl) | 62% | 14% |
| Hipofosfatemia (< 2,3 mg/dl) | 15% | 100% |
| Aumento de PTH (> 65 pg/ml) | 85% | 54% |
| Deficiencia severa de vitamina D (< 12 ng/ml) | 100% | 14% |
| Hipocalciuria (< 50 mg/24 h) | 90% | 15% |
| Hiperfosfatemia (> 1.000 mg/24 h) | 0% | 46% |
| Osteoporosis densitométrica | 80% | 30% |
| Fracturas | 92% | 64% |
| Seudofracturas | 50% | 20% |
| Gammagrafía ósea patológica | 80% | 60% |

Adaptada de Gifré et al.⁶.

los parámetros fosfocálcicos, especialmente al inicio del tratamiento, con el fin de evitar una sobredosificación. La desaparición de las anomalías clínicas, radiológicas y humorales suele observarse durante los seis primeros meses de tratamiento, aunque puede requerirse más tiempo para la normalización de las cifras de PTH y FA⁹. En aquellos pacientes que presentan una disminución de la densidad mineral ósea, esta suele aumentar de forma marcada tras instaurar tratamiento con calcio y vitamina D, con incrementos que alcanzan el 50-60%, atribuido a la mineralización de la matriz ósea^{6,37}.

Es recomendable mantener unos valores de 25-OHD en plasma entre 30 y 40 ng/ml y evitar la hipercalcemia (superior a 250-300 mg/24 h)^{2,3}. El tratamiento profiláctico con vitamina D debe valorarse especialmente en la población de edad avanzada, en los pacientes con enfermedades digestivas o hepáticas que favorecen el déficit de vitamina D y en los que siguen tratamiento anticonvulsivante.

En la osteomalacia hipofosfatémica, se administran fosfatos por vía oral (1-3 g/día), divididos en 3-4 tomas diarias, y calcitriol (1-3 µg/día)^{2,3,16}; este último no debe administrarse en la hipofosfatemia asociada a hipercalcemia por la alta incidencia de litiasis renal asociada a este proceso. Al finalizar el crecimiento (tras el cierre de los cartílagos de crecimiento), los requerimientos de calcitriol y fósforo disminuyen y, en ocasiones, puede no ser necesario el tratamiento de estos pacientes¹⁶. La osteomalacia tumoral remite con la extirpación del tumor. Cuando exista una acidosis asociada, hecho que se debe tener en cuenta en la acidosis tubular renal y en la ureterosigmoidostomía, esta debe corregirse con tratamiento alcalino. En la hipofosfatemia se ha publicado de forma aislada una mejoría en la consolidación de las fracturas tras tratamiento con teriparatida o PTH^{38,39}. Las osteomalacias por tóxicos requieren la retirada del tóxico. En el caso de existir depósito de aluminio, se requiere, además, la administración de quelantes (desferrioxamina).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Feldman D, Glorieux FH, Pike JW. Vitamin D. San Diego: Academic Press; 1997.
- Quesada IM, González J, Raquitismo. Osteomalacias. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. Tratado de reumatología. Madrid: Arán; 1998. p. 1973-96.
- Peris P. Osteomalacia. En: Farreras P, Rozman C, editores. Farreras-Rozman. Medicina interna. 16.ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 1085-8.
- Finch PJ, Eastwood JB, Maxwell JD. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. Q J Med. 1992;302:439-48.

- Basha B, Rao S, Han Z, Parfitt M. Osteomalacia due to vitamin D depletion: A neglected consequence of intestinal malabsorption. Am J Med. 2000;108:296-300.
- Gifre L, Peris P, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Guañabens N. Osteomalacia revisited. A report on 28 cases. Clin Rheumatol. 2011;30:639-45.
- Ruiz-Esqueda V, Peris P, Gifre L, Guañabens N. Alteraciones del metabolismo óseo en la cirugía bariátrica. Med Clin (Barc). 2011;136:215-21.
- McMahon MM, Sarr MG, Clark MM, Gall MM, Knoetgen J, Service FJ, et al. Clinical management after bariatric surgery: value of a multidisciplinary approach. Mayo Clin Proc. 2006;81 Suppl 10:S34-45.
- Parfitt AM: Osteomalacia, related disorders. En: Avioli LV, Krane SM, editores. Metabolic bone disease and clinically related disorders. San Diego: Academic Press; 1998. p. 327-86.
- Hernández MV, Peris P, Kanterewicz E, Del Olmo JA, Navarro S, Muñoz-Gómez J. Patología metabólica ósea como primera manifestación de la enfermedad celíaca del adulto. Rev Esp Reumatol. 1997;24:253-8.
- Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, Ciclitia PJ. Celiac disease in the elderly. Nat Clin Pract Gastroenterol. 2008;12:697-706.
- Lips P, Van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related disorders. En: Rosen CJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7.ª ed. Washington: ASBMR; 2008. p. 329-35.
- Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—Unique biological characteristics of FGF23. Bone. 2007;40:1190-5.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med. 2003;348:1656-63.
- Reginato AJ, Arambulo Coquia J. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and Rickets. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:1063-80.
- Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorders of phosphate homeostasis. En: Rosen CJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7.ª ed. Washington: ASBMR; 2008. p. 317-25.
- Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. Am J Hum Genet. 2006;78:193-201.
- Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. J Clin Invest. 2003;112:685-92.
- Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H, Miyauchi A, Wakasa K, Kawata T, et al. Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia. Life Sci. 2006;78:2295-301.
- Duet M, Kerkeni S, Sfar R, Bazille C, Lioté F, Orcel P. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in management of tumor-induced osteomalacia. Clin Nucl Med. 2008;33:752-6.
- Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Nair D, Edwards SG, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. HIV Med. 2009;10:482-7.
- Roselló LI, Gort A, Planella R, Cabau J. Hipofosfatemia y múltiples fracturas en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en tratamiento con tenofovir. Med Clin (Barc). 2007;129:197.
- Castillo AB, Tarantal AF, Watnik MR, Martin RB. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). J Orthop Res. 2002;20:1185-9.
- Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2332-7.
- Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: Another form of FGF23-related hypophosphatemia. Bone. 2009;45:814-6.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. N Engl J Med. 1999;341:563-8.
- Mornet E. Hypophosphatasia. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22:113-27.
- Burnstein ML, Lawson JP, Kottamasu SR, Ellis BI, Micho J. The enthesopathic changes of hypophosphatemic osteomalacia in adults: Radiologic findings. AJR. 1989;153:785-90.
- Walton RJ, Bijvoet OLM. Normogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet. 1975;16:309-10.
- Ros I, Alvarez L, Guañabens N, Peris P, Monegal A, Vazquez I, et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. J Bone Miner Metab. 2005;23:266-9.
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients. Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. Bone. 2008;42:1235-9.
- Heijboer AC, Levitus M, Vervloet MG, Lips P, Rer Wee BM, Dijkstra Bloem HM, et al. Determination of fibroblast growth factor 23. Ann Clin Biochem. 2009;46:338-40.
- Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2055-61.
- Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Yasuda T, Hasegawa Y, Takemoto F, et al. Comparison of two assays for fibroblast growth factor (FGF)-23. J Bone Miner Metab. 2005;23:435-40.
- Negri AL. El FGF23 en la insuficiencia renal crónica y el postrasplante renal. Nefrología. 2009;29:196-202.

36. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Non invasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993;95:519–23.
37. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, Taneja S, Rastogi S, Ravishanker U, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom.* 2006;9:120–7.
38. Whyte MP, Mumm S, Deal C. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1203–8.
39. Schalin-Jääntti, Mornet E, Lamminen A, Välimäki MJ. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5174–9.