



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227
2Ej.

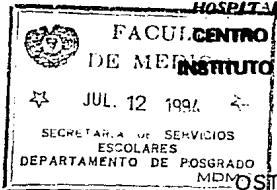
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



OSTEOPOROSIS PRIMARIA:

GENERALIDADES, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

FELIPE AMADOR ANDRADE TAPIA

ASESOR DE TESIS : DR. JOSE HALABE CHEREM



IMSS

MEXICO, D. F.

1994

1993

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

TESIS DE POSTGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

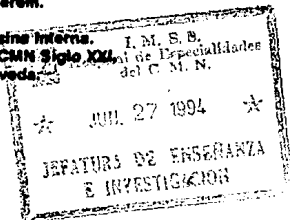
**OSTEOPOROSIS PRIMARIA:
GENERALIDADES, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.**

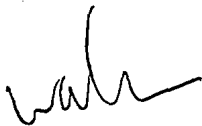
Dr. Nela Wachter Rodarte.

**Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI,
Dr. Bernardo Sepúlveda.**

Dr. José Halebe Cherem.

**Jefe del Servicio de Medicina Interna,
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI,
Dr. Bernardo Sepúlveda.**





Dr. Niels Wachter Rodarte.

Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI,
Dr. Bernardo Sepúlveda.



Dr. José Halabe Cherem.

Jefe del Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI,
Dr. Bernardo Sepúlveda.



Dr. José Halabe Cherem.

Asesor de Tesis.

A mi familia y maestros.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES SOBRE EL METABOLISMO OSEO	2
Remodelación del hueso	2
Mecanismos de pérdida ósea	3
Regulación del metabolismo óseo	5
Factores que regulan el metabolismo óseo	5
Minerales	6
Actividad física	10
PRUEBAS PARA DETERMINAR EL METABOLISMO OSEO	11
Análisis histomorfométrico	11
Marcadores bioquímicos	13
Densitometría ósea	17
GENERALIDADES DE OSTEOPOROSIS	23
OSTEOPOROSIS PRIMARIA O DEGENERATIVA	27
OSTEOPOROSIS TIPO I	28
Patogénesis	30
Prevención y tratamiento	32
Agentes antiresorptivos	34
Calcio	36
Calcitonina	39
Bifosfonatos	43
Calcitriol	44
Otros	45
Tratamientos que estimulan la formación de hueso	46
Fluoruro sódico	46
Hormona paratiroidea	47

OSTEOPOROSIS TIPO II	47
Patogénesis	47
Prevención y tratamiento	52
CONCLUSIONES	53
Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteoporosis	55
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56

OSTEOPOROSIS PRIMARIA

INTRODUCCION

La osteoporosis primaria ó degenerativa es un gran problema de salud pública, responsable de 1.5 millones de fracturas al año en los Estados Unidos, con un costo anual de por lo menos 10 billones de dolares (73,76). Los principales sitios en los que ocurren éstas fracturas son en orden de frecuencia a nivel vertebral, cadera, antebrazo distal (fractura de Colles) y otros sitios de las extremidades. Se estima que un tercio de las mujeres de más de 65 años tendrán fracturas vertebrales y conforme avanza la edad, una de cada 3 mujeres y uno de cada 6 hombres tendrán fractura de cadera. Este tipo de fractura es fatal en 12 a 20% de los casos, y la mitad de los que sobreviven, requerirán de cuidados especiales posteriores (73).

Durante el transcurso de la vida, las mujeres pierden cerca del 50% de su hueso trabecular y 30% de hueso cortical, y los hombres pierden cerca del 30 % y 20% respectivamente, siendo ésto (la pérdida de masa osea) el factor de riesgo más importante que predispone al desarrollo de fracturas y por lo tanto el que puede ser prevenido.

Aunque se ha sugerido que la enfermedad es heterogenea, se ha propuesto que de manera general, la osteoporosis degenerativa puede ser dividida en 2 síndromes distintos, la osteoporosis tipo I (postmenopausica) y la osteoporosis tipo II (por envejecimiento) (75), y cuya evolución puede ser modificada por otros factores como

son el tabaquismo, alcoholismo, ejercicio, otras enfermedades agregadas (p.e. diabetes, artritis reumatoide, hipertiroidismo, etc), ingesta de medicamentos, etc.

El objetivo de este trabajo es el ofrecer un panorama general para comprender los mecanismos asociados al desarrollo de osteoporosis primaria, y en base a esto valorar las herramientas que pueden ser útiles para el diagnóstico temprano, prevención y tratamiento de esta patología.

GENERALIDADES SOBRE EL METABOLISMO OSEO.

Remodelación del Hueso

Con la finalidad de mantener la integridad mecánica del esqueleto, el hueso sufre una constante renovación a través de la vida. Este proceso de renovación es llamado remodelación ósea y consiste de una continua remoción de hueso (reabsorción ósea), seguida por la síntesis de una nueva matriz ósea y subsecuente mineralización (formación de hueso). Además, la remodelación ósea es una parte integral del sistema de homeostasis del calcio, en el que intervienen también el riñón y el intestino.

Las células involucradas en la función de remodelación ósea funcionan dentro de un sistema conocido como unidad de remodelación ósea (URO). La remodelación se lleva a cabo a través de 2 tipos de células diferentes, con mecanismos de regulación separados y papeles opuestos, los osteoblastos y los osteoclastos. El resultado final

de la remodelación ósea es la formación de una nueva unidad estructural ósea, la cual en el hueso cortical constituye un nuevo sistema de Haver, y en el hueso trabecular es una estructura semejante a discos. El índice al cual las URO son formadas se le ha llamado tradicionalmente frecuencia de activación, y junto con el índice individual de función celular de la URO, determina el nivel de recambio tisular. El concepto de cuantificar la remodelación ósea fue establecido a partir de estudios de hueso cortical. El concepto se basa en la hipótesis que cada URO es iniciado por la activación de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos e iniciar la reabsorción ósea (secuencia activación-reabsorción [A-R]). Al terminar la reabsorción ósea se inicia la formación de hueso en la laguna de reabsorción a través de un acoplamiento. El proceso de acoplamiento asegura que la cantidad de hueso removido es restaurado íntegramente durante la formación subsecuente (secuencia activación-reabsorción-formación [A-R-F]). Así, el término de acoplamiento denota dos procesos diferentes: 1) --el asegurar que la reabsorción es seguida por formación (acoplamiento temporal), y 2) para indicar que la cantidad de hueso reabsorbido es similar a la cantidad de hueso formado (acoplamiento cuantitativo) (24).

Mecanismos de Pérdida Ósea

El hueso cortical y trabecular tienen diferentes mecanismos de pérdida ósea. Esto puede producir diferentes alteraciones en la densitometría ósea en diferentes áreas del

esqueleto, dependiendo de la proporción de hueso trabecular y cortical. Es importante tener éstos procesos en consideración si se va a tomar una conducta en base a una medida de densidad ósea; de otra manera, se pueden alcanzar falsas conclusiones.

Durante una fase de activación al inicio de cada ciclo de remodelación, las células lineales del hueso son reemplazadas por osteoclastos, los cuales, durante un periodo de cerca de 2 semanas, escavan una laguna en la superficie del hueso trabecular ó dentro de la cavidad del hueso cortical. Este incremento súbito en el número de lagunas de reabsorción ósea (expansión del espacio de remodelación) produce una pérdida de hueso reversible y transitoria. Posteriormente, durante varios meses los osteoblastos sintetizan nuevo hueso para llenar la cavidad formada. Durante el periodo de reabsorción ósea antes de que ocurra el inicio de la formación de hueso, se aparentará una disminución en el volumen de hueso trabecular ó densidad ósea. Sin embargo, una vez que la formación es terminada (como resultado del acoplamiento), la densidad ósea se incrementará nuevamente a lo normal. Lo opuesto ocurrirá cuando la frecuencia de activación disminuye (ésto puede presentarse por terapia estrogénica, terapia con bifosfonatos, ó alteraciones en la función de hormonas tiroideas), y por lo tanto una reducción del espacio de remodelación aparentará un incremento en la densidad ósea. Este incremento en la densidad puede llevar a la conclusión de que se está formando más hueso con el tratamiento. Los cambios en el espacio de remodelación pueden ser responsables de cambios en la masa ósea sobre el 4 a 6%. No obstante, los tratamientos que disminuyen la frecuencia de activación pueden ser útiles en enfermedades caracterizadas por un elevado recambio a causa de que

disminuyen el riesgo de una reabsorción perforante (ver tratamiento).

La pérdida ósea irreversible en el hueso trabecular puede ocurrir por dos vías: 1) a través de un adelgazamiento trabecular a causa de un balance negativo por ciclo de remodelación en cada URO ó, 2) a través de una reabsorción en la que se perforan los trabéculas. Estos procesos se interrelacionan ya que al adelgazarse las trabéculas se predispone a una reabsorción perforante. La probabilidad estadística de perforación trabecular depende de (a) la frecuencia de activación, (b) profundidad de la laguna y (c) del grosor de la trabécula. Cada vez que una trabécula es perforada, una cierta cantidad de hueso trabecular se pierde irreversiblemente.

La pérdida de hueso cortical puede ocurrir a través de dos mecanismos diferentes: 1) por incremento en la porosidad cortical que resulta de un incremento en la activación cortical de las URO (por ejemplo en hipertiroidismo), lo cual constituye una forma de pérdida ósea reversible; y 2) adelgazamiento de la corteza a causa de una excesiva reabsorción endosteal (pérdida ósea irreversible), lo cual se observa en la mayoría de los casos de enfermedad ósea de alto recambio (p.e. hiperparatiroidismo primario y tirotoxicosis) (24,51).

Regulación del Metabolismo óseo

Factores que regulan el metabolismo óseo.

Los factores involucrados en el metabolismo óseo parecen exhibir diferentes habilidades para el fenómeno de acoplamiento y desacoplamiento y/o incrementar ó

disminuir el recambio óseo. La presencia de un metabolismo estable sugiere que procesos regulatorios redundantes pueden existir en el hueso. La naturaleza y grado de interacción entre los numerosos factores sistémicos y locales son pobremente conocidos. Sin embargo, el mantenimiento de niveles de calcio y fósforo y los cambios de la masa ósea asociados con la edad parecen ser regulados primariamente por factores sistémicos (tabla I). La respuesta al daño, al estrés mecánico, el proceso de remodelación y la pérdida de hueso asociado con la menopausia, neoplasias, e inflamación, parecen estar regulados por factores locales (tabla II). Además, algunas citocinas han mostrado tener también múltiples actividades sobre el metabolismo óseo, tanto por efecto sistémico como por el producido por citocinas liberadas en la médula ósea y que actúan en el tejido óseo dada su cercanía (tabla III).

Se han publicado múltiples revisiones de metabolismo óseo (7,51,82,95) que recomendamos al lector, para profundizar más sobre este tema.

Minerales

Una de las principales funciones del esqueleto es actuar como un amortiguador, manteniendo los niveles de calcio y fosfato dentro de un estrecho rango fisiológico. Niveles bajos de calcio producen una disminución en la síntesis y replicación del hueso y células de cartilago in vitro. Ratas hipocalcémicas deficientes de calcio desarrollan un incremento en la reabsorción ósea e inhibición de la formación de matriz y mineralización, seguido por un incremento en la síntesis de PTH. Niveles incrementados de calcio y/o fosfato disminuyen la reabsorción ósea, teniendo un mayor efector

Tabla 1. METABOLISMO OSEO: FACTORES SISTEMICOS.

Corticoesteroides	Estimulan reabsorción ósea Aumentan la sensibilidad a PTH Inhiben diferenciación y proliferación de osteoblastos
Hormona de Crecimiento	Estimula la formación de hueso
Hormonas tiroideas	Incrementan la reabsorción ósea
Estrógenos y andrógenos	Modulan la producción de factores Estimula la proliferación de osteoblastos Estimula la síntesis de colágena
Paratohormona	Incrementa la reabsorción ósea Estimula la proliferación y diferenciación de osteoblastos
Calcitonina	Inhibe la reabsorción ósea
Prostaglandinas A, B, F, E.	Estimulan la reabsorción ósea
PGE-2	Promueve la reabsorción ósea Estimula la síntesis de colágena

(Referencias: 51, 82, 95)

Tabla N. METABOLISMO OSEO: FACTORES DE CRECIMIENTO AISLADOS DE LA MATRIZ OSEA

	Síntesis de Matriz		Reabsorción Osea (liberación de calcio)	Degradación matriz ó colágena
	Efecto Directo	Secundario a mitogénesis		
FGDP	disminuye	umenta	umenta	umenta
FCFa	disminuye	umenta	-	-
FCFb	disminuye	umenta	-	-
FCH	umenta	umenta	nd	disminuye
FCH-II	umenta	umenta	nd	disminuye
FCT β_1	umenta	umenta	disminuye	nd
FCT β_2	nd	nd	nd	nd

Abreviaturas. FGDP: Factor de crecimiento derivado de plaquetas; FCFa: Factor de crecimiento fibroblástico ácido; FCFb: Factor de crecimiento fibroblástico-básico; FCH-I: Factor de crecimiento semejante a la insulina-I; FCH-II: Factor de crecimiento semejante a la insulina-II; FCT β_1 : Factor de crecimiento transformante β_1 ; FCT β_2 : Factor de crecimiento transformante β_2 ; nd: no determinado o reportado; (-): sin cambios.
(Modificado de Canalis E. Endocrinol Metabol Clin North Am 1989).

inhibitorio el fosfato. La reducción en la absorción ósea se asocia a una inhibición de la acción de PTH en los osteoclastos. En estudios *in vitro*, concentraciones elevadas de fosfato también estimulan la formación y mineralización de matriz. Los niveles elevados de fosfato presentes en la infancia y en la pubertad, están asociados con un incremento en la masa ósea durante los estadios tempranos del desarrollo óseo. En ratas hipofosfatémicas, se ha observado el desarrollo de un incremento en la reabsorción ósea e inhibición de la formación de matriz y mineralización. Finalmente, un incremento de los niveles de magnesio en plasma no tiene efecto sobre la reabsorción ósea, sin embargo, la reducción en los niveles de magnesio están asociados con una disminución en la síntesis de PTH, y secundariamente reducción en la reabsorción ósea (95).

Actividad Física

Ha sido generalmente aceptado que el ejercicio tiene una influencia positiva sobre la masa ósea (42). Estudios radiográficos del humero de tenistas profesionales sanos han mostrado una marcada hipertrofia ósea del brazo de juego. El espesor cortical en este sitio fue mayor del 35% en hombres y 28% en mujeres comparado con el brazo contralateral. Estudios subsecuentes usando indicadores más sensibles de densidad mineral ósea, han ampliado esta observación a diferentes grupos de población. Los ejercicios para incrementar la masa muscular (uso de pesas y máquinas de ejercicio) incrementan la densidad mineral ósea (medido por densitometría) a nivel de espina lumbar, trocater y cuello femoral en hombres sanos de 19 a 40 años de edad. Mujeres sanas postmenopausicas quienes hacen ejercicio por 1 hora 3 veces a la semana tienen

un incremento significativo en el calcio corporal total medido a través de análisis de activación de neutrones. En contraste, el calcio corporal total disminuye con el tiempo en el grupo de individuos sedentarios. Se sabe también desde hace algún tiempo que la inmovilización prolongada produce hipercalcemia. El reposo en cama durante un tiempo medio de 27 días, produce una reducción altamente significativa de la densidad mineral ósea lumbar, lo cual retorna a valores cercanos a lo normal después de 4 meses de movilización.

PRUEBAS PARA DETERMINAR EL METABOLISMO OSEO

Análisis histomorfométrico.

El hueso es uno de los pocos tejidos que incorporan un marcador de tiempo. La introducción del concepto de cuantificar la remodelación ósea y de marcar con tetraciclina *in vivo* (24,25) ha tenido un profundo impacto en los estudios histológicos en enfermedades metabólicas del hueso en las últimas décadas. Este se basa en la reconstrucción tridimensional de la secuencia de remodelación a través de la determinación de marcadores histológicos de reabsorción y formación de hueso. Además, el análisis de recambio óseo en secciones de tejido se facilita a través de la introducción de un marcador de tiempo en la forma de un doble marcaje *in vivo* con tetraciclina. La tetraciclina se deposita en el sitio de mineralización y la administración

de dos dosis separadas de tetraciclina en un periodo de tiempo conocido produce la formación de líneas fluorescentes en las secciones de hueso en los sitios activos de formación del mismo. La distancia entre dos líneas (M) es un índice para la cantidad de hueso mineralizado sobre un tiempo determinado ó intervalo de marcaje (A). M dividido por A constituye el llamado índice de mineralización ó calcificación (24,25).

Entre las técnicas usadas en el estudio de enfermedades metabólicas del hueso, la histomorfometría ósea es la única técnica que aporta datos sobre: 1) Profundidad de reabsorción y cantidad de formación de paquetes (i.e. la cantidad total de trabajo realizado por osteoclastos y osteoblastos); 2) actividad celular individual en las diferentes fases del proceso de modelación ósea; 3) frecuencia de activación (i.e. índice de iniciación de nuevos ciclos de remodelación); 4) la duración de las diferentes fases en la secuencia de remodelación, lo cual es importante cuando se planean diferentes tipos de tratamiento; y 5) la extensión de pérdida ósea reversible e irreversible que ocurren en diferentes trastornos de remodelación ósea (25)

Los cambios de reabsorción y formación que ocurren en el esqueleto sano pueden ser atribuidos a cambios en la frecuencia de activación (i.e. número total de células) y/o cambios en el trabajo realizado por unidad de tiempo de las células individuales en estudio (índice). La cinética de calcio y las técnicas bioquímicas dan una estimación del de la actividad de formación y reabsorción en el esqueleto normal, pero no pueden distinguir éstas dos variables. Solo el análisis histomorfométrico óseo es capaz de dar esta información. La distinción entre estos dos mecanismos tiene relevancia clínica en el estudio de factores patogénicos en enfermedades metabólicas del hueso y en la

respuesta a las diversas terapéuticas (24,25).

La histomorfometría ósea ha producido información importante en la remodelación ósea en una gran variedad de enfermedades metabólicas. La mayoría de los nuevos tratamientos para osteoporosis y para otras enfermedades metabólicas del hueso con una pérdida ósea acelerada están basados en la manipulación selectiva de poblaciones celulares de osteoblastos y osteoclastos. Por lo tanto, la histomorfometría ósea es obligada para la evaluación de los efectos de un tratamiento (24).

El inconveniente que tiene la histomorfometría es que se trata de un estudio invasivo que requiere de tejido óseo lo cual es molesto para el paciente, y además solo se realiza en centros especializados por lo que su uso está limitado.

Marcadores Bioquímicos.

En contraste a la histomorfometría, la investigación no invasiva (para diagnóstico y manejo) de enfermedades metabólicas del hueso ha sido bloqueada por la ausencia de marcadores específicos de recambio óseo. Hasta hace poco tiempo, el único marcador útil para monitorizar la formación de hueso era la fosfatasa alcalina y para monitorizar la reabsorción ósea la hidroxiprolina en orina. A causa de que ambos ensayos no son específicos para el tejido óseo, éstos son incapaces de detectar una disminución ó una pequeña elevación del recambio óseo.

Para vencer este problema, en los últimos años se ha realizado nuevos y más

específicos marcadores de recambio óseo. El índice de formación ó degradación de la matriz ósea puede ser determinada a través de la medición de la actividad enzimática relacionada con las células que forman ó reabsorben hueso. Una alternativa es medir componentes de la matriz ósea liberados dentro de la circulación ya sea después de su secreción por los osteoblastos (formación) ó después de su liberación (como productos degradados) durante la reabsorción osteoclástica. Estos marcadores se encuentran listados en la tabla IV, y se encuentran separados en marcadores de formación y de reabsorción. Como se discutió previamente, éstos marcadores son de insuficiente especificidad y sensibilidad y en algunos su utilidad no ha sido demostrada (17,18,78). Además de las limitaciones individuales de cada uno de los marcadores, hay varios problemas que son comunes para éstos. Existe una considerable variación diurna en los marcadores de reabsorción, y un poco menor en los de formación. Esto implica que se debe tener un cuidado especial en el tiempo de recolección de la muestra, especialmente en el caso de marcadores con un vida media corta dentro de la circulación como en el caso de la osteocalcina. En el caso de marcadores urinarios se prefiere un recolección de 24 horas, y si se toman muestras más pequeñas es importante que todas sean recolectadas a la misma hora del día, y además deben ser ajustados en base a la depuración de creatinina. Todos los marcadores demuestran un amplio rango de referencia con una superposición considerable entre poblaciones sanas y enfermas. Esto muestra que los marcadores no pueden ser utilizados para diagnóstico de osteoporosis y la idea inicial de que éstos pueden ser usados para diferenciar una pérdida ósea lenta de una rápida parece ser poco realista. Probablemente el mayor

Tabla IV. MARCADORES BIOQUIMICOS DE RECAMBIO OSEO

FORMACION	REABSORCION
Suero o plasma: Fosfatasa alcalina total y ósea Proteína-GLA ósea (BGP, osteocalcina) Péptidos de extensión de procólagena I Otras proteínas óseas no colágena	Plasma: Fosfatasa ácida tartrato-resistente Acido gamma-carboxidglutámico Orina: Hidroxiprolina Glucoesidos de hidroxilisina Hidroxitilalpiridinolina y lisipiridinolina

(Modificado de Deimas PD., Endocrinol Metab Clin North Am 1990.)

potencial de estos marcadores bioquímicos sea para identificar cambios en el índice recambio óseo ya sea durante la progresión de la enfermedad o en respuesta a la terapia, y posiblemente para predecir que individuos tienen una mayor probabilidad de mostrar una mejor respuesta con la terapia anti-reabsorptiva. Es probable que esto sea más útil si se combinan marcadores que miden los cambios en el índice de formación y reabsorción.

Dentro de los marcadores que parecen mostrar alguna utilidad en el estudio de metabolismo óseo y que vale la pena destacar, se encuentra la osteocalcina:

- Proteína GLA ósea: también llamada osteocalcina, es una pequeña proteína no-colagena que contiene 3 residuos de ácido gama-carboxiglutámico (GLA) un único aminoácido que une calcio. Es la única proteína que ha mostrado ser específica del hueso y dentina. Su síntesis es dependiente de vitamina K y es estimulada de manera importante por $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Su función fisiológica en el hueso permanece desconocida (17,89).

En mujeres, la osteocalcina sérica se incrementa gradualmente de la cuarta a la décima décadas de la vida, lo cual refleja un incremento en el recambio óseo demostrado por medición directa en biopsia de cresta iliaca. Sobrepuesto sobre este patrón relacionado con la edad, la menopausia produce una aceleración marcada y transitoria del recambio óseo, con un incremento al doble de la osteocalcina sérica, que puede ser reducida a niveles premenopausicos con terapia estrogénica. En dos estudios independientes se ha mostrado que en mujeres postmenopausicas no tratadas seguidas por 2 a 4 años, es el mejor marcador bioquímico que refleja el índice espontaneo de

pérdida ósea determinado por mediciones repetidas del contenido óseo mineral del radio y vertebras.

En mujeres con osteoporosis vertebral no tratada, la osteocalcina muestra niveles variables. No obstante, en pacientes con una baja actividad osteoblástica la osteocalcina se encuentra en un rango normal, y en pacientes que tienen un recambio óseo elevado la osteocalcina se puede encontrar significativamente elevada en dos tercios de los casos, por lo que podría ser un marcador útil para seleccionar los casos de osteoporosis de recambio elevado y en base a esto determinar el tipo de terapia más apropiada. Szulc y cols. (89), han mostrado que la determinación de osteocalcina descarboxilada es un marcador útil para predecir riesgo de fractura de cadera en mujeres ancianas, y la presencia de esta forma de osteocalcina refleja una deficiencia tanto en vitamina K como en vitamina D.

Por último, se ha intentado hacer algoritmos para predecir el riesgo de fracturas, combinando medidas de densidad ósea junto con la estimación del índice de recambio óseo (37,66,78), no obstante, antes de que estos algoritmos sean utilizados en la práctica clínica, deben demostrar si la masa ósea puede ser predecida en el sitio clínicamente importante de la fractura, i.e. espina ó cadera, y si éstos predictores permanecen válidos a través del tiempo.

Densitometría Ósea

La densidad mineral ósea ha sido propuesta como un prueba de selección de

individuos con osteoporosis para determinar el riesgo para fracturas osteoporóticas y con esto ayudar al médico y a las pacientes a tomar la decisión a cerca de la terapia hormonal postmenopausica.

La masa ósea puede ser medida de manera rápida, segura y precisa a través de varios métodos (ver tabla V). Todos los métodos calculan la masa ósea en base a la absorción de fotones por el tejido derivados de un radionúclido ó de un tubo de rayos X. La absorciometría de fotón único (AFU) ha sido utilizada por más de 20 años y se usa comunmente para la medición de masa ósea apendicular (radio, ulna y talón). Los métodos de absorciometría de fotón dual (AFD) fueron desarrollados después y son necesarios para medición de sitios axiales (vertebras y cadera). Hasta hace poco, los radionúclidos fueron el origen de fotones para estos métodos, pero los tubos de rayos X son usados con mayor precisión y con menor tiempo de exposición en la exploración con energía dual. Los resultados de las técnicas son expresados en unidades de masa (ie gramos de mineral) ó unidades de masa corregida por área explorada (gramos por centímetro cuadrado). La tomografía computada cuantitativa (TCC) permite la medición de un volumen de hueso y puede así ser expresado como densidad (gramos por centímetro cúbico). Los rangos normales difieren dependiendo del sitio del esqueleto y de la manufactura del equipo (43,80,93).

En la mayor parte de los estudios se calcula que una disminución de 1 DE de masa ósea está asociado con un incremento del 50 al 100 % en la incidencia de fracturas no vertebrales (en especial cadera y Colles). cuantificado esto en la mayoría de los casos por SFU a nivel del radio (43,63). Para el caso de la AFD y la TCC se ha descrito que

Tabla V. TÉCNICAS DE DENSITOMETRÍA OSEA.

Técnica*	Sitio óseo	Tipo de hueso	Precisión (%)	Seguridad (%)	Duración del examen (min)	Dosis de radiación absorbida/ (mrem/sacr)	Costo (\$)£
AFU	Radio proximal y medial.	Integral	1-3	5-8	15	5-10	50-75
AFD	Columna (L2-4)	Integral	2	4-8	20-40	5-10	150-200
	Cadera		2-4	4-8	20-40	5-10	150-200
	Cuerpo total		1-2	8-10	60	5-10	200-250
ADRX	Columna	Integral	0.8-1.5	4-8	20-40	2-4	150-200
	Cadera		2-3		6	2-4	150-200
	Cuerpo total		1.0	8-10	20	2-4	200-250
TCC	Columna	Trabecular	4-6	5-15	10	200-1000	300-400

*AFU: absorptometría de fotón único; AFD: absorptometría de fotón dual; ADRX: absorptometría dual de rayos-X; TCC: tomografía computada cuantitativa.

†Precisión es el coeficiente de variación (desviación estándar dividida por la media) para mediciones repetidas sobre un periodo corto de tiempo en personas jóvenes sanas.

‡Seguridad es el coeficiente de variación para mediciones en una muestra cuyo contenido mineral ha sido determinado por otros medios.

§Para convertir milirems a milijoules por kilogramo de peso, se multiplica por 0.01.

£Costo en dólares.

(Modificado de referencias: 43 y 93)

una disminución de 2 DE de masa ósea está asociado con un incremento en el riesgo de fracturas vertebrales (80) y de estas 2 técnicas, al parecer la más confiable y exacta es la TCC (64). Estas diferencias de las técnicas de densitometría para determinar el riesgo de fracturas en sitios no-vertebrales (hueso cortical y trabecular) y vertebrales (hueso trabecular) parece ser consecuencia de la capacidad de cada técnica de cuantificar ya sea hueso integral (cortical y trabecular) o solo hueso trabecular (ver tabla V). Por otra parte, la mayor parte de los estudios se han realizado en mujeres postmenopausicas caucásicas.

Como se comentó previamente, está generalmente aceptado que una reducción en la masa ósea es un factor de riesgo para el desarrollo subsecuente de fractura, no obstante, ¿el incremento en la masa ósea es equivalente a una disminución en el índice de fracturas? ¿y de cuanto debe ser este incremento?. Al incrementarse la masa ósea, lo que se espera es que sea a expensas de "hueso bueno". No obstante, en los estudios con fluoruro de sodio (74), en el cual se incrementa la masa ósea un 30-40% a nivel vertebral, el índice de fracturas no se modifica. Además del fluoruro, otros tratamientos aparentemente efectivos para osteoporosis tienen un incremento mucho más modesto en la masa ósea. En los estudios con etidronato de sodio se observa un incremento alrededor del 5% en un periodo de 2-3 años con una disminución en el número de nuevas fracturas vertebrales (88). Para ilustrar la repercusión en estas modificaciones en la densidad ósea, Heath (36) a expresado el siguiente ejemplo clínico. En una mujer de 70 años de edad quien tiene una densidad ósea 2 DE por debajo su media normal, un incremento de su masa ósea de 5% en un periodo de 3 años difícilmente cambia su

posición dentro de un rango normal. Aún un incremento de 36% en la densidad ósea puede ser considerado dentro de un riesgo significativo de fractura. Un incremento del 60% en la densidad ósea es el requerido para producir un valor que sobrepase el umbral de fracturas. Tal incremento es inconceivable con las terapias actuales. Considerando esto, lo que sería más útil es prevenir la pérdida de masa ósea, mas que intentar su restauración. Por otra parte, si un incremento del 5% en la masa ósea produce una reducción significativa en el índice de fracturas, es posible considerar que esta reducción puede derivar de cambios no relacionados con la densidad ósea, por lo tanto, la densidad ósea no puede ser tomada como un único marcador de seguimiento en los pacientes que reciben una terapia para osteoporosis y la utilidad de un tratamiento para osteoporosis no debe ser basada en los cambios producidos sobre la densidad ósea, sino, en su repercusión sobre el índice de nuevas fracturas.

Por último, la utilidad de la densitometría desde el punto de vista costo-beneficio (12) ha sido cuestionable. Esto se basa en que sería ideal que toda mujer postmenopásica reciba terapia hormonal sustitutiva dado el beneficio que se obtiene los síntomas de la misma menopausia, en osteoporosis, cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral, por lo tanto, no requieren de un tamizaje densitométrico para recibir el beneficio este tratamiento. Y por otra parte, todos los grupos en riesgo de osteoporosis (ancianos, pacientes que reciben corticosteroides) deben recibir también profilaxis para esto, independientemente de la densitometría.

A pesar de esto, la densitometría ósea es considerada por muchos como una prueba útil y segura para el diagnóstico temprano de la osteoporosis, para su manejo,

y también para el seguimiento de los pacientes (1,40,73,76,80,81,83,92).

Desde nuestro punto de vista, y en base a las características de nuestra población, consideramos que la densitometría ósea no es un requisito indispensable para iniciar un manejo preventivo y menos de tratamiento cuando la osteoporosis se encuentra ya establecida. Y su utilidad para valorar una respuesta terapéutica debe ser tomada con reserva.

En caso de que sea realizado un estudio densitométrico recomendamos tomar las siguientes medidas:

1) Que los índices de densitometría tomados como valores de referencia sean obtenidos de una población similar a la del paciente, en especial destacando que sean de la misma raza, ya que los índices de pérdida ósea varían de una población a otra. Así mismo, los valores control y del paciente deben ser comparados en base a edad y sexo.

2) Idealmente, los valores de referencia deben provenir del mismo aparato de manufactura y obviamente con la misma técnica de medición.

3) El tipo de técnica de densitometría recomendada dependerá del tipo de hueso que se quiera medir. Realmente no se han realizado estudios para determinar si algún tipo de técnica es mejor para distinguir el riesgo de fractura en base al tipo de osteoporosis (ver adelante), ya sea tipo 1 ó 2. y tal vez sea necesario utilizar de manera inicial por lo menos 2 técnicas, una que mida hueso integral para riesgo de fracturas no-vertebrales y uno que mida solo hueso trabecular para determinar riesgo de fractura vertebral. No obstante, esto incrementa mucho más el costo para el paciente.

4) Los valores de densidad ósea varían de acuerdo a la estación del año, observándose que en invierno existe una mayor pérdida ósea (ver adelante). Por lo tanto, debe considerarse esta variable al interpretarse los resultados (15).

5) El uso de la densitometría ósea para valorar la respuesta de un tratamiento puede ser útil en estudios de investigación en los que relacione con el índice de fracturas, no obstante, su utilidad es cuestionable en la práctica clínica diaria.

GENERALIDADES DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis no es una enfermedad nueva, ésta ha sido demostrada en esqueletos neolíticos y fué probablemente descrita por primera vez 600 años AC. En 1824 Astley-Cooper notó que en personas de edad avanzada los huesos se adelgazaban en su corteza y se hacían esponjosos en su textura y que las fracturas de cuello de fémur seguían a menudo de un traumatismo leve, y en 1940 Albright sugiere que la menopausia puede ser un factor de riesgo importante para la osteoporosis (99); así mismo, Albright y Reifenstein definen a la osteoporosis como "una disminución del hueso (poco hueso), permaneciendo normal el poco hueso presente", haciendo con esto una clara distinción entre osteoporosis y osteomalacia, ya que en esta última la relación de matriz mineral y matriz orgánica es baja, indicando un defecto en la mineralización (20). No obstante, esta definición no considera la pérdida ósea fisiológica que se presenta como consecuencia del envejecimiento y que no se manifiesta de

manera patológica.

Actualmente, la osteoporosis se define clínicamente como la pérdida de hueso (osteopenia) en una extensión suficiente para producir fracturas con un trauma mínimo, generalmente en vértebras así como en cadera y parte distal de radio. Para que se lleve a cabo esto, debe existir una pérdida progresiva de un 30 a 50% de masa ósea, que es el momento en donde puede detectarse radiológicamente la osteoporosis.

Aunque la osteoporosis es la enfermedad más común que afecta el hueso, la condición, como una entidad bien definida permanece aún como un problema. La razón de esto es que la diferenciación entre la pérdida ósea fisiológica como parte del proceso de envejecimiento (osteopenia) y la pérdida ósea patológica (osteoporosis) es a menudo difícil. En la práctica clínica, esto conlleva a un sobrediagnóstico, donde cualquier persona de más de 50 a 60 años se considera que tiene osteoporosis y el dolor de espalda después de la menopausia es también atribuido a esta causa, ó también se puede llegar a un diagnóstico tardío, donde la osteoporosis es reconocida solo cuando una fractura vertebral, de cadera ó de Colles ha ocurrido (20).

En el presente, la osteoporosis no es considerada como una enfermedad, sino como un síndrome de falla ósea, que se manifiesta como fractura con un trauma mínimo en una persona con una masa esquelética reducida.

A causa de la confusión en el uso del término de osteoporosis, los Institutos Nacionales de Salud de los Estado Unidos en 1984 formularon las siguientes definiciones de osteoporosis. La osteoporosis primaria es un trastorno relacionado con la edad, caracterizado por una disminución de la masa ósea y por un incremento en la

susceptibilidad a fracturas en la ausencia de otras causas reconocibles que causen pérdida ósea. La osteoporosis secundaria es la condición en la cual la osteoporosis y las fracturas son el resultado de una reabsorción ósea excesiva en artropatías y endocrinopatías específicas, ó por el exceso y uso prolongado de fármacos que interfieren con el metabolismo óseo, como por ejemplo los corticosteroides (20).

Por otra parte, existe un gran grupo de factores de riesgo asociados al desarrollo de osteoporosis, los cuales se suman a cualquier tipo de osteoporosis (ver tabla VI), ya sea primaria ó secundaria.

Por último, para fines prácticos de este trabajo se podrían distinguir 3 grupos de pacientes, que desde nuestro punto de vista tienen importancia clínica y terapéutica:

a) individuos con riesgo de osteoporosis: son aquellos que no tienen osteopenia de acuerdo a su edad, pero que tienen factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, por ejemplo menopausia temprana, edad avanzada, uso de esteroides, artritis reumatoide temprana, etc. b) osteoporosis pre-establecida: es cuando existe osteopenia que sobrepasa el "umbral para fracturas" de acuerdo a su grupo de edad, pero no han desarrollado fracturas, en este grupo la única forma de establecerlo es a través de estudios como son la densitometría. c) osteoporosis establecida: cuando existe osteopenia con presencia de fracturas secundarias. El distinguir éstos 3 grupos tendría una utilidad de definición terapéutica, en los primeros 2 grupos se hablaría de terapéutica para prevención de osteoporosis y para el último grupo de tratamiento para osteoporosis.

Tabla VI. OSTEOPOROSIS: FACTORES DE RIESGO.

Genéticos:

- Sexo femenino
- Raza blanca
- Edad
- Ausencia de osteoartritis
- Historia familiar de osteoporosis

Antropométricos:

- Estatura baja
- Piel pálida y delgada

Hormonales:

- Menopausia temprana
- Nulliparidad

Dietéticos:

- Deficiencia de calcio
- Deficiencia de vitamina D
- Deficiencia de vitamina K (?)

Estilo de Vida:

- Sedentarismo
- Tabaquismo
- Alcoholismo

Enfermedades agregadas y medicamentos:

- Corticoesteroides
 - Gastrectomía
 - Artritis reumatoide
 - Otros
-

(Modificado de Daquaker J., Ann Rheum Dis 1990.)

OSTEOPOROSIS PRIMARIA O DEGENERATIVA

Aún después de que se cierra la placa de crecimiento endocondral, la masa ósea de incrementa de manera radial hasta los 30 años. Después de un periodo transitorio de estabilidad, se inicia una pérdida ósea relacionada con la edad. A través del tiempo, la mujer pierde cerca del 35% de hueso cortical y 50% del hueso trabecular, mientras que el hombre pierde cerca del 30% de éstas cantidades. El hueso cortical predomina en la diáfisis de los huesos largos, y el hueso trabecular se concentra en las vértebras, en la pelvis y otros huesos planos y en las epífisis de los huesos largos. El hueso trabecular con su mayor área de superficie es metabólicamente mucho más activo que el hueso cortical y así, responde más a los cambios de la homeostasis mineral. Se ha identificado un patrón bifásico de pérdida ósea para el hueso trabecular y cortical: una fase lenta y permanente que ocurre en ambos sexos, y una fase acelerada y transitoria que ocurre en mujeres después de la menopausia (55,73).

Para el hueso cortical, la fase lenta de pérdida ósea inicia al rededor de los 40 años en ambos sexos con un índice inicial de 0.3 a 0.5% de pérdida al año, incrementandose esto con la edad, hasta que se lentifica y cede en la vejez. En la mujer postmenopausica una fase postmenopausica acelerada de pérdida ósea cortical es sobrepuesta en este patrón, presentandose un índice de pérdida ósea del 2 al 3% por año inmediatamente después de la menopausia, y disminuye exponencialmente hasta llegar a la fase lenta asintomática después de 8 a 10 años, y que puede continuar hasta por 20 años (73).

Los estudios de la pérdida ósea trabecular son controversiales, no obstante, se ha llegado a las siguientes conclusiones. El patrón de pérdida trabecular difiere por varias vías de la pérdida cortical. En ambos sexos, el inicio de la pérdida de hueso trabecular ocurre por lo menos una década antes del inicio de la pérdida del hueso cortical; en mujeres, la extensión de pérdida trabecular premenopausica es mucho mayor que la pérdida del hueso cortical; y la fase acelerada postmenopausica de pérdida de hueso trabecular puede tener un índice inicial que es mayor al del hueso cortical pero con una duración más corta (73).

En base a estas características de la pérdida ósea y por la forma clínica de presentación de la osteoporosis primaria, se ha sugerido que este tipo de osteoporosis puede ser dividida en 2 síndromes distintos, la osteoporosis tipo I (postmenopausica) y la tipo II (relacionada con la edad ó por envejecimiento) (tabla VII) (73,75). Esta hipótesis tiene implicaciones tanto patogénicas como de terapia preventiva.

OSTEOPOROSIS TIPO I.

La osteoporosis tipo I afecta típicamente a mujeres dentro de 15 a 20 años después de la menopausia. Esta se caracteriza por fracturas que ocurren en sitios ricos de hueso trabecular, como son vertebras (fracturas por aplastamiento); fractura de Colles y de tobillo (75).

Tabla VII. TIPOS DE OSTEOPOROSIS PRIMARIA.

	Tipo I	Tipo II
Edad (años)	51-75	>70
Sexo (F:M)	6:1	2:1
Tipo de osteopenia	Trabecular	Trabecular y cortical
Índice de osteopenia	Acelerada	No acelerada
Sitios de fractura	Vertebras y radio distal	Vertebras y cadera
Función de PTH	Disminuida	Elevada
Absorción de calcio	Disminuida	Disminuida
Metabolismo de 25-OH-vitD a 1,25(OH) ₂ -vitD	Disminución secundaria	Disminución primaria
Principal causa	Menopausia	Envejecimiento

(Modificado de Riggs BL., NEJM 1986.)

Patogénesis.

El descubrimiento de receptores para estrógenos en osteoblastos y osteoclastos sugieren que un mecanismo directo puede estar involucrado en el desarrollo de pérdida ósea por deficiencia de estrógenos. En estudios realizados *in vitro*, se ha observado que el 17 β -estradiol tiene un efecto directo sobre la proliferación de células semejantes a osteoblastos obtenidos de la calvaria de ratas, y además tienen capacidad para estimular la expresión del gen de pro α 1(I)colágena (26). No obstante, si este fuera el único mecanismo, solo se observaría una disminución en la síntesis de hueso en ausencia de estrógenos, y no explicaría el fenómeno de alto recambio observado en este tipo de osteoporosis.

Los estrógenos pueden modular la respuesta de células óseas a hormonas sistémicas ó la secreción de factores reguladores locales por parte de células óseas. En estudios experimentales, se ha observado que en mujeres postovariectomizadas (menopausia secundaria) se observa a partir de la primera semana un incremento en la producción de IL-1, FNT- α y FEC-GM por parte de células mononucleares (31,63) al mismo tiempo que se incrementan algunos marcadores que indican reabsorción ósea (índices de hidroxiprolina/creatinina y calcio/creatinina), siendo ambos fenómenos revertidos con terapia estrogénica, comparado esto con controles sin tratamiento. En otros estudios *in vitro*, se ha observado que el 17 β -estradiol puede suprimir la producción de IL-6 por el hueso y células del estroma de la médula ósea. En ratones ovariectomizados, se observa un incremento en el número de unidades formadoras de colonias para granulocitos y macrófagos, incrementándose el desarrollo de osteoclastos

en cultivos ex vivo de médula ósea, e incrementándose el número de osteoclastos en el hueso trabecular. Estos cambios son prevenidos por medio de tratamiento con 17 β -estradiol ó un anticuerpo contra IL-6 (41). En base a lo anterior, parece que la pérdida de estrógenos produce un incremento de la reabsorción ósea a través de una estimulación de la osteoclastogénesis, mediada por citocinas, sugiriéndose con esto un mecanismo patogénico de la osteoporosis tipo I.

Finalmente, el papel del calcitriol en la patogénesis de la osteoporosis postmenopausica es incierto (58). Los estudios de niveles séricos de calcitriol en mujeres postmenopausicas ha mostrado resultados conflictivos, lo cual no es sorprendente en vista el amplio rango y la dificultad para medir este esteroide. Existe evidencia que la deficiencia de calcitriol puede estar involucrado en por lo menos algunos tipos de osteoporosis postmenopausica. Se ha documentado una baja absorción gastrointestinal de calcio en mujeres postmenopausicas que puede ser corregida con calcitriol. Aunque los niveles de calcitriol pueden estar normales, éstos no se elevan lo esperado después de la infusión con PTH. En base a esto se ha postulado que un tipo de osteoporosis es causada por una falla primaria del riñón para producir suficiente calcitriol, con una subsecuente absorción deficiente de calcio y un balance negativo de este. Por otro lado, la deficiencia de calcitriol no puede ser un factor patogénico para otros tipos de osteoporosis postmenopausica. Se ha mostrado que la pérdida ósea en mujeres normales seguidas longitudinalmente a través de la menopausia, no está asociada con cambios en los niveles de vitamina D. También se ha observado que mujeres perimenopausicas muestran una elevación normal de

calcitriol después de la infusión con PTH. Por otra parte, también es posible que mujeres que tienen niveles bajos de calcitriol puedan tener una supresión secundaria en la síntesis de calcitriol, causada por un incremento primario en la reabsorción ósea con un exceso en la liberación de minerales del hueso.

Por otra parte, ha sido reconocido que los niveles séricos de PTH y de vitamina D varían inversamente uno con otro y que la concentración de cada cambio depende de la estación del año. En un estudio de mujeres postmenopausicas ambulatorias, los niveles de PTH fueron más bajos entre mujeres probadas entre agosto y octubre y más altos entre aquellas probadas entre marzo y mayo. Cuando se analizó en base a la ingesta de vitamina D, solo se encontró un mayor nivel de PTH entre marzo y mayo en aquellas mujeres con una ingesta de vitamina D menor de 220 IU/día (16). Estas variaciones estacionales en la vitamina D y PTH, podrían explicar en parte la dificultad que se ha tenido para definir el papel de la vitamina D dentro de la patología de la osteoporosis tipo I.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los fármacos usados en el tratamiento de la osteoporosis se han agrupado entre aquellos que disminuyen la reabsorción ósea y aquellos que incrementan la formación de hueso (tabla VIII). Los fármacos anti-reabsortivos pueden actuar por disminución en el desbalance entre la reabsorción y formación de hueso, y/o al disminuir el índice de recambio óseo. Por lo tanto, este tratamiento es más efectivo cuando el recambio está

Tabla VIII. OSTEOPOROSIS TIPO I: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

AGENTES QUE DISMINUYEN LA REABSORCIÓN OSEA:

Estrógenos
Calcio
Calcitonina
Bisfosfonatos

Calcitriol
Esteroides anabólicos
Diuréticos (?)

AGENTES QUE ESTIMULAN LA FORMACIÓN OSEA:

Fluoruro de sodio
Hormona paratiroidea
Factores de crecimiento

(Modificado de Riggs BL., NEJM 1992.)

incrementado y afecta en mayor medida al hueso trabecular que al hueso cortical, en el cual el recambio es bajo. Durante el tratamiento con agentes anti-reabsortivos la masa ósea no cambia, ó se incrementa moderadamente. Aún con una terapia útil, la masa de hueso trabecular permanece por debajo del llamado umbral de fractura; por lo que el paciente puede continuar teniendo fracturas pero su índice se reduce. Así, los fármacos antiresortivos están bien situados para la prevención de osteoporosis pero no son los agentes ideales para su tratamiento. Estos incluyen a los estrógenos, calcitonina y calcio.

Algunos agentes incrementan la formación de hueso produciendo un incremento sostenido en la masa ósea. Generalmente éstos incrementan tanto el índice al cual las nuevas unidades de remodelación ósea son activadas y la actividad individual de osteoblastos.

Agentes anti-reabsortivos.

Si los estrógenos se inician poco después de la menopausia, es posible prevenir la fase temprana (rápida) de pérdida ósea (32,48) y disminuir la incidencia subsecuente de fracturas asociadas a osteoporosis en un 50% (28,97). En mujeres con osteoporosis establecida, la terapia con estrógenos también es efectiva; incrementa la masa ósea vertebral en más del 5% (49,50), y reduce a la mitad el índice de fracturas (50). Bajo estas circunstancias es lógico pensar que todas las mujeres deberían recibir terapia hormonal postmenopausica, y con esto evitar el riesgo de osteoporosis tipo I. No

obstante, el riesgo de cancer de endometrio se incrementa con la administración de estrógenos, pero este exceso en el riesgo puede ser eliminado con la administración de progestina (33,76). Si la terapia con estrógenos incrementa el riesgo de cancer de mama no ha sido comprobado, y en dos meta-análisis se han descrito conclusiones opuestas (22,86). La menopausia protege a las mujeres contra el cancer de mama, y alguna evidencia sugiere que la administración de estrógenos por 15 años ó más incrementa ligeramente el riesgo de tal cancer, especialmente cuando es combinado con progestageno (76). La mujeres con una historia familiar de cancer de mama están en mucho mayor riesgo. Por otra parte, la mayor parte de los estudios epidemiológicos han mostrado un efecto benéfico de los estrógenos en la enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral (12,33), sin embargo, los estudios no son del todo concluyentes ya que no se han realizado ensayos aleatorios. Algunos investigadores han atribuido que los estrógenos orales incrementan los niveles de proteínas de alta densidad (94), pero los mecanismos de efecto cardiovascular estan en debate. A causa de que los progestágenos parecen bloquear el incremento sérico de HDL inducido por estrógenos algunos médicos se han preguntado si es mejor sacrificar algunos úteros por salvar algunos corazones; sin embargo esto puede ser considerado una mala práctica médica (59). Para disminuir algunos de los problemas asociados con la combinación de estrógeno y progestágeno (especialmente la menstruación), sobre todo en mujeres de edad avanzada, existe la opción de combinar los estrógenos con dosis continuas de progesterona con lo cual se evita este problema (14). El uso de parches con estrógenos parece ser igual de efectivo que la terapia oral (50). Finalmente, es

importante destacar que el tabaquismo elimina el efecto protector de los estrógenos orales sobre el riesgo de fracturas de cadera (21). En base a estas opciones terapéuticas, cada médico debe explicar los beneficios, efectos secundarios y opciones a cada paciente. Recomendamos que la selección del tipo de terapia con reemplazo hormonal se base en la guía del Colegio Americano de Medicina (2).

¿Por cuanto tiempo debe usarse el reemplazo hormonal para tener un efecto a largo plazo?. Felson y cols. (30) han mostrado que para preservar a largo plazo la densidad mineral ósea, las mujeres deben tomar estrógenos por lo menos 7 años después de la menopausia, no obstante, esta duración de la terapia puede tener poco efecto residual en la densidad ósea entre mujeres de 75 años ó mayores; determinado esto por densidad ósea femoral y vertebral. Solo quedaría por demostrar si esto se refleja en el índice de fracturas.

Ningún tratamiento ha demostrado ser mejor que los estrógenos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, no obstante, ya que este manejo no es del todo aceptado, se han buscado otras posibilidades terapéuticas de mayor tolerancia y que no produzcan efectos secundarios.

Calcio: El valor de la ingesta de calcio en el desarrollo osteoporosis permanece sin establecerse. En general, la mayor parte de los estudios han mostrado un efecto benéfico del suplemento con calcio sobre la masa ósea apendicular cortical, sin embargo, su utilidad sobre el hueso trabecular no ha sido esclarecido (4,15,23,27,39, 57,67,77,85). La importancia de esto radica en que el hueso trabecular es el que se

afecta principalmente en la osteoporosis tipo II.

Riis y cols. (77), mostraron que en mujeres de 45 a 54 años de edad con postmenopausia temprana (0.5 a 3 años), la pérdida ósea a nivel cortical y trabecular puede ser prevenida con terapia estrogénica, y el suplemento con carbonato de calcio (2 gr/día) tiene un menor efecto en el hueso cortical y ningún efecto en el trabecular. Elders y cols. (23), en un ensayo más grande incluye 3 grupos de tratamiento (placebo, 1 gr/día ó 2 gr/día de calcio elemental) y determina la respuesta en base a densitometría lumbar (hueso trabecular). Este grupo observa que existe una disminución en la pérdida ósea lumbar en el grupo de tratamiento comparado con placebo, no obstante, este efecto benéfico se pierde durante el segundo año de tratamiento, y es independiente de la dosis de calcio y del status de la menopausia.

Prince y cols. (67), estudió a un grupo de mujeres con un promedio de edad de 55-56 años con postmenopausia de 1 a 10 años y las selecciona en base a tener una densitometría baja (osteoporosis pre-establecida), este autor observa que la pérdida ósea puede ser disminuida o prevenida a través de suplemento de calcio elemental (1 gr/día) más ejercicio ó por terapia sustitutiva con estrógeno-progestágeno, destacando que la segunda terapia es mucho más efectiva aunque causa más efectos secundarios. Baran y cols. (4), mostró que en mujeres premenopausicas normales el índice de pérdida ósea medida por densitometría vertebral es de 1% al año en mujeres que toman placebo, mientras que aquellas que reciben suplemento de carbonato de calcio (1.5 gr/día) permanecen sin cambios. Dawson-Hughes y cols. (15), mostraron que la administración de suplemento de calcio (500 mg/día) no tiene efecto en mujeres con

menopausia de menos de 5 años (edad promedio 54.5 ± 3.4 años); y en mujeres con menopausia de más de 6 años (edad promedio 59.9 ± 5.4 años) se puede retardar la pérdida ósea cuando la ingesta basal de calcio en la dieta es menor de 400 mg/día, pero no cuando la ingesta es de 400 a 650 mg día. Ninguno de éstos estudios valora el índice de fracturas.

Algunos autores han destacado que en los estudios en los que se observa un efecto benéfico en la masa de hueso cortical y trabecular se ha empleado sales solubles de calcio (4,15,23,67) y en los que solo hay una respuesta cortical se ha usado carbonato de calcio (15,27,57,77). Debido a que existe una clara diferencia en la biodisponibilidad de las diferentes preparaciones de calcio, esto puede producir diferentes efectos sobre la pérdida ósea. No obstante, también es claro que los sujetos de estudio no son comparables, por lo que es muy poco probable que las diferencias en la densidad ósea sean solo atribuibles a la forma del suplemento de calcio utilizado.

Entre algunas de éstas diferencias destacan: el tipo de pacientes (premenopausicas, perimenopausicas, postmenopausicas), el tiempo de menopausia (temprana ó tardía), el grado de daño óseo (grupo de riesgo ú osteoporosis establecida), ingesta basal de calcio, y lo más importante de todo, es que no se determina si existe una realmente una disminución en el índice de fracturas. Por lo tanto, el suplemento con calcio es una medida que se usa, pero que no está comprobada que sirva en la prevención de osteoporosis tipo I.

Con respecto al tratamiento de osteoporosis establecida con calcio, Tilyard y cols. (91), encontraron que en mujeres con osteoporosis establecida de 50 a 79 años de

edad con duración de la menopausia de 6 a 23 años (tardía) el suplemento con calcio (1 gr/día) no fué eficaz para disminuir el riesgo de fracturas comparado con calcitriol.

Por último, desde un punto de vista fisiopatológico, parecería poco lógico que el calcio sea útil en este tipo de osteoporosis (tipo II), ya que como se comentó al inicio, es dudoso su papel en el desarrollo de este tipo de osteoporosis, a diferencia de la osteoporosis tipo I (ver adelante) en la que el metabolismo del calcio parece formar parte de su patogénesis. Esto último se hace evidente en varios estudios en los que se ha observado que la ingesta de calcio está relacionada con el riesgo de fracturas de cadera en ancianos (38,47,54,98). A pesar de todo esto, el suplemento con calcio es una medida que se sigue tomando en la profilaxis y tratamiento de la osteoporosis tipo II.

Calcitonina: Es una hormona peptídica producida en las células parafoliculares de la glándula tiroides. Está implicada en la homeostasis del calcio por inhibición de la reabsorción ósea a través de una acción directa sobre osteoclastos, y alguna evidencia sugiere que la calcitonina tiene alguna acción en osteoblastos, estimulando la formación de hueso en algunas especies y parecer incrementar la síntesis de matriz ósea in vitro (53). Existen varias formas especie-específicas de calcitonina. De éstas, el grupo teleostico de calcitoninas, en las que se incluye a la calcitonina de salmón, son las más resistentes a degradación y tienen un efecto más potente en términos de actividad biológica por unidad de peso (19).

Este efecto anti-resortivo ha sido utilizado tanto en la prevención como en el

tratamiento de la osteoporosis postmenopausica. Los estudios iniciales de tratamiento con calcitonina para osteoporosis mostraron resultados dudosos e inconclusos (87). Posteriormente, los resultados han sido controversiales. En 1984 Gruber y cols. (34) mostraron en un estudio prospectivo de 2 años que en mujeres con osteoporosis postmenopausica establecida, la administración de 100 IU/sc/día de calcitonina incrementa el porcentaje de Área ósea total y disminuye el porcentaje de superficie de absorción (en biopsia de hueso) pero no modifica el índice de fracturas comparado con el grupo control; además, todos los pacientes (incluyendo los controles) recibían vitamina D y carbonato de calcio, por lo que no es posible analizar de manera independiente el efecto de calcitonina. MacIntyre y cols. en un estudio prospectivo de mujeres postmenopausicas sanas mostraron que bajas dosis de calcitonina (20 IU/sc/3 veces a la semana) retarda la pérdida ósea vertebral en una proporción similar a de los estrógenos. Civitelli y cols. (8) estudiaron mujeres postmenopausicas con osteoporosis establecida, y las divide en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de un elevado recambio óseo. De forma interesante, en el grupo con un recambio óseo normal el uso de calcitonina (50 IU/sc/3 veces por semana) retarda la pérdida ósea vertebral teniendo un menor efecto a nivel apendicular, pero en el grupo de recambio óseo elevado incrementa en un 20% la densidad ósea vertebral y retarda la pérdida en huesos apendiculares lo que indicaría que induce la formación de hueso y además tiene efecto tanto en hueso trabecular como cortical. En un estudio retrospectivo (72) de mujeres postmenopausicas con osteoporosis establecida, la administración intramuscular de 100 IU/día de calcitonina, aplicada 10 días al mes por 2 años se asocia con una reducción

significativa en el índice de nuevas fracturas vertebrales comparado con la incidencia observada en mujeres de características similares que solo recibieron calcio.

La administración de calcitonina parenteral trae múltiples desventajas, entre estas, la inyección durante un largo periodo de tiempo lo cual tienen poca aceptación de los pacientes (52), y además, la rápida elevación en los niveles sanguíneos de calcitonina después de la inyección puede condicionar efectos secundarios como náusea y eritema facial. Estos problemas son especialmente relevantes en el manejo preventivo de osteoporosis donde la terapia es dada a mujeres asintomáticas por largos periodos de tiempo. Como resultado de esto, se han desarrollado métodos alternativos de administración, siendo al parecer el más promisorio la ruta intranasal. El primer reporte a cerca de la eficacia de calcitonina nasal en prevenir la pérdida ósea postmenopausica mostró que 50 UI/día de calcitonina de salmón (dada 5 días a la semana) más 500 mg/día de calcio impide la pérdida ósea vertebral comparado con calcio solo (70). El análisis de este estudio a 5 años confirma este resultado (71). Overgaard y cols. (60) en un estudio doble-ciego en mujeres postmenopausicas mostró que el uso de calcitonina intranasal a dosis más alta (100 IU/día) es útil en prevenir la pérdida ósea trabecular, pero no reduce la pérdida ósea cortical.

A pesar de que ambos trabajos presentan un respuesta favorable, no se establece la dosis para prevención de pérdida ósea. Reginster (71) en un análisis de varios trabajos en los que utilizan dosis variables de calcitonina intranasal con y sin suplemento de calcio, encuentra resultados contradictorios. Este mismo autor (71) en un ensayo prospectivo de 2 años, placebo-controlado y doble-ciego, de 252 mujeres

asignadas aleatoriamente a recibir placebo, 50 IU/día ó 200 IU/día de calcitonina intranasal, reportó que 50 IU/día de calcitonina intranasal es suficiente para prevenir pérdida ósea trabecular, mientras que el uso de 200 IU/día produce un incremento significativo en la masa ósea; este efecto dosis dependiente en el incremento de la masa ósea también ha sido confirmada por otros autores en osteoporosis tipo II (62). Por otra parte, la administración rectal de calcitonina (100 IU ó 200 IU tres veces a la semana) también previene la pérdida ósea trabecular, no obstante, hay un elevado índice de abandono del tratamiento (71).

Con respecto al tratamiento de osteoporosis establecida con calcitonina intranasal, no se ha demostrado que disminuya el riesgo de nuevas fracturas. A pesar de esto, dado que la biodisponibilidad de la calcitonina intranasal es similar que la inyectada, se esperaría que su efecto sea el mismo en el índice nuevas fracturas.

Finalmente, la calcitonina de salmón puede estimular la producción de anticuerpos neutralizantes y crear así resistencia. Esta resistencia es menos frecuente cuando la calcitonina es administrada en bajas dosis, de manera intranasal y alternada con periodos de suspensión (60,61).

En retrospectiva, la calcitonina parece tener dos efectos sobre la masa ósea, tanto anti-reabortivo como de formación de hueso; y además, aunque su efecto más importante es sobre hueso trabecular, también puede retardar la pérdida ósea de hueso cortical. Esta variabilidad en la respuesta de calcitonina parece depender del índice de recambio óseo (8) y de la dosis de calcitonina (62,71). Basado en esto, la dosis de calcitonina debe ajustarse de acuerdo al índice de recambio óseo y al tipo de respuesta

que se quiera obtener, ya sea preventiva (anti-reabsortivo) ó de tratamiento (formación de hueso) de osteoporosis.

Bifosfonatos: El etidronato es un pirofosfato oral que reduce la reabsorción ósea a través de inhibir la actividad de osteoclastos (88). Los bifosfonatos se absorben pobremente y pueden causar irritación gastrointestinal. Heaney y cols., mostraron que el etidronato administrado a dosis de 20 mg/kg/día por 6-12 semanas, reduce la reabsorción de hueso en un 50% e incrementa el balance de calcio, no obstante, disminuye la mineralización ósea. En 1984 Anderson y cols., propusieron una terapia llamada de coherencia que consiste en dar fosforo por 3 días, seguido por etidronato 5 mg/kg/día por 15 días y un periodo libre de medicación de 10 semanas repitiendo el ciclo por 9-24 meses, puede disminuir el efecto del etidronato sobre la mineralización. Storm y cols. (88), mostraron que el uso de etidronato sin la preactivación de osteoclastos con fosforo, administrado a dosis 400 mg/día por 2 semanas con periodos de descanso de 13 semanas y aplicado por 10 ciclos, produce un incremento en el contenido óseo mineral vertebral y disminuye el índice de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopausica (de 56 a 75 años), comparado con placebo. En ambos grupos (placebo y etidronato) se administró simultaneamente suplemento de calcio (500 mg/día) y vitamina D. Resultados similares han sido reportados por otros grupos (96). Otros bifosfonatos (pamidronato, alendronato, tiludronato y residronato) se encuentran en prueba.

Calcitriol: Este metabolito activo de la vitamina D, actúa principalmente por incremento en la absorción de calcio, aunque también puede estimular la función de osteoblastos. El tratamiento con calcitriol en mujeres con osteoporosis establecida ha sido controversial. Aloia y cols. (3), en un estudio de mujeres postmenopausicas de 50 a 80 años de edad, encuentra que el tratamiento con calcitriol (dosis promedio de 0.8 ug/día) y una ingesta de calcio de 1 gr/día (las dosis de ambos se ajustaron en base a complicaciones de hipercalcemia) disminuye el índice de fracturas comparado con placebo (diferencia no significativa), e incrementa la densidad mineral ósea a través de una disminución en la reabsorción ósea, pero no incrementó la formación de hueso (determinado por histomorfometría). Ott y cols. (58), en un estudio con un mayor número de pacientes con osteoporosis postmenopausica con una edad de 50 a 80 años, muestran que el tratamiento con calcitriol (dosis promedio de 0.43 ug/día) y una ingesta de calcio de 1 g/día (las dosis también ajustadas en base a complicaciones) no es efectivo para modificar el índice de fracturas, balance de calcio, masa ósea (densitometría) y características del hueso (histomorfometría), comparado con placebo. En ambos estudios aún cuando tienen diferencias en los resultados del metabolismo óseo, ninguno de éstos muestran una modificación importante en el índice de fracturas comparado con placebo.

Tilyard y cols. (91), en un estudio de mujeres de 50 a 79 años con osteoporosis postmenopausica observó que el manejo con 0.5 ug/día de calcitriol y una ingesta de calcio de 885 ± 352 gr/día disminuye el índice de fracturas vertebrales y periféricas, comparado un grupo que recibió suplemento de calcio de 1 gr/día (con ingesta basal

de calcio de 899 ± 382); sin embargo, no hay grupo con placebo.

Finalmente, en el estudio de la prevención de osteoporosis Dawson-Hughes y cols. (16), en un ensayo doble ciego, placebo-controlado de mujeres sanas postmenopausicas con edad promedio de 61 años, determinaron que el tratamiento con 400 IU de vitamina D₃ puede disminuir la pérdida ósea que se presenta en época de invierno, comparado con placebo.

Es importante destacar que en la mayor parte de los estudios comentados previamente es muy probable que se incluyan mujeres con osteoporosis tipo II (basado en la edad de los pacientes) en los que la respuesta al calcio y vitamina D parecería ser fisiopatológicamente distinta a la de la osteoporosis tipo I, por lo que sería importante saber la respuesta al tratamiento con calcio y/o vitamina D así como difosfonatos y calcitriol en un grupo mejor seleccionado de mujeres con osteoporosis tipo I.

Otros agentes anti-reabsortivos: El uso de tiazidas en osteoporosis es controversial, y más bien parece no ser efectivo en el manejo de la osteoporosis (35). Los esteroides anabólicos pueden mantener ó incrementar la masa ósea así como estimular la formación de hueso con mujeres con osteoporosis postmenopausica, sin embargo, estos tienen algunos efectos androgénicos, afectan de manera adversa el metabolismo de lipoproteínas en plasma, y cuando son dados por vía oral pueden producir disfunción hepática, y realmente no se ha comprobado que tengan alguna utilidad en el manejo de este tipo de osteoporosis (76). Otros agentes que aún se encuentran en estudio son el ipriflavone, strontium, y metabolitos y análogos de la

vitamina D (6).

Tratamientos que Estimulan la Formación de Hueso.

Fluoruro sódico: Estimula la formación de hueso e incrementa la densidad ósea en mujeres con osteoporosis, un 8% anual en la espina lumbar y 4% en el fémur proximal, pero disminuye la densidad ósea cortical en el radio 2% anual (74). Al parecer, el depósito de calcio en el hueso cortical es movilizado para cubrir los requerimientos de calcio en los sitios donde el índice de formación de huesos se encuentra incrementado, por lo tanto, requiere la administración concomitante de calcio para disminuir este defecto de mineralización. El tejido óseo con exceso de fluoruro tiene una estructura anormal y puede incrementarse su fragilidad, por lo que el incremento en la densidad ósea no es necesariamente equivalente de incremento en la calidad del hueso. Riggs y cols. (74) observó en un estudio prospectivo de 4 años que en mujeres postmenopausicas con osteoporosis establecida, el tratamiento con fluoruro sódico incrementa la masa ósea vertebral en un 35%, en el cuello femoral un 12% y en trocanter femoral un 10%, no obstante, el número de nuevas fracturas vertebrales no se modificó con respecto a placebo, y al contrario, se incrementó el número de fracturas no vertebrales, probablemente como consecuencia de una pérdida ósea cortical. Un tercio de los pacientes manejados con fluoruro tienen irritación gástrica y un tercio tienen síndrome doloroso de miembros inferiores.

Hormona Paratiroidea: Esta hormona administrada a bajas dosis y de manera intermitente tiene la capacidad de estimular la formación de hueso. Sin embargo, al igual que el fluoruro, al parecer produce un fenómeno de redistribución ósea, incrementando el hueso trabecular a expensas del hueso cortical, por lo que tampoco es útil para el manejo de osteoporosis (76,84).

OSTEOPOROSIS TIPO II

Este tipo de osteoporosis se presenta por arriba de los 70 años, la relación hombre-mujer es de 2:1, existe disminución tanto de hueso trabecular como cortical, las fracturas que se asocian con también vertebrales pero en cuña y también en cadera, y su causa directa al parecer está asociada con el envejecimiento (ver tabla VII) (75).

PATOGENESIS

Como ya se ha comentado previamente, en la osteoporosis tipo II el factor etiológico más importante es el determinado por los trastornos fisiológicos asociados con el envejecimiento (tabla IX) (11,82).

- Deficiencia de hormona de crecimiento (11,82): La composición del cuerpo humano cambia conforme avanza la edad. El peso muscular corporal disminuye

Tabla IX. EFECTO DEL ENVEJECIMIENTO Y HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA FUNCION Y COMPOSICION CORPORAL.

	Envejecimiento	HC
Balace de nitrógeno	-	+
Contenido corporal de proteínas	-	+
Masa muscular	-	+
Masa ósea	-	+
Contenido corporal de lípidos	+	-
Tamaño de hígado, bazo y páncreas	-	+
Inmunidad celular	-	+
Flujo sanguíneo renal	-	+

Abreviaturas. HC: hormona de crecimiento; (-): negativo; (+): positivo.
(Modificado de Rubin CD., Am J Med Sci 1993.)

mientras que el tejido adiposo se incrementa. La masa de la mayoría de los órganos cambia con la edad: el tamaño del hígado, bazo y riñones disminuyen en tamaño de un 20 a un 50%. Con la edad existe una reducción en el índice de filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y varias funciones tubulares. Los niveles plasmáticos de 1,25(OH)₂ vitamina D tienden a disminuir con la edad. Esto se piensa que es debido a una incapacidad de los riñones "viejos" para sintetizar 1,25(OH)₂ vitamina D a causa de una disminución de la actividad de 1-alfa-hidroxilasa asociada con la edad. La caída de 1,25(OH)₂ vitamina D conduce a una disminución en la absorción intestinal de calcio y fósforo, y secundariamente se presenta hiperparatiroidismo. La masa ósea también se disminuye con la edad como se ha comentado previamente. Riggs y cols., han mostrado que el contenido mineral medio vertebral en mujeres de 90 años es 47% menor que a los 20 años. El contenido mineral óseo del esqueleto periférico también disminuye, pero el cambio es menor. El contenido mineral óseo también disminuye con la edad en los hombres pero en un grado mucho menor. Se piensa que la pérdida de hueso asociada con la edad es debida a una disminución en la formación de hueso por una actividad alterada de osteoblastos.

Recientemente ha sido aparente que conforme avanza la edad una gran proporción de hombres y mujeres sin evidencia clínica de patología hipofisaria muestran una disminución en la secreción de hormona de crecimiento (HC) y de niveles séricos de factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) (11,82). A causa de que la deficiencia de hormona de crecimiento y el envejecimiento están asociados con una disminución en la síntesis de proteínas, masa muscular y masa ósea, y con un

incremento de grasa corporal, es posible que la reducción en la secreción de HC y niveles de IGF-1 puedan estar asociados con la fisiopatología del proceso degenerativo, y tal vez puedan ser útiles para su tratamiento, considerando en especial el caso de la osteoporosis por fines de este artículo. Con fines terapéuticos se ha utilizado HC humana, y HC humana recombinante (HChr). Con el uso de la primera en pacientes con osteoporosis (de predominio postmenopausica) los resultados han sido controversiales y han tenido que ser terminados debido a la ocurrencia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes tratados con HC humana. Con respecto al uso de HChr en individuos sanos se ha observado un incremento en la densidad mineral ósea lumbar sin cambios significativos en el radio ó femur proximal, así como incremento en suero de osteocalcina, PTH, calcitonina e hidroxiprolina en orina.

- Desnutrición. El requerimiento de calcio es relativamente alto debido a que de manera obligada se pierden al día de 150 a 250 mg por orina y heces. Cuando el calcio absorbido de la dieta es insuficiente para cubrir éstas pérdidas, el calcio puede ser obtenido del hueso, el cual contiene el 99% del total del cuerpo almacenado. El requerimiento mínimo de calcio no ha sido rigurosamente establecido, pero se recomienda en la actualidad que sea por lo menos de 800 mg/día. El promedio de ingesta de calcio en la dieta del hombre se aproxima a esta cantidad, pero en mujeres de edad media y ancianas la ingesta es de solo 500 mg/día, y en mujeres con osteoporosis a menudo el consumo es menor (73). En adultos normales existe un fenómeno de adaptación para esta disminución en la ingesta de calcio, a través de un incremento en la fracción de absorción de calcio, pero esta adaptación no se lleva a

cabo en los ancianos; por lo que se suman ahora dos factores para deficiencia de calcio que son la disminución en absorción y en la ingesta. Aún cuando existe controversia con respecto a si realmente la baja en la ingesta de calcio incrementa el índice de fracturas (específicamente de cadera) (47), en la mayor parte de los estudios se ha confirmado esta relación (38,54,98).

Por otra parte, en el paciente anciano existe una deficiencia de vitamina D, especialmente en sujetos institucionalizados, debido principalmente a una pérdida en la exposición al sol, que no es compensada por un incremento en la ingesta de vitamina D; esto es particularmente visto en Francia donde los productos de la dieta no son suplementados con vitamina D (13,76). Así, se ha mostrado que más del 60% de los pacientes con fracturas de cadera pueden tener deficiencia de vitamina D.

La respuesta al déficit de calcio y vitamina D, ya sea por falta en la ingesta, absorción ó síntesis, produce un balance negativo de calcio que estimula la secreción de PTH. Este hiperparatiroidismo secundario puede producir un incremento en el recambio óseo, pérdida de hueso y así incrementar el riesgo de fracturas.

- Otros. Bauer y cols. (5) han estudiado los factores asociados a la pérdida ósea apendicular a través de densitometría en mujeres ancianas (más de 65 años), describiendo que el uso de estrógenos, la diabetes no-insulino dependiente, el uso de tiazidas, el sobrepeso (obesidad), una mayor masa muscular, una menopausia a edad tardía y la talla alta, fueron asociados independientemente a una mayor masa ósea; por otra parte, el antecedente de cirugía gástrica, la edad, el antecedente de fracturas en la madre, el tabaquismo y la ingesta de alcohol se asociaron con una menor masa ósea.

La asociación entre masa ósea y la ingesta de calcio en la dieta y artritis reumatoide fué inconstante. Finalmente, la ingesta de alcohol, la actividad física, el uso de suplemento de calcio, antecedentes de embarazos, nacionalidad de los padres y color del cabello, fueron variables que no mostraron asociación con la masa ósea. Estos hallazgos plantean algunos puntos de controversia con respecto a la patogénesis y tratamiento de la osteoporosis tipo II, que deberán ser aclarados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Chapuy y cols. (13), han descrito que el tratamiento con calcio (1.2 g/día de calcio elemental) y vitamina D₃ (800 UI (20 ug)) disminuye el riesgo de fracturas de cadera así como otros tipos de fracturas no-vertebrales en mujeres ancianas (69 a 106 años), incluyéndose en el estudio tanto mujeres con antecedente de fracturas (osteoporosis establecida) como sin antecedente de fracturas (en riesgo ó con osteoporosis pre-establecida). En el análisis del estudio no es posible distinguir entre estos dos grupos, por lo que viendolo de manera optimista podríamos considerar que este manejo es útil para la prevención y tratamiento de la osteoporosis tipo II, aunque también solo podría ser útil en uno de los dos casos.

Overgaard y cols. (62) es un estudio de mujeres entre 68-72 (aparentemente con osteoporosis pre-establecida) mostraron que el uso de calcitonina intranasal (en dosis variables de 50 IU, 100 IU, 200 IU) disminuye la pérdida ósea vertebral e incrementa la

densidad ósea de una manera dosis-dependiente, además disminuir el índice de nuevas fracturas vertebrales y apendiculares, comparado con placebo.

En los ensayos realizados con estrógenos tanto para prevención y tratamiento de osteoporosis se han incluido mujeres de más de 70 años, destacando en muchos de éstos que existe una disminución del riesgo de fracturas de cadera la cual es un tipo de fractura más característica de la osteoporosis tipo II. De hecho, se ha considerado que la terapia con estrógenos es útil para prevenir la pérdida ósea aún después de 20 años de establecida la menopausia, por lo que podría ser otra arma terapéutica tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis tipo II (59), recomendándose la combinación de dosis continuas de progestageno para mejorar la tolerancia de las pacientes (14), debiéndose tomar en cuenta tanto las ventajas como desventajas de este tratamiento hormonal.

El uso de otras medidas terapéuticas empleadas en osteoporosis tipo I, no han sido probadas específicamente en grupos seleccionados de osteoporosis tipo II.

Finalmente, la probabilidad de terapia con HCrh e IGF-1 aún se encuentra en vías de experimentación (56).

CONCLUSIONES

1. El definir una clasificación de la osteoporosis primaria de acuerdo a su fondo fisiopatogénico considero que es práctica y que será de mucha utilidad en estudios futuros que ayuden a definir mejor su etiología así como su tratamiento. No obstante,

es probable que existan aún subgrupos dentro de la clasificación que dependan de los factores de riesgo de cada individuo (ver tabla VI) y seguramente dentro de éstos subgrupos debe existir variabilidad tanto en el riesgo de fracturas como en la respuesta al tratamiento. Una propuesta que podría ser interesante es que los factores de riesgo fueran sumatorios al tipo de osteoporosis (p.e. osteoporosis tipo I + raza + tabaquismo - artritis reumatoide +otros) así como a parámetros de laboratorio (p.e. osteocalcina) y de gabinete (p.e. densitometría); y a partir de esto fuera posible determinar subgrupos de riesgo tanto para fracturas como de respuesta al tratamiento. El definir mejor los grupos de osteoporosis tiene la ventaja de que al estudiar modalidades terapéuticas los grupos de estudio serían más homogéneos.

2. Hasta la fecha considero que no hay ningún estudio que determine de forma temprana el diagnóstico de osteoporosis, y mucho menos que ayude a valorar la respuesta de un tratamiento. Así mismo, a pesar de la amplia propaganda que se le ha realizado a la densitometría ósea, considero que el costo-beneficio no ha sido establecido.

3. Por lo anterior, nuevamente enfatizo que la medida ideal en el manejo de la osteoporosis es su prevención. En el caso de la osteoporosis tipo I a través de terapia hormonal sustitutiva, y en la osteoporosis tipo II con calcio y vitamina D.

4. En base al análisis de todos los datos y pensando en el mejor beneficio del paciente y utilidad práctica del médico (en nuestro medio), sugiero las siguientes recomendaciones en el manejo de la osteoporosis primaria:

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**OSTEOPOROSIS TIPO I****PREVENCIÓN****Medidas específicas:**

1) Todas las mujeres postmenopáusicas deben recibir terapia hormonal sustitutiva de acuerdo a la Guía para el Consejo de Mujeres Postmenopáusicas a cerca de Terapia Hormonal Preventiva, del Colegio Americano de Medicina (2).

2) Las medidas generales pueden combinarse con la terapia hormonal.

4) En caso de rechazarse la terapia hormonal sustitutiva, la segunda medida recomendada es calcitonina intranasal 50 IU a 200 IU al día ó en días alternos de acuerdo a índice de recambio óseo.

3) El uso de densitometría ósea solo estaría indicado en el caso de que la paciente no acepte llevar una profilaxis para osteoporosis, y se requiera un seguimiento para iniciar una profilaxis cuando la pérdida ósea así lo requiera.

Medidas generales:

1) Ejercicio.

2) Evitar la ingesta excesiva de alcohol y tabaco.

3) Mantener una adecuada ingesta de calcio recomendándose al día 1500 mg para adolescentes, 1000 mg para mujeres premenopáusicas, y 1500 mg para mujeres postmenopáusicas.

4) El dar suplemento con vitamina D durante el invierno, puede ser una medida útil en aquellas pacientes en las que la ingesta de vitamina D esté por debajo de 220 UI.

5) En el caso de que la paciente no acepte la terapia hormonal, solo se manejaría con medidas generales.

TRATAMIENTO

1) Nuevamente el tratamiento de elección se basa en la terapia hormonal sustitutiva de acuerdo a las indicaciones ya comentadas (2), combinado con un suplemento de 1500 mg/día.

2) Cuando el reemplazo hormonal no es aceptado, se pasaría a las siguientes recomendaciones.

3) Suplemento de 1500 mg de calcio al día combinado con una pequeña dosis de calcitriol (0.5 ug/día). Se debe seguir un control estricto del calcio y creatinina sérica en el primer año cada 3 meses y después cada 6 meses. Si se desarrolla hipercalcemia ó existe deterioro de la función renal se debe disminuir la dosis y de no haber mejoría al mes la terapia debe ser suspendida. Grandes dosis de vitamina D₃ ó su metabolito activo (calcitriol) pueden ser benéficas cuando existe evidencia de malabsorción de calcio, lo cual puede ser inferido si la excreción de calcio urinario es menor de 100 mg/día, especialmente en pacientes que reciben suplemento de calcio.

4) No hay estudios en los que se haya descrito el beneficio de la combinación de terapia hormonal más calcio y calcitriol (triple esquema), no obstante, esto no se ha contradicado y tal vez podría ser útil siempre y cuando se lleve un control adecuado para evitar efectos secundarios.

5) Calcitonina intranasal a dosis de 50 IU a 200 IU al día ó en días alternos (de

acuerdo a recambio óseo), ó etidronato de acuerdo a la terapia cíclica intermitente.

6) La utilidad de terapias combinadas como **estrogenos y calcitonina ó etidronato** no se conoce.

7) Tomar las medidas necesarias para evitar accidentes: limitar actividades que provoquen caídas, iniciar el uso de bastón al caminar, usar barandales al bajar y subir escaleras, así como apoyarse al levantarse de una silla, y tomar medidas de seguridad en el hogar.

OSTEOPOROSIS TIPO II

PREVENCION

1) La terapia hormonal puede continuarse hasta los 75 años, después de esto, no hay evidencia convincente que sirva.

2) Todos los pacientes deben recibir suplemento de 1.2 gr/día de calcio elemental y 800 IU/día (20 ug) de vitamina D₃, realizandose un control adecuado de calcio y creatinina sérica de acuerdo a lo ya comentado en osteoporosis tipo I.

3) Evitar la ingesta excesiva de alcohol y tabaco.

4) La indicación de densitometría ósea es la misma que para la tipo I.

TRATAMIENTO

1) Todos los pacientes deben recibir suplemento de calcio y vitamina D, de acuerdo a lo arriba indicado.

2) Después de los 75 años no se recomienda usar **estrógenos**.

3) Calcitonina intranasal de 50 IU a 200 IU/día (idealmente de acuerdo a recambio óseo) con suplemento de 500 mg/día de calcio.

4) No hay evidencia que apoye que la calcitonina sea útil después de los 75 años.

5) Los ensayos realizados con etidronato han incluido pacientes hasta de 70 años, por lo tanto, tal vez tenga alguna utilidad en este tipo de osteoporosis (la cual deberá corroborarse), y de usarse sería con las medidas ya comentadas.

6) Tomar las precauciones necesarias para evitar accidentes.

ADDENDUM

Considerando de manera integral a los pacientes, y apoyado en lo descrito previamente en la literatura una combinación "profiláctica" para osteoporosis tipo II y I en mujeres podría ser el administrar terapia hormonal sustitutiva al inicio de la menopausia por un lapso de 7 a 10 años (30), y al cumplir la paciente 70 años reiniciar con profilaxis a base de calcio más vitamina D (13).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adachi JD, Colton P. BONE DENSITOMETRY (Editorial). *J Rheumatol* 1990;17:419-20.
2. American College of Physicians. GUIDELINES FOR COUNSELING POSTMENOPAUSAL WOMEN ABOUT PREVENTIVE HORMONE THERAPY. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
3. Aloia DF, Vasquani A, Yeh JK, et al. CALCITRIOL IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *Am J Med* 1988;84:401-8.
4. Baran D, Sorensen A, Grimes J, et al. DIETARY MODIFICATION WITH DAIRY PRODUCTS FOR PREVENTING VERTEBRAL BONE LOSS IN PREMENOPAUSAL WOMEN: A THREE-YEAR PROSPECTIVE STUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;70:264-270.
5. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al. FACTORS ASSOCIATED WITH APPENDICULAR BONE MASS IN OLDER WOMEN. *Ann Intern Med* 1993;118:657-65.
6. Brandl ML. NEW TREATMENT STRATEGIES: IPRIFLAVONE, STRONTIUM, VITAMIN D METABOLITES AND ANALOGS. *Am J Med* 1993;95:69S-74S.
7. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN SKELETAL REMODELING. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:903-918.
8. Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, et al. BONE TURNOVER IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: EFFECT OF CALCITONIN TREATMENT. *J Clin Invest* 1988;82:1268-74.
9. Cooper C, Barker DJP, Wickham. PHYSICAL ACTIVITY MUSCLE STRENGTH, AND CALCIUM INTAKE IN FRACTURE OF PROXIMAL FEMUR IN BRITAIN. *BMJ* 1988;297:1443-6.
10. Cormier C. OSTEOPOROSIS. *Curr Op Rheumatol* 1990;2:4-7.
11. Corpes E, Harman SM, Blackman MR. HUMAN GROWTH HORMONE AND HUMAN AGING. *Endocrine Rev* 1993;14:20-39.
12. Cummings SR, Browner WS, Ettinger B. SHOULD PRESCRIPTION OF POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY BE BASED ON THE RESULTS OF BONE DENSITOMETRY? (Editorial). *Ann Intern Med* 1990;113:565-68.
13. Chapuy MC, Arlot ME, Dubœuf F, Brun J, et al. VITAMIN D3 AND CALCIUM TO PREVENT HIP FRACTURES IN ELDERLY WOMEN. *NEJM* 1992;327:1637-42.
14. Christiansen C, Riis BJ. 17β-ESTRADIOL AND CONTINUOUS NORETHISTERONE: A UNIQUE TREATMENT FOR ESTABLISHED OSTEOPOROSIS IN ELDERLY WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:836-841.
15. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A CONTROLLED TRIAL OF THE EFFECT OF CALCIUM SUPPLEMENTATION ON BONE DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *NEJM* 1990;323:878-83.

16. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON WINTERTIME AND OVERALL BONE LOSS IN HEALTHY POSTMENOPAUSAL WOMEN. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.
17. Delmas PD. BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER FOR THE CLINICAL ASSESSMENT OF METABOLIC BONE DISEASE. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:1-18.
18. Delmas PD. BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER I: THEORETICAL CONSIDERATIONS AND CLINICAL USE IN OSTEOPOROSIS. *Am J Med* 1993;95:11S-16S.
19. De Luise M, Martin TJ, Melick TA. INACTIVATION AND DEGRADATION OF PORCINE CALCITONIN BY RAT LIVER, AND RELATIVE STABILITY OF SALMON CALCITONIN. *J Endocrinol* 1970;48:181-8.
20. Dequeker J, Geusens P. OSTEOPOROSIS AND ARTHRITIS. *Ann Rheum Dis* 1990;49:276-80.
21. Douglas PK, Baron JA, Anderson JJ, et al. SMOKING ELIMINATES THE PROTECTIVE EFFECT OF ORAL ESTROGENS ON THE RISK FOR HIP FRACTURE AMONG WOMEN. *Ann Intern Med* 1992;118:716-21.
22. Dupont WD, Page DL. MENOPAUSAL ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER. *Arch Intern Med* 1991;115:67-72.
23. Eiders PJM, Netelenbos JC, Lips P, et al. CALCIUM SUPPLEMENTATION REDUCE VERTEBRAL BONE LOSS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN: A CONTROLLED TRIAL IN 248 WOMEN BETWEEN 46 AND 55 YEARS OF AGE. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:533-40.
24. Eriksen EF, Steiniche T, Mosekilde L, et al. HISTOMORPHOMETRIC ANALYSIS OF BONE IN METABOLIC BONE DISEASE. *Endocrinol Clin North Am* 1989;13:919-954.
25. Eriksen EF. NORMAL AND PATHOLOGICAL REMODELING OF HUMAN TRABECULAR BONE: THREE DIMENSIONAL RECONSTRUCTION OF THE REMODELING SEQUENCE IN NORMALS AND IN METABOLIC BONE DISEASE. *Endocrine Rev* 1986;7:379-408.
26. Ernst M, Schmid CH, Froesch ER. ENHANCED OSTEOBLAST PROLIFERATION AND COLLAGEN GENE EXPRESSION BY ESTRADIOL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2307-10.
27. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. POSTMENOPAUSAL BONE LOSS IS PREVENTED BY TREATMENT WITH LOW-DOSAGE ESTROGEN WITH CALCIUM. *Ann Intern Med* 1987;106:40-5.
28. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. LONG-TERM ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY PREVENTS BONE LOSS AND FRACTURES. *Ann Intern Med* 1985;102:319-24.
29. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. DIETARY INDUCED SUBCLINICAL VITAMIN K DEFICIENCY IN NORMAL HUMAN SUBJECTS. *J Clin Invest* 1993;91:1781-68.
30. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. THE EFFECT OF POSTMENOPAUSAL ESTROGEN THERAPY ON BONE DENSITY IN ELDERLY WOMEN. *NEJM* 1993;329:1141-6.

31. Finkelman RD, Bell NH, Strong DD, et al. OVARECTOMY SELECTIVELY REDUCES THE CONCENTRATION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA IN RAT BONE: IMPLICATIONS FOR ESTROGEN DEFICIENCY-ASSOCIATED BONE LOSS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12190-12193.
32. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY OF VERTEBRAL SPONGIOSA: A SENSITIVE METHOD FOR DETECTING EARLY BONE LOSS AFTER OOPHORECTOMY. *Ann Intern Med* 1982;97:699-705.
33. Grady D, Rubin S, Petitti DB, et al. HORMONE THERAPY TO PREVENT DISEASE AND PROLONG LIFE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
34. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al. LONG-TERM CALCITONIN THERAPY IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *Metabolism* 1984;33:295-303.
35. Heidrich FE, Stergachis A, Gross K. DIURETIC DRUG USE AND THE RISK OF HIP FRACTURE. *Ann Intern Med* 1991;115:1-6.
36. Heath DA. OSTEOPOROSIS: CURRENT CONTROVERSIES AND FUTURE TRENDS. *Baillière's Clin Rheumatol* 1993;7:623-34.
37. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christensen C. ROLE OF PEAK BONE MASS AND BONE LOSS IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: 12 YEAR STUDY. *BMJ* 1991;303:961-4.
38. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. DIETARY CALCIUM AND RISK OF HIP FRACTURE: 14-YEAR PROSPECTIVE POPULATION STUDY. *Lancet* 1988;2:1046-9.
39. Horsman A, Gallagher JC, Simpson M, Nordin BEC. PROSPECTIVE TRIAL OF OESTROGEN AND CALCIUM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *BMJ* 1977;2:789-92.
40. Jergas M, Genant HK. REVIEW: CURRENT METHODS AND RECENT ADVANCES IN THE DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS. *Arthritis Rheum* 1993;12:1649-62.
41. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. INCREASED OSTEOCLAST DEVELOPMENT AFTER ESTROGEN LOSS: MEDIATION BY INTERLEUKIN-6. *Science* 1992;257:88-91.
42. Joffe I, Epstein S. OSTEOPOROSIS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: PATHOGENESIS AND MANAGEMENT. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20:256-72.
43. Johnston CC, Siemenda CW, Melton LJ. CLINICAL USE OF BONE DENSITOMETRY. *NEJM* 1991;324:1106-1109.
44. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al. EFFECT OF VITAMIN D INTAKE ON SEASONAL VARIATIONS IN PARATHYROID HORMONE SECRETION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *MEJM* 1989;321:1777-83.
45. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, et al. SMOKING ELIMINATES THE PROTECTIVE EFFECT OF ORAL ESTROGENS ON THE RISK FOR HIP FRACTURES AMONG WOMEN. *Ann Intern Med* 1992;116:716-21.

46. Lacey DL, Grosso LE, Moser SA, et al. IL-1-INDUCED MURINE OSTEOBLAST IL-6 PRODUCTION IS MEDIATED BY THE TYPE 1 IL-1 RECEPTOR AND IS INCREASED BY 1,25 DIHYDROXYVITAMIN D3. *J Clin Invest* 1993;91:1731-42.
47. Lau E, Donnan S, Barker DJP, Cooper C. PHYSICAL ACTIVITY AND CALCIUM INTAKE IN FRACTURE OF PROXIMAL FEMUR IN HONG KONG. *BMJ* 1988;297:1441-3.
48. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, et al. LONG-TERM PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS BY OESTROGEN: EVIDENCE OF AN INCREASED BONE MASS AFTER DELAYED ONSET OF OESTROGEN TREATMENT. *Lancet* 1976;1:1038-41.
49. Lindsay R, Tohme JF. ESTROGEN TREATMENT OF PATIENTS WITH ESTABLISHED POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *Obstet Gynecol* 1990;76:290-5.
50. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WITH TRANSDERMAL ESTROGENS. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
51. Martin TJ, Ng KW, Susa T. BONE CELL PHYSIOLOGY. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:833-858.
52. Macintyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, et al. CALCITONIN FOR PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL BONE LOSS. *Lancet* 1988;1:900-2.
53. Marsh MS, Stevenson JC. ALTERNATIVES TO HRT IN PREVENTION AND TREATMENT. *Baillière's Clin Rheum* 1993;7:549-560.
54. Matkovic V, Kostial K, Siminovic I, et al. BONE STATUS AND FRACTURE RATES IN TWO REGIONS OF YUGOSLAVIA. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540-9.
55. Nordin BEC, Need AG, Bridges A, et al. RELATIVE CONTRIBUTIONS OF YEARS SINCE MENOPAUSE, AGE, AND WEIGHT TO VERTEBRAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:20-23.
56. Nordin BEC, Horsman A, Crilly RG, et al. TREATMENT OF SPINAL OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *BMJ* 1980;1:451-4.
57. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, et al. THE RATE OF BONE MINERAL LOSS IN NORMAL MEN AND THE EFFECT OF CALCIUM AND CHOLECALCIFEROL SUPPLEMENTATION. *Ann Intern Med* 1990;112:29-34.
58. Ott SM, Chesnut CH III. CALCITRIOL TREATMENT IS NOT EFFECTIVE IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *Ann Intern Med* 1989;110:267-74.
59. Ott SM. ESTROGEN THERAPY FOR OSTEOPOROSIS- EVEN IN ELDERLY. *Ann Intern Med* 1992;117:85-8.
60. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. EFFECT OF SALCATONIN GIVEN INTRANASALLY ON EARLY POSTMENOPAUSAL BONE LOSS. *BMJ* 1989;299:477-79.

61. Overgaard K, Agnæs D, Hansen MA, et al. DOSE-RESPONSE BIOACTIVITY AND BIOAVAILABILITY OF SALMON CALCITONIN IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL WOMEN. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:344-49.
62. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. EFFECT OF SALCATONIN GIVEN INTRANASALLY ON BONE MASS AND FRACTURE RATES IN ESTABLISHED OSTEOPOROSIS: A DOSE-RESPONSE STUDY. *BMJ* 1992;305:556-61.
63. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, et al. OVARIAN STEROID TREATMENT BLOCKS A POSTMENOPAUSAL INCREASE IN BLOOD MONOCYTE INTERLEUKIN 1 RELEASE. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2398-2402.
64. Pacifici R, Ruplich R, Griffin M, et al. DUAL ENERGY RADIOGRAPHY VERSUS QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR THE DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:705-710.
65. Pacifici R, Brown C, Puschek E, et al. EFFECT OF SURGICAL MENOPAUSE AND ESTROGEN REPLACEMENT ON CYTOKINE RELEASE FROM HUMAN BLOOD MONONUCLEAR CELLS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 5153-5138.
66. Peel N, Eastell R. MEASUREMENT OF BONE MASS AND TURNOVER. *Baillière's Clin Rheum* 1993;7:479-98.
67. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. A COMPARATIVE STUDY OF EXERCISE, CALCIUM SUPPLEMENTATION, AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY. *NEJM* 1991;325:1189-95.
68. Reid IR, King AR, Alexander JC, et al. PREVENTION OF STEROID-INDUCED OSTEOPOROSIS WITH (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-biphosphonate (APD). *Lancet* 1988;1:143-6.
69. Reid IA, Ames RW, Evans MC, et al. EFFECT OF CALCIUM SUPPLEMENTATION ON BONE LOSS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. *NEJM* 1993;328:460-4.
70. Reginster JY, Denis D, Albert A, et al. 1-YEAR CONTROLLED RANDOMIZED TRIAL OF EARLY POSTMENOPAUSAL BONE LOSS BY INTRANASAL CALCITONIN. *Lancet* 1987;2:1481-3.
71. Reginster JY. CALCITONIN FOR PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. *Am J Med* 1993;95:44S-47S.
72. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Gómez-Castresana. SALMON CALCITONIN REDUCES VERTEBRAL FRACTURE RATE IN POSTMENOPAUSAL CRUSH FRACTURE SYNDROME. *Bone Miner* 1992;16:131-8.
73. Riggs LB, Melton LJ. INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS. *NEJM* 1986;314:1676-86.
74. Riggs LB, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. EFFECT OF FLUORIDE TREATMENT OF THE FRACTURE RATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. *NEJM* 1990;322:802-9.

75. Riggs LB, Melton LJ. CLINICAL HETEROGENEITY OF INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS: IMPLICATIONS FOR PREVENTIVE THERAPY. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1229-32.
76. Riggs LB, Melton J. THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. *NEJM* 1992;327:620-27.
77. Riis B, Thomsen K, Christiansen C. DOES CALCIUM SUPPLEMENTATION PREVENT POSTMENOPAUSAL BONE LOSS? A DOUBLE BLIND, CONTROLLED CLINICAL STUDY. *NEJM* 1987;316:173-7.
78. Riis B. BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER II: DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS, AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. *Am J Med* 1993;95:17S-21S.
79. Robey PG. THE BIOCHEMISTRY OF BONE. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:859-902.
80. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. PRE-EXISTING FRACTURES AND BONE MASS PREDICT VERTEBRAL FRACTURE INCIDENCE IN WOMEN. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
81. Rubin SM, Cummings SR. RESULTS OF BONE DENSITOMETRY AFFECT WOMEN DECISIONS ABOUT TAKING MEASURES TO PREVENT FRACTURES. *Ann Intern Med* 1992;116:990-95.
82. Rubin CD. GROWTH HORMONE-AGING AND OSTEOPOROSIS. *Am J Med Sci* 1993;305:120-129.
83. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, et al. WHICH FRACTURES ARE ASSOCIATED WITH LOW APPENDICULAR BONE MASS IN ELDERLY WOMEN. *Am J Med* 1991;113:837-42.
84. Slovik DM, Neer RM, Potts JR Jr. SHORT-TERM EFFECT OF SYNTHETIC HUMAN PARATHYROID HORMONE-(1-34) ADMINISTRATION ON BONE MINERAL METABOLISM IN OSTEOPOROTIC PATIENTS. *J Clin Invest* 1981;68:1261-71.
85. Smith EL, Gilligan C, Smith PE, Sempos CT. CALCIUM SUPPLEMENTATION AND BONE LOSS IN IN MIDDLE-AGED WOMAN. *Am J Clin Nutr* 1989;50:833-42.
86. Steinberg KK, Thacker SB, Smith J, et al. A META-ANALYSIS OF THE EFFECT OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY ON THE RISK OF BREAST CANCER. *JAMA* 1991;265:1985-90.
87. Stevenson JC, Evans IMA. PHARMACOLOGY AND THERAPEUTIC USE OF CALCITONIN. *Drugs* 1981;21:257-72.
88. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. EFFECT OF INTERMITTENT CYCLICAL ETIDRONATE THERAPY IN BONE MASS AND FRACTURE RATE IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *NEJM* 1990;322:1265-71.

9. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. SERUM UNDERCARBOXYLATED OSTEOCLACIN S A MARKER OF THE RISK OF HIP FRACTURE IN ELDERLY WOMEN. *J Clin Invest* 1993;91:1769-74.
0. Takano-Yamamoto T, Rodan GA. DIRECT EFFECTS OF 17 BETA-ESTRADIOL ON TRABECULAR BONE IN OVARECTOMIZED RATS. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;87:2172-76.
1. Tilyard MW, Spears GFS, Corn B, et al. TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WITH CALCITRIOL OR CALCIUM. *NEJM* 1992;326:357-62.
2. Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton J, et al. COST EFFECTIVENESS OF SCREENING PERIMENOPAUSAL WHITE WOMEN FOR OSTEOPOROSIS: BONE DENSITOMETRY AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY. *Ann Intern Med* 1990;113:594-603.
3. Wahner HW. MEASUREMENTS OF BONE MASS AND BONE DENSITY. *Endocrinol Clin North Am* 1989;18:995-1010.
4. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. EFFECT OF POSTMENOPAUSAL ESTROGEN REPLACEMENT ON THE CONCENTRATIONS AND METABOLISM OF PLASMA LIPOPROTEINS. *EJM* 1991;325:1196-204.
5. Watrous DA, Andrews BS. THE METABOLISM AND IMMUNOLOGY OF BONE. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:45-65.
6. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. INTERMITTENT CYCLICAL ETIDRONATE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *NEJM* 1990;323:73-9.
7. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. DECREASED RISK OF FRACTURES OF THE HIP AND FOREARM WITH POSTMENOPAUSAL USE OF ESTROGEN. *NEJM* 1980;303:1195-8.
8. Wickham CAC, Walsh K, Cooper C, et al. DIETARY CALCIUM, PHYSICAL ACTIVITY, AND RISK OF HIP FRACTURE: A PROSPECTIVE STUDY. *BMJ* 1989;299:889-92.
1. Woolf AD. OSTEOPOROSIS: WHOSE PROBLEM IS IT?. *Ann Rheum Dis* 1992;51:103-3