

10524 35



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

MANUAL DE MANEJO TERAPEUTICO  
DE OSTEOPOROSIS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ANGELICA MARIA JAUREGUI LOZANO

ASESORA: M. en F.C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2000

287228



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 esta 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  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Manual de Manejo Terapéutico de Osteoporosis

que presenta la pasante: Angélica María Jauregui Lozano  
con número de cuenta: 9140132-4 para obtener el TÍTULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 10 de Julio de 2000

PRESIDENTE

Q.F.B. Maricela Noé Martínez

VOCAL

Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda

SECRETARIO

M. en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy

PRIMER SUPLENTE

M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

SEGUNDO SUPLENTE

M. en C. Francisco López Mejía

## AGRADECIMIENTOS.

Ah llegado el momento de agradecer a todas las personas que en algún momento de mi vida me apoyaron de una u otra forma, pero no quiero omitir a nadie y por tal motivo, le doy las gracias a todas las personas que me ayudaron a alcanzar mi meta, en especial a mis padres.

Gracias a todos y cada uno de los profesores que compartieron conmigo sus conocimientos.

Gracias a Beatriz de Jesús Maya por haberme dedicado un poco de su tiempo, contribuyendo así al logro de mi meta.

Gracias a todos mis amigos, por brindarme lo mejor de sí.

## DEDICATORIAS.

A mis padres, porque contribuyendo cada uno a su manera, me están permitiendo compartir con ellos este logro.

A mis hermanos, pero en especial a Manolo, porque fue quien siempre me brindó su confianza.

A mis abuelitos, por ayudarme.

A mis tías María de Jesús y Ma. Magdalena por su apoyo.

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b>	<b>2</b>
<b>1.GENERALIDADES</b>	<b>3</b>
<b>2.MANEJO TERAPÉUTICO</b>	<b>10</b>
<b>3.DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD: OSTEOPOROSIS</b>	<b>12</b>
3.1.Definición de osteoporosis	12
3.2.Tipos de osteoporosis	13
3.3.Forma en que se debilitan los huesos	14
3.4.Huesos con mayor incidencia de fracturas	17
3.4.1.Muñeca	17
3.4.2.Vértebra	18
3.4.3.Cadera	18
3.5.Factores que predisponen a la osteoporosis	20
<b>4.ETIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS</b>	<b>23</b>
<b>5.DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS</b>	<b>31</b>
5.1.Diagnóstico presuntivo	31
5.2.Técnicas de diagnóstico.	31
5.3.Ensayos clínicos	32
5.3.1.Marcadores de formación del hueso	37
5.3.2.Marcadores de resorción del hueso	38
5.4.Entrevista empleada para el diagnóstico de osteoporosis	41

5.5. Índice Score	42
6.SIGNOS Y SINTOMAS DE LA OSTEOPOROSIS	48
7.CUIDADOS DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS	49
8.PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS	50
9.TRATAMIENTO CORRECTIVO PARA LA OSTEOPOROSIS	54
9.1.Terapéutica farmacológica de la Osteoporosis	54
9.1.1.Fármacos utilizados para disminuir la resorción ósea	
a)Calcio	58
Dosis de calcio	58
Acción farmacológica del calcio	61
Reacción adversa del calcio	62
Interacciones con el calcio	62
Compuestos de calcio	63
Intoxicación por calcio	63
b)Vitamina D	63
Indicación y razón de uso del alfacalcidol	69
Dosis de vitamina D3 (calcitriol)	69
Efectos adversos de la vitamina D	69
La terapia de la vitamina D combinada con otros agentes	70
c)Estrógenos	73

Razón de uso de los estrógenos	74
Dosis de estrógenos	74
Mecanismo de acción de los estrógenos	75
Efectos colaterales de la terapia con estrógenos	75
Ventajas de la terapia de reemplazamiento hormonal	76
d) Calcitonina	78
Razón de uso de la calcitonina	79
Indicación de la calcitonina	79
Dosis de calcitonina	79
Mecanismo de acción de la calcitonina	79
Reacciones adversas de la calcitonina	80
Vía de administración de la calcitonina	80
Presentaciones de la calcitonina	81
e) Bifosfonatos (etidronato y alendronato)	81
Razón de uso de los bifosfonatos	81
Mecanismo de acción de los bifosfonatos	81
Indicación del etidronato	82
Dosis del etidronato	82
Reacción adversa del etidronato	83
Razón de uso del alendronato	84
Dosis del alendronato	84
Reacción adversa del alendronato	85
Contraindicaciones del alendronato	85
Presentación farmacéutica del alendronato	85
Desventajas y consideraciones de los bifosfonatos	86
9.1.2. Fármacos que incrementan la formación ósea	87



a)Flúor	88
Indicaciones del fluoruro	88
Razón de uso del fluoruro	88
Dosis de flúor	88
Mecanismo de acción del fluoruro de sodio	89
Efectos colaterales del flúor	90
Desventaja del fluoruro de sodio	91
Efectos del flúor	92
Reacciones adversas del fluoruro	92
El papel del fluoruro de sodio en la prevención de la osteoporosis	94
Duración de la terapia con fluoruro	95
b)Hormona paratiroidea	96
Reacción adversa de la hormona paratiroidea	98
c)Esteroides anabólicos	98
Reacciones adversas de los esteroides anabólicos	99
d)Vitamina K	100
Nuevos fármacos contra la osteoporosis:	103
a)Ipriflavona	103
Razón de uso de la ipriflavona	103
Dosis de la ipriflavona	103
Mecanismo de acción de la ipriflavona	104
b)Raloxifen	104
c)Tibolone	
9.1.3.Costo de varios agentes útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis	108

9.2.Tratamiento no farmacológico	108
9.3.Alternativas terapéuticas en la osteoporosis	110
10.FOLLETO PROFILÁCTICO EN LA OSTEOPOROSIS	113
11.FOLLETO DE CUIDADOS ESPECIALES EN LA OSTEOPOROSIS	116
ANÁLISIS DE RESULTADOS	125
CONCLUSIONES	132
GLOSARIO	133
BIBLIOGRAFÍA	137

## INDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

Figura 1. Efectos de la deficiencia estrogénica en el metabolismo óseo	16
Figura 2. Fracturas	19
Figura 3. Factores de riesgo de osteoporosis	20
Tabla 1. Marcadores de hueso	40
Tabla 2. Variables de evaluación en el Índice Score	43
Figura 4. BMC SCORE / EDAD	55
Tabla 3. Fármacos usados en la osteoporosis	57
Tabla 4. Necesidades diarias de calcio	59
Tabla 5. Fuentes dietéticas de calcio	59
Tabla 6. Contenido de calcio y grado de absorción de diferentes sales de calcio.	60

## INTRODUCCION

La osteoporosis cada vez se presenta en un número mayor de mujeres y causa un gran impacto no solo a nivel social sino también económico; pero puede prevenirse y por tal motivo es importante ofrecerle a la población interesada en el tema, información básica y farmacológica para evitar que el índice de población con osteoporosis se incremente . Por otro lado se pretende que sirva como guía para los pacientes que ya padecen de osteoporosis.

El presente manual de manejo terapéutico de osteoporosis abarca la descripción de la enfermedad y los diferentes tipos que hay así como los factores que predisponen a los individuos para padecerla, métodos de diagnóstico, etiología, signos y síntomas, profilaxis, tratamiento farmacológico y no farmacológico.

También se incluyen unos folletos con la intención de brindarle al lector una educación sanitaria en relación a la prevención de este padecimiento o en su defecto, sobre los cuidados especiales que debe de tener si sufre de osteoporosis. Además, fueron elaborados con la finalidad de que si en un momento dado, el lector conoce a alguien que padezca esta enfermedad le recomiende consultar estos folletos.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Elaborar un manual de manejo terapéutico de osteoporosis, con la finalidad de contemplar información básica y farmacológica de este tema; a través de la búsqueda de información documental (hemerográfica y bibliográfica) con la intención de que exista éste, como guía para el manejo terapéutico de pacientes con esta patología.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

1. Informar al lector sobre la etiología, signos, síntomas y diagnóstico de osteoporosis, además de explicar los diferentes tipos que existen.
2. Dar información de los medicamentos que existen para combatir esta enfermedad.
3. Realizar dos folletos, uno donde se aborde la profilaxis y otro en el que se mencionen los cuidados especiales que deben de tener los pacientes que sufren esta patología.
4. Resaltar la importancia de la evaluación terapéutica en los pacientes que padecen de osteoporosis, para evitar que se presenten interacciones farmacológicas entre los medicamentos prescritos para combatir la osteoporosis y aquellos prescritos para curar otra enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Elaborar un manual de manejo terapéutico de osteoporosis, con la finalidad de contemplar información básica y farmacológica de este tema; a través de la búsqueda de información documental (hemerográfica y bibliográfica) con la intención de que exista éste, como guía para el manejo terapéutico de pacientes con esta patología.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

1. Informar al lector sobre la etiología, signos, síntomas y diagnóstico de osteoporosis, además de explicar los diferentes tipos que existen.
2. Dar información de los medicamentos que existen para combatir esta enfermedad.
3. Realizar dos folletos, uno donde se aborde la profilaxis y otro en el que se mencionen los cuidados especiales que deben de tener los pacientes que sufren esta patología.
4. Resaltar la importancia de la evaluación terapéutica en los pacientes que padecen de osteoporosis, para evitar que se presenten interacciones farmacológicas entre los medicamentos prescritos para combatir la osteoporosis y aquellos prescritos para curar otra enfermedad.

## I. GENERALIDADES.

La osteoporosis es una enfermedad en la cual los huesos se han adelgazado y debilitado. Ocurre principalmente en la mujer después de la menopausia. La osteoporosis post-menopáusica afecta al 30% de todas las mujeres <sup>(1)</sup>. Lo anterior se debe a que el estrógeno, la hormona femenina, ayuda a la mujer a mantener la fuerza de los huesos. Al disminuir el nivel de estrógenos, se pierde tejido óseo. A medida que los huesos se debilitan, se pueden romper con más facilidad. Sin embargo, hay cosas que se pueden hacer durante toda la vida para que los huesos se mantengan fuertes y en la presente investigación se habla al respecto. <sup>(2)</sup>

Los huesos debilitados por la osteoporosis tienen más probabilidades de fracturarse. Los huesos de la cadera, muñeca y columna, son los que tienen mayor riesgo de sufrir fractura. La parte superior de la espalda puede encorvarse si los huesos de la columna vertebral se fracturan. Los riesgos de sufrir osteoporosis aumentan si:

- ◆ Ha pasado la menopausia (el cuerpo ya no produce estrógenos).
- ◆ La dieta no tiene suficiente calcio o vitamina D.
- ◆ Fuma
- ◆ Se toman ciertos medicamentos
- ◆ No se hace mucho ejercicio.
- ◆ Se beben demasiadas bebidas alcohólicas.

Si se padece de osteoporosis, las caídas y el exceso de tensión en la espalda pueden aumentar el riesgo de sufrir una fractura.

Un individuo se puede proteger de los peligros de la osteoporosis si sigue los siguientes pasos:

- ◆ Evaluar sus factores de riesgo.
- ◆ Aprender a cerca de la manera en que los huesos cambian con el tiempo.
- ◆ Asegurarse de que la dieta tenga suficiente calcio y vitamina D.
- ◆ Practicar suficiente ejercicio.
- ◆ Preguntar al médico sobre los medicamentos que hay para tratar la osteoporosis.
- ◆ Evitar los accidentes practicando medidas de seguridad. <sup>(2)</sup>

En México no existen estadísticas formales, pero la osteoporosis se manifiesta en aproximadamente el 10% de la población femenina del país. <sup>(3)</sup>

En 1990 la población en México mayor de 65 años de edad, era de un poco más de 3 millones; para inicio del siglo XXI se esperan 5 millones y para el año 2010 posiblemente se tenga el 3% de la población total de individuos por arriba de este grupo de edad.

Se ha calculado, conservadoramente, que la población en riesgo de sufrir en México una de las muchas enfermedades desmineralizantes como es la osteoporosis es de 7.3 millones de mujeres mayores de 45 años y 1.2 millones de hombres de más de 65 años. La osteoporosis por sí misma, no produce



ningún síntoma y sólo se manifiesta cuando aparecen sus consecuencias; es decir, sólo cuando ocurre una fractura ósea.

La diferencia entre la tasa de pérdida ósea del hueso trabecular y el cortical conlleva a que las diferentes clases de fracturas osteoporóticas ocurran a edades distintas; las fracturas vertebrales y de la muñeca ocurren a una edad más temprana y las fracturas de la cadera se presentan principalmente en personas de edad avanzada. Estas fracturas de cadera constituyen un problema de salud pública porque tienen un efecto importante en la morbilidad y sus efectos socioeconómicos son también considerables. <sup>(4)</sup>

La osteoporosis afecta aproximadamente a unas 75,000 personas en Europa, los Estados Unidos y Japón. <sup>(5,6)</sup>

En 1990 ocurrían alrededor de 1.7 millones de fracturas de la cadera y para el año 2050 se cree que sucederán 6.26 millones si no se toman las correspondientes medidas de prevención. <sup>(7)</sup>

El 50% de las personas pierden independencia para caminar y 30% se vuelven totalmente dependientes, incluso para realizar actividades de la vida diaria, lo que representa una carga familiar y social, con un alto costo económico y deterioro en la calidad de vida de quien sufre una fractura. <sup>(7)</sup>

En un año, el 2% de las mujeres que tienen aproximadamente 65 años de edad sufren de fracturas, al igual que el 6-10% de las mujeres que tienen

alrededor de 75 años mientras que solo 1 ó 2 de cada dos mil mujeres que tienen menos de 60 años de edad también presentan esta complicación. <sup>(8)</sup>

Aproximadamente el 30% de las mujeres mayores de 50 años tienen osteoporosis (15% de 50-59 años de edad, 22% de 60-69 años de edad y 40% de 70-79 años de edad). <sup>(8)</sup>

Es importante mencionar la relevancia que tiene el hecho de satisfacer las necesidades de calcio; el cuerpo necesita calcio para mantener la fuerza de los huesos. La mejor fuente de calcio son los alimentos. Si no se puede obtener la cantidad suficiente de los alimentos, puede obtenerse el resto mediante suplementos. Hay que recordar que tomar calcio, nos puede ayudar a mantener los huesos sanos, pero tal vez no sea suficiente para prevenir la descalcificación y la osteoporosis después de la menopausia. <sup>(2)</sup>

Hay muchos tipos de suplementos de calcio que pueden ayudar a satisfacer las necesidades de calcio si no se recibe la cantidad suficiente en los alimentos. No obstante, tomar más calcio de lo que se necesita puede ser dañino. <sup>(2)</sup>

El cuerpo también necesita vitamina D para poder absorber el calcio. Se deben de recibir 400 UI de vitamina D diariamente. La vitamina D se encuentra en ciertos alimentos tales como la leche. Otras buenas fuentes de vitamina D, son los rayos solares y los compuestos multivitamínicos. Pero demasiada vitamina D puede ser también dañina. <sup>(2)</sup>

Ciertos factores pueden acelerar la descalcificación o disminuir la formación de hueso. Por ejemplo, ciertos medicamentos aumentan la pérdida de tejido óseo, mientras que otros dificultan la absorción del calcio en el cuerpo. La falta de actividad también hace que los huesos pierdan fuerza y se adelgacen. Con el tiempo los huesos delgados se pueden fracturar. Las mujeres que no son activas corren con un mayor riesgo de sufrir osteoporosis. <sup>(2)</sup>

El consumo excesivo de alimentos muy salados o ricos en proteínas puede precipitar la descalcificación. Los medicamentos, entre los que se incluyen algunos esteroides, tales como la hidrocortisona y la prednisona, pueden aumentar la pérdida de hueso. Fumar también puede interferir con los niveles de estrógenos. <sup>(2)</sup>

A lo largo de la vida, el cuerpo pierde masa ósea a la vez que crece nuevo hueso que reemplaza el perdido. La tasa de crecimiento del hueso nuevo cambia con la edad. Cuando se es joven la cantidad del tejido óseo que se forma es mayor que la que se pierde; a medida que se hace mayor y llega a la menopausia, el cuerpo es menos capaz de compensar la descalcificación. Los huesos pueden entonces debilitarse y volverse frágiles. <sup>(2)</sup>

Durante la niñez, los huesos crecen rápidamente y llegan a su longitud completa durante la adolescencia. Durante este periodo de crecimiento rápido, se puede ayudar a que los huesos crezcan fuertes consumiendo alimentos ricos en calcio y practicando suficiente ejercicio. <sup>(2)</sup>

En los adultos jóvenes, los huesos se engruesan y alcanzan el máximo de masa ósea entre los 25 y 35 años, que es cuando tienen su fuerza máxima. Se puede ayudar a que el máximo de masa ósea sea mayor si se realizan actividades físicas y se recibe una suficiente cantidad de calcio y vitamina D. <sup>(2)</sup>

De los 35 años hasta la menopausia la masa ósea disminuye lentamente. Gradualmente el cuerpo comienza a perder más hueso que el que produce. Para ayudar a reducir al mínimo la descalcificación, se debe de asegurar de practicar suficiente ejercicio y de recibir la cantidad adecuada de calcio y vitamina D. <sup>(2)</sup>

En la menopausia disminuye la cantidad de estrógenos; por eso las mujeres se descalcifican más rápidamente durante los primeros años después de la menopausia. Aunque el ejercicio, el calcio y la vitamina D son importantes, no pueden detener totalmente la pérdida de tejido óseo durante este periodo, pues los huesos se vuelven más delgados y débiles. <sup>(2)</sup>

En cuanto a la postmenopausia se refiere, la tasa de descalcificación disminuye después de los primeros años siguientes a la menopausia, aunque el cuerpo todavía puede continuar perdiendo más hueso que el que reemplaza. Una vez que se ha perdido demasiado calcio, es posible que se presente la osteoporosis y que aumenten los riesgos de sufrir una fractura. <sup>(2)</sup>

Como tratamiento farmacológico de esta enfermedad, podemos mencionar al calcio, la vitamina D, estrógenos, raloxifeno, bifosfonatos ( alendronato,

etidronato), calcitonina , flúor, PTH, esteroides anabólicos ,tibolone, ipriflavona y la vitamina K .Como tratamiento no farmacológico están los ejercicios de alto impacto los cuales pueden ayudar a prevenir la osteoporosis.

Por todo lo expuesto anteriormente, se considera que lo mejor en esta enfermedad no es el hecho de estar investigando nuevos medicamentos o bien buscar la mejor alternativa terapéutica, claro que esto es importante, pero lo es aún más el fomentar la prevención en el paciente para evitar que llegue a padecer esta enfermedad, porque una vez que se presenta no puede ser eliminada al 100% con ningún medicamento y es ahí donde radica la importancia de la intervención del profesional farmacéutico.

Un farmacéutico hospitalario puede hacer campañas de prevención en el hospital donde labore; estas campañas pueden llevarse a cabo dando conferencias y charlas con material audiovisual con la finalidad de explicarle al paciente lo que es la osteoporosis y las consecuencias que esta tiene finalizando con las medidas de prevención y de ser posible obsequiarles un folleto como el que se anexa al término del presente trabajo.

## 2. MANEJO TERAPEUTICO

Antes de hablar del manejo terapéutico, es importante mencionar el significado de terapéutica farmacológica, de tal forma que el concepto de manejo terapéutico quede más claro; así pues, la terapéutica farmacológica se refiere a la aplicación de medicamentos o fármacos. <sup>(210)</sup>

El manejo terapéutico consiste en el uso racional de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos útiles para un padecimiento determinado.

El objetivo que se persigue al plantear un manejo terapéutico es fundamentalmente que el tratamiento sugerido a un paciente para combatir determinada enfermedad sea el adecuado a sus necesidades, porque el hecho de que dos personas padezcan la misma enfermedad, no significa que ambas tengan que ser sometidas al mismo tratamiento, hay que evaluar a cada uno de los pacientes para conocer sus características individuales y poder indicar los medicamentos útiles para curar o controlar su patología, evitando así que interaccionen con otros que sean prescritos simultáneamente.

En cuanto a lo que osteoporosis se refiere hay una extensa gama de fármacos que se mencionan en la presente investigación y que son útiles en el control de ésta. Pero también es importante resaltar que esta farmacoterapéutica debe de ir acompañada de un tratamiento no farmacológico, como son los ejercicios, porque la actividad física puede retardar la pérdida de masa ósea lo cual ayuda a mantener los huesos fuertes haciéndolos menos susceptibles a las fracturas.

En este manual de manejo terapéutico de osteoporosis, también se incluyen: su definición, los factores que predisponen a la osteoporosis, su etiología, su diagnóstico, sus signos y síntomas, su prevención y los cuidados especiales que debe de tener el paciente que padece esta enfermedad, con el fin de que toda esta información sea de gran utilidad para plantear el tratamiento óptimo y racional de los pacientes que sufren esta patología.

### 3. DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD: OSTEOPOROSIS

#### 3.1. DEFINICION DE OSTEOPOROSIS.

El término osteoporosis significa hueso poroso. La porosidad es debida a que durante años el hueso perdió gran parte de sus minerales, produciendo fragilidad del mismo. Es decir, pérdida de masa ósea, alteraciones de su arquitectura y susceptibilidad a las fracturas <sup>(9)</sup>. A la osteoporosis también se le ha denominado como “endemia silenciosa”; endemia, porque puede afectar a la mayoría de las mujeres, esencialmente a partir de la menopausia, y silenciosa, porque no presenta síntomas, hasta que una fractura, ocurrida con o sin trauma, la hace evidente, pudiendo causar dolor y alteraciones estéticas (encorvamiento de la espalda) o funcionales. <sup>(10)</sup>

Un consenso en una conferencia de desarrollo definió a la osteoporosis como una enfermedad metabólica esquelética caracterizada por una disminución en la densidad mineral ósea y un daño a la microarquitectura y mayor riesgo de fracturas por fragilidad. Un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud ha definido operacionalmente a la osteoporosis como una densidad mineral ósea (T score)cuyo valor máximo está por debajo de 2.5 SD en adultos jóvenes. <sup>(5,7, 11-15)</sup>



### 3.2. TIPOS DE OSTEOPOROSIS.

Existen dos tipos de osteoporosis, la osteoporosis primaria que se subdivide a su vez en: la osteoporosis tipo I o post-menopáusica , que ocurre en los primeros 10 a 20 años después de la menopausia , caracterizada por frecuencia aumentada de fracturas en áreas del esqueleto con contenido predominante de hueso esponjoso , como los cuerpos vertebrales y el tercio distal del antebrazo , y la osteoporosis tipo II o senil <sup>(12)</sup>. El tipo predominante después de los 70 años de edad se caracteriza por fracturas en regiones del esqueleto con contenido apreciable de hueso compacto , como el cuello del fémur y las diáfisis de huesos tubulares , pérdida de estatura y cifosis dorsal , ocasionadas por fracturas múltiples por compresión de los cuerpos vertebrales.

La osteoporosis secundaria está relacionada con desórdenes crónicos tales como: insuficiencia gonadal, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, hipercortisolismo, diabetes, mala absorción, desnutrición, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla renal crónica, inflamación intestinal y osteogenesis imperfecta. Este tipo de osteoporosis también puede ser causada por ciertos medicamentos tales como: corticosteroides, tiroxina, heparina, anticonvulsivos, litio, fármacos citotóxicos, por fumar, o bien por mantener una vida sedentaria. <sup>(12)</sup>

### 3.3. FORMA EN QUE SE DEBILITAN LOS HUESOS.

Muchas personas, erróneamente, creen que los huesos son inertes. Ignoran que el hueso es un tejido vivo, que contiene células, venas, arterias, nervios, etc., y que continuamente realiza un proceso de auto-renovación que consiste en destruir hueso viejo y construir hueso nuevo. <sup>(10)</sup>

En las personas jóvenes, la cantidad de mineral óseo que se pierde es reemplazado por completo, manteniendo de esta manera un balance perfecto. Por el contrario, cuando este equilibrio se rompe, se destruye más hueso del que se forma, ocasionando un balance negativo (osteoporosis), el cual es responsable de que el hueso pierda masa y se debilite. En algunos casos la osteoporosis es consecuencia de enfermedades o por el uso de ciertos medicamentos, por ejemplo, los corticoides son la segunda causa de osteoporosis en clínicas que se dedican a tratar osteoporóticos. Suprimen el nivel sérico de estrógenos, aumentan la pérdida urinaria de calcio, también inhiben la formación de fibras en el hueso de la colágena tipo 1, e inhiben la maduración de los osteoblastos. <sup>(10)</sup>

La osteoporosis puede presentarse en forma paralela al uso prolongado de hormonas tiroideas, uso prolongado de anticonceptivos, uso de corticosteroides, enfermedades renales y algunos tipos de cáncer como la leucemia y los linfomas. <sup>(10)</sup>

El hiperparatiroidismo es una causa de osteoporosis; si el hiperparatiroidismo ocurre en postmenopáusicas puede producir pérdida severa de hueso. Igualmente el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas a dosis altas de T4, puede producir disminución de la masa ósea. Pero esto no es lo más común. Lo que sí se ha establecido es que, en la mayoría de los casos, la osteoporosis aparece después de la menopausia, exactamente cuando la producción de hormonas sexuales femeninas (estrógenos) disminuyen (Figura 1).

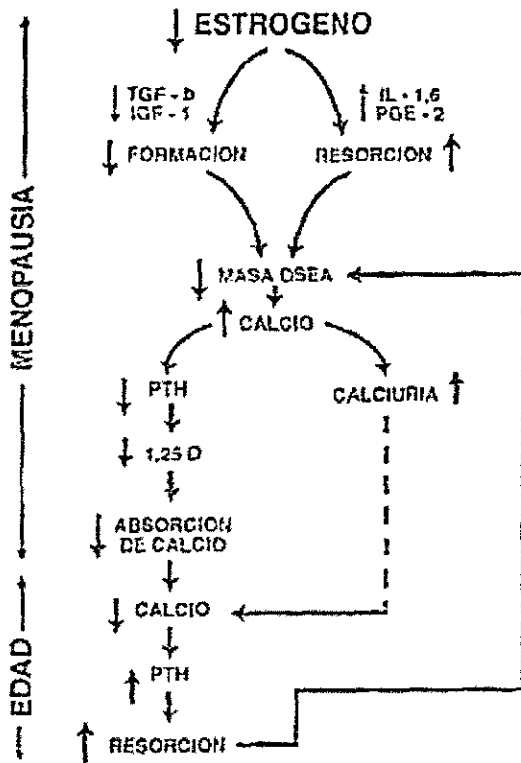


Figura 1. Efectos de la deficiencia estrogénica en el metabolismo óseo. <sup>(10)</sup>

◆ Ver lista de abreviaturas.

TGF-β es el factor de crecimiento óseo beta.

IGF-1 es el factor de crecimiento insulinoide tipo 1.

IL-1,6 son las interleucinas 1 y 6 respectivamente.

PGE-2 se refiere a la prostaglandina E2.

PTH es la hormona paratiroidea.

1,25 D es la abreviatura del calcitriol.

La deficiencia estrogénica asociada a la menopausia produce una disminución de los factores de crecimiento óseo (TGF- $\beta$  y IGF-1) y un aumento de estimuladores de la destrucción ósea (interleucinas IL-1,6 y PGE-2). Por lo tanto, disminuye la formación y aumenta la resorción ósea, produciendo pérdida de masa ósea. La salida del calcio del hueso incrementa el calcio sérico, el cual disminuye los niveles de PTH en sangre y por ende los niveles de calcitriol (1,25 D), deteriorando la absorción intestinal de calcio. Por otro lado, el incremento de calcio en sangre se compensa provocando hipercalciuria. Posteriormente, la deficiencia crónica de calcio (balance negativo) y el envejecimiento de la piel, riñón y tubo digestivo, deterioran aún más la absorción de calcio, produciendo un aumento de la PTH, lo cual a su vez aumenta la resorción ósea.

Esta podría ser una de las razones por la cual la osteoporosis es más frecuente en la mujer que en el hombre. <sup>(10)</sup>

### 3.4. HUESOS CON MAYOR INCIDENCIA DE FRACTURAS.

#### 3.4.1. Muñeca

Las fracturas de muñeca son frecuentes en las mujeres. Se estima que una de cada cinco mujeres podría fracturarse la muñeca en algún momento de su vida. Estas fracturas usualmente se producen como consecuencia de una caída con la mano extendida. Aunque estas fracturas no son tan graves como otras, sus consecuencias no deben subestimarse, ya que todo hueso que se rompe

produce dolor y requiere la colocación de yeso por varias semanas, dificultando, durante ese periodo, la actividad normal. <sup>(10)</sup>

#### 3.4.2. Vértebra.

Las fracturas más frecuentes en la osteoporosis son las de la columna vertebral. Se estima que una de cada cuatro mujeres sufrirá una fractura vertebral en el transcurso de su vida. En realidad estas fracturas son aplastamientos parciales o totales de la vértebra. Pueden o no producir síntomas, de hecho, muchas veces la persona no advierte problema alguno, hasta que descubre haber perdido varios centímetros de altura. En otras oportunidades, las fracturas vertebrales ocasionan un dolor intenso que se incrementa con la actividad o movimiento y disminuye con el reposo o con analgésicos. Varias fracturas vertebrales configuran la típica giba o joroba dorsal, que en casos extremos causan deformidades en el tórax y consecuentemente problemas respiratorios o digestivos. Cuando las costillas rozan los huesos de la cadera, ocasionan aún más dolor. <sup>(10)</sup>

#### 3.4.3. Cadera

Se estima que una de cada seis mujeres podría sufrir una fractura de cadera en algún momento de su vida. La fractura de cadera es la complicación más seria de la osteoporosis, ya que causa dolor, requiere internación y casi siempre cirugía; el tiempo de restablecimiento es prolongado y la completa movilidad de la articulación puede no recuperarse. Estas fracturas pueden ser

producidas por traumatismos banales (por ejemplo un cambio brusco de posición), aunque en la mayoría de los casos son la consecuencia de una caída. Después de los cincuenta años de edad, se incrementa rápidamente el riesgo de sufrir fracturas de cadera, aunque es más frecuente después de los setenta años de edad. <sup>(10)</sup>

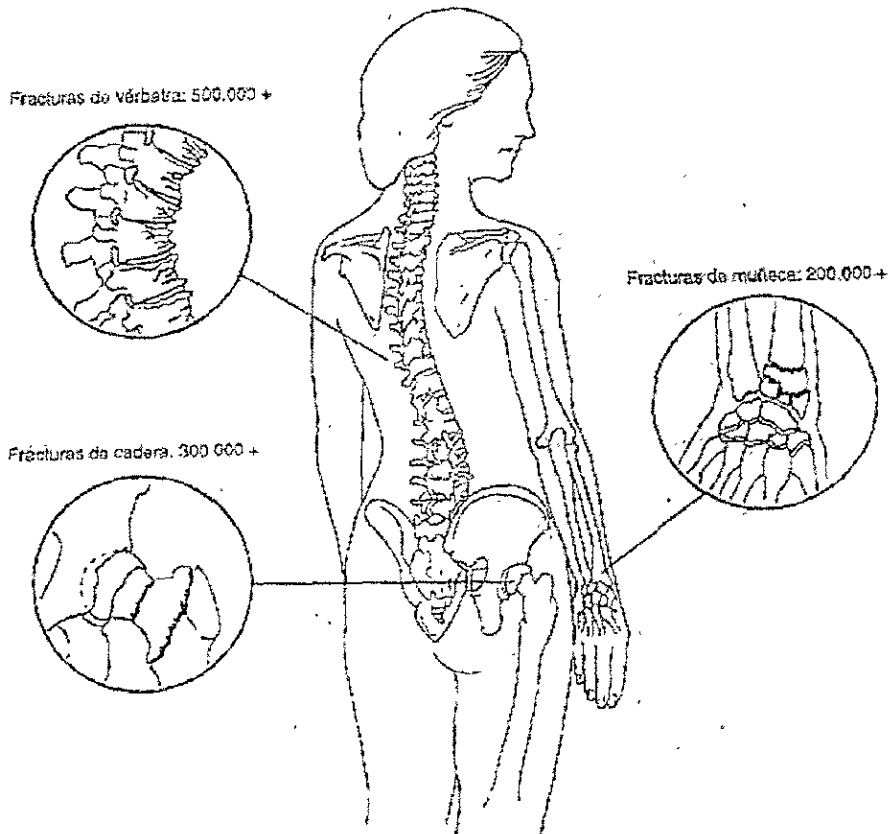


Figura 2. Fracturas. <sup>(10)</sup>

### 3.5. FACTORES QUE PREDISPONEN A LA OSTEOPOROSIS.

La herencia juega un papel muy importante en la formación del pico máximo de masa ósea ( durante la tercera década de la vida) y en la velocidad con que se perderá hueso después de la menopausia <sup>(14,16-18)</sup>. De manera que una persona que tiene familiares con osteoporosis posee más posibilidades de sufrir esta enfermedad, también son importantes otros aspectos como raza (blanca), sexo ( femenino) y peso (delgadez). <sup>(7,10)</sup>

- 1.Raza blanca u oriental
- 2.Familiares con osteoporosis
- 3.Sexo femenino
- 4.Multiparidad
- 5.Lactancia prolongada
- 6.Menopausia
- 7.Baja ingesta de calcio
- 8.Inactividad física
- 9 Escasa exposición a la luz solar
- 10.Ingesta de alcohol
- 11.Consumo de café
- 12.Tabaquismo
- 13.Enfermedades de tiroides, riñón, etc.
- 14.Uso de medicamentos corticoides.

Figura 3. Factores de riesgo de osteoporosis. <sup>(10)</sup>



Otros factores de riesgo para propiciar pérdida ósea son:

1. Las terapias de anticonvulsivos o glucocorticoides
2. Hiperparatiroidismo
3. Amenorrea o menopausia prematura sin terapia de reemplazamiento hormonal.
4. Mieloma múltiple
5. Transplante de órgano
6. Dosis supresivas de hormona tiroidea en mujeres con deficiencia estrogénica .<sup>(19)</sup>

Tal como se ha dicho, en la mujer el principal factor de riesgo de osteoporosis es la disminución en los niveles de estrógenos ocurrido con la menopausia. En algunas mujeres la menopausia puede presentarse antes de los cuarenta y cinco años de edad, sin causa aparente o debido a extirpación quirúrgica de ambos ovarios. Esta menopausia temprana afecta al esqueleto y es más seria cuanto más joven sea la mujer.<sup>(10)</sup>

También favorecen la aparición de osteoporosis varios factores relacionados con la dieta y con el estilo de vida , como por ejemplo: baja ingesta de calcio, pérdida excesiva de calcio por la orina (litiasis renal), poca exposición a la luz solar ( que puede ser responsable de una baja absorción intestinal de calcio), el consumo de alcohol , factores genéticos, edad, género, raza, estado de salud en general, factores nutricionales, cigarrillos y la falta de ejercicio.  
(1,10,20,21)

Las enfermedades de tiroides, paratiroides, estómago, intestino, riñón, etc., al igual que el prolongado uso de medicamentos tales como corticoides, hormona tiroidea a altas dosis y algunos anticonvulsivantes, pueden ocasionar pérdida significativa de la masa mineral del hueso (osteoporosis secundaria). <sup>(10)</sup>

Se realizó un estudio en el departamento de medicina interna de un Hospital de Lausanne, Switzerland en el cual, se encontró que los pacientes con fractura de cadera tenían más baja la albúmina y los niveles de 25(OH)-vitamina D en comparación con los controles hospitalizados y más baja albúmina y 25(OH)- D en comparación con los controles ancianos. Los niveles séricos de IGFBP-3(factor de crecimiento beta tres) también se encontraron más bajos en pacientes con fractura de cadera en comparación con los controles comunes. <sup>(22)</sup>

Los hombres también pueden padecer osteoporosis : senil, o por falta de la hormona masculina (testosterona) o como consecuencia de enfermedades, y por uso de medicamentos o consumo excesivo de alcohol y cigarrillos. <sup>(10)</sup>

#### 4. ETIOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS.

Las mujeres tienen masa ósea menor que el hombre( 700grs. menos de calcio en los huesos), el hombre tiene 2.7kg; la mujer alcanza aproximadamente 2kg. al llegar al máximo de masa ósea. A lo largo de la vida las mujeres pierden una cantidad considerable de masa ósea que va del 30 al 50% , a diferencia del hombre que pierde aproximadamente de 22 a 30%. Esta diferencia la hace la menopausia, la falta de estrógenos. <sup>(4)</sup>

La pérdida ósea ocurre desde antes de la menopausia y al inicio de la misma. <sup>(4)</sup>

La osteoporosis, cualquiera que sea la causa, se debe, o bien a una disminución en la formación del hueso, o al aumento en su destrucción, produciendo un desbalance formación / resorción. Las fracturas debidas a osteoporosis ocurren en la muñeca, vértebras o cadera; en orden de aparición, primero son las de la muñeca y en edad más avanzada, las de columna y cadera. La pérdida de masa ósea, además por la edad, es alrededor de 0.5 a 1% por año, en la mujer menopáusica se suma la pérdida de masa ósea por la falta de estrógenos. El haber logrado masa ósea reducida, es un factor predisponente; tenemos por otro lado, factores no esqueléticos que llevan a fractura como serían las caídas, una mala calidad de matriz orgánica del hueso (la colágena). <sup>(4)</sup>

La colágena tipo I existente en la matriz orgánica puede ser defectuosa, incluso por factores genéticos. Hay familias que tienen osteoporosis, incluso

razas en las que la osteoporosis es más frecuente; en los negros es muy poco frecuente, en la raza blanca es más frecuente: los factores hormonales en la juventud son otros condicionantes como el hipogonadismo, deficiencia de hormonas de crecimiento en niños (poco común) , factores nutricionales como deficiente ingestión en la infancia de vitamina D y calcio. Mucho ejercicio, buena nutrición, factores hormonales adecuados, y una influencia genética propicia aquí logran una adecuada masa ósea al llegar a los 16-20 años de edad. <sup>(4)</sup>

La pérdida ósea por la edad se debe a la disminución en la función osteoblástica en los ancianos; en la menopausia, a la falta de estrógeno. La pérdida ósea en la edad avanzada por los osteoblastos hipoactivos , produce adelgazamiento de las trabéculas óseas, en cambio, la falta de estrógenos produce osteoclastos hiperactivos que destruyen más rápidamente el hueso. <sup>(4)</sup>

Existen varios factores que incluyen; un balance negativo de calcio, que de ser normalmente de menos de 20 baja a menos de 40mg/día, disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta su eliminación urinaria, por mayor recambio óseo; los estrógenos actúan en forma directa e indirecta sobre el tejido óseo, hay receptores en los osteoblastos para ellos aunque el número no es suficientemente grande como para explicar la acción a nivel de los mismos, los estrógenos actúan también a través de mecanismos indirectos , la falta de ellos hace una ruptura del acoplamiento entre la formación y resorción, el cociente formación/resorción debe ser igual a "1" ; en la menopausia hay mayor resorción que formación . <sup>(4)</sup>

Los estrógenos actúan indirectamente a través de varios factores que se producen localmente en el hueso; muchos de ellos son citocinas, otros son productos derivados de otras hormonas como el factor de crecimiento insulinoide tipo I: las prostaglandinas tienen un efecto bifásico o forman hueso o lo destruyen: lo más común es que lo destruyan. Entre otros factores importantes que aumentan la producción de hueso, tenemos al factor de crecimiento beta, el factor de crecimiento epidermoide, el factor estimulante de colonias de los granulocitos y de los monocitos y una substancia del receptor de interleucina 1, que se ha observado disminuida en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El interferón gama ejerce un efecto positivo en la formación de hueso. Los estrógenos inhiben hasta en un 50% la liberación del factor de necrosis tumoral o TNF de mononucleares, el cual es destructor de hueso. La administración de estrógenos, inhibe la producción de interleucina 1, en células del estroma y osteoblastos de médula ósea y de la interleucina 6 estimulada, por el factor de necrosis tumoral. <sup>(4)</sup>

Las citocinas proinflamatorias secretadas por las células inmunocompetentes tienen un papel en la regulación de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. Los efectos de estas citocinas proinflamatorias incluyen la inhibición de la formación de hueso y un incremento en la resorción de hueso <sup>(12,23)</sup>. La interleucina 6 y el óxido nítrico son importantes mediadores en la función de los osteoblastos y osteoclastos. <sup>(24)</sup> Directamente los estrógenos tienen un efecto anabólico aumentando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos, aumentan la secreción del factor de crecimiento derivado de insulina, y aumentan los niveles de RNA mensajero

para la formación de procolágena 1. La procolágena 1 es la proteína principal de las fibras óseas y también aumenta los niveles del factor de crecimiento, que como se mencionó anteriormente, tiene un efecto positivo para evitar la osteoporosis. En resumen, la osteoporosis postmenopáusica se debe a una carencia de estrógenos que aumentan el remodelado óseo. No se sabe si lo que ocurre primero es decremento en la absorción de calcio, un incremento en la secreción de PTH o aumento de la calciuria; de hecho, nadie lo ha demostrado pero sea cual sea la causa de la secuencia de los eventos en la osteoporosis menopáusica, la administración de estrógenos suprime el recambio óseo, aumenta la absorción intestinal del calcio y reduce la pérdida renal de calcio. <sup>(4,14)</sup>

En la osteoporosis senil, el cuadro es diferente; se sabe que con la edad disminuye aún más el balance negativo del calcio, hay menor ingreso de calcio al organismo, por menor absorción intestinal, hay menor función renal, el calcitriol (1-25 vitamina D3) se produce en el riñón y con la edad se produce menos. Si a una menopáusica osteoporótica se le administra calcitriol, disminuyen los niveles de PTH porque el calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio y porque indirectamente inhibe a nivel de paratiroides la liberación y la secreción de PTH. <sup>(4)</sup>

La calcitonina también tiene un papel importante en la osteoporosis postmenopáusica, se observan niveles menores en las mujeres, declinan con la edad, disminuyen aún más en la menopausia, el tratamiento con estrógenos aumenta su secreción en pre y postmenopausia. <sup>(4)</sup>

La vitamina D (1a 1-25), inhibe la producción de PTH, facilita la acción de PTH para mantener el nivel sérico de calcio, mejora la absorción de calcio en la osteoporosis. Se conocen dos receptores a vitamina D, determinados genéticamente; en algunas personas con osteoporosis, se ha encontrado deficiencia del receptor a vitamina D, de tal manera que la osteoporosis podría estar determinada genéticamente. La hormona de crecimiento actúa a través del IGF-1, los niveles disminuyen con la edad, estimulan la formación ósea; el IGF-1 se ha usado para el tratamiento de la osteoporosis con resultados inciertos. <sup>(4)</sup>

La prostaglandina E2 que se produce directamente en el tejido óseo, a concentración baja, estimula la síntesis de colágena , y a concentración alta la inhibe; es un mediador de respuesta al estrés (el ejercicio) , en el hipoestrogenismo aumenta la prostaglandina E2 en cantidad importante y produce resorción ósea. <sup>(4)</sup>

Los corticoides son la segunda causa de osteoporosis en clínicas que se dedican a tratar osteoporóticos. Suprimen el nivel sérico de estrógenos, aumentan la pérdida urinaria de calcio; también inhiben la formación de fibras en el hueso de la colágena tipo I, e inhiben la maduración de los osteoblastos. El exceso de corticosteroides sistémicos provoca que se vea disminuida la actividad osteoblástica, conduciéndose eventualmente hacia un hiperparatiroidismo secundario, lo cual a su vez acelera la resorción ósea. <sup>(12,25)</sup>

Los corticosteroides orales juegan un importante papel en el tratamiento de varias enfermedades. El costo de un tratamiento de término largo en cuanto a los efectos adversos se refiere, tales como son: alteraciones en la piel, diabetes, obesidad, hipertensión y osteoporosis puede, sin embargo ser muy alto. Poco se puede hacer para prevenir o para tratar algunos de estos efectos adversos, sin embargo otros, tales como la osteoporosis podrían prevenirse. <sup>(26)</sup>

La osteoporosis, es difícil de tratar, por lo que la meta debería ser prevenirla además de incluir la identificación y la prevención de las causas secundarias. El tratamiento esteroide es la causa más común de la osteoporosis; las condiciones más comunes para las que se prescriben como tratamiento los esteroides orales son: la artritis reumatoide, polimialgia reumática, y asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. <sup>(26,27)</sup>

La magnitud del riesgo incrementado de fracturas asociadas con esteroides orales en relación a la dosis y a la duración del tratamiento es todavía incierta. Sin embargo, un estudio mostró que los pacientes que tomaban corticosteroides tenían aproximadamente el doble del riesgo de sufrir una fractura de cadera en comparación con aquellos que no habían tomado esteroides; otro estudio de mujeres post-menopáusicas con artritis reumatoide mostraron que aquellos que tomaban esteroides orales tenían un riesgo cuatro veces mayor para sufrir de fracturas, que aquellos que no tomaban. Las fracturas vertebrales son probablemente el más grande problema que se deriva del tratamiento corticosteroide. <sup>(26,28,29)</sup>



El hipertiroidismo es una causa de osteoporosis; si el hipertiroidismo ocurre en mujeres premenopáusicas las repercusiones en el hueso son pocas; si ocurre en postmenopáusicas puede producir pérdida severa de hueso. Igualmente el tratamiento supresivo con hormonas tiroideas a dosis altas de T4, puede producir disminución de la masa ósea. En las mujeres pre o postmenopáusicas que reciben estrógenos, el tratamiento con hormonas tiroideas aun a dosis supresivas , no produce mayor efecto. <sup>(4)</sup>

Los pacientes hipertiroideos muestran una reducción generalizada de masa ósea en el esqueleto axial. <sup>(30)</sup>

No todas las mujeres post-menopáusicas que están bajo tratamiento corticoide y bajo tratamiento de reemplazamiento hormonal son osteoporóticas , dependerá de los años en que la persona esté bajo tratamiento corticoide. <sup>(31)</sup>

Resumiendo, podemos decir, que la osteoporosis puede producirse por dos causas:

Por exceso de la acción de los osteoclastos, predominando la destrucción sobre la construcción de hueso. Se trata de la osteoporosis tipo I.

Por defecto de la acción de los osteoblastos que no son capaces de cubrir las pérdidas ocasionadas por los osteoclastos. Se habla entonces de la osteoporosis de tipo II.

Estos dos tipos de osteoporosis existen a lo largo de la vida en formas distintas. La osteoporosis tipo I es la osteoporosis de la menopausia, es decir la

que se produce por una falta de la función ovárica y tarda unos años en aparecer dado que la disminución de los estrógenos no se produce en forma brusca sino que el ovario ayudado por la grasa sigue produciendo estrógenos.

La osteoporosis tipo II corresponde clínicamente a la osteoporosis de la vejez y afecta por igual a las mujeres y a los hombres. De esta manera, toda mujer con osteoporosis tendrá un cierto componente de osteoporosis post-menopáusica y, si ya es de cierta edad, sumará una parte de osteoporosis de tipo II. Esta última se llama también osteoporosis senil o de la involución. <sup>(32)</sup>

## 5. DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS.

La valoración de la enfermedad de hueso en el pasado ha dependido de técnicas como la radiografía, exploraciones del hueso tales como biopsias de huesos y ensayos bioquímicos inespecíficos tales como niveles de calcio en la orina y en el suero, fosfatasa alcalina sérica y determinaciones de hidroxiprolina urinaria. Aunque todavía son de mucha utilidad estos métodos, están siendo reemplazados por una descarga de nuevos procedimientos bioquímicos que prometen proporcionar una mayor especificidad y sensibilidad, a un bajo costo además de ser cómodos para el paciente. <sup>(33)</sup>

### 5.1. DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO.

El médico puede determinar si se encuentra o no dentro del denominado grupo de riesgo de osteoporosis haciendo algunas preguntas en relación al tipo de vida y edad de la persona además de considerar los síntomas que refiera. En caso afirmativo es factible la realización de estudios diagnósticos como la densitometría ósea y varios análisis especializados en sangre y orina. <sup>(10)</sup>

### 5.2. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO.

Muchas personas piensan que la radiología ósea puede diagnosticar osteoporosis, sin embargo es necesario aclarar que aunque la radiología es de suma utilidad para el diagnóstico de fracturas, solamente puede detectar la osteoporosis cuando está muy avanzada. La densitometría ósea es el

procedimiento más adecuado para el diagnóstico precoz y preciso de osteoporosis. La densitometría ósea permite medir la cantidad de mineral existente en el hueso. <sup>(10)</sup>

Hay varias técnicas disponibles para medir la densidad mineral ósea tales como la absorptiometría de rayos X singular, absorptiometría de rayos X dual, la tomografía computarizada cuantitativa y la ultrasonografía, pero la más útil en la práctica clínica es la absorptiometría de rayos X dual; con esta técnica podemos medir la densidad del fémur proximal lo cual es muy útil para predecir fracturas y la medición de la densidad de la espina lumbar es la más útil para monitorear la terapia. <sup>(5)</sup>

### 5.3. ENSAYOS CLÍNICOS.

Aunque la densitometría ósea es de suma utilidad para el diagnóstico de la osteoporosis, por sí sola no permite precisar las causas ni el grado de actividad de la misma, por ello, en los últimos años, se han desarrollado técnicas específicas de laboratorio para evaluar el grado de actividad de las células que forman y de las que destruyen hueso, así como los niveles de varias hormonas, de vitamina D, además del grado de absorción intestinal de calcio o del grado de eliminación urinaria del mismo. Por lo tanto, para un correcto diagnóstico de osteoporosis, es muy importante que el médico de respuesta (mediante una serie de estudios que se le practiquen al paciente) a las siguientes preguntas, ya que en base a las respuestas que se obtengan (es decir a los resultados arrojados por los estudios), él podrá diagnosticar correctamente. <sup>(10)</sup>

### 1. ¿ Absorbe usted el calcio que diariamente toma?

El 30% de las mujeres con osteoporosis no absorben el calcio que diariamente toman, por tal motivo es importantísimo efectuar una prueba sencilla que evalúa el grado de absorción de calcio, y posteriormente permite evaluar la respuesta al tratamiento correctivo de la misma. Existen numerosos preparados comerciales de calcio, sin embargo hay que estar seguro de que sean biodisponibles. Es importante recalcar el hecho de que el calcio ingerido y absorbido no se deposita en las arterias. <sup>(10)</sup>

### 2. ¿Pierde demasiado calcio por la orina?

Un 10 % de la población pierde demasiada cantidad de calcio por la orina. Este trastorno puede deberse a que el riñón desconoce el calcio como un elemento útil para el organismo, o a que existe una elevada autodestrucción descontrolada de hueso. La prueba de absorción de calcio también permite determinar las causas responsables de este trastorno, y por consiguiente orienta a establecer el tratamiento correctivo de la misma. <sup>(10)</sup>

### 3. ¿Forma poco hueso?

Distintos marcadores e indicadores del metabolismo óseo pueden ser medidos en sangre y orina. Estos marcadores miden el grado de actividad de las células que forman hueso (osteoblastos) ya que en la osteoporosis existe una disminución de la actividad de estas células. <sup>(10,12,14,33)</sup>

#### 4. ¿Destruye demasiado hueso?

También se han desarrollado análisis de laboratorio especiales que permiten evaluar en forma precisa el grado de actividad de las células que destruyen hueso (osteoclastos). La realización de estos análisis es importante para establecer un diagnóstico dinámico y preciso del metabolismo del hueso y para controlar la respuesta a los medicamentos que disminuyen el grado de descalcificación. <sup>(10)</sup>

Nuevos marcadores específicos de resorción ósea (los cuales miden los productos de degradación de la colágena ósea) y de formación ósea (productos secretados de los osteoblastos) son comercialmente disponibles para la valoración del metabolismo óseo. <sup>(19,34)</sup>

Resumiendo, se puede decir que la medición de la densidad ósea y la medición en sangre y orina del balance entre destrucción de hueso viejo y formación de hueso nuevo (esta última medición se lleva a cabo mediante la detección de los marcadores de resorción y formación ósea) son de vital importancia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la osteoporosis. <sup>(10)</sup>

Normalmente la resorción de hueso está estrechamente ligada con la formación de hueso. De este modo un marcador que refleja la resorción de hueso nos habla a su vez de la formación, cuando la masa ósea se encuentra

en buen estado como es durante la tercera -quinta década de vida. Durante este periodo de vida adulta los niveles de los marcadores tienden a ser bajos, principalmente cuando son comparados con sus niveles en la niñez y en la pubertad. Aunque no está bien documentado, se esperaría que los marcadores de la formación del hueso fueran más altos que los marcadores de la resorción del hueso durante la niñez y la pubertad. Durante el embarazo y la lactancia la movilización del hueso se acelera y esto es evidenciado por un incremento en ambos marcadores, los de formación y los de resorción. Después de la menopausia, los marcadores de formación y de resorción se incrementan otra vez (en las mujeres) incluso después de la menopausia los niveles de los marcadores de hueso, tienden a permanecer relativamente elevados, en comparación con los valores observados durante la tercera- quinta década de vida, indicando esto, que se da un incremento en la movilización del hueso durante los últimos años de vida. (5,33,35-37, 39-55)

Además, los marcadores que están actualmente en uso valoran la formación de hueso y reflejan la actividad de los osteoblastos en diferentes etapas de diferenciación. Tienen también la capacidad de decirnos no solo si la remodelación de hueso está incrementada o disminuida o si el balance entre la formación y la resorción está alterado indicándonos también en que etapa, la formación y la resorción están fallando. (33,56)

El reciente desarrollo de marcadores bioquímicos específicos y sensitivos que reflejan el rango promedio de la formación ósea y resorción ósea han mejorado en gran medida la valoración de enfermedades metabólicas del hueso

especialmente la de la osteoporosis. El osteocalcin, junto con la fosfatasa alcalina son actualmente los marcadores más sensitivos para valorar la formación del hueso. Para la resorción ósea, la excreción urinaria total de piridinolina medida por HPLC (cromatografía líquida de alta presión) es el mejor marcador para la valoración de la osteoporosis. <sup>(57)</sup>

Todos los marcadores de formación de hueso consisten en determinaciones séricas , en contraste con esto, la mayoría de los marcadores de la resorción del hueso son determinaciones obtenidas usando muestras de orina. <sup>(33,58)</sup>

Un gran número de factores pueden afectar los niveles de los marcadores de hueso independientemente del porcentaje promedio de remodelación. La remodelación del hueso tiene un ritmo circadiano con un pico en la noche. Por lo tanto, la primera muestra de orina de la mañana refleja la máxima actividad o actividad pico mediante la detección de los marcadores de resorción de hueso. <sup>(33, 59)</sup>

Las fallas renales pueden conducir a la acumulación de estos marcadores o de sus productos metabólicos en la sangre dando como resultado un incremento en las concentraciones de los marcadores, sin reflejar realmente la actividad del hueso. <sup>(33)</sup>



### 5.3.1. Los marcadores de formación del hueso:

Fosfatasa alcalina: La actividad de la fosfatasa alcalina se ha establecido como un buen marcador (indicador) de la formación de hueso incluso aunque su papel en la formación de hueso, aún es incierto. <sup>(33,60,61)</sup>

Las determinaciones de la fosfatasa alcalina son baratas y fáciles de obtener y tienen un alto grado de reproductibilidad. Desafortunadamente las determinaciones de la fosfatasa alcalina no son específicas para el hueso, ya que ésta también actúa a nivel hepático.

Osteocalcin: El osteocalcin es producido casi exclusivamente por los osteoblastos. De este modo las determinaciones de osteocalcin son altamente específicas para el hueso. <sup>(33,62)</sup>

El osteocalcin es la proteína más abundante en el hueso pero no se conoce su función. Una gran cantidad de osteocalcin producido por los osteoblastos permanece en la matriz ósea, pero una cantidad importante aparece en la sangre; el proceso por el cual el osteocalcin aparece en la sangre se desconoce y no se ha excluido la hipótesis de que pudiera darse una liberación del osteocalcin de la matriz durante la resorción del hueso. La vitamina D induce la producción de osteocalcin sin embargo la vitamina K promueve su gamma glutamylcarboxilación. <sup>(33,63)</sup>

Es más importante sin embargo, mencionar que la forma subcarboxilada de osteocalcín se incrementa en las personas mayores y podría implicar un mayor riesgo para padecer de una fractura de cadera. <sup>(33,64)</sup>

### 5.3.2. Los marcadores de resorción del hueso:

**La hidroxiprolina:** Esta, no es específica del hueso, como se evidenció por las observaciones de que el componente C1q del complemento podría contribuir en más del 40% de la hidroxiprolina urinaria, y los componentes de la dieta (p.ej: gelatina) podrían contribuir en cantidades substanciales de este marcador. De este modo, aunque la hidroxiprolina es un marcador (indicador) de la resorción del hueso, el desarrollo de marcadores más específicos y más fáciles de medir, hacen de la hidroxiprolina un indicador obsoleto. <sup>(33, 63, 65)</sup>

**Piridinium:** Es un marcador específico para la resorción del hueso. En la práctica, los niveles de piridinolina y los de deoxipiridinolina están altamente correlacionados, de tal manera que las determinaciones de cualquiera de ellos o de ambos proporciona esencialmente la misma información. Aproximadamente de un 40% a un 50% del total de la excreción del piridinium está libre, sin embargo el resto está en su forma peptídica. El piridinium en su forma libre parece resultar del metabolismo periférico. <sup>(33,66)</sup>

**Tartrato- fosfatasa ácida (TRAP).** Consiste en un ensayo enzimático en el que se usan muestras de suero. La ácido- fosfatasa originada de los osteoclastos es tartrato resistente en contraste con la ácido- fosfatasa de la próstata. Sin

embargo, TRAP también se encuentra en otras células, y consecuentemente la especificidad para el hueso no es alta. Los niveles de TRAP determinados enzimáticamente no pueden ser considerados de gran valor en la valoración de la resorción ósea. <sup>(33,63)</sup>

En un estudio reciente, llevado a cabo por Daniel D. Bikle se dieron cuenta de que los marcadores de formación de hueso como el osteocalcin y los niveles de la fosfatasa alcalina específica de hueso, se incrementa de un 37% a un 52% y los marcadores de resorción de hueso se elevan de un 79% a un 97% en la menopausia. <sup>(33,67)</sup>

En otro estudio realizado por un investigador cuyo apellido es: de - la - Piedra - C y colaboradores en la ciudad de Madrid, España, encontraron que había un incremento significativo en los marcadores bioquímicos de resorción de hueso en aquellos pacientes osteoporóticos. <sup>(68)</sup>

Se realizó otra investigación en Italia, en la cual se midieron los niveles séricos de piridinium mediante HPLC y se correlacionaron los niveles con la excreción urinaria en pacientes con diferentes condiciones osteometabólicas. Las muestras de sangre y orina se recolectaron entre las 9 y las 11 a.m. En comparación con los controles las mujeres post-menopáusicas tuvieron un incremento en los niveles de piridinium tanto a nivel sérico como a nivel urinario. <sup>(69)</sup>

Los sujetos con osteoporosis tienen un mayor incremento en los marcadores de la resorción ósea (piridinolina); de este modo, los marcadores recientes de resorción de hueso, pueden ser utilizados para predecir el porcentaje de pérdida de hueso, e indicar cuáles pacientes son los que requieren de tratamiento. <sup>(33,70)</sup>

MARCADOR	FUENTE DE OBTENCION
A.Formación:	
1.Fosfatasa alcalina total	Suero
2.Osteocalcin	Suero
3.Propéptido procolágeno tipo 1 carboxiterminal	Suero
4.Propéptido procolágeno tipo 1 N-terminal	Suero
B.Resorción:	
1.Hidroxiprolina	Orina
2.Piridinium	Orina (suero)
3.Tartrato-Fosfatasa ácido resistente	Suero

Tabla 1.Marcadores de hueso <sup>(33)</sup>

#### 5.4. ENTREVISTA EMPLEADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS.

La osteoporosis es uno de los problemas de salud que mayor atención ha recibido en los últimos años tanto por las autoridades de salud como por la población en riesgo. La osteoporosis condiciona una mayor fragilidad ósea y por lo tanto aumenta el riesgo de presentar fracturas, siendo los sitios más comúnmente afectados la columna lumbar, la cadera y el antebrazo. <sup>(71)</sup>

El diagnóstico de osteoporosis requiere la medición de la masa ósea. El método estándar para el diagnóstico de osteoporosis es la densitometría dual de rayos X (DXA) que actualmente tiene un costo promedio en nuestro país de \$500.00 pesos. <sup>(71)</sup>

Las medidas de densidad mineral ósea espinal y femoral usando DXA tienen una gran sensibilidad diagnóstica en la discriminación de fracturas vertebrales. <sup>(72)</sup>

El desarrollo y utilización de instrumentos clínicos de pre-escrutinio han demostrado ser de gran valor en la selección de personas con alto riesgo de presentar una masa ósea baja. Reducen los costos del escrutinio y optimizan el costo/beneficio de la densitometría con DXA. <sup>(71)</sup>

El índice SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation) es un instrumento de pre-escrutinio desarrollado y validado en la Universidad de

Pennsilvania en una población de mujeres blancas caucásicas. Es un cuestionario que está diseñado para detectar mujeres post-menopáusicas que se encuentran en riesgo de presentar una masa ósea baja. <sup>(71)</sup>

El índice SCORE utiliza un algoritmo de cálculo de puntos y cuando el valor obtenido es de 6 puntos o mayor, indica que la mujer es candidata a medición por densitometría ósea. El instrumento fue diseñado originalmente en el idioma inglés y registra el valor del peso corporal en libras. <sup>(71)</sup>

El objetivo de Fidencio Cons Molina y colaboradores (pertenecientes a la Sociedad Mexicana de Reumatología) fue evaluar el índice SCORE como instrumento de pre-escrutinio, en una población de mujeres post-menopáusicas mexicanas de más de 45 años de edad del norte del país y determinar si el punto de corte del índice SCORE (6 puntos), es equiparable en una población de origen étnico diferente a la que se utilizó para su diseño. <sup>(71)</sup>

## 5.5. INDICE SCORE.

El índice SCORE es un cuestionario de seis preguntas, que pueden ser contestadas por el paciente o auxiliados por un asistente médico. Las variables que evalúa son las que se presentan en la tabla 2.

PARAMETRO	EVALUACION
1. EDAD	CONSIDERA A LAS DECADAS DE EDAD Y SE MULTIPLICAN POR TRES
2. RAZA	OTORGA 5 PUNTOS A LA RAZA CAUCASICA, HISPANA, INDIA /AMERICANA Y ASIATICA. NO SE OTORGAN PUNTOS A LOS AFROAMERICANOS Y A LOS NEGROS AMERICANOS
3. ARTRITIS REUMATOIDE	SE OTORGAN 4 PUNTOS A PERSONAS QUE ESTAN BAJO TRATAMIENTO POR ARTRITIS O SI SE LES HA DIAGNOSTICADO
4. FRACTURAS	OTORGA 4 PUNTOS POR CADA FRACTURA QUE HAYA SUFRIDO EN CADERAS, COSTILLAS, O MUÑECAS, DESPUES DE LOS 45 AÑOS DE EDAD
5. ESTROGENOS	OTORGA 1 PUNTO CUANDO LA MUJER NUNCA HA TOMADO TRATAMIENTO DE REEMPLAZO HORMONAL CON ESTROGENOS
6. PESO	EL PESO CORPORAL EN KILOGRAMOS SE MULTIPLICA POR 2.2 (PARA CONVERTIR A LIBRAS DE PESO) Y DEL RESULTADO, LOS PRIMEROS DOS DIGITOS SE RESTAN DEL SUBTOTAL

Tabla 2. Variables de evaluación en el índice SCORE. <sup>(71)</sup>

Para esclarecer cualquier tipo de duda al respecto, se dan algunos ejemplos:

Ejemplo no.1: Mujer mestiza mexicana de 67 años de edad, con artritis reumatoide de 6 años de evolución, sin antecedentes de fracturas, que nunca ha recibido terapia de reemplazo hormonal y tiene un peso de 57.2 kg.

	Puntos.
1. Edad: 67 años	6 décadas x 3 = +18
2. Raza:	No afroamericana = + 5
3. Artritis reumatoide:	Si = + 4
4. Fracturas:	Ninguna = 0
5. Estrógenos:	Nunca = + 1
6. Peso: 57.2 kg x 2.2=126 (2 primeros dígitos )	= -12
	-----
	16

Ejemplo no.2. Mujer mestiza mexicana de 52 años de edad, sin antecedente de fracturas. Utiliza estrógenos 0.625 mg al día, desde hace 2 años y tiene un peso de 60 kg.

	Puntos.
1. Edad: 52 años	5 décadas x 3 = +15
2. Raza :	No afroamericana = + 5
3. Artritis reumatoide:	No = 0



4. Fracturas: Ninguna = 0

5. Estrógenos: Estrógenos = 0

Peso:  $80 \text{ kg} \times 2.2 = 176$

(2 primeros dígitos)

.

= -17

---

3

En el caso no.1 se detecta a una mujer en alto riesgo de osteopenia /osteoporosis, al alcanzar una puntuación de 16 puntos es candidata a medición por densitometría DXA. En el caso no.2 se trata de una mujer con bajo riesgo de osteopenia/osteoporosis ya que sólo alcanza 3 puntos. <sup>(71)</sup>

A continuación se presenta lo que es propiamente un formato del índice SCORE:

### EVALUACION DE OSTEOPOROSIS: INDICE SCORE

Nombre ----- Fecha:-----

1. ¿Cuál es su edad actual     años    Tome el número del cuadro izquierdo y multiplíquelo x 3 y anote.    -----Inicio

2. ¿Cuál es su raza o grupo étnico?    (marque uno)

Afroamericano/Negro americano        anote 0

Caucásico        Hispano        Asiático        anote 5

Americano/Indio Americano        Otro        anote 5    -----

3. ¿Ha sido usted alguna vez tratado o le han dicho que tiene Artritis Reumatoide ?

Sí   

No   

Si la respuesta es:  
sí, anote 4    -----

4. ¿Desde la edad de 45 años, ha sufrido una fractura en cualquiera de los siguientes sitios?

Cadera    Sí        No   

Costilla    Sí        No   

Muñeca    Sí        No   

Si la respuesta es:

Sí, anote 4    -----

Sí, anote 4    -----

Sí, anote 4    -----

5. ¿Usted actualmente toma o alguna vez ha tomado estrógenos? ( ejemplo: Premarin, Estraderm, Climaderm, Ginedisc, Oestrogel, Primogyn, System, Ogen y otros.)

Sí   

No   

si la respuesta es :  
no, anote 1.    -----

Sume los puntos acumulados en las preguntas 1 al 5 y anote.    -----Subtotal

6. Su peso actual en kg multiplíquelo por 2.2 y anote en la celda

Tome los dos primeros números y réstelos del subtotal.    -----

Si su clasificación final es 4 o más, usted debe ser evaluada para detectar masa ósea baja y se sugiere la determinación de la misma, mediante densitometría. Consulte a su médico.

El índice SCORE aplicado en una población de mujeres mestizas mexicanas requiere el empleo de puntos de corte más bajos que los utilizados en mujeres blancas de origen caucásico y semejantes a los de mujeres de origen asiático. <sup>(71)</sup> Esto se afirma apoyándose en los resultados de los estudios realizados por Fidencio Cons Molina y colaboradores.

Los puntos de corte del índice SCORE con mejor balance sensibilidad/especificidad en mujeres post-menopáusicas mexicanas mayores de 45 años de edad fueron 4 puntos para osteopenia en columna lumbar, 5 puntos para osteopenia en cuello femoral, 6 puntos para osteoporosis en columna lumbar y 8 puntos para osteoporosis en cuello femoral. <sup>(71)</sup>

## **6.SIGNOS Y SINTOMAS DE LA OSTEOPOROSIS.**

No hay síntomas asociados a la etapa temprana de la enfermedad, pero en la etapa tardía sí y son los siguientes:

- ◆Fracturas de vértebras, de muñeca y de cadera.
- ◆Dolor en la parte baja de la espalda.
- ◆Dolor de cuello.
- ◆Dolor de huesos ó debilidad en los mismos.
- ◆Pérdida de estatura.
- ◆Alteración en la postura corporal. <sup>(73)</sup>

## **7. CUIDADOS DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS.**

Para que no sea tan repetitivo solo se mencionará que el paciente que padezca de esta enfermedad deberá someterse a un régimen alimenticio rico en calcio y para lograr esto, deberá consultar a su médico, con el fin de que éste valore su dieta y pueda hacerle las recomendaciones pertinentes. Además deberá practicar ejercicios tales como: levantamiento de pesas, utilizar bicicletas estacionarias, remar y caminar con la finalidad de reducir la probabilidad de sufrir fracturas óseas, asociadas con la osteoporosis ya que hay estudios que han demostrado que con estos ejercicios los huesos adquieren una mayor densidad. De hecho hay investigaciones que demuestran que aquellas mujeres que caminan una milla por día tienen de 4 a 7 años más de reserva ósea en comparación con aquellas que no lo practican.

## 8. PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS.

En la osteoporosis como en todos los demás aspectos de la medicina, es primordial y más económico prevenir que curar. La osteoporosis puede y debe ser prevenida. La ingesta suficiente y adecuada de calcio, el ejercicio físico programado, la exposición adecuada a la luz solar y el reemplazo hormonal sustitutivo en la menopausia, son aspectos fundamentales en la prevención de la osteoporosis. <sup>(10)</sup>

Es muy importante acumular la mayor cantidad de calcio en el hueso durante los años en que el esqueleto crece; tratar de mantenerlo y posteriormente prevenir su pérdida. Esto significa que los huesos deben empezar a cuidarse desde la infancia, y no recién en la vida adulta. La ingesta adecuada de calcio es importante desde la infancia hasta la senectud y un aporte adicional del mismo es necesario, durante el embarazo, la lactancia y especialmente a partir de la menopausia. Tan importante como la ingesta adecuada de calcio es la absorción intestinal del mismo. Se ha demostrado que la absorción intestinal de calcio disminuye después de los cincuenta años de edad en la mujer, y de los sesenta y cinco en el hombre. También se ha reportado que el 30% de las mujeres con osteoporosis no absorbe el calcio que ingiere. <sup>(10)</sup>

Para prevenir la osteoporosis es importante realizar ejercicio físico adecuado ( caminar treinta cuadras cinco días por semana), además de la exposición solar (sin olvidar el uso de protectores solares y en los horarios

recomendados).El reemplazo de hormonas sexuales luego de la menopausia. Por supuesto, como con cualquier otro medicamento, los estrógenos deben ser indicados por el especialista, ya que existen varios tipos y diferentes asociaciones , además de que su uso debe ser estrictamente personalizado, teniendo en cuenta los posibles efectos colaterales del medicamento y los antecedentes de cada mujer en particular .Hoy en día también contamos con otros medicamentos de utilidad para la prevención de la osteoporosis .<sup>(10)</sup>

Recientes estudios en pacientes que están tomando o que están comenzando a tomar esteroides orales han mostrado un incremento en la densidad mineral ósea después de varios tratamientos para prevenir la osteoporosis en comparación con el calcio sólo o con aquellos pacientes que no están bajo ningún tratamiento. Estos tratamientos incluyen bifosfonatos, administrados ya sea sólo o bien con ergocalciferol o calcitonina , terapia de reemplazamiento hormonal en mujeres post-menopáusicas , y más posiblemente el calcitriol. Aunque algunos de estos estudios fueron de corta duración, las recomendaciones de los expertos, incluyendo a un grupo del Reino Unido es que la terapia de reemplazamiento hormonal debería ser considerada en aquellas mujeres post-menopáusicas que están tomando esteroides orales y que los bifosfonatos y el calcitriol deberían ser considerados en toda clase de pacientes.<sup>(74-81)</sup>

La principal preocupación es el uso de dosis supresivas de T4 para el tratamiento del cáncer de tiroides o para el caso de nódulos de tiroides, ya que se ha reportado un incremento en el porcentaje de movilidad ósea y, por lo

tanto, trae como consecuencia una osteopenia. El incrementado porcentaje de la movilidad del hueso se reflejó con una elevación de los niveles séricos de osteocalcín. <sup>(82,83)</sup>

Hay estudios que han reportado una disminución de la densidad mineral ósea (BMD) en mujeres que están recibiendo una terapia de supresión T4. Sin embargo, existen controversias en base a otros estudios, porque hay investigadores que no aprueban que esta terapia de hormona tiroidea, deteriore al hueso. <sup>(82,84-93)</sup>

La mayoría de los estudios reportaron evidencias de la pérdida de masa ósea en mujeres post-menopáusicas privadas de estrógenos y que están tomando dosis supresivas de T4. Se ha documentado que en mujeres post-menopáusicas que están tomando T4 a dosis de 179+/- 60µg /día para el tratamiento del cáncer de tiroides disminuyó la densidad mineral ósea en el antebrazo, cadera y espina lumbar. <sup>(82,87)</sup>

La terapia de supresión está asociada con una pérdida de hueso en mujeres post-menopáusicas , pero el riesgo es probablemente pequeño comparado con otros factores de riesgo, y la suplementación de calcio con o sin calcitonina pueden prevenir la pérdida de hueso inducida por la hormona tiroidea .La titulación cuidadosa de las dosis de T4 para mantener un eutiroidismo bioquímico resulta conveniente y es la mejor manera de evitar los efectos adversos de T4 sobre el hueso. <sup>(82)</sup>



En un estudio realizado en Estados Unidos a 27 pacientes , los cuales en primera instancia estaban bajo un tratamiento de corticosteroides , con una dosis diaria de un mínimo de 10 mg de prednisolone , a algunos de estos pacientes se les administró pamidronato (90mg I.V.) y calcio (800mg de carbonato de calcio) al inicio, pero posteriormente se administraron 30 mg de pamidronato I.V. cada tres meses hasta terminar con la terapia esteroideal y en un año el grupo tratado con pamidronato mostró un significativo incremento en la densidad mineral ósea de la espina lumbar y en todos los sitios de la cadera . De esta manera se concluyó que efectivamente el pamidronato I.V. ayuda a prevenir la osteoporosis inducida por glucocorticoides. <sup>(94)</sup>

Tanto la insulina como el factor de crecimiento transformador beta tienen un poderoso efecto modulador en una variedad de tejidos. El principal blanco de acción es el sistema esquelético en donde se alcanza la formación y disminución de la degradación de la matriz, de este modo juegan un importante papel en el mantenimiento de la masa ósea. <sup>(95)</sup>

## 9. TRATAMIENTO CORRECTIVO PARA LA OSTEOPOROSIS.

Un especialista puede establecer el tratamiento más conveniente para la osteoporosis, teniendo en cuenta que además de corregir la mala absorción intestinal de calcio y de vitamina D, ( que puede deberse a una inflamación intestinal) <sup>(12)</sup> atenuar la excesiva pérdida del mismo por la orina y de frenar la elevada destrucción de hueso, es indispensable aumentar la formación de nuevo hueso. Actualmente se cuenta con medicamentos capaces de incrementar la masa ósea. <sup>(10)</sup>

### 9.1. TERAPEUTICA FARMACOLOGICA DE LA OSTEOPOROSIS

Debe diferenciarse la terapia preventiva, destinada a inhibir la pérdida de hueso (densidad ósea), de la terapia correctora, cuyo objetivo es reponer el déficit de mineral del hueso. La terapia preventiva se aplica a pacientes que todavía no desarrollan la enfermedad, y que presentan sólo una discreta disminución de la densidad ósea. El paciente con osteoporosis evidenciada por baja densidad ósea, síntomas, o ambos, necesita la terapia correctora. <sup>(10)</sup>

La clave diagnóstica de osteoporosis es una baja densidad ósea, que por definición es aquella que se encuentra por debajo del umbral de fractura. Este es un valor absoluto de densidad ósea por debajo del cual las fracturas son estadísticamente más frecuentes. Este valor, en mujeres, medido por Tomografía Cuantitativa Computada, es de 100 mg/ cc en la columna vertebral (hombres, 134 mg/cc) y por DEXA (Densitometría de fotón doble) es de 780 g/cm<sup>2</sup> o 900g/cm<sup>2</sup> . Así, por definición, una paciente con densidad ósea

vertebral menor de estos valores, padece osteoporosis y necesita terapia correctora; si el valor medido es mayor, necesita solamente terapia preventiva. Ultimamente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la osteoporosis como una disminución de la densidad mineral ósea mayor a 2.5 desvíos standard por debajo de la media de la población joven normal, o simplemente por debajo del umbral teórico de fractura, osteopenia T-1-2,4, normal T-1 o mayor (Figura 4 ). <sup>(10,18,19)</sup>

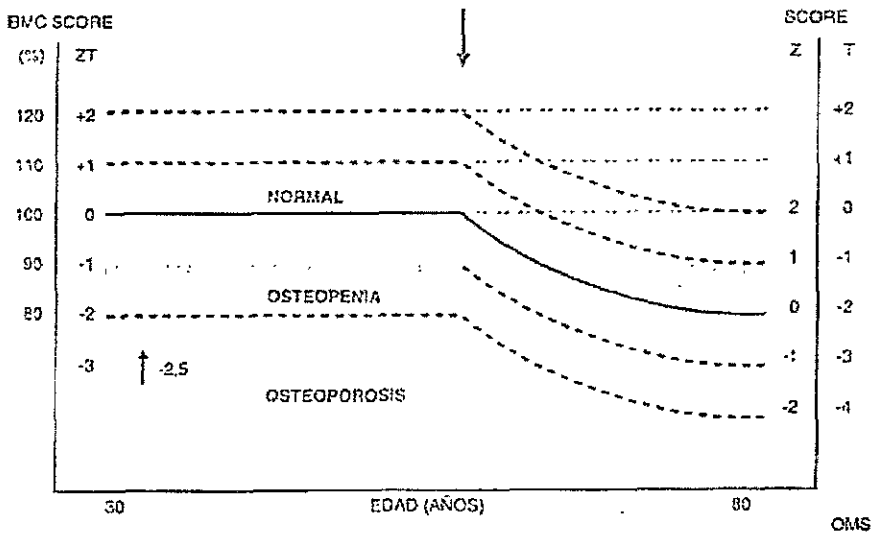


Figura 4. BMC SCORE / EDAD. <sup>(10)</sup>

Dado las disímiles interpretaciones de los resultados de los estudios de densitometría ósea efectuados en las distintas regiones del esqueleto, la OMS

reunió en 1994 en Génova a un grupo de expertos para que elaboraran recomendaciones que pudiesen ser tomadas como guía.

En dicho consenso los expertos establecen la utilidad de tomar como patrón de referencia la media de la población joven normal (Tscore), para la interpretación de los resultados obtenidos en la medición de la región lumbar, fémur y radio.

Una correcta interpretación de los resultados densitométricos, más los datos que aporte la clínica, el laboratorio y la radiología, coadyuvarán a determinar los criterios de tratamiento.

**Normal:** Cuando el valor de DMO/CMO está dentro de 1 ds de la media del adulto joven.

**Baja masa ósea (osteopenia):** Cuando el valor de DMO/CMO está entre  $-1$  ds y  $-2.5$  ds por debajo de la media del adulto joven.

**Osteoporosis:** Cuando el valor de DMO/CMO está por debajo de  $-2.5$  ds de la media del adulto joven.

**Osteoporosis severa (osteoporosis comprobada):** Cuando el valor de DMO/CMO está por debajo de  $-2.5$  ds de la media del adulto joven más la existencia de una o más fracturas.

El enfoque terapéutico debería atacar la causa de la enfermedad, por ejemplo: en mujeres posmenopáusicas, la deficiencia de estrógenos es la causa que condiciona el aumento de la resorción ósea. El estrógeno en este

caso debería ser el agente antiirresortivo más efectivo; si estuviese contraindicado, hay otros fármacos antiirresortivos (ver tabla 3).<sup>(10)</sup>

DISMINUYEN LA RESORCION OSEA	AUMENTAN LA FORMACION OSEA
Calcio	Flúor
Vitamina D	PTH
Estrógenos	Anabólicos
Bifosfonatos	
Calcitonina	

Tabla 3. Fármacos usados en la osteoporosis.<sup>(10)</sup>

En la osteoporosis senil los síntomas se presentan después de 10 años de la menopausia. Su causa, no enteramente aclarada, se acepta como multifactorial. Un factor identificado es el déficit de calcio, que depende de una menor ingesta o más frecuentemente por déficit en la absorción intestinal de calcio. Esto condiciona una disminución de la calcemia, lo que estimula la liberación de PTH (hormona paratiroidea), la cual estimula la resorción ósea a fin de corregir el déficit de calcio.<sup>(10)</sup>

La terapia antiirresortiva es útil en la prevención de la osteoporosis, sin embargo también puede usarse asociada a terapia correctiva, en pacientes con resorción ósea incrementada.<sup>(10)</sup>

### 9.1.1. Fármacos utilizados para disminuir la resorción ósea.

#### a) Calcio

El hueso está compuesto principalmente por calcio, en forma de cristales de hidroxiapatita. Un adulto de 70 kg de peso posee aproximadamente 1.2 kg de calcio, 99% del cual se localiza en el tejido óseo, por ello se necesitan grandes cantidades del mineral para mantener el metabolismo esquelético equilibrado<sup>(10)</sup>. El calcio solo podría ser parcialmente efectivo en la prevención de la pérdida ósea, especialmente en mujeres ancianas y aquellos con una baja ingesta de calcio.<sup>(5,96)</sup>

#### Dosis de calcio:

Las dosis diarias recomendadas son: niños, mujeres embarazadas y lactantes, 1,200-1,500 mg/día; adultos:1,000mg/día, (ver tabla 4) aunque en realidad el adulto consume en promedio solamente 400-600 mg por día.<sup>(7,10,97)</sup> El efecto sobre la resorción ósea es más grande si el calcio se administra en la noche (antes de ir a dormir).<sup>(98)</sup>

PARAMETROS	CANTIDAD ( mg)
De 11 a 24 años:	1200 a 1500
De 25 años hasta la menopausia:	1000
Después de la menopausia:	
a) sin recibir estrógenos	1500
b) cuando se reciben estrógenos	1000
Después de los 65 años:	1500

Tabla 4. Necesidades diarias de calcio <sup>(2)</sup>.

El calcio puede obtenerse a partir de fuentes dietéticas (Tabla 5) y preparados suplementarios. (Tabla 6)

FUENTE	mg de calcio
Leche	300 / 250 ml
Otros productos lácteos.	
Queso suizo	270 / 30 gr
Queso americano	170 / 30 gr
Yogurth	400 / 250 gr
Helado	180 / 250 gr
Queso cottage	170 / 250 gr
Pescado	
Sardina	95 / 30 gr
Salmón	60 / 30 gr
Vegetales	
Tofu	280 / 250 gr
Verduras en general	100 / media taza
Puerro	170 / media taza
Espinaca	98 / media taza

Tabla 5. Fuentes dietéticas de calcio. <sup>(10)</sup>

SAL	CALCIO (%)	ABSORCION
Carbonato de calcio	40	+ +
Fosfato cálcico dibásico	39	+
Sulfato de calcio	36	+
Citrato de calcio	25	+ + + +
Calcio ascórbico	10	+
Gluconato de calcio	9	+
Compuestos oseínicos	18	+ + +

Tabla 6. Contenido de calcio y grado de absorción de diferentes sales de calcio. <sup>(10)</sup>

La absorción intestinal de calcio disminuye con la edad. El déficit de la absorción de calcio induce al hiperparatiroidismo secundario, que produce un aumento de la resorción ósea. Esta deficiencia absorptiva puede diagnosticarse cuantificando el calcio urinario, que en sujetos normales está en relación lineal con la ingesta: 0.050 mg de calcio son excretados por el riñón por cada miligramo de calcio ingerido. Así, por cada 1,000 mg de calcio ingerido oralmente, es de esperar un aumento de 50 mg de calcio urinario; si la relación absorción / excreción es menor que este valor podemos asumir que la absorción de calcio se encuentra disminuida. <sup>(10)</sup>

La deficiente absorción intestinal de calcio podría atribuirse a la disminución de la producción de 1.25 dihidroxicolecalciferol, del jugo gástrico o del número de receptores intestinales de 1.25 vitamina D<sub>3</sub>. La disminución de absorción intestinal de calcio puede corregirse utilizando una sal de calcio más soluble, como el citrato de calcio, o mediante la administración de vitamina D. Si se usa vitamina D debe controlarse la calcemia y la calciuria, esta última no debe exceder los 250 mg en mujeres y 400 mg en hombres (debe evitarse la hipercalcemia y la hipercalciuria.) <sup>(3)</sup>



### **Acción farmacológica del calcio:**

En el sistema neuromuscular, un exceso de calcio posee poca acción sobre el sistema nervioso y el músculo esquelético; en cambio, una disminución del calcio iónico en el plasma y líquido intersticial provoca un cuadro de hiperexcitabilidad del sistema nervioso periférico y central y del músculo: la tetania por hipocalcemia. En estos casos la administración de sales de calcio por vía bucal -tetania latente-o parenteral -tetania manifiesta -, actúa específicamente aboliendo los síntomas de tetania y haciendo desaparecer dicha hiperexcitabilidad. <sup>(3)</sup>

En cuanto al modo y mecanismo de acción, la hiperexcitabilidad por la hipocalcemia se debe probablemente a alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular a los flujos iónicos normales; la disminución del calcio iónico extracelular aumenta la permeabilidad de la membrana y facilita la entrada del sodio durante la activación, por lo que el proceso de excitación se hace más fácil , es decir, aumenta la excitabilidad celular. <sup>(3)</sup>

En el sistema cardiovascular, para mantener el funcionamiento de órganos aislados, por ejemplo, el corazón, es necesario emplear un líquido que contenga no sólo cloruro de sodio para mantener la isotonía, sino además, otros elementos como potasio, calcio, magnesio, bicarbonato y glucosa; en dichas soluciones debe existir una relación cuantitativa entre los distintos iones, especialmente entre el calcio y el potasio.

En la sangre, el ión calcio es indispensable en la coagulación sanguínea, pero un aumento de calcemia no la modifica. <sup>(3)</sup>

En cuanto a la absorción, destino y excreción, ingeridas prácticamente todas las sales de calcio, inorgánicas(carbonato de calcio y cloruro de calcio) y orgánicas (lactato de calcio y gluconato de calcio) solubles e insolubles , se absorben en el duodeno en la misma forma pues estas últimas se solubilizan en el medio ácido del estómago. <sup>(3)</sup>

El calcio se distribuye así: 99% en el sistema óseo y el resto en el líquido extracelular del organismo, especialmente en los músculos y en la piel. <sup>(3)</sup>

En las heces se encuentra un 90% del calcio ingerido, que representa el no absorbido en el intestino y el excretado por el mismo; 10% se excreta en orina, siendo ésta mayor cuando se utiliza la vía intramuscular y, especialmente, la intravenosa. <sup>(3)</sup>

Reacción adversa del calcio:

El calcio puede producir estreñimiento, por lo que se aconseja ingerir abundantes líquidos y alimentos con fibras. <sup>(10)</sup>

Interacciones con el calcio:

El calcio debe administrarse con los alimentos para que la secreción de ácido por el estómago facilite su absorción; es conveniente no administrarlo

junto con bloqueadores beta, suplementos de hierro o tetraciclinas, porque impiden la absorción de los dos primeros y las últimas compiten con su absorción. <sup>(7)</sup>

#### Compuestos de calcio:

Se recomienda la administración de carbonato de calcio, que es el que aporta mayor calcio elemental; el citrato de calcio se recomienda en pacientes con susceptibilidad a cálculos renales y las presentaciones solubles son una opción para las pacientes con hipoclorhidria medicamentosa o patológica. <sup>(7)</sup>

#### Intoxicación.

Por vía bucal, el cloruro de calcio es algo irritante y puede provocar náuseas y vómitos, lo cual se evita diluyéndolo bien o administrándolo con leche. Por vía intramuscular es muy irritante y es capaz de producir necrosis local y abscesos, no así el gluconato de calcio. Por vía intravenosa, el cloruro y el gluconato de calcio son capaces de producir, si la inyección es demasiado rápida, bradicardia e incluso paro cardíaco(síncope). <sup>(3)</sup>

#### b) Vitamina D.

La síntesis dérmica (lumínico dependiente) de vitamina D (colecalfiferol) y la ingesta de vitamina D-2 (ergocalciferol), proporcionan al organismo vitamina

D, pero en su forma inactiva. Posteriormente, la 25hidroxilasa hepática la pre-activa como 25(OH)D3 y la 1- $\alpha$  hidroxilasa renal la transforma en 1.25(OH)2D3, que es el metabolito activo de la vitamina. Actualmente también se dispone de preparados sintéticos de vitamina D3, ya sea como 1.25(OH)2D3 (1.25D3) o como la (OH)D3 (1 $\alpha$ D3).<sup>(10)</sup>

La vitamina D es transportada por una proteína específica denominada VDBP hacia los receptores celulares específicos (VDR) , ubicados en los enterocitos (intestino) .Las células del túbulo distal del nefrón (riñón), los osteoblastos (hueso), la paratiroides, los linfocitos y otros. Por ello, desde el punto de vista de la biodisponibilidad , metabolismo y mecanismo de acción , la vitamina D, además de ser considerada como un factor nutricional , debe ser considerada como una verdadera hormona esteroidea, como lo es la aldosterona o el estrógeno.<sup>(10)</sup>

Se ha estimado que normalmente los riñones producen diariamente entre 1.5 a 2 microgramos de 1.25 dihidroxi vitamina D; sin embargo, como tratamiento se utilizan dosis mucho menores (0.25 a 0.50microgramo /día). Esta diferencia puede deberse a que la administración oral de vitamina D3 estimula localmente la absorción intestinal de calcio (antes de ser transferida a la circulación sistémica ). Resultados similares se han observado en pacientes en diálisis a quienes se les puede administrar dosis elevadas por vía intravenosa (1 microgramo/día), entre tanto que la misma dosis por vía oral puede ocasionar hipercalcemia importante.<sup>(10)</sup>

Recientemente se ha sugerido que la vitamina D podría poseer efectos directos sobre el metabolismo óseo disminuyendo la resorción, incrementando la formación y favoreciendo la mineralización ósea. <sup>(10)</sup>

También se ha descrito la existencia de 25(OH)-asa en el hueso, por lo tanto, la D3 podría ser activada tanto a nivel hepático como a nivel óseo, obteniéndose concentraciones más elevadas de vitamina D3 en el hueso. Esto constituye una ventaja adicional al uso de  $1\alpha$  vitamina D, ya que se podrían obtener cifras más elevadas de vitamina D en hueso, sin peligro de ocasionar hipercalcemia ni de reducir el aclaramiento de creatinina. <sup>(10)</sup>

Por otro lado, se ha descrito que los huesos de sujetos jóvenes poseen significativamente más cantidad de vitamina D que el de las personas añosas y que los pacientes con fracturas de cadera poseen significativamente menor concentración de vitamina D en sangre y en hueso que los no fracturados. Más aún estudios realizados han sugerido que el tratamiento con vitamina D2 reduce el riesgo de fracturas de cadera en pacientes que viven en residencias para ancianos. Por otro lado, la mayoría de los estudios que utilizaron calcitriol y todos los que han empleado  $1\alpha$ -D3 han encontrado una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales de hasta 65%. Los estudios realizados en Japón utilizando  $1\alpha$ -D3 han encontrado que pudieron tanto prevenir la pérdida ósea en columna y cadera como reducir significativamente la producción de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis establecida. <sup>(10)</sup>

En resumen, se acepta casi unánimemente que la vitamina D3 es el único determinante conocido del transporte intestinal de calcio, que los estrógenos estimulan la síntesis de la 1.25 vitamina D3, que las concentraciones séricas y óseas de 1,25 D3 disminuyen en las mujeres con osteoporosis posmenopáusica y que la existencia de 25(OH)-asa en hueso activaría localmente la  $1\alpha$ D3, obteniendo concentraciones más elevadas a nivel óseo. Por otro lado parecen promisorios los estudios que sugieren que la vitamina D puede prevenir la pérdida de masa ósea y disminuir significativamente el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas y las recientes investigaciones que implican al genotipo del receptor de la vitamina D, como determinante o no del pico de masa ósea, de la geometría ósea y de la eficiencia de la absorción intestinal de calcio. <sup>(10)</sup>

Se requiere de un suplemento adecuado de vitamina D de 400-800 UI/día en pacientes ancianos, en vista de la disminución de fractura de cuello femoral en respuesta a la vitamina D y al suplemento de calcio. Una baja dosis de 1.25-dihidroxitamina D junto con calcio, incrementa la densidad mineral ósea y disminuye las fracturas de cuello femoral sin causar hipercalcemia significativa. <sup>(99)</sup>

Una muy baja exposición a los rayos ultravioleta causa una disminución adicional de la biosíntesis de vitamina D, por el contrario, una exposición solar regular la promueve. El decline de la función renal que se da con la edad, reduce la producción de 1.25-dihidroxitamina D por parte de este órgano, y la deficiencia de estrógenos podría acelerar esto, en vista de la habilidad para sintetizar el calcitriol, en respuesta a la hormona paratiroidea (PTH). La

secreción de PTH se incrementa con la edad, causando un hiperparatiroidismo secundario debido a la edad, probablemente como resultado de una insuficiente inhibición de la retroalimentación por calcio y calcitriol, y posiblemente actuando como un importante factor en la pérdida de hueso en la osteoporosis senil. <sup>(99-107)</sup>

Una disminución en la respuesta del tejido al calcitriol podría también ser un factor en el desarrollo de la osteoporosis. El intestino de una persona mayor, podría responder a la vitamina D pobremente, lo cual podría ser explicado por una disminución de los receptores de la vitamina D en el intestino. Dosis pequeñas de  $1\alpha(\text{OH})$  vitamina D<sub>3</sub> (0.5-1.0  $\mu\text{g}$ ) corrige la mala absorción de calcio, cambiando así el balance negativo en la osteoporosis a un cero o a un balance de calcio positivo, mientras que la vitamina D, la cual requiere de una hidroxilación por el riñón, no podría hacer esto debido a la disminución en la función renal. De este modo la correlación entre la edad y la pérdida de hueso parece estar íntimamente relacionada con el metabolismo de la vitamina D, aunque otros factores tales como la inmovilización podrían también ser importantes la deficiencia de la vitamina D podría no ser la única causa de la pérdida de hueso en la senilidad. Unos investigadores (Byrne y cols.) recomendaron bajas dosis (10-20  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) de un suplemento de vitamina D para el tratamiento de la osteoporosis. <sup>(99,108-114)</sup>

El metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, y el alfacalcidol ( $1\alpha$ -hidroxivitamina D) incrementan la absorción de calcio y podrían tener efectos

directos sobre las células óseas. Estos podrían reducir el rango de fracturas.  
(5,115-118)

Recientemente las investigaciones en cuanto a la vitamina D, se han enfocado a los posibles defectos en la recepción de la vitamina D, es decir, alteraciones en los receptores. Se reportó, que esto está relacionado con riesgos hereditarios para contraer la osteoporosis. <sup>(14,99,119)</sup>

Los niveles séricos de calcitriol (1.25(OH)D) podrían disminuir en las mujeres después de la menopausia, y los niveles de calcitriol en el hueso están marcadamente disminuidos con la edad y la osteoporosis. <sup>(99,120,121)</sup>

Aunque la vitamina D o previtamina D se han suministrado por todas partes del mundo, los requerimientos de luz ultravioleta para la conversión de previtamina D a vitamina D podría ser una trampa. <sup>(99)</sup>

Una corta exposición a los rayos solares, hace que la deficiencia de la vitamina D, sea más pronunciada durante el invierno, por lo que la suplementación con vitamina D resulta sumamente efectiva del invierno a primavera más que del verano al otoño. <sup>(99)</sup>

Dentro de todas las investigaciones que se han hecho, se ha encontrado que hay una molécula conocida como alfalcidol, a la que se le ha encontrado una utilidad para evitar las fracturas vertebrales. A continuación se habla de la misma:



#### Indicación y razón de uso del alfacalcidol:

Los resultados de las investigaciones sugieren que la administración de alfacalcidol (alfa (OH) D3) es seguro incluso cuando es combinado con la administración de preparaciones de calcio y que este agente inhibe la función paratiroidea, y de este modo previene la pérdida de la masa ósea y reduce la incidencia de las fracturas vertebrales. <sup>(122)</sup>

#### Dosis de vitamina D3 (calcitriol):

0.25 mcg cada 12 hrs disminuye tres veces la tasa de nuevas fracturas después de tres años de uso al compararlas con mujeres que sólo reciben 1000 mg de calcio elemental. <sup>(7)</sup>

#### Efectos adversos de la vitamina D:

Los efectos colaterales de la vitamina D son la hipercalcemia, cálculos renales y la hiper calciuria. <sup>(10)</sup>

#### Interacciones farmacológicas:

En la bibliografía, no se reporta ninguna interacción farmacológica

### **La terapia de la vitamina D, combinada con otros agentes:**

Van Hoof y colaboradores encontraron que había un incremento de los niveles séricos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ( $1,25$  -dihidroxitamina D) con tratamiento de estrógenos o estrógenos-progestin, sugiriendo una acción sinérgica entre el estrógeno y la vitamina D. <sup>(99,123)</sup>

En un estudio realizado por Ego Seeman, se encontró que la suplementación con 800 unidades de vitamina D más 1.2 g de calcio se asoció con una reducción en el porcentaje de fracturas en un 30%. <sup>(8)</sup>

Los niveles de la ingesta de calcio son importantes para asegurar los efectos clínicos y para evitar los efectos colaterales de la terapia de vitamina D para la osteoporosis. Mientras que la alta ingesta de calcio junto con una dosis grande de vitamina D podría provocar efectos colaterales tales como hipercalcemia e hipercalciuria, es necesaria una adecuada ingesta de calcio para alcanzar un efecto positivo. <sup>(99,124)</sup>

Se hizo un estudio en Japón en el cual se trató a 66 mujeres postmenopáusicas con un promedio de edad de 67 años con 1000 mg de calcio con o sin  $0.5\mu\text{g}$  de  $1\alpha(\text{OH})$  vitamina D3 diariamente durante tres años. El grupo al que se le dio  $1\alpha(\text{OH})$  vitamina D3 mostró un incremento en la densidad mineral del hueso radio distal de un 2%, en cambio el grupo control, es decir, al que solo se le dió calcio, perdió 7.8% de la densidad ósea. <sup>(99,124)</sup>

También se encontró que una combinación de dosis moderadas (menos de 150 unidades/semana) de calcitonina y vitamina D son efectivas en el incremento de la masa ósea trabecular y en la prevención de la caída de la masa ósea cortical en la osteoporosis. <sup>(99,125)</sup>

En otro estudio realizado en Japón también se administró 1  $\mu\text{g}$  de  $1\alpha(\text{OH})$  vitamina D3 /día oralmente con o sin inyecciones intramusculares de 20 unidades de elcatonin/ semana (el elcatonin, es un derivado de la calcitonina de anguila), en un régimen intermitente de dosis bajas en mujeres ancianas con osteoporosis. El porcentaje de fracturas vertebrales se redujo significativamente en el grupo al que se le dio  $1\alpha(\text{OH})$ vitamina D3 en comparación con el grupo control al cual no se le dio vitamina. El uso adicional del elcatonin además redujo el porcentaje de fracturas marcadamente. <sup>(99,126)</sup>

El desarrollo y las manifestaciones clínicas de la osteoporosis están genéticamente influenciadas. Las diferencias raciales tienen que ver con la incidencia de osteoporosis y sus complicaciones podrían tener un componente genético. Los parámetros que controlan el movimiento del hueso tales como el osteocalcin y los fragmentos de colágena tipo I, podrían también estar influenciados por factores genéticos. Morrison y cols.en Australia señalaron la relación que había entre el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D y el osteocalcin sérico observando las reacciones que tenía con las enzimas de restricción Bsm1, Apa 1, y Taq 1, sugiriendose así la previsibilidad de la densidad mineral ósea de los receptores alelos de la vitamina D .De acuerdo a estos autores, el polimorfismo en el gen del receptor de la vitamina D, podría

explicar el 75% de los efectos genéticos en la masa ósea máxima y un 16% de diferencia se encontró entre los sujetos con diferentes tipos de alelos de receptores de vitamina D. La incidencia de fracturas de cadera en Japón es menor que en el caso de los caucásicos, lo cual podría explicarse en parte, por la diferencia en los patrones alélicos de los receptores de la vitamina D. <sup>(99,127-132)</sup>

Un investigador (Ferrari ) y sus colaboradores encontraron una densidad mineral ósea más baja en las niñas que tenían genotipos BB de los receptores de la vitamina D en comparación con aquellas que tenían otros tipos. La suplementación de calcio incrementó la acumulación de masa ósea en las niñas BB y Bb pero no en las bb ya que estas últimas acumularon una masa ósea independiente al suplemento de calcio. <sup>(99,133)</sup>

Matsuyama y cols. demostraron una mejor respuesta de la densidad mineral ósea a la administración oral de 1µg de 1α(OH) vitamina D3 en pacientes osteoporóticos con alelos bbaaTT VDR seguidos por bbAaTT, BbAaTt y BbAATt. <sup>(99,134,135)</sup>

Shiraki y cols. también encontraron una respuesta más favorable a la vitamina D en pacientes osteoporóticos con genotipo aa que en aquellos con AA. Esto podría explicar en parte, las respuestas variables a la terapia de la vitamina D entre razas. <sup>(99,136)</sup>

### c) Estrógeno

Hay evidencia de una relación directa entre la actividad estrogénica y el crecimiento óseo. En la pubertad aumenta la secreción de estrógenos y paralelamente incrementa la masa ósea. <sup>(10)</sup>

Durante la menopausia (natural, inducida quirúrgicamente, post-radiación o falla prematura de la ovulación) se observa aumento de la resorción y disminución de la masa(densidad) ósea secundaria a la disminución de los niveles séricos de estrógenos. <sup>(10)</sup>

Aún cuando no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los estrógenos sobre el hueso, investigaciones actuales sugieren que su deficiencia incrementa la resorción y disminuye la formación ósea, con el correspondiente balance negativo de calcio y pérdida de masa ósea. <sup>(10)</sup>

El siguiente diagrama ilustra las diferentes alteraciones producidas por la carencia de estrógenos y el envejecimiento ( remitirse a ver Figura 1.Efectos de la deficiencia estrogénica en el metabolismo óseo).

Se ha demostrado que la terapia sustitutiva con estrógeno disminuye la pérdida de hueso (descalcificación) y las fracturas de vértebras y cadera, frenando el progreso de la osteoporosis. <sup>(5, 137-140)</sup> Sin embargo, la terapia con estrógeno no corrige la densidad ósea disminuía. Teóricamente la terapia estrogénica sería recomendable para toda mujer con niveles bajos de

estrógeno, con el fin de prevenir la osteoporosis. Se obtiene la mayor protección contra la enfermedad cuando la terapia estrogénica se inicia en los primeros años de la menopausia, es decir, antes o durante la fase de pérdida ósea rápida.

Razón de uso de los estrógenos:

Los estrógenos conjugados son usados extensivamente como terapia de reemplazamiento hormonal y prevención de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares en mujeres post-menopáusicas ya que son inhibidores de la resorción osteoclástica <sup>(141)</sup>. El premarin contiene un mínimo de 10 estrógenos que son: estrona, 17 beta- estradiol, 17 alfa- estradiol, equilin, 17-beta-dihidroequilin, 17 alfa-dihidroequilin, equilenin, 17 beta-dihidroequilenin, 17 alfa-dihidroequilenin y delta- 8-estrona.

Dosis de estrógenos:

La dosis usual para la prevención es de 0.625mg/día de estrógenos conjugados durante 25 a 30 días por mes, o su equivalente (estrona, estradiol en comprimidos, parches o gel). <sup>(10)</sup>

De cierta manera los estrógenos son inhibidores de la resorción; su efecto es dosis-dependiente, observándose que 0.625 mg de estrógenos conjugados, 2 mg de valerianato de estradiol por vía oral, lo mismo que 50 mcg por vía

transdérmica son suficientes para disminuir la pérdida ósea en la postmenopausia temprana. <sup>(7)</sup>

Mecanismo de acción de los estrógenos:

Los estrógenos actúan en los osteoblastos; se han encontrado receptores para los mismos en pequeña cantidad en estas células; además, al parecer los estrógenos controlan la producción y secreción de calcitonina y pueden reducir la pérdida del hueso al inhibir la síntesis de prostaglandinas principalmente de la serie E. El estrógeno reduce 50% la producción de factor de necrosis tumoral, que es un potente estimulador de la resorción ósea. <sup>(7)</sup>

Efectos colaterales de la terapia con estrógenos.

a) Se ha documentado mayor riesgo de adenocarcinoma de endometrio, lo que puede minimizarse administrando progestágenos para evitar la excesiva proliferación endometrial. Como alternativa, una dosis diaria de estrógenos conjugados, sin la interrupción periódica citada, más acetato de medroxiprogesterona (2.5mg/día) para disminuir el riesgo de adenocarcinoma endometrial. <sup>(5,10)</sup>

b) Inicialmente algunos estudios sugerían que el tratamiento con estrógenos (sin progesterona) aumentaban la incidencia de cáncer de mama, lo que no se ha demostrado en estudios recientes, sin embargo se acepta que pueda favorecer el progreso de una neoplasia preexistente. <sup>(5,10,142-144)</sup> Por otro lado se

realizó un meta-análisis por Steinberg y cols. que sugiere que se da un incremento en un 30% en la posibilidad de riesgo para padecer la osteoporosis después de 15 años de uso continuo de los estrógenos (pero lo anterior no sucede siempre) y cuando la terapia de reemplazamiento hormonal se de por menos de 5 años. El riesgo de sufrir de cancer de mama como consecuencia de haber sido sometido a una terapia de reemplazamiento puede evitarse administrando concomitantemente progestin. <sup>(141)</sup>

c) Otros riesgos al tratamiento con estrógenos se derivan del metabolismo hepático de esta hormona , ya que administrada oralmente en su primer paso por la circulación portal alcanza una alta concentración pudiendo ocasionar hipertensión , enfermedad biliar o tromboembolismo <sup>(5,10,145)</sup>

Ventajas de la terapia de reemplazamiento hormonal:

Los estrógenos previenen una pérdida ósea mayor sin importar cuántos años de postmenopausia tenga la mujer. Se ha observado que cuando se suspende la administración de estrógeno suplementario la pérdida ósea se acelera. También diversos estudios controlados han demostrado que la tasa de fracturas de cadera disminuye 50% entre quienes siguen un esquema de sustitución hormonal. <sup>(7)</sup>

Ensayos que se han realizado y estudios sobre los receptores de estrógenos indican que los 10 estrógenos son biológicamente activos. Los efectos farmacológicos del Premarin son un resultado de la suma de estas



actividades individuales. Por lo tanto las preparaciones carentes de algunos de estos importantes componentes no podrían ofrecer el mismo grado de efectos beneficiosos que el Premarin. <sup>(146)</sup>

Otra ventaja de la terapia con estrógenos es la prevención de enfermedades cardiovasculares, concretamente se produce: descenso del colesterol y de LDL (lipoproteínas de baja densidad) y aumento de HDL (lipoproteínas de alta densidad). <sup>(141)</sup> Además con esta terapia disminuye la inestabilidad vasomotora (golpes de calor), las alteraciones del sueño y previene la atrofia urogenital. <sup>(10,147.)</sup>

La terapia de estrógenos alivia los síntomas del climaterio y también reduce los riesgos de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis <sup>(148)</sup> así como la enfermedad de Alzheimer. La protección vascular parece ser el principal beneficio de la terapia de reemplazamiento hormonal: reduce la morbilidad y mortalidad de las enfermedades coronarias en un 50%. <sup>(141,149)</sup>

La terapia de estrógenos reduce el rango de pérdida de masa ósea en postmenopáusicas, incrementa la densidad mineral ósea y disminuye el rango de fracturas en un 50%. <sup>(141)</sup> La incidencia de la enfermedad de Alzheimer disminuye en un 50%. <sup>(149)</sup> El porcentaje de fracturas vertebrales disminuye aproximadamente en un 40% incluso en aquellas mujeres que tienen más de 70 años de edad. <sup>(18)</sup>

Los estrógenos son hormonas reguladoras que además de jugar un papel importante en la reproducción, afectan a un gran número de sistemas fisiológicos incluyendo al esqueleto y al sistema cardiovascular. El importante papel de los estrógenos en varios tejidos es tal vez mucho más evidente en mujeres post-menopáusicas, y si a esto le sumamos los síntomas del climaterio se experimenta un incremento en la incidencia de osteoporosis y en enfermedad coronaria a medida que los niveles de estrógenos disminuyen. La terapia de reemplazamiento hormonal si es efectiva en contra de la osteoporosis y enfermedades cardiacas pero también produce un gran número de efectos colaterales asociados con el pecho y útero lo cual limita su uso. Hay unos moduladores de los receptores de estrógenos (SERMs) tales como raloxifene y tamoxifen que producen los mismos efectos beneficiosos iguales que los estrógenos tanto a nivel de hueso como del metabolismo lipídico; a la vez que antagonizan a los estrógenos en el tejido reproductivo. El mecanismo mediante el cual actúan es todavía una incógnita, sin embargo, está muy claro que el efecto que tienen es consecuencia de la interacción con los receptores de estrógenos. <sup>(142)</sup>

#### d) Calcitonina.

La calcitonina es una hormona de 32 aminoácidos segregada por las células C de la glándula tiroidea. El órgano blanco es el hueso, donde actúa reduciendo la actividad y el número de osteoclastos. Esta hormona es de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Paget, hipercalcemia aguda y osteoporosis post-menopáusica. <sup>(5,10 19,150)</sup>

# **ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA**

Razón de uso de la calcitonina:

Se ha observado que con su uso se incrementa discretamente la masa ósea ya que es un inhibidor de la resorción osteoclástica. <sup>(141)</sup>

Indicación de la calcitonina:

Su principal indicación es en las pacientes con osteoporosis que presentan un alto recambio óseo. <sup>(14)</sup>

Dosis de calcitonina:

Cuando es administrada en forma subcutánea, en dosis de 100 UI/día o 3 veces por semana, puede limitar la resorción ósea. <sup>(5,10)</sup> Si es administrada en forma intramuscular o intranasal la dosis varía de 50-200 UI, las cuales se pueden administrar diariamente, en forma alterna, o tres veces por semana. <sup>(141,151)</sup> En estudios realizados, se ha reportado un incremento de un 20% en la densidad mineral ósea espinal en aquellos pacientes tratados con calcitonina, por presentar una alta motilidad ósea. <sup>(18)</sup>

Mecanismo de acción de la calcitonina:

Los osteoclastos tienen receptores para la calcitonina, y ésta, rápidamente inhibe la acción de los osteoclastos. <sup>(5)</sup> La calcitonina actúa al impedir la

resorción ósea por un efecto directo sobre los osteoclastos y al disminuir el número de los mismos.

#### Reacciones adversas de la calcitonina:

Los efectos colaterales más frecuentes de la calcitonina exógena son calor facial, náuseas y vómitos que se presentan en el 10% de los pacientes, cuando inician el tratamiento. Este efecto disminuye o desaparece con el tiempo, y puede minimizarse administrando el fármaco antes de dormir. Además puede producir una reacción inflamatoria en el sitio de la inyección o de la aplicación. La calcitonina de aplicación nasal puede producir irritación local en fosas nasales. <sup>(10)</sup> Otros efectos adversos son rubor y diarrea. Algunos pacientes se hacen resistentes a su acción con un periodo de uso largo, como consecuencia del desarrollo de anticuerpos neutralizantes. <sup>(5,7, 141,152)</sup>

#### Vía de administración de la calcitonina:

Pueden usarse diversas vías para administrarla: subcutánea, intramuscular e intranasal. <sup>(7)</sup>

Algunos investigadores han reportado que la falta de calcitonina también jugaría un papel en la génesis de osteoporosis posmenopáusica, ya que sus niveles séricos son menores en mujeres que en hombres. Sin embargo Tieggs y cols. no encontraron diferencia en pacientes osteoporóticas pre y

posmenopáusicas ( en estas últimas la calcitonina puede resultar útil para frenar la pérdida de hueso cuando los estrógenos están contraindicados). <sup>(10)</sup>

Presentaciones de la calcitonina:

La calcitonina se encuentra disponible en el mercado como calcitonina de salmón, sintética y humana, en forma inyectable (ya sea intramuscular o subcutánea) o nasal. La calcitonina intranasal no es efectiva para prevenir la pérdida ósea en mujeres que presentan una menopausia temprana <sup>(153-155)</sup>

e) Bifosfonatos (etidronato y alendronato).

Razón de uso de los bifosfonatos:

Son inhibidores de la resorción ósea al disminuir la frecuencia de la activación de los osteoclastos, al reducir la profundidad de la resorción por el osteoclasto o ambas y cuando se administran por tiempo prolongado permiten la formación de hueso <sup>(7,19)</sup>

Mecanismo de acción de los bifosfonatos:

Después de muchos años de experiencia con los bifosfonatos en el tratamiento de la osteopatía y en la enfermedad de Paget, estas sustancias han sido aprovechadas también en el tratamiento de la osteoporosis . Debido a su alta afinidad por la hidroxapatita cálcica <sup>(141)</sup> los bifosfonatos son depositados en

la superficie ósea y los aminobifosfonatos ejercen su efecto en el sitio de resorción activa inhibiendo a los osteoclastos activos. Como resultado de esta inhibición de la resorción ósea osteoclástica, la perforación trabecular se reduce y durante el transcurso de la remodelación del hueso, por la actividad de los osteoblastos, ocurre la formación de hueso. Además de que se da un incremento en la densidad ósea y tanto el etidronato como el alendronato han mostrado que inhiben las fracturas vertebrales en pacientes con osteoporosis.

Además en pacientes con fracturas preexistentes, el alendronato puede disminuir la incidencia de fracturas del cuello femoral. Si se administra adecuadamente, los efectos adversos gastrointestinales pueden evitarse. <sup>(14,156-158)</sup>

#### Indicación del etidronato:

Este fármaco se usa solo como régimen intermitente, en aquellas mujeres con osteoporosis severa que por algún motivo no desean que les den una terapia de reemplazamiento hormonal <sup>(141)</sup>

#### Dosis del etidronato:

400 mg por día durante dos semanas, seguido por 500 mg de un complemento de calcio por día durante 11 semanas. Este regimen terapéutico resulta en un incremento de un 4-8% de la espina lumbar y un incremento de un

2% en cuello femoral y una disminución en el rango de fracturas vertebrales.

(5,159-161)

#### Reacción adversa del etidronato:

El etidronato dado continuamente en altas dosis puede ocasionar una mineralización perjudicial, <sup>(5)</sup> conduciendo a su vez a una osteomalasia. <sup>(18,141)</sup>

El clodronato lanzado en Italia y el damidronato lanzado en Europa, se están estudiando en los Estados Unidos de Norteamérica; estos dos fármacos no prometen porque tienen una incidencia muy elevada de efectos gástricos secundarios. Actualmente se están estudiando en los Estados Unidos de Norteamérica el tiludronato, que se administra cíclicamente y el risendronato. El bifosfonato más estudiado es el alendronato, inhibe la resorción ósea causada por osteoclastos, tiene farmacocinética muy especial; se tiene que administrar con el estómago vacío. En los pacientes que reciben 5, 19 ó 15 mg., disminuye rápidamente la formación de dioxipiridinolina urinaria (un marcador de resorción ósea). En el instante en que se desacelera la resorción se desacelera la formación y el recambio óseo, aumenta la PTH (hormona paratiroidea) rápidamente y de manera transitoria. Esto tiene un efecto positivo ligero en los osteoblastos produciendo elevación rápida en la densidad mineral ósea de la columna vertebral. El alendronato también tiene efectos en el hueso trabecular, la densidad mineral ósea se eleva en la cadera similar a la columna vertebral; la incidencia de efectos gástricos es muy baja. <sup>(4)</sup>

Se han hecho estudios sobre el alendronato y los autores afirman que el riesgo de nuevas fracturas vertebrales disminuyó en las mujeres que fueron tratadas con alendronato en comparación con aquellas a las que se les dio placebo. <sup>(162)</sup>

Lieberman y cols. encontraron una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales en las mujeres tratadas con alendronato. <sup>(162)</sup>

Razón de uso del alendronato:

Es un inhibidor selectivo de la resorción ósea y es de 100-500 veces más potente que el etidronato. <sup>(141)</sup>

Dosis del alendronato:

10 mg por día (30-60 min. antes de los alimentos) durante tres años para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas conlleva a un incremento de un 8.8% en la densidad mineral ósea de la espina lumbar y un 5.9 % en el cuello femoral. <sup>(5,19,162)</sup> Además de incrementar en un 4-7% la densidad mineral ósea en la cadera después de dos años de tratamiento. <sup>(141,162)</sup> Hay estudios que evidencian que el alendronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera en un 40-50% <sup>(18,164)</sup>



### Reacción adversa del alendronato.

El alendronato debe ingerirse con abundante agua y una hora antes del desayuno. En algunos pacientes puede producir intolerancia digestiva. <sup>(10,18)</sup> El alendronato se ha asociado con esofagitis incluyendo esofagitis erosiva. <sup>(19,164)</sup> Los síntomas de esofagitis usualmente comienzan dentro del primer mes después de haber comenzado la terapia. Para minimizar el riesgo de esofagitis e incrementar la absorción del fármaco el paciente debe de ingerir el alendronato como se indica arriba.

### Contraindicaciones del alendronato:

El alendronato no debe usarse cuando el paciente tenga problemas gastrointestinales tales como acalasia y el reflujo gastrointestinal. <sup>(5)</sup>

### Presentación farmacéutica del alendronato:tabletas de 10 mg

En un estudio que se hizo, se trataron a tres niños con deformidades vertebrales durante 5-7 años con un bifosfonato oral conocido como olpadronato. Los resultados fueron los siguientes: hubo una disminución en el número de fracturas óseas, una incrementada calcificación de huesos largos. No se detectaron efectos colaterales. <sup>(165)</sup>

## Desventajas y consideraciones de los bifosfonatos.

Los bifosfonatos se absorben muy poco a nivel del tracto gastrointestinal, por ello deben administrarse en ayunas y dejar pasar 1 a 2 hrs antes de los alimentos (los bifosfonatos son pobremente absorbidos en el intestino, la absorción es de menos de un 10% y por consiguiente no debe de ser ingerido con comida).<sup>(5)</sup>

Una vez absorbidos, 20 a 50% del medicamento va al hueso y el remanente se excreta por la orina en un periodo de 12 a 24 horas.<sup>(7)</sup>

También el alendronato es efectivo en la prevención de la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides en pacientes sarcoides.<sup>(166)</sup>

Los bifosfonatos se utilizan en el tratamiento de la enfermedad de Paget, la osificación heterotópica, las hipercalcemias neoplásicas y la osteoporosis. Actúan inhibiendo la resorción osteoclástica y evitan la osteólisis inducida por las prostaglandinas y las linfocinas. Aparentemente actúan por inhibición directa de las células osteoclásticas. Actualmente se dispone de bifosfonatos en forma de tabletas orales e infusión intravenosa. El alendronato ha demostrado ser muy efectivo tanto disminuyendo la pérdida de masa ósea como la incidencia de fracturas, además de no provocar osteomalasia ni leucopenia.<sup>(10)</sup>

Los bifosfonatos son una categoría nueva de fármacos; estos como familia tienen una absorción intestinal bastante baja, se absorben mal, deben administrarse con el estómago vacío, permanecen en el esqueleto durante mucho tiempo y son potentes inhibidores de la resorción ósea. Hay varios bifosfonatos en investigación, el etidronato, fracasó, recibió la aprobación en otros países pero en Estados Unidos no ha sido aprobado, porque la dosis que se requiere para inhibir la actividad de los osteoclastos es la misma que inhibe la mineralización, el resultado final es que el paciente desarrolla osteomalasia y la incidencia de fracturas no se ha demostrado que haya mejorado. <sup>(4)</sup>

En un estudio llevado a cabo en Irlanda en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis espinal a las cuales se les dió etidronato cíclico (400mg por dos semanas, alternando con semanas de 1 gr de calcio elemental y 400 UI de vitamina D3) por un mínimo de dos años. La densidad mineral del hueso de la espina lumbar se incrementó significativamente después de un año.

La densidad mineral ósea de la cadera se incrementó después de un año. Un pequeño número de pacientes continuó con el tratamiento por más de cuatro años sin que se presentaran efectos adversos. <sup>(167)</sup>

### 9.1.2. Fármacos que incrementan la formación ósea.

Los fármacos antirresortivos se usan en la prevención de la osteoporosis, sin embargo para el tratamiento de la misma se requiere de fármacos que incrementen la masa ósea. <sup>(10)</sup>

### a) Flúor.

El flúor es la terapia más utilizada para el tratamiento correctivo de la osteoporosis. En los últimos 25 años numerosos estudios han demostrado que el flúor produce un aumento significativo en la formación y volúmen de hueso, siendo el único fármaco que aumenta la densidad ósea a niveles superiores al umbral de la fractura. La terapia con flúor ha incrementado la densidad mineral ósea vertebral (medida mediante Tomografía Cuantitativa Computada o DEXA (densitometría de fotón doble) más que cualquier otra terapia).<sup>(10)</sup>

#### Indicaciones del fluoruro:

La indicación clásica del fluoruro es la siguiente: en mujeres de edad avanzada con fracturas de vértebra y en hombres y mujeres que padezcan de una osteoporosis inducida por corticoides.<sup>(168)</sup>

#### Razón de uso del fluoruro:

El Fluoruro estimula directamente los osteoblastos e incrementa el hueso trabecular en la columna.<sup>(7,141)</sup>

#### Dosis de flúor

Cuando se decide iniciar el tratamiento con flúor debe identificarse la dosis que estimule un aumento de densidad ósea convenientemente sin que se

acompañe de los efectos colaterales. La dosis recomendada por día es de 10-20 mg por día. En las investigaciones clínicas se usaron de 10 a 100 mg/día de fluoruro elemental, con valores séricos variables del fármaco. En animales se determinó que la concentración terapéutica mínima en suero era 0.10 gr/ml y la concentración de toxicidad por encima de los 0.30 gr/ml. <sup>(10)</sup>

La mayoría de los estudios muestran una concentración terapéutica mínima de fluoruro en suero = 0.10 gr/ml. Recientemente se informó su acción estimulante sobre el hueso con concentraciones séricas en ayunas de 95 a 190 mg/ml, logrado con 25 a 40 mg/día de fluoruro sódico vía oral. <sup>(10)</sup>

Debe monitorearse el nivel sérico de fluoruro, en muestra de suero previo a la dosis matinal, para asegurar una concentración dentro de la ventana terapéutica o margen terapéutico, libre de efectos tóxicos. Se recomienda una determinación cada dos meses hasta conseguir una concentración de 3-10  $\mu\text{m} / \text{L}$ ; desde entonces, realizarlo, cada seis meses. <sup>(10)</sup>

#### Mecanismo de acción del fluoruro de sodio:

El fluoruro de sodio estimula la formación de hueso mediante un mecanismo desconocido. Los marcadores de formación de hueso se incrementan en las mujeres que son tratadas con fluoruro de sodio, en cambio con los marcadores de resorción de hueso no sucede lo mismo. Se esperaría que el gran incremento de la densidad mineral ósea estuviera relacionado con una gran

disminución en el porcentaje de fracturas, pero desgraciadamente en la mayoría de los estudios el efecto sobre las fracturas fue mínimo. <sup>(5,169,171)</sup>

El fluoruro se administra por vía oral; tiene un efecto anabólico, estimula los osteoblastos, pero por desgracia el hueso que produce el fluoruro no parece ser sólido estructuralmente y por esa razón, tal vez no ha quedado claro cual es el efecto del flúor en las fracturas de cadera. En la columna vertebral disminuye la incidencia de fracturas vertebrales con dosis bajas de fluoruro. <sup>(4)</sup>

#### Efectos colaterales del flúor.

Los dos efectos colaterales más frecuentes son la irritación gastrointestinal: náuseas, dolor epigástrico y vómitos, y las artralgiás. Aparentemente, el fluoruro, a través del ácido hidrofúrico, produce un efecto corrosivo sobre la mucosa gástrica, que puede minimizarse administrando el fármaco durante o después de las comidas. <sup>(10)</sup>

Sin embargo, estos efectos colaterales observados con el fluoruro de sodio no se observan con el uso del monoflúor fosfato (MFP). Se ha demostrado una mejor tolerancia a preparados de MFP, a los de liberación prolongada o con revestimiento entérico. <sup>(10)</sup>

El agregado de antiácidos o de bloqueadores H<sub>2</sub> benefició a algunos pacientes, aunque pueden interferir con la absorción del fluoruro, lo que obliga a controlar el nivel sérico periódicamente para adecuar la dosis. Muy

raramente el tratamiento debe interrumpirse debido a efectos colaterales gastrointestinales. Debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal sangrantes o medicados con inhibidores de las prostaglandinas, ya que el fluoruro favorece la enfermedad ulcerosa péptica. <sup>(10)</sup>

Un 20% de los casos tratados con fluoruro pueden presentar el otro efecto colateral: artralgias localizadas en pies, tobillos y rodillas. El dolor no responde a los AINES pero desaparece en 2 a 4 semanas de suspendido el tratamiento. Luego puede reiniciarse nuevamente el tratamiento con flúor con buena tolerancia, si se usa la misma o una dosis inferior. Los pacientes con artritis severa preexistente pueden experimentar un recrudecimiento del dolor osteoarticular, estos pacientes no toleran dosis mayores de 20 a 26 mg/día. <sup>(10)</sup>

La administración de dosis suficientes de calcio citrato, juntamente con el flúor (MFP), es de fundamental importancia para evitar la aparición de hiperparatiroidismo secundario (deficiencia relativa de calcio) y para evitar la pérdida de masa ósea a nivel de los huesos apendiculares (radio, cadera). <sup>(10)</sup>

Desventaja del fluoruro de sodio.

La terapia de fluoruro de sodio provoca un incremento en la densidad mineral ósea, pero el efecto sobre el rango de fracturas es mínimo. <sup>(5,169)</sup>

## Efectos del flúor.

Mediante biopsia de hueso iliaco se observó que con la administración de flúor se produce un aumento en el volumen total de hueso y del espesor parietal promedio (una medida de hueso nuevo, formado para reponer el hueso perdido por resorción ). Ambos aumentos dependen de la dosis administrada y del tiempo de tratamiento. Los parámetros de formación ósea tal como el volúmen, la superficie y el espesor del hueso y la superficie cubierta por osteoblastos también se incrementaron con el tratamiento a base de flúor, lo que sugiere que el aumento en el volumen óseo total es probablemente el resultado de los aumentos de los parámetros de formación ósea. <sup>(10)</sup>

## Reacciones adversas del fluoruro:

El fluoruro de sodio causa irritación gástrica que puede conllevar a una gastritis, lo cual puede reducirse si el fármaco se administra con un complemento de calcio. También causa el síndrome de extremidad dolorosa. (5,7,141,169,172)

La determinación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (FA) y osteocalcina se han utilizado como índices de la respuesta del tejido óseo a la terapia con flúor. La fosfatasa alcalina sérica es un indicador de formación ósea, se incrementa su concentración sérica cuando se administra fluoruro a expensas de la isoenzima específica para hueso. Se demostró recientemente que el 80% de los pacientes tratados con fluoruro responden con aumento de la



densidad ósea (medida mediante Tomografía Cuantitativa Computada a nivel de columna vertebral ) y del volumen óseo total (cuantificado mediante biopsia del hueso de cresta ilíaca ) que correlacionan con incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina. Algunos investigadores creen que la osteocalcina sérica podría ser un indicador más específico de formación de hueso que la fosfatasa alcalina. <sup>(10)</sup>

El incremento en la densidad ósea, mediante Tomografía Cuantitativa Computada o por espectrometría de absorción fotónica en columna vertebral, fue mayor y más rápido que con cualquier otra terapia actual. Esto indica un considerable efecto anabólico sobre el hueso como resultado de la terapia con flúor. <sup>(10)</sup>

Actualmente continúa en curso un estudio longitudinal reportado por Jorge R. Talbot, que analiza el efecto del flúor en la enfermedad osteoporótica, en el que por Tomografía Cuantitativa Computada luego de 6 y 12 meses de terapia, se midió un aumento significativo de la densidad ósea. La mayoría continuó con la terapia, la que a largo plazo corrigió la densidad ósea de pacientes osteoporóticos que recibieron  $77 \pm 13$  mg/día de fluoruro de sodio por espacio de  $57 \pm 24$  meses. <sup>(10)</sup>

El efecto de la terapia con fluoruro sobre el esqueleto periférico no está ampliamente investigado, y las opiniones son controvertidas, en oposición a su acción sobre el esqueleto axial que demostró ser favorable. El radio es el hueso periférico más usualmente medido, en un segmento del hueso cortical,

mediante espectrometría de absorción con el método "Single Photon". Se concluyó que el esqueleto periférico no responde a la terapia con flúor según estudios realizados: sin embargo, se evidenció que los pacientes osteoporóticos tratados con fluoruro presentaban evidencias scintigráficas de aumento de formación de hueso en diáfisis que soporta peso. También se encontró un aumento en la densidad ósea trabecular, medido por Tomografía Cuantitativa Computada, en los cóndilos femorales y a nivel distal de la tibia. <sup>(10)</sup>

Los hallazgos citados demuestran la respuesta positiva del esqueleto axial, lo que no puede evidenciarse midiendo a nivel del radio. <sup>(10)</sup>

El dolor de espalda, síntoma clave de la osteoporosis, se presenta en relación directa a la magnitud y frecuencia de fracturas y disminuye paralelamente a la recuperación de la densidad ósea vertebral. A los 20 meses de iniciada la terapia se observó una mejoría del dolor en el 80% de los pacientes. <sup>(10)</sup>

El papel del fluoruro de sodio en la prevención de la osteoporosis:

El fluoruro de sodio de liberación lenta, más citrato de calcio durante cuatro años, previene la aparición de nuevas fracturas, pero no las fracturas recurrentes. <sup>(7)</sup>

### Duración de la terapia con fluoruro.

Se ha observado un significativo incremento de la masa ósea vertebral a los dos años de terapia con flúor en mujeres con osteoporosis primaria. <sup>(10)</sup>

Para el promedio de las pacientes con Tomografía Cuantitativa Computada de columna = 50 mg/cc, se aconsejan de 2 a 3 años de terapia con fluoruro para que recupere la densidad ósea hasta un valor por encima del umbral de fractura. La respuesta terapéutica se observa dentro de los 2 años de tratamiento (aumento de la fosfatasa alcalina o de la densidad ósea). La duración del tratamiento depende de la respuesta terapéutica individual. El objetivo es conseguir una densidad ósea por encima del nivel de fractura, por lo que será más larga cuanto mayor sea la diferencia entre la densidad ósea deseada (nivel de fractura) y la densidad medida, es decir cuanto mayor sea el déficit de hueso. <sup>(10)</sup>

Entre los pacientes que no recuperan la densidad ósea esperada, tras dos años de tratamiento con fluoruro, hay un grupo de respuesta lento y otro grupo que no responde. No hay manera de diferenciar los dos grupos sin un periodo de terapia de prueba, pero los autores recomiendan continuar el tratamiento hasta alcanzar la respuesta densitométrica adecuada, ya que algunos no respondedores iniciales responden adecuadamente luego de varios años de tratamiento continuado. <sup>(10)</sup>

El fluoruro debe administrarse en combinación con calcio, para asegurar la mineralización del hueso neoformado. Se recomienda el calcio en dosis de 1.500 mg/día, aportados por la dieta y/o suplementos; si se ingieren comprimidos, deben administrarse a distintos horarios de los del fluoruro, para evitar la formación de fluoruro de calcio, el que no es bien absorbido. <sup>(10)</sup>

#### b) Hormona paratiroidea.

Las inyecciones de hormona paratiroidea (ya sea que se administre de forma intacta o como un fragmento sintético) administradas diariamente sí estimulan la formación de hueso. <sup>(5,173)</sup>

Se administraron fragmentos de hormona paratiroidea humana(PTH1-34) a pacientes osteoporóticos, en inyección subcutánea una vez por día por 6 a 24 meses, comprobándose un aumento en la producción de hueso incrementándose en el 20% el volumen de hueso iliaco trabecular. Otro estudio comparó los resultados de la terapia con fluoruro solo en contra de aquellos a los que se les administró PTH + calcitriol y se produjo un aumento en la densidad ósea (32%+-12%) mayor que en los tratados con fluoruro solo. La PTH no está aprobada por la FDA(Food and Drug Administration), su uso se limita al campo de la investigación. <sup>(5,10)</sup>

Se ha visto que dosis bajas de PTH sintética estimulan la formación de hueso, mientras que dosis altas lo destruyen. Además, la administración de PTH aumenta la producción de 1-25 dihidroxivitamina D, lo cual incrementa la

absorción de calcio. Otro esquema consiste en la administración de PTH, 400 UI por día durante seis semanas, seguido de 0.5 mcg de calcitriol durante seis semanas. Se ha demostrado que este régimen produce un aumento de 30 a 50% de la masa ósea en la columna. <sup>(7)</sup>

Se realizó una investigación en donde se tenía por meta determinar si la respuesta de la glándula paratiroidea era normal después de utilizar diariamente la PTH como terapia en la osteoporosis y se llegó a la conclusión de que el régimen de PTH en dosis de 400 UI por día en un lapso de tiempo mayor de tres años no suprime la respuesta paratiroidea y por lo tanto no deben de presentarse efectos adversos en cuanto a la habilidad del cuerpo para mantener la homeostasis del calcio. <sup>(174)</sup>

Hay unos péptidos relacionados con la hormona paratiroidea que son una nueva clase de hormonas peptídicas aisladas y clonadas en 1987. <sup>(175-177)</sup> Estos péptidos comparten una homología amino-terminal con la PTH (ya que ocho de los primeros trece aminoácidos son idénticos) y se unen a un receptor común. <sup>(178-182)</sup> Los péptidos relacionados con la hormona paratiroidea (PTHrPs) se aislaron primero de tumores asociados al síndrome de hipercalcemia. <sup>(183)</sup>

Específicamente, PTHrPs se unen a los receptores de PTH y estimulan a la adenilato ciclasa en estos tejidos y también estimulan la resorción osteoclástica ósea. <sup>(183)</sup>

PTHrP parece funcionar como un regulador de crecimiento y desarrollo no solo durante la embriogénesis sino también durante la vida adulta. PTHrP funciona como un factor de crecimiento autocrino o como modulador del crecimiento en muchas líneas celulares, incluyendo a los osteoblastos. <sup>(184)</sup>

En conclusión, la molécula PTHrP puede tener varias actividades involucradas con la regulación del calcio, lo cual significa que tiene una acción semejante a la PTH debido a la semejanza en su región amino – terminal. <sup>(185)</sup> Ambos tienen la capacidad de elevar los niveles del calcio en el plasma, por promover la resorción ósea y disminuir la excreción del calcio. <sup>(185)</sup>

Reacción adversa de la Hormona paratiroidea.

Cuando se da una sobredosificación de la hormona paratiroidea, se ocasiona una pérdida de hueso a nivel cortical. <sup>(5)</sup>

c) Esteroides anabólicos.

Los esteroides anabólicos incrementan el calcio total del esqueleto de pacientes con osteoporosis por dos mecanismos: estímulo de la formación de hueso y disminución de la resorción. <sup>(10)</sup>

Estos fármacos se han utilizado en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica. De éstos, el decanoato de nandrolona (50 mg cada tres

semanas durante 12 meses más 1 g de calcio) ha mostrado que incrementa la masa ósea lumbar.

La osteoporosis es uno de los mayores problemas de la salud pública del mundo. Las fracturas de osteoporosis ocurren en el 25% de todas las mujeres caucásicas de más de 65 años, y resultan en gastos de salud superiores a 6 billones de dólares anualmente (en E.E.U.U.). En esta enfermedad, la densidad ósea puede disminuir a un nivel tan bajo que la actividad normal puede causar fracturas vertebrales. La terapia efectiva busca reducir la resorción (calcio, estrógeno, calcitonina, bifosfonatos, vitamina D) y aumentar la formación de hueso a un nivel por encima del umbral de fractura. El flúor, en combinación con calcio y otros agentes, ha demostrado ser efectivo como terapia farmacológica de la osteoporosis tanto primaria como secundaria, en hombres y en mujeres.

(10)

#### Reacciones adversas de los esteroides anabólicos:

Los esteroides anabólicos, como la oxandrolona ya no se utilizan en los Estados Unidos de Norteamérica por sus efectos secundarios androgénicos y un impacto terriblemente malo sobre el perfil del colesterol. Las dosis altas producen hepatotoxicidad. <sup>(4)</sup> El principal efecto indeseable es que pueden producir virilización. <sup>(7)</sup>

#### d) Vitamina K.

La vitamina K se requiere para la actividad biológica de varios factores de coagulación la cual es considerada como la función clásica de vitamina K. Recientes investigaciones, sin embargo, sugieren un papel de la vitamina K en el metabolismo del hueso. El papel metabólico de la vitamina K, es facilitar la carboxilación de glutamyl a residuos de  $\gamma$ -carboxiglutamyl. El osteocalcin cuenta con más del 80% del contenido  $\gamma$ -carboxiglutamyl del hueso maduro. <sup>(195)</sup>

Hay evidencias de estudios observacionales y de ensayos que indican que una ingesta de vitamina K mayor a las recomendaciones actuales, mejoraron la formación de los marcadores bioquímicos del hueso, así como la densidad ósea. En conclusión, el dato mecanístico y los resultados del primer ensayo clínico controlado en humanos indica un efecto beneficioso de la ingesta adicional de la vitamina K en la salud ósea. <sup>(195)</sup>

La vitamina K se requiere para la actividad biológica de varios factores de la coagulación , tales como el factor II, VII, IX y proteínas C y S. Las funciones de la vitamina K como cofactor para la carboxilasa dependiente de la vitamina K , una enzima microsomal la cual facilita la conversión post-translacional de residuos de glutamyl (Glu) a  $\gamma$ -carboxiglutamyl (Gla). <sup>(195,196-199)</sup>

El osteocalcin humano es sintetizado principalmente en las células formadoras de hueso (osteoblastos). El osteocalcin carboxilado humano



contiene tres residuos de Gla los cuales le confieren una afinidad específica alta hacia el ion calcio de la molécula de hidroxiapatita. <sup>(195,200,201)</sup>

El dato mecanístico disponible indica que hay una función regulatoria del osteocalcin en la maduración mineral del hueso. El osteocalcin nuevamente sintetizado es incorporado dentro de la matriz extracelular del hueso, pero una pequeña fracción del mismo es liberado en el flujo sanguíneo. Niveles séricos altos de osteocalcin descarboxilado son indicativos de un bajo nivel sérico de vitamina K y viceversa.

La vitamina K, parece también estar involucrada en otros mecanismos los cuales son considerados como una parte esencial del metabolismo del hueso. Por ejemplo, se ha reportado, que la vitamina K ejerce una influencia positiva en el balance del calcio. Además hay datos preliminares que indican que la vitamina K podría inhibir a los potentes agentes que provocan resorción en el hueso tales como la prostaglandina E2 y la interleucina 6. <sup>(195)</sup>

En estudios epidemiológicos que se hicieron, unos investigadores demostraron que los pacientes con osteoporosis, los cuales habían padecido una fractura aguda (fractura de cadera) o que habían sufrido una fractura crónica, tenían las concentraciones de vitamina K más bajas que los controles. <sup>(195,202)</sup>

En un estudio prospectivo, de mujeres ancianas, se reportó que aquellas que experimentaron una fractura de cadera tenían niveles altos de osteocalcin

descarboxilado. En efecto, el riesgo relativo calculado para una fractura de cadera fué de 3.1 a 5.9 veces más alto en los sujetos con elevadas concentraciones séricas de osteocalcin descarboxilado. <sup>(195,203,204)</sup> En un ensayo, se administraron 45 mg/día de vitamina K a pacientes con osteoporosis durante seis meses, mientras que a otro grupo control se le dio placebo. Los sujetos a los que se les administró placebo mostraron una disminución de un 3.8% en la densidad ósea, mientras que aquellas que recibieron vitamina K mostraron un incremento de un 1.3% <sup>(195)</sup>

El efecto de la administración de la vitamina K sobre la densidad ósea fue incluso superior al tratamiento de la vitamina D. <sup>(195)</sup>

Está en desarrollo una molécula que cuando se administra por vía oral, estimula la liberación endógena de hormona de crecimiento que supuestamente tendrá un efecto similar al que tiene la hormona paratiroidea. En resumen hay bastantes opciones farmacológicas de las que podemos disponer actualmente y existen terapias muy prometedoras en el horizonte; con ellas para finales de esta década, se habrá de reducir mucho la incidencia de osteoporosis y con ello la incidencia de fracturas. <sup>(4)</sup>

La terapia de reemplazamiento hormonal está ganando aceptación como un método de prevención de la osteoporosis ya que disminuye la resorción ósea aparte de que alivia los síntomas del climaterio en mujeres post-menopáusicas. Sin embargo algunas mujeres no aceptan esta terapia debido a los efectos

adversos que tiene. Por lo tanto se requiere de alternativas y el tibolone, es una de ellas.

## NUEVOS FARMACOS CONTRA LA OSTEOPOROSIS:

### a) Ipriflavona.

Este nuevo fármaco juega un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis.

### Razón de uso de la ipriflavona:

La ipriflavona (7-isopropoxyisoflavona) es un derivado de la isoflavona, que ha demostrado su utilidad en la inhibición de la resorción ósea.

### Dosis de la ipriflavona:

La dosis diaria es de 600 mg/día. Se ha observado un aumento en la densidad ósea de 2 y 5.6% a los seis y doce meses, respectivamente. Al administrarla junto con estrógenos a distintas dosis, más calcio(1 g diario), se ha observado que aun dosis pequeñas de estrógenos incrementan su efecto con esta asociación. <sup>(7)</sup>

### Mecanismo de acción de la ipriflavona:

No es del todo comprendido, pero algunos están completamente aceptados: no posee actividad estrogénica y parece que su acción está mediada por un efecto indirecto en el reclutamiento y/o la diferenciación de los pro-osteoclastos y, tal vez, a través de la modulación de la respuesta de los osteoblastos a la PTH.

b) Otro fármaco es el raloxifen, se parece al tamoxifen, tiene un efecto positivo sobre hueso, no causa sangrado uterino y tiene un efecto supresor en las glándulas mamarias, este fármaco no produce sangrado vaginal, todavía no se conoce con claridad pero parece ser prometedor. <sup>(4)</sup> El raloxifen tiene una actividad mixta ya que es agonista y antagonista de los estrógenos debido a que es un modulador selectivo del receptor de estrógenos. <sup>(5,186)</sup> En un estudio de dos años del raloxifen se encontró una disminución en la resorción ósea en todas aquellas mujeres post-menopáusicas tratadas con el fármaco. <sup>(7,187)</sup>

El clorhidrato de raloxifeno es un derivado benzotiofeno que actúa como modulador selectivo del receptor de estrógeno y está indicado en la prevención de las fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres post-menopáusicas con alto riesgo de osteoporosis. Como modulador selectivo del receptor estrogénico, el clorhidrato de raloxifeno tiene actividad selectiva agonista o antagonista sobre los tejidos que reaccionan a los estrógenos. Actúa como agonista en el hueso y parcialmente sobre el metabolismo del colesterol (descenso en el colesterol total y LDL )pero no en los tejidos uterino y mamario. <sup>(7)</sup>

### Ventajas del raloxifen:

Este fármaco disminuye las concentraciones séricas de colesterol así como las de las lipoproteínas de baja densidad pero no estimula el crecimiento endometrial (como es el caso de los estrógenos).

El tamoxifen tiene un efecto similar sobre la densidad mineral ósea <sup>(188)</sup>, pero puede causar carcinoma endometrial. <sup>(189)</sup>

Los resultados de los estudios de la densidad mineral ósea, necesitan apoyarse en estudios enfocados al porcentaje de fracturas, pero el raloxifene y otros moduladores del receptor de estrógenos tales como el droloxifene, idoxifene y el levormeloxifene podrían ser una alternativa a la terapia de reemplazamiento hormonal. <sup>(5)</sup>

Está en desarrollo una molécula que cuando se administra por vía oral, estimula la liberación endógena de hormona de crecimiento que supuestamente tendrá un efecto similar al que tiene la hormona paratiroidea. En resumen hay bastantes opciones farmacológicas de las que podemos disponer actualmente y existen terapias muy prometedoras en el horizonte; con ellas para finales de esta década, se habrá de reducir mucho la incidencia de osteoporosis y con ello la incidencia de fracturas. <sup>(4)</sup>

La terapia de reemplazamiento hormonal está ganando aceptación como un método de prevención de la osteoporosis ya que disminuye la resorción ósea

aparte de que alivia los síntomas del climaterio en mujeres post-menopáusicas. Sin embargo algunas mujeres no aceptan esta terapia debido a los efectos adversos que tiene. Por lo tanto se requiere de alternativas y el tibolone, es una de ellas.

c) Tibolone.

Esta molécula es un esteroide sintético ( $7\alpha$ ,  $17\alpha$ )-17-hidroxi-7-metil-19-norpregn-5(10)-en-20-yn-3-uno, con una combinación de propiedades estrogénicas, androgénicas y progestogénicas, es capaz de aliviar los síntomas del climaterio, sin tener casi repercusiones sobre el endometrio, es decir, tiene un efecto reducido en cuanto a la estimulación de la proliferación endometrial, lo cual minimiza los riesgos de cáncer en el endometrio. El tibolone se indica pues, para tratar a mujeres con complicaciones climatéricas o bien en mujeres a las que se ha tratado con una terapia de reemplazamiento hormonal y que se han quejado de sus reacciones adversas. Las características estrogénicas del tibolone implican que éste, tiene un efecto semejante al estrógeno sobre el hueso. Los datos disponibles indican que una dosis de 2.5mg de tibolone/día previenen la pérdida de masa ósea en mujeres post-menopáusicas.; sin embargo, la dosis óptima se desconoce y depende de la edad y del grado de osteoporosis. <sup>(190)</sup>

La principal desventaja de la terapia de tibolone comparada con la terapia de sustitución hormonal (ERT) es su bajo efecto favorable sobre el perfil lipídico sérico además de que no disminuye los niveles de colesterol LDL como

lo hace la ERT. Mientras que los estrógenos disminuyen las concentraciones séricas de lipoproteínas, las cuales resultan ser un factor de riesgo para enfermedades arteriocoronarias, el tibolone proporciona menos protección en contra de esta enfermedad. <sup>(191-194)</sup>

El tibolone no es un fármaco tan nuevo. En Europa sus efectos han sido investigados en los últimos quince años y actualmente es muy utilizado en varias ciudades de Europa.

En conclusión, se determinó que 1.25 y 2.5 mg de tibolone previenen de igual forma la descalcificación en las mujeres de menopausia tardía. <sup>(190)</sup>

Con dos años de tratamiento, el tibolone incrementa la masa ósea en la espina y previene la pérdida de hueso en el antebrazo en mujeres de menopausia tardía. <sup>(190)</sup>

9.1.3 Costo de varios agentes útiles en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis:

DOSIS DIARIA	PRECIO DE FARMACIA FEDERAL. (FARMACIA HOSPITALARIA)	PRECIO DE FARMACIA (FARMACIA COMUNITARIA)
1040 mg Calcio	\$0.60	\$1.80
800 UI Vitamina D	\$0.60	\$2.40
0.625 mg de estrógeno	\$5.70	\$14.10
200 UI de calcitonina (spray nasal)	\$21.30	\$34.20
10 mg de alendronato	\$30.00	\$51.90

Nota: Estos precios están manejados en dólares/ año 1997. <sup>(141)</sup>

## 9.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO.

El ejercicio desempeña un papel importante en el mantenimiento de la masa ósea, cualquiera que sea la edad del individuo. La cantidad y el tipo de actividad que se desempeñe también cumplen un papel en la conservación de huesos fuertes. <sup>(2)</sup>

Una persona puede protegerse contra las fracturas si hace ejercicio y otras actividades físicas. <sup>(205)</sup> Los ejercicios que aumentan la fuerza muscular y mejoran la flexibilidad ayudan a evitar las caídas. Lo mejor es hacer una variedad de ejercicios. La actividad física puede retardar la pérdida de hueso y, además, puede ser muy entretenida. <sup>(2)</sup>



Los ejercicios de resistencia tales como entrenamiento de pesas desarrollan la fuerza muscular ayudando así a mantener los huesos haciendolos menos susceptible a las lesiones. <sup>(2)</sup>

Las actividades con soporte de peso, como bailar, caminar (a buen paso durante 30 minutos), y trabajar en el jardín, ayudan a todo el cuerpo y también ayudan a mantener la masa de los huesos. <sup>(2)</sup>

Los ejercicios sin soporte de peso, como la natación y ejercicios en el agua también pueden ayudar a prevenir la tensión y el dolor en la espalda , pues desarrollan los músculos del tronco y las piernas. <sup>(2)</sup>

Se deben de variar las actividades de modo que se ejerciten todas las partes del cuerpo. Los deportes que se recomiendan son el tenis, el ciclismo y el excursionismo. <sup>(2)</sup>

Hay estudios que han demostrado que los ejercicios de alto impacto son efectivos para mejorar la integridad esquelética y para promover el fortalecimiento muscular. Si los ejercicios se llevan a cabo adecuadamente y siempre bajo control médico, son una alternativa muy eficiente, factible y barata para prevenir la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas. <sup>(206)</sup>

### 9.3. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN LA OSTEOPOROSIS.

El estrógeno es un arma muy eficaz contra la osteoporosis. Sin embargo las versiones animales de esta hormona que se suelen utilizar para combatir este trastorno provocan muchos efectos secundarios desagradables. Ahora finalmente un equipo de investigadores acaba de probar con éxito una versión vegetal de esta terapia que no causa ningún tipo de molestias (no provoca hemorragias vaginales ni hipersensibilidad en las mamas ni náuseas y dolores de cabeza).

El doctor Harry Genant y sus colegas de la Universidad de California en San Francisco, decidieron probar fortuna con un estrógeno vegetal derivado de plantas de soja. El trabajo que se acaba de publicar en Archives of Internal Medicine, ha demostrado que con esta nueva terapia hormonal se pueden evitar los efectos secundarios que provocan los estrógenos animales.

Con el 50% de la dosis habitual, el estrógeno vegetariano consigue los mismos efectos terapéuticos contra la osteoporosis que la versión animal de esta hormona. Estos científicos estadounidenses probaron el estrógeno vegetal con 406 mujeres post-menopáusicas. El tratamiento, administrado por vía oral en forma de tabletas, protegió a estas mujeres en la osteoporosis, al incrementar la densidad de sus huesos en la columna, las caderas y el resto del cuerpo. Sin embargo otras mujeres que recibieron un placebo continuaron sufriendo un deterioro progresivo de sus huesos.

La terapia de estrógenos vegetales no provocó hemorragias vaginales en ningún caso y disminuyó considerablemente la hipersensibilidad mamaria, los dolores de cabeza y las náuseas, en comparación con la dosis normal de hormonas animales. Además, este tratamiento eliminó algunos de los síntomas de la menopausia. <sup>(207)</sup>

Otra nueva tendencia en el tratamiento farmacológico de la menopausia, que a su vez repercute en beneficio de la terapia contra osteoporosis ( ya que se ha demostrado que la administración por un largo periodo de una cantidad suficiente de estrógenos, protege contra la osteoporosis para prevenir la pérdida ósea y para prevenir las fracturas vertebrales y femorales) es el uso de parches dérmicos; en Reino Unido se hizo una investigación con la finalidad de establecer la eficacia y la tolerabilidad en un lapso de tiempo mayor a un año, de parches de liberación transdérmica de estradiol en mujeres que pretendían aliviar los síntomas menopáusicos. El parche usado en este estudio ahora conocido como Evorelreg ó Systemreg en un gran número de ciudades europeas, contiene 3.2 mg de estradiol dispersados alrededor del adhesivo, de los cuales en un periodo de 24 horas, se absorben a través de la piel 50 ug de éste. Se recomienda un régimen de dosificación continuo para evitar que se presenten los síntomas menopáusicos.

En el estudio realizado se colocaba un parche nuevo, los días lunes y jueves y se les recomendaba que aplicaran el parche en un sitio anatómico diferente al que se había colocado anteriormente evitando siempre los pechos.

Las reacciones adversas de los parches mencionados anteriormente son: dolor de cabeza, infecciones tractorespiratorias, mastodinia, náusea y artralgia.

Los investigadores llegaron a la conclusión de que este parche es efectivo para controlar los síntomas menopáusicos y que además es bien tolerado por las pacientes. <sup>(208)</sup>

Por último se pretende que todo lo expuesto en la presente investigación bibliográfica se vea reforzado con los folletos que a continuación se exponen:

- ◆ El folleto profiláctico en la osteoporosis.
- ◆ El folleto de cuidados especiales en la osteoporosis.

El objetivo al elaborar estos folletos es propiamente brindarle al lector una educación sanitaria no sólo en lo que a prevención se refiere sino también a los cuidados especiales que debe de tener un individuo si sufre de osteoporosis.

Por otro lado, se pretende que el lector recomiende la consulta de estos folletos, a todas aquellas personas que tengan interés en el tema. La ventaja de éstos, es que la información que contienen, está resumida y además es de fácil comprensión.

### 10. FOLLETO PROFILACTICO EN LA OSTEOPOROSIS.

Como el problema de la osteoporosis está intrínsecamente relacionado con el calcio, comenzaremos a hablar del mismo:

Este mineral es el elemento principal del cual se componen los huesos y dientes. El ser humano tiene un mecanismo muy complicado para hacer que la sangre mantenga un contenido constante de calcio. Cuando se ingiere poco calcio en la dieta, el organismo la toma de los huesos para mantener un buen nivel de calcio en la sangre.

Es necesario consumir calcio diariamente en la dieta, para evitar que el organismo tome constantemente calcio de los huesos, ya que esto los haría débiles y frágiles, como sucede en la osteoporosis.

¿Cuáles son las necesidades de calcio en mgs por día?

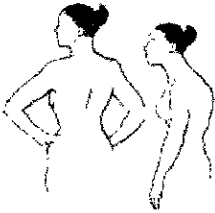
Lactantes (0-6 meses)	360
Infantes (6-12 meses)	540
Niños (1-10 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes	1,500
Embarazo y lactancia (en menores de 19 años)	2,300
Embarazo y lactancia (en Mayores de 19 años)	1,900
Mujeres pre y post-menopáusicas	1,500
Mujeres senectas	1,500
Hombres senectos	1,000

### *¿Cómo se desarrolla la osteoporosis?*

*El hueso es un tejido que continuamente se remodela, lo cual significa que se destruye y construye equitativa y constantemente. Pero después de los 30 años, la destrucción del hueso viejo es más acelerada que la formación de hueso nuevo.*

### *¿Qué es la osteoporosis?*

*Es cuando los huesos se hacen muy porosos, lo cual los vuelve débiles y frágiles, como consecuencia de esto puede haber dolor, disminución de la capacidad para moverse y además pueden fracturarse fácilmente. En la osteoporosis severa en pacientes de edad avanzada, las vértebras pueden modificar su estructura normal, produciendo que aparezca lo que se conoce como "la joroba de la viuda".*



*Los factores que predisponen a la osteoporosis son:*

- *Edad: A mayor edad, es mayor el riesgo de desarrollar osteoporosis.*
- *Hábitos: Fumar, tomar café o bebidas alcohólicas, no hacer ejercicio, ingerir bajas cantidades de calcio o exceso de proteínas y fibra en la dieta.*
- *Sexo: Las mujeres son más propensas a desarrollar osteoporosis.*
- *Menopausia: Es el principal factor de riesgo y éste aumenta si fue precoz, por haberse sometido a cirugía.*
- *Enfermedades: la artritis reumatoide, enfermedades tiroideas, paratiroides y suprarrenales entre otras, pueden estar relacionadas con la osteoporosis.*

---

*Prevención de osteoporosis.*

- *Medicamentos:* Hay medicamentos como los corticoides, que aumentan el riesgo de sufrir osteoporosis.
- *Compleción:* Las mujeres delgadas tienen más riesgo que las obesas.

*Medidas de prevención de osteoporosis:*

- *Aliméntese de tal manera que nutra usted sus huesos, consumiendo mucha leche, queso y además alimentos ricos en calcio.*
- *Evite en su alimentación a “los ladrones del calcio” (ya que impiden la absorción del calcio) tales como: refrescos de cola, salchichas, papas fritas y otros alimentos chatarra. Tampoco se recomienda la dieta rica en fibra utilizada para adelgazar.*



- *Otra opción es consumir suplementos de calcio bajo supervisión médica.*
- *Haga ejercicio.*
- *Disfrute de los rayos solares, ya que éstos ayudan a absorber el calcio que usted ingiere.*
- *Evite al máximo el consumo de alcohol, café y tabaco.*

**11. FOLLETO DE CUIDADOS ESPECIALES EN LA OSTEOPOROSIS.**

*Si tiene osteoporosis necesita aprender a vivir con seguridad para prevenir caídas y lesiones de la espalda. Haga que su casa sea segura eliminando todo peligro. Tenga cuidado al levantar objetos, agacharse o estirarse. Piense en su seguridad personal, use zapatos con suelas antiderrapantes y utilice los pasamanos. Estas medidas de seguridad pueden ayudar a protegerla de caídas que podrían causar fracturas.(2)*

***Seguridad en la casa.***

*Su casa debe estar dispuesta para darle seguridad y comodidad. Siga los siguientes pasos para evitar accidentes:*

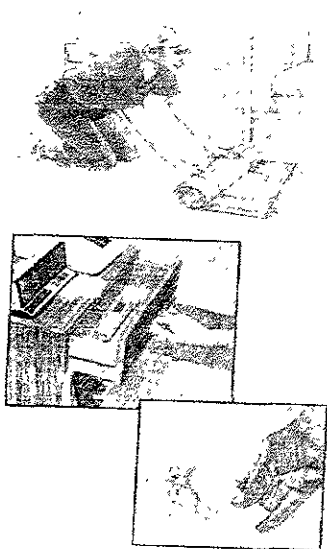
- ◆Retire o asegure firmemente las alfombras y tapetes que se pueden deslizar o doblar y causar una caída.*
- ◆Tenga buena iluminación en todas las habitaciones.*
- ◆Mantenga los cordones eléctricos y telefónicos fuera del paso.*
- ◆Tenga una linterna cerca de su cama para usarla en la noche. Verifique a menudo que las pilas estén cargadas.*
- ◆Instale barras para sujetarse y otros aditamentos en el baño, como lamparillas que se dejan encendidas durante la noche.*



---

*Cuidados especiales en la osteoporosis.*

- ◆ *Instale tiras adhesivas para no resbalarse en la tina o en el piso de la regadera.*



*Seguridad personal.*

- ◆ *Tenga cuidado con los animales pequeños y objetos en el piso.*
- ◆ *Use los pasamanos cuando suba y baje las escaleras.*
- ◆ *Hable con su médico sobre medicamentos que puedan afectar su equilibrio.*
- ◆ *Use zapatos que se fijen bien al piso, de ser posible use antiderrapantes. No camine con zapatos de tacón alto, medias o pantuflas.*

---

*Cuidados especiales en la osteoporosis.*

◆ *Tenga cuidado al caminar durante la noche en zonas con poca iluminación, a la orilla de la banqueta o en superficies mojadas o con hielo.*

◆ *Siempre fijese por donde camina y tenga cuidado al pisar.(2)*



*Seguridad en las actividades cotidianas.*

◆ *Coloque los artículos que usa a menudo al alcance de sus manos. Use instrumentos especiales para alcanzar cosas que estén en sitios altos.*

◆ *Procure no agacharse.*

◆ *No levante objetos pesados.*

◆ *Para recoger cosas, doble primero las rodillas y mantenga la espalda derecha. No doble la cintura.*

◆ *No haga tareas que pongan demasiada tensión en su espalda.*

◆ *Solicite ayuda cuando necesite alcanzar o levantar una cosa.(2)*

---

*Cuidados especiales en la osteoporosis.**Recomendaciones posturales:*

*Posición sentada: De soporte a su espalda con una almohada, especialmente cuando esté en sillones muy suaves. Al leer no se incline hacia delante, trate de mantener la curvatura natural de la espalda.*



*Posición de pie: Mantenga la cabeza alta, los hombros ligeramente contraídos y el estómago metido. Si está mucho tiempo de pie, ponga un pie sobre un banquito o escalón y altérnelo con el otro pie.*

*Agacharse: mantenga la curvatura natural de la espalda, nunca se doble para recoger un objeto, poniendo su espalda en posición paralela con el suelo. Cuando se cepille los dientes, nunca se incline desde la cintura, es mejor flexionar.*

---

*Cuidados especiales en la osteoporosis.*



*Al acostarse: Siéntese en la orilla de la cama, después acuéstese sobre un costado*

*Consejos prácticos para el paciente con osteoporosis.*

*Dieta adecuada: Básicamente la incorporación de leche y sus derivados, o suplementos de calcio y vitamina D.*

*Exposición al sol: Moderadamente, otorga un mejor aprovechamiento del calcio.*



*Ejercicio medurado: Su médico tiene el programa más adecuado para usted, siempre orientado hacia una mejor dinámica respiratoria y de los miembros.*

*Hábitos: Elimine, o al menos reduzca notablemente, el consumo de tabaco, alcohol y café; éstos, además de ocasionar otros problemas, afectan sensiblemente el aprovechamiento del calcio y la salud ósea.*

*Régimen de ejercicios de espalda para pacientes con osteoporosis.*

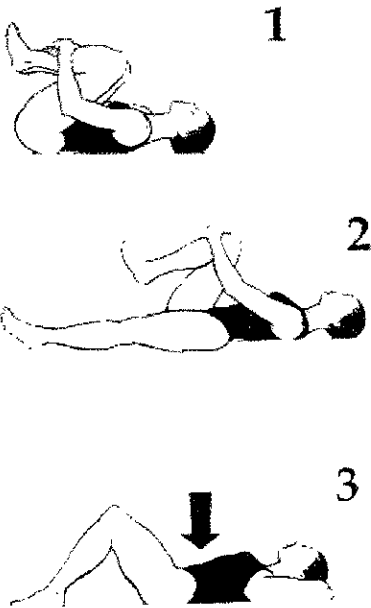
*Los siguientes ejercicios deben ser realizados cinco veces a la semana sobre una cama firme o bien sobre el suelo. Después de cada movimiento, relájese acostada con las piernas*

en posición inicial. Al principio cada ejercicio debe ser repetido una vez, aumentando lentamente de 5 a 10 repeticiones, dependiendo de la capacidad general y de las recomendaciones del médico. Al aumentar la flexibilidad, los ejercicios pueden ser completados con 50 o 100 abdominales parciales, que deben realizarse lentamente.

1. *Acuéstese sobre la espalda con las piernas flexionadas y acerque las rodillas al pecho tanto como sea posible, permanezca en esa posición lo máximo posible.*
2. *Lleve una rodilla hacia el pecho mientras mantiene totalmente extendida la pierna opuesta. Sosténgase así durante 5 tiempos.*
3. *Doble las piernas y mantenga los pies sobre el piso; presione la parte baja de la espalda sobre el piso, poniendo en tensión los glúteos y los músculos del abdomen. Sostenga esa posición durante 5 tiempos.*
4. *Con una pierna doblada, levante la pierna en extensión de 15 a 30 centímetros sobre el piso. Baje la pierna tan lentamente como le sea posible.*
5. *Flexione las piernas y cruce los brazos sobre el pecho; levante la cabeza y los hombros. Sostenga esa posición durante 3 tiempos.*
6. *Extienda las piernas y los brazos a los lados del cuerpo, levante la cabeza y los hombros. Sostenga esa posición durante 3 tiempos.*
7. *Extienda ambas piernas y cruce los brazos sobre el pecho; lleve hacia el pecho ambas piernas simultáneamente. Regrese a la posición de extensión, sin apoyar las pantorrillas en la superficie.*
8. *Extienda las piernas y cruce los brazos sobre el pecho; levante las piernas de 15 a 30 centímetros. Sostenga la posición durante 3 tiempos, luego baje lentamente las piernas.*
9. *Ponga ambas manos detrás del cuello, manteniendo las rodillas flexionadas y presione los codos contra la superficie. Sostenga la posición durante 5 tiempos.*

10. *Acuéstese sobre la espalda, presione los omóplatos, tratando de juntarlos y pegando la barbilla al pecho. Sostenga esa posición durante 5 tiempos.*
11. *Acuéstese sobre el abdomen con una almohada bajo el pecho. Sostenga esa posición durante 5 tiempos.*

*A continuación se ejemplifican cada uno de estos ejercicios, con los dibujos:*



---

*Cuidados especiales en la osteoporosis.*



*Continuación:*



## ANÁLISIS DE RESULTADOS.

En los últimos tiempos, la osteoporosis ha tenido un alto impacto a nivel socioeconómico, por tal motivo se elaboró la presente investigación y aunque en México no existen estadísticas formales, la osteoporosis se ha manifestado ya en aproximadamente el 10% de la población femenina. Además se ha calculado que en nuestro país la población que tiene riesgo de padecer esta enfermedad es de 7.3 millones de mujeres mayores de 45 años. La osteoporosis tipo I o post-menopáusica afecta aproximadamente al 30% de todas las mujeres y los huesos que tienen mayor riesgo de sufrir fracturas son: la cadera, muñeca y columna. Una de cada cinco mujeres se fractura en algún momento de su vida la muñeca, una de cada cuatro sufre una fractura vertebral y una de cada seis se fractura la cadera.

Las fracturas vertebrales y de la muñeca ocurren a una edad más temprana y las fracturas de la cadera se presentan principalmente en personas de edad avanzada considerando que es en esta edad en la que generalmente se presentan más complicaciones como por ejemplo: la artritis reumatoide, para la que se prescriben medicamentos corticoides que suprimen el nivel sérico de estrógenos provocando a su vez un incremento en la pérdida urinaria de calcio y una inhibición en la formación de fibras en el hueso de la colágena tipo I, impidiendo así la maduración osteoblástica.

Ahora bien, el mecanismo mediante el cual se genera la osteoporosis tipo I o post-menopáusica se resume en los siguientes pasos:

1. Disminución de estrógenos por la menopausia
2. Disminución de los factores de crecimiento óseo ( TGF- $\beta$  y IGF-1)
3. Incremento de los estimuladores de la destrucción ósea ( IL-1,6 y PGE-2)
4. Disminución de la formación ósea e incremento de la resorción ósea.
5. Pérdida de masa ósea.
6. Liberación del calcio óseo provocando así un incremento de las concentraciones séricas de este elemento.
7. Disminución de los niveles de PTH en sangre y disminución de los niveles de calcitriol deteriorando la absorción intestinal de calcio.
8. El incremento de calcio sérico se compensa provocando hipercalciuria.
9. La deficiencia crónica de calcio y el envejecimiento de la piel, riñón y tubo digestivo, deterioran aún más la absorción de calcio, produciendo un aumento de la PTH lo cual incrementa la resorción ósea.

La osteoporosis es una enfermedad crónica y por tal motivo se hace hincapié en los datos estadísticos, con el fin de que el lector se de una idea de la gravedad de esta enfermedad.

En el año de 1990 ocurrieron cerca de 1.7 millones de fracturas en la cadera a nivel mundial y se tiene pronosticado que para el 2050 ocurrirán 6.26 millones si no se tiene el cuidado de prevenirlas ( brindándole educación sanitaria a la población ) .

Aunado a lo anterior, el 50% de las personas que padecen de osteoporosis, pierden independencia para caminar y para realizar actividades cotidianas, lo cual conlleva a repercusiones familiares y sociales con un alto costo económico.

En el material hemerográfico revisado se encontró que en todo el mundo el 30% de las mujeres mayores de 50 años tienen osteoporosis ( 15% de 50-59 años de edad, 22% de 60-69 años de edad y 40% de 70-79 años de edad). Lo cual nos hace pensar que a medida que se incrementa la edad del individuo, se acentúa también la descalcificación, generada por un balance negativo de calcio. Se reporta que hay factores que predisponen mayormente a la osteoporosis y estos son los siguientes:

1. Raza blanca u oriental.
2. Familiares con osteoporosis.
3. Sexo femenino.
4. Multiparidad.
5. Lactancia prolongada.
6. Menopausia.
7. Baja ingesta de calcio.
8. Inactividad física.
9. Escasa exposición a la luz solar.
10. Ingesta de alcohol.
11. Consumo de café.
12. Tabaquismo.
13. Enfermedades de riñón o de tiroides.
14. Uso de medicamentos corticoides y/o anticonvulsivos.

15. Hiperparatiroidismo.
16. Amenorrea o menopausia prematura sin terapia de reemplazamiento hormonal.
17. Mieloma múltiple.
18. Transplante de órgano.

Lo expuesto anteriormente ha hecho que la osteoporosis se considere como una enfermedad de moda, que ha cobrado una gran popularidad en los últimos años, por tal motivo hay bastante información hemerográfica al respecto, la cual es confiable porque todas las investigaciones se han reportado en revistas reconocidas internacionalmente.

Hay que destacar, lo relevante que es el manejo terapéutico de la osteoporosis en los pacientes que la padecen. Para lograr una elaboración correcta de un plan de manejo terapéutico se requiere de la cooperación del equipo de salud ( farmacéutico, médico y enfermera) siendo el farmacéutico el profesional que juega un papel muy importante, ya que es él, el especialista en lo que a medicamentos se refiere, es decir, es el farmacéutico quien conoce mejor que otro profesional de la salud, las dosificaciones correctas, las vías de administración, las contraindicaciones, las interacciones que pueden presentarse, las presentaciones farmacéuticas que existen, las reacciones adversas de los medicamentos y el mecanismo de acción de los mismos, así como sus ventajas y desventajas. Por otro lado el médico sabe como prevenir la osteoporosis, conoce las causas o factores que predisponen para padecer esta enfermedad, además de ser experto en el diagnóstico y en los signos y

síntomas. La enfermera también juega un papel importante porque es ella quien debe administrarle los medicamentos al paciente en el horario y condiciones adecuadas.

Como se ha mencionado cada una de las actividades del personal del equipo de salud son de suma importancia para que se plantee un adecuado manejo terapéutico, motivo por el cual se consideraron en la presente investigación.

Respecto al diagnóstico de esta enfermedad: la radiología sólo puede detectar la osteoporosis cuando ya está muy avanzada, por lo que la densitometría ósea es el procedimiento más adecuado para el diagnóstico precoz y preciso de osteoporosis, ya que permite medir la cantidad de mineral existente en el hueso. Pero esta técnica por sí sola no permite precisar las causas ni el grado de actividad de la osteoporosis por lo que debe acompañarse de un diagnóstico presuntivo que realizará el médico, para dar respuesta a preguntas como éstas: ¿ el paciente absorbe el calcio que diariamente toma?, ¿ pierde demasiado calcio por la orina?, ¿ está formando poco hueso? ( lo cual se determina cuantificando a los marcadores de formación de hueso) o ¿ está destruyendolo ? ( se determina cuantificando a los marcadores de resorción ósea).

El osteocalcin y la fosfatasa alcalina son los marcadores más sensitivos para valorar la formación del hueso; por otro lado se tiene a la piridinolina urinaria, que medida por HPLC es el mejor marcador para la valoración de la osteoporosis por resorción ósea.

Además hay un instrumento de pre-escrutinio desarrollado y validado en la Universidad de Pensilvania en una población de mujeres blancas caucásicas. Es un cuestionario diseñado para detectar mujeres post-menopáusicas que están en riesgo de presentar una masa ósea baja. Este instrumento resulta ser de gran utilidad porque aplicándose a un paciente sospechoso se puede catalogar si es o no necesario mandarle practicar una densitometría ósea la cual es algo costosa, cuidando así la economía del paciente.

Antes de iniciar un manejo terapéutico, se debe de indagar qué tipo de enfermedades adicionales a la osteoporosis presenta el paciente para que en el momento de prescribir los medicamentos contra la osteoporosis, se tenga cuidado de que no interaccionen con otros. De nuevo se destaca el relevante papel del farmacéutico al poder determinar si la terapia medicamentosa que está proponiendo el médico para contrarrestar los efectos de la osteoporosis, no interaccionará con la propuesta para combatir otras enfermedades. También es su función, checar si el paciente presenta solo osteopenia para elaborar un manejo terapéutico con fármacos antiresortivos o si por el contrario padece osteoporosis y requiere de fármacos que generen un incremento óseo. Hay un factor muy importante que es el genético, hay personas con ciertas características genéticas que no responden a la terapia mientras que otras sí lo hacen independientemente de que ambas presenten el mismo grado de descalcificación y eso se debe al polimorfismo en el gen del receptor de la vitamina D, de tal forma que en estos casos lo mejor es optar por utilizar una alternativa terapéutica además de practicar ejercicios que aumenten la fuerza muscular (entrenamiento de pesas) y mejoren la flexibilidad para prevenir

caídas . Las actividades con soporte de peso como bailar y caminar ayudan a mantener la masa ósea y los deportes que se recomiendan para ejercitar todas las partes del cuerpo son: el tenis, el ciclismo y el excursionismo.

Ahora bien, es muy importante el manejo terapéutico en la osteoporosis, pero lo es aún más dar educación sanitaria al paciente para prevenirla ( ya que es una enfermedad crónica ) y esa es una de las funciones que tiene un farmacéutico hospitalario, por tal motivo los folletos elaborados en esta investigación se realizaron con la finalidad de informarle al paciente las necesidades diarias de calcio, además de explicarle qué es la osteoporosis y cómo se desarrolla, los factores predisponentes y las medidas de prevención. Por otro lado se les explican los cuidados especiales que deben de tener todos aquellos pacientes que ya tienen osteoporosis ( seguridad en la casa, seguridad personal, seguridad en las actividades cotidianas, recomendaciones posturales, algunos consejos prácticos para el paciente con osteoporosis y un régimen de ejercicios ).

En términos generales la información del presente manual de manejo terapéutico está muy completa y lo suficientemente clara para ser leída no sólo por el personal del equipo de salud, sino también por los pacientes que se interesen en el tema.

## CONCLUSIONES.

A través de este trabajo ha sido posible la elaboración del manual de manejo terapéutico de osteoporosis mediante la recopilación de información básica y farmacológica ( hemerográfica y bibliográfica).

1. En el presente manual, se le brinda información al lector respecto a la etiología, los diferentes tipos de osteoporosis, signos, síntomas y diagnóstico de la enfermedad.
2. En esta investigación bibliográfica, de acuerdo a lo revisado, se incluye la información relacionada con los medicamentos útiles para esta patología.
3. Se elaboraron dos folletos para prevenir la osteoporosis o bien, para tener los cuidados necesarios en los individuos que ya la padecen.
4. Se destacó la importancia que tiene el hecho de hacer una correcta evaluación de la terapia en pacientes con osteoporosis para evitar que se presenten interacciones medicamentosas con los fármacos empleados en la patología estudiada u otra patología adicional.



## GLOSARIO.

**Alelos:** Variación intraespecie en un locus génico particular.

**Adenocarcinoma:** Epitelioma cilíndrico que forma tubos pseudoglandulares que recubren las glándulas mucosas.

**Acalasia:** Imposibilidad de relajación de una abertura o esfínter.

**Artritis reumatoide:** Es una enfermedad sistémica crónica principalmente de las coyunturas (uniones de huesos). Se presentan inflamaciones en las membranas sinoviales y en estructuras articulares . En etapas tardías, se da una deformidad en huesos.La causa se desconoce , pero se cree que puede deberse a mecanismos autoinmunes y por infecciones virales.

**Bradycardia:** Lentitud anormal del pulso.

**Climaterio:** Conjunto de fenómenos que acompañan la cesación de la función reproductora en la mujer o la actividad testicular en el hombre. Menopausia y andropausia respectivamente.

**Cuerpos vertebrales:** Vértebras.

**Cifosis:** Curvatura anormal, con prominencia hacia atrás, de la columna vertebral.

**Diáfisis:** Cuerpo o tallo de un hueso largo, comprendido entre los extremos o epífisis / f. Lo que separa a dos partes o está situado entre ambas.

**Esofagitis erosiva:** Inflamación del esófago.

**Estroma:** Trama o armazón de un órgano, glándula u otra estructura , generalmente de tejido conjuntivo , que sirve para contener entre sus mallas los elementos celulares; debe diferenciarse del parénquima o parte funcional.

**Genotipo:** Material genético heredado de los padres ; el individuo no expresa necesariamente todo este material.

**Gónadas:** Glándula productora de gametos femeninos o masculinos.

**Hiperparatiroidismo primario:** Exageración funcional de las paratiroides.

**Hipertiroidismo:** Conjunto sintomático debido a la actividad exagerada de la glándula tiroides.

**Linfoma:** Tumor formado por tejido linfoide o adenoide con tendencia a la generalización ./ Tumoraición de un ganglio linfático.

**Líquido intersticial:** Perteneiente a, o situado entre partes o en los interespacios de un tejido.

**Mieloma múltiple:** Hiperplasia circunscrita o difusa de la médula ósea asociada con anemia y albumosuriade Bence-Jonnes dolores neurálgicos y tumefacciones dolorosas en las costillas y huesos del cráneo y fracturas espontáneas.

**Morbimortalidad:** Se refiere a los términos morbilidad y mortalidad; morbilidad, es el porcentaje de individuos enfermos en una población determinada y en un tiempo determinado. Por otro lado, mortalidad, es el porcentaje de individuos que mueren dentro de una población en un periodo determinado.

**Múltipara:** Que ha parido varias veces.

**Multiparidad:** Cualidad de múltipara.

**Neoplasia:** Formación de tejido nuevo. / Tumor.

**Osificación heterotópica:** Se refiere a la osificación en un sitio anormal del cuerpo.

**Osteomalacia:** Reblandecimiento óseo generalizado debido a un trastorno endocrino que interfiere la acción de la vitamina D como fijadora fosfocálcica en el tejido osteoide; aparece principalmente después de embarazos repetidos.

**Tromboembolismo:** Se refiere a la obstrucción brusca de un vaso, especialmente una arteria, por un cuerpo arrastrado por la corriente sanguínea. (el trombo, que es el coágulo sanguíneo)(209,210)

### BIBLIOGRAFIA.

1. Van-Werder-K. (Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis). *Fortschr-Med.* 1997. Oct 20; 115(29): 44-49.
2. Krames Communications. *La salud de los huesos. Una guía para la mujer* .; San Bruno California. 1998. p.p.16
3. Arellano Oscar. Osteoporosis. Publicación bimestral de SANDOZ DE MEXICO S.A. DE C.V. .p.p.12-16.
4. Flores L.F. Resumen del Simposium "Avances recientes en el diagnóstico y la terapia de la osteoporosis ", presentado en la XXXIV reunión anual de la sociedad mexicana de nutrición y endocrinología A.C., en Ixtapa Zihuatanejo, Gro. Diciembre 1994. *Endocrinología y Nutrición* 1996; 4(1) enero-marzo. 15-20.
5. Eastell R, M.D. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 1998 March 12; 338(11):736-744.
6. Anonymous. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
7. Murillo A, Nieto E. Osteoporosis Post-menopáusica. *Actualidades en Medicina Intera.* Núm. 11, 2-16.
8. Seeman E., M.D. Osteoporosis: Trials and Tribulations. *The American Journal of Medicine.* 1997. August 18; 103 (2 A ): 74S-87S.
9. Streckfus-CF; Johnson -RB; Nick-T; Tsao-A; Tucci-M. Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density and second metacarpal bone density , salivary and gingival crevicular fluid interleukin -6, concentrations in healthy premenopausal and postmenopausal women on estrogen therapy. *J-Gerontol-a-Biol -Sci-Med-Sci.* 1997 Nov; 52(6):M343-351.

10. Talbot J.R., Zanchetta J.R. Osteoporosis. Diagnóstico, prevención y tratamiento. Confederación Farmacéutica Argentina. Correo Farmacéutico No 27. 2-16
11. Kanis J.A. Melton L.J. III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis J. Bone Miner Res 1994; 9:11. 37-41.
12. Andreassen H, Rungby J., Dahlerup J.F., Mosekilde L. Inflammatory Bowel Disease and Osteoporosis. Scand.J.Gastroenterol 1997; 32:1247-1255.
13. Anonymous. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J. Med 1994. 645-650.
14. Lawrence G. Raisz, MD. The Osteoporosis Revolution. Ann Intern Med. 1997; 126: 458-462.
15. Anonymous. Consensus Development Conference on Osteoporosis Hong Kong . 1-2 April 1993. Am J.Med.1993; 95: 1S-78S.
16. Slemenda C.W. Christian J.C.; Williams C.J., Norton J.A.; Johnston C.C. Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. J. Bone Miner Res. 1991; 6: 56:1-7.
17. Tokita A; Kelly P J; Nguyen T V; Risteli L ; Qi JC ; Morrison NA, et al. Genetic influences on type 1 collagen synthesis and degradation: further evidence for genetic regulation of bone turnover. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:146, 1-6
18. Seeman E; Tsalamandris C; Formica C; Hopper JL; McKay J. Reduced femoral neck bone density in the pathogenesis of osteoporosis J Bone Miner Res. 1994; 9: 739-743.
19. McClung MR, MD. New Developments in osteoporosis. Comp Ther. 1997; 23(12):798-803.

20. Hildebolt-CF; Pilgram-TK; Dotson-M; Yokoyama-Crothers-N; Muckerman-J; Hauser-J; Cohen-S; Kardaris-E; Vannier-MW; Hanes-P; ShROUT-MK; Civitelli-R. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontol-Res.* 1997. Oct; 32 (7):619-625.
21. Weber Peter Management of osteoporosis : is there a Role for Vitamina K? *Internal J. Vit. Nutr. Res* 1997, 67: 350-356.
22. Thiebaud-D; Burkhardt-P; Constanza M; Sloutskis-D; Guilliard-D; Guinodoz-F; Jacquet-AF; Burnand-B. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *osteoporos-Int.* 1997; 457-462.
23. Mac Donald B, Gowen M. Cytokines and Bone. *Br J Rheumatol* 1992;31:149-155.
24. Delzner -P Hein-G. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Pathogenetic viewpoints and therapeutic possibilities. *med-Klin.* 1997. Oct. 15;92(10):607-14.
25. Reid DM. Corticosteroid-induced osteoporosis. In: Smith R, editor. *Osteoporosis* 1990. London: Royal College of Physicians of London ;1990. p.99-117.
26. Walsh L.J; Wong C.A; Pringle M; Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* Vol.313. August 10. 1996. p.p. 344-346.
27. Khosla S, Lufkin EG; Hodgson S; Fitzpatrick LA; Melton LJ, III. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-555.

28. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:49-52.
29. Verstraeten A, Dequeker J. vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum. Dis.* 1986; 45: 852-857.
30. Jodar-E; Muños-Torres-M; Escobar-Jiménez-F; Quesada –Charneco-M Lund-del –castillo- JD Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy :influence of aetiology and menopause. *Clin-Endocrinol-Oxf.*1997. Sep; 47 (3):279-285.
31. Thompson-JM; Modin –GW; Arnaud-CD; Lane-NE. Not all postmenopausal women on chronic steroid and estrogen treatment are osteoporotic: predictors of bone mineral density. *Calcif-Tissue-Int.* 1997 Nov; 61(5): 377-381.
32. M.Rees, University of Oxford , United Kingdom; S. Guilford, Janssen- Cilag Ltd Clinical Research, United Kingdom; One year open-label study of the effectiveness and tolerability of a new transdermal matrix patch for continuous estrogen replacement. *Eur Menopause J.* 1996;3(1): 13-19.
33. Bikle D.D. MD, Ph D. Biochemical markers in the assessment of bone disease . *The American Journal of medicine.* November. 1997. Vol.103.p.p. 427-436.
34. Kleerekoper M. Biochemical markers of bone remodeling. *Am J. Med. Sci;* 1996; 312: 270-277.
35. Rauch F, Schonau E, Voitge H, et. Al. Urinary excretion of hydroxy – pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children . *Exp. Clin Endocrinol.*1994; 102:94-97.



36. Ohishi T, Takahashi M, Kawana K, et al. Age-related changes of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in Japanese subjects. *Clin Invest. Med.* 1993; 16:319-325.
37. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in healthy children from 1<sup>st</sup> year of life to adulthood and in metabolic bone diseases. *Eur J. Pediatr.* 1992; 151: 764-768.
38. Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, mellitus. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 1194-1202.
39. Sowers M, Eyre D, Hollis BW, et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating post partum women. *J. Clin. Endocrinol. Meta.* 1995; 80: 2210-2216.
40. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 1994; 131: 369-374.
41. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:2447-2450.
42. Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population -based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1433-1440.
43. Garnero P, Gineits E, Arbault P, et al. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone crosslinks excretion. *J Bone Miner Res.* 1995; 10:641-649.

14. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (Crosslaps): Follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:864-868.
15. Garnero P, Gineys E, Riou JP, Delmas PD. Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79:780-785.
16. Riis BJ. Biochemical markers of bone turnover .II. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 95:17S-21S.
17. Uebelhart D, Gineys E, Chapuy MC, Delmas PD. Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner.* 1990; 8: 87-96.
18. Arbault P, Grimaux M, Pradet V, et al. Assessment of urinary pyridinoline excretion with a specific enzyme-linked immunosorbent assay in normal adults and in metabolic bone diseases. *Bone.* 1995; 16: 461-467
19. Resch H, Pietschmann P, Kudlacek S, et al. Influence of sex and age on biochemical bone metabolism parameters. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 117-121.
20. Garnero P, Sornay-Rendu-Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late post-menopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996.; 11: 337-349
21. Sone T, Miyake M, Takeda, Fukunaga M. Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age- and sex-related changes and reference limits. *Bone.* 1995.17:335-339.

52. Yoshimura N, Hashimoto T, Kasamatsu T, et al. Bone metabolic marker levels in residents of a rural community in Japan. *J Bone Miner Metab.* 1996; 14,39-42.
53. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, et al. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1995;42:141-146.
54. Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987;82:68-72.
55. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986;7:379-408.
56. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast genotype. *Endocrin. Rev.* 1993.;14: 424-442.
57. Garnero P; Delmas-PD. Bone markers. *Baillieres -Clin Rheumatol.* 1997 Aug; 11(3): 517-537.
58. Garnero P, Shih WJ, Gynecits E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1693-1700.
59. Sairanen S, Tahtela R, Laitinen K, et al. Nocturnal rise in markers of bone resorption is not abolished by bedtime calcium or calcitonin. *Calcif. Tissue Int.* 1994; 55 :349-352.
60. Charles P, Hasling C, Risteli L, et al. Assessment for bone formation by biochemical markers in metabolic bone disease: separation between

- osteoblastic activity at the cell and tissue level. *Calcif Tissue Int.* 1992; 51:406-411.
61. Garnero P, Delmas PD, Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease . *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77: 1046-1053.
62. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 1-18.
63. Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover I: theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med.* 1993.; 95:11S-16S.
64. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD, Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest.* 1993;91: 1769-1774.
65. Zerwekh-JE ; Padalino -P ; Pak-CY. The effect of intermittent slow -release sodium fluoride and continuous calcium citrate therapy on calcitropic hormones, biochemical markers of bone metabolism and blood chemistry in postmenopausal osteoporosis. *Calcif-Tissue-Int.* 1997 Oct; 61(4): 272-278.
66. Eyre D. New biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 470<sup>a</sup> -470C.
67. Garnero P, Sornay -Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turn in late post-menopausal women is a major determinant of osteoporosis. *Bone Miner Res.* 1996; 11:337-349.
68. De la piedra C; Traba ML; DomínguezCabrera C; Sosa Enriquez M. New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 1997. Sep. 30; 265(2): 225-234.

69. Sinigaglia L; Varenna M; Binelli L, Beltrametti-P; Zucchi F; Arrigoni M; Frignani S; Abbiati G. Serum levels of pyridinium crosslinks in postmenopausal. *Calcif Tissue Int.* 1997 Oct; 61(4): 279-284.

70. Bettica P, Taylor AK Talbot J, et al. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxypyridinoline in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:542-546.

71. Cons MF; Moro yoqui Navarro L.A.; García A.M; Searcy B.R. Validación en español de un instrumento de pre-escrutinio para la detección de masa ósea en mujeres post-menopáusicas: índice SCORE. *Revista mexicana de reumatología.* 1998 13(3): 135-143.

72. Jergas -M; Genant-HK. Spinal and Femoral DXA for the assessment of spinal osteoporosis. *Calcif-Tissue-Int.* 1997 Nov;61(5):351-357.

73. [http:// health.yahoo.com/health/Diseases-and-Conditions /Disease-Feed-Data/Osteoporosis/](http://health.yahoo.com/health/Diseases-and-Conditions/Disease-Feed-Data/Osteoporosis/)

74. Walsh L.J; Wong C.A; Pringle M; Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMj* Vol.313. August 10,1996. p.p. 344-346.

75. Reid IR, King Ar, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hidroxipropylidene)1-1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988;i:143-146.

76. Reid IR, Heap SW, King AR, Ibbertson HK. Two year follow- up of bisphosphonate (APD) treatment in steroid osteoporosis(letter). *Lancet* 1988;ii:1144.

77. Adachi JD, Craney A, Goldsmith CH, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, . et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid – induced bone loss. *F Rheumatol* 1994;21:1922-1926.
78. Mulder H, Struys A, Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br F Rheumatol*. 1994;33: 348-350.
79. Diamond T, Mc Guigan L, barbagallo S, Bryant C, Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid –induced bone loss in post-menopausal women. *Am f Med* 1995; 98: 459-463.
80. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setonin J, Treatment of steroid –induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid – dependent asthma. A one year follow-up study. *Am Res Respir Dis*. 1990;142-104-107.
81. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C, Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study . *Thorax* 1994.;49: 1099-1102.
82. Annie W.C. Kung and Shirley S.C. Yeung. Prevention of bone Loss Induced by Thyroxine Suppressive Therapy in Postmenopausal Women: The Effect of calcium and calcitonin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81(3), 1232-1236.
83. Taelman P, Kaufman JM , Janssens X, Vandecauter H, Vermeulen A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:107-117.

84. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone mineral density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987; 82:1167-1170
85. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long term L-thyroxine therapy is associated with decrease hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-3141
86. Diamond T, Nevy L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:1184-1188.
87. Kung AWC, Lorentz T, Tam SCF. Thyroxine suppression therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 30:535-540.
88. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner.* 1992; 17: 377-388.
89. Mc Dermott MT, Kidd GS, Blue P, Ghaed V, Hofeldt FD. Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* . 1983; 56:936-939.
90. Lehmke J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism : a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 36:511-517.
91. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet*. 1992; 340:9-13.

92. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990; 33:143-153.
93. Toh S, Brown PH. Bone mineral content in hypothyroid male patients with hormone replacement: a 3 year study. *J Bone Miner Res*. 1990;5:463-467.
94. Boutsen-Y; amart-J; Esselinckx-W; Stoffel-M; Devogelaer-JP. Primary prevention of glucocorticoid -induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif-Tissue-Int*. 1997 Oct;61(4):266-271.
95. Boonen-S; Broos-P; Dequeker-J; Bouillon-R. The prevention or treatment of age-related osteoporosis in the elderly by systemic recombinant growth factor therapy (rhIGF-I or rhTGF beta): a perspective. *J. Intern-Med*. 1997 Oct;242(4):285-290.
96. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski; Sahyoun N, Tannenbaums. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-883.
97. Optimal calcium intake: NIH Consensus Developmente Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948.
98. Blumsohn A, Herrington K, Hannon RA, Shao P, Eyre DR, Eastell R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:730-735.
99. Takuo Fujita. Vitamin D in the Treatment of osteoporosis revisited. *Proceedings of the Society For Experimental Biology and Medicine* 1996;212(2):110-113.
100. Mac Laughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985; 76:1536-1538.



101. Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth . Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing*.1986;15:35-40.
102. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L. Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D formation in women with osteoporosis. *N. Engl J Med*.1989;320:277-281.
103. Fujita T, Orimo H, Okano K, Yoshikawa M, Inoue T, Itami Y. Radioimmunoassay of serum parathyroid hormone in post-menopausal osteoporosis. *Endocrinol Jpn*.1972.571-577.
104. Wiske PS, Epstein S, Bell NH, Queener SF, Edmonson J, Johnston CC Jr. Increase in immunoreactive parathyroid hormone with age . *N. Engl J Med*.1979;300:1419-1421.
105. Marcus R, Madvig P, Young G. Age-related changes in PTH and PTH action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*.1984; 59:223-230.
106. Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging. *J Clin Endocrinol Metab*.1986; 63: 1262-1269.
107. Young P, Marcus R, Minkoff JR, Kim LY, Segre GV. Age-related rise in parathyroid hormone in man: The rise of intact and midmolecule antisera to distinguish hormone secretion from retention. *J Bone Miner Res*.1987;2:367-374.
108. Koren R, Ravid A, Liberman UA. Responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 is reduced in lymphocytes from osteoporotic women. *J Bone Miner Res*.1992;7: 1057-1061.

109. Fransis RM, Peacock , Taylor GA. Calcium Malabsorption in elderly women with vertebral fractures. Evidence for resistance to the action of vitamin D metabolites on the bowel . Clin Sci .1984;66:103-107.
110. Gennari C, Agnesdei, Nardi P. Estrogen preserves a normal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in oophorectomized women..J Clin Endocrinol Metab.1990;71:1288-1293.
111. Ebeling PR, Sandgren ME, Di Magno EP. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: Relationship between serum 1,25- dihydroxyvitamin D and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. J Clin Endocrinol metab.1992;75:176-182.
112. Bell NH. Vitamin D metabolism , aging and bone loss. J. Clin Endocrinol Metab.1995;60:1051.
113. Sorva A, Valimaki M, Risteli J, Risteli L, Elfving S, Takkunen H, Tilvis R. Serum ionized calcium, intact PTH and novel markers of bone turnover in bedridden elderly patients. Eur J Clin Invest 24.1994;24:806-812.
114. Byrne PM, Frearney R, Mc Kenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. Calcif Tissue Int 1995;56:518-520.
115. Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitamin D<sub>3</sub> . Bone Miner 1987;3:47-52.
116. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1 alpha -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with post-menopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1994;54:370-376.

117. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: a randomized controlled study. *Ann Intern Med.* 1990; 113; 649-655.
118. Gallagher JC, Riggs BL, Recker RR, Goldgar D. The effect of calcitriol on patients with post-menopausal osteoporosis with especial reference to fracture frequency. *Proc. Soc Exp Biol Med* 1989;191:287-292.
119. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1294-1297.
120. Sagiv P, Lidor C, Hallel T, Eldelstein P. Decrease in bone level of 1,25-dihydroxivitamin D in women over 45 years old. *Calcif Tissue Int.* 1992. 51:24-26.
121. Lidor C, Sagiv P, Amdur B. Decrease in bone levels of 1,25-dihydroxivitamin D in women with subcapital fracture of the femur. *Proc 4<sup>th</sup> International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference* .1993.p.p.11-12.
122. Nakatsuka-K; Inaba-M; Aratani-H; Iba-K, Sato-T; Koike-T; Miki-T; Nishizawa-Y; Morii-H. Effects of long-term administration of alfacalcidol on bone mass and bone metabolism in patients with primary osteoporosis-comparison with calcium preparations. *Nippon-Ronen-Igakkai-Zasshi.* 1997. Jul;34(7):569-576.
123. Van Hoof HJ, van der Mooren MJ, Swinkels LM, Rolland R, Benraad TJ. Hormone replacement therapy increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D: A 2 year prospective study. *Calciff Tissue Int.* 1994. 55:417-419.
124. Menczel J; Foldes J; Steinberg R, Leichter I; Shalita B; Bdolah; Abram T; Kadosh S; Mazor Z; Ladkani D, Alfacalcidol in osteoporosis. *Clin Orthop Related Res.* 1994. 300: 241-247.

125. Palmieri GMA; Pitcock JA, Brown P; Karas JG; Roen LJ; Effect of calcitonin and vitamin D in osteoporosis . *Calcif Tissue Int.* 1989. 45:137-141.
126. Fujita T; Fukase M; Shimada T; Yamamoto H; Treatment of established osteoporosis with  $1\alpha(\text{OH})$  vitamin D<sub>3</sub> , and low dose intermittent elcatonin, eel calcitonin derivative. *J Bone Miner Metab.*1992. 10: 37-40.
127. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: A reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* .1991. 6:561-567.
128. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates, MG, Sambrook PN, Ebert S. Genetic factors in bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest.*1987. 80:706-710.
129. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA. Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* .1991. 72:808-814.
130. Tokita A, Kelly PJ, Nguyen TU, Qi JC, Morrison NA, Risteli L, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic influences on type collagen synthesis and degradation Further evidence for genetic regulation of bone turnover . *J Clin Endocrinol Metab.*1994. 78:1461-1466.
131. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of transacting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Nat Acad Sci USA.*1992. 89:6665-6669.
132. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density by vitamin D receptor alleles. *Nature.*1994. 367: 284-287.

133. Ferrari SL, Rizzoli R, Theintz G, Slosman DO, Bonjour JP. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and the effects of calcium supplementation on bone mass accumulation in prepubital girls. *J Bone Miner Res.* 1995. 10(1):S187.
134. Matsuyama T, Ishii S, Tokita A, Yabuta K, Yamamori S, Morrison NA, Eisman JA. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995. 345:1238-1239.
135. Matsuyama T, Tokita A, Yabuta K, Yamamori S, Ishii S. Response to vitamin D treatment and alleles of vitamin D receptor gene in osteoporotic subjects. (abstract) *J Bone Miner Res* .1995. 10(suppl 1):S26.
136. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Eguchi H. Genotypes of vitamin D receptor gene and response to vitamin D<sub>3</sub> treatment in post- menopausal osteoporosis. (Abstract) *J Bone Miner Res*. 1995. 10 (Suppl):S187.
137. Delmas PD; Woolf-AD .Osteoporosis: outstanding issues. *Baillieres –Clin-Rheumatol*. 1997. Aug;11(3): 645-649.
138. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framing –ham study . *N Engl J Med* 1987;317:1169-1174.
139. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment . *Osteoporos Int* .1995;5: 23-29.
140. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med*.1981; 95:28-31.
141. CPT Daniel W. MAJ Barrett L. Osteoporosis(Current pharmacologic options for prevention and treatment). *Postgraduate medicine*.1997. January; 101(1):129-142.

142. Bryant-HU; Dere -WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy. *Proc-Soc\_Exp\_biol\_med*. 1998 Jan; 217(1):45-52.
143. Bergkvist L, Persson I. Hormone replacement therapy and breast cancer : a review of current knowledge. *Drug Saf* 1996; 15:360-370.
144. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 322: 1589-1593.
145. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber S Z, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women . *Lancet* 1996; 348:983-987.
146. Bhavnani-BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc-Soc-Exp-Biol-Med*. 1998 Jan; 217(1):6-16.
147. Ulrich-LG; Barlow-DH; Sturdee-DW; Wells-M; Campbell-MJ; Nielsen-B; Brag-AJ; Vessey-MP. Quality of life and patient preference for sequential versus continuous combined HRT study Investigators. *Int-J-Gynaecol-Obstet*. 1997 Oct; 59 Suppl 1: S11-S17.
148. Maloney-C. Estrogen in urinary incontinence treatment: an anatomic and physiologic approach. *Urol- Nurs*. 1997 Sep; 17(3):88-91.
149. Prelevic-GM; Jacobs-HS. Menopause and post-menopause. *Baillieres-Clin-Endocrinol-Metab*. 1997. Jul; 11(2): 311-340.
150. Partiff AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption , with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J. Bone Miner Res* 1996; 11:150-159.

151. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al. A double blind, placebo – controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of post-menopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995;98(5):452-458.
152. Muff R, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of post-menopausal – menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1991;1:72-75.
153. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996;18:629-632.
154. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose-response study. *Calcif. Tissue Int* 1994;55:82-86.
155. Roux C, Pelissier C, Lustrat V, et al. Bone loss during gonadotropin releasing hormone agonist treatment and use of nasal calcitonin. *Osteoporos Int.* 1995;5:185-190.
156. Wuster-C; Heilmann-P. Bisphosphonate therapy in osteoporosis. Inhibition of trabecular perforation by aminobisphosphonate. *Fortschr- Med.* 1997.Oct.20; 115(29):37-42.
157. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase II Osteoporosis Treatment Study group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1437-1443.
158. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose –finding trial of intermittent nasal salmon

- calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med.*1995.; 98:452-458.
- 159.Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-1271.
- 160.Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al.Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J Med.*1990;323:73-79.
- 161.Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis:Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med.*1993; 95:557-567.
- 162.Liberman UA, Weiss SR, Broll J; et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J Med.*1995; 333:1437-1443.
- 163.Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.*Lancet.* 1996; 348:1535-1541.
- 164.DeGroen PC, Lubbe DF,Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of oral alendronate.*N Engl J Med.*1996;335:1016-1021.
- 165.Landsmeer- Beker-EA; Massa-GG; MMMasswinkel-Mooy-PD; van-de-kamp-J; Papapoulos-SE. Treatment of osteoporosis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dymethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur-J-Pediatr.* 1997.Oct; 156(10):792-794.
- 166.Gonelli-S; Rottoli-P; Cepollaro-C; Pondrelli-C; Cappiello-V;Vagliasindi-M; Gennari-C. Prevention of corticosteroid- induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients . *Calcif- Tissue-Int.*1997. Nov;61(5):382-385.



167.Heaney- A; Steele-I; Taggart-H. Long-term efficacy of cyclical etidronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Ir-J-Med-Sci.*1997.Oct-Dec;166(4):257-259.

168.Ringe-JD.Value of fluoride therapy in osteoporosis. *Fortschr-Med.*1997.Oct 20; 115(29):30-32,34,36).

169.Riggs BL, Hodgson SF,O'Fallon WM,et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-809.

170.Mamelle N, Meunier PJ, Dausan R, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988.;2:361-365.

171.Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;1:155-167.

172. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts do not better prevent new vertebral fractures than calcium vitamin D in postmenopausal osteoporosis : the Favous study. *Osteoporosis Int* (in press).

173.Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol metab* 1997; 82:620-628.

174.Cosman Felicia, Nieves Jeri, Woelfert Lillian, Gordon Susan, Shen Víctor and Lindsay Robert."Parathyroid Responsivity in Postmenopausal Women with Osteoporosis During Treatment with Parathyroid Hormone." *J Clin Endocrinology and metabolism.*1998.83:3; 788-790.

175. Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodríguez H, Chen EY, Hudson P, Martin T, Wood W: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987., 237:893-896.
176. Moseley J, Kubota M, Diefenbach- Jagger H, Wettenhall R, Kemp B, Suva L, Rodda C, Ebeling P, Hudson P, Zajac J, Martin T: Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:5048-5052.
177. Burtis W, Wu T, Bunch C, Wysolmerski J, Insogna K, Weir E, Broadus A, Stewart A: Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *J Biol Chem* 1987.262:7151-7156.
178. Martin T: Properties of parathyroid hormone-related protein and its role in malignant hypercalcaemia. *Quart J Med* 1990.76: 771-786.
179. Juppner H: Molecular cloning and characterization of a parathyroid hormone/parathyroid hormone- related peptide receptor a member of an ancient family of G protein-coupled receptors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994.3:371-378.
180. Kong XF, Schipani E, Lanske B, Joun H, Karperien M, Defize LH, Juppner H, Potts JT Jr. Segre GV, Kronenberg HM, Abou-Samra A: The rat, mouse, and human genes encoding the receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are highly homologous. *Biochem Biophys res Commun* 1994,201:1058.

181. Mc Cuaig KA, Clarke JC, White JH: Molecular cloning of the gene encoding the mouse parathyroid hormone/parathyroid hormone related peptide receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1994,91:5051-5055.

182. Pausova Z, Bourdon J, Clayton D, Mattei MG, Seldin MF, Janicic N, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Sziper C, Levan S, Szpira C, Goltzman D, Hendy S: Cloning of a parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor (PTHrP) cDNA from a rat osteosarcoma (UMR 106 ) cell line: chromosomal assignment of the gene in the human, mouse, and rat genomes. Genomics 1994, 20:20-26.

183. Roskams T, Desmet V. Parathyroid- Hormone-Related Peptides. A new class of Multifunctional Proteins AJP March 1997. 150(3):779-785.

184. Roskams T, Moshage H, Depla E, Willems M, Desmet V, Yap P: Parathyroid hormone-related peptide is expressed and rapidly inducible in human liver cell cultures that have a bile duct phenotype. J Hepatol 1995, 23:160-165.

185. Rankin Wayne; Grill Vivian, Martin T. John. "Parathyroid Hormone-Related Protein and Hypercalcemia". American Cancer Society June 1997; p.p.1564-1571.

186. Compton JE. Designer estrogens: fact or fantasy ? Lancet 1997; 350:676-677.

187. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene ((LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. J Bone Miner Res 1996.; 11:835-842.

188. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:636-641.
189. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 1994.;86:527-537.
190. Hannover Nina, Bjarnason, Haarbo, Rosenquist Christian and Christiansen Claus. Tibolone: Prevention of Bone loss in late Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 1996;81(7):2419-2422.
191. Lawrence B. Editorial: Tibolone as an Alternative to Estrogen for the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis in Selected Postmenopausal Women. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81(7).p.p.2417-2418.
192. The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995; 273:199-208.
193. Crona N, Silfverstolpe, Samsioe G. A double-blind cross-over study lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983;102:451-5.
194. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993.128:259-262.

195. Weber Peter. Management of Osteoporosis: is there a Role for vitamin K?. *Internal J. Vit. Nutr. Res.* 1997;67:350-356.

196. Binkley N.C. and Suttie, J.W. Vitamin K nutrition and osteoporosis *J.Nutr.* 1995;125:1812-1821

197. Suttie J.W. Vitamin K In: *Handbook of Vitamins* (Machin, L.J., ed.), Second Edition, Revised and Expanded, 1995. pp.145-194, Marcel Dekker, Inc., New York.

198. Vermeer, C, Knapen, M.H.J., Jie, K.S.G. and Grobbee, D.E. Physiological importance of extra-hepatic vitamin K-dependent carboxylation reactions. *Ann N.Y. Acad. Sci* 1992;669:21-33.

199. Suttie, J.W. Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann, Rev. Biochem.* 54,459-477.

200. Robey, P.G. and Borkey, A.L. GLA-containing proteins. In: *Osteoporosis* (Marcua, R, Feldmann, D. And Lelsey, J., eds), p.p. 1996; p.p. 142-14, Academic Press, New York.

201. Price, P.A. GLA-containing proteins of bone. *Conective Tissue Res.* 1989;21:51-60.

202. Hart, J.P., Shearer, M.J., Klenerman, L., Catttterall, A., Reeve, J.P., Sambrook, P.N., Dodds, R.A., Bitensky, L. And Chayen, J. Electrochemical detection of depressed circulation levels of vitamin K, in osteoporosis. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;60:1268-1269.

203. Szulc, P., Arlot, M., Chapuy, M.C. Dubofuf, F., Meunion PJ and Delmas, P.D. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J. Bone Min. Res.* 1994;9,1591-1595.

204. Szulc, P., Chapuy, M.C. Meunier, P.J. and Delmas, P.J. Serum undercarboxylated osteocalcin is a mark of the risk of hip fracture : a three year follow-up study. *Bone* 1996;18:487-488.
205. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331:821-827.
206. Heinonen Ari, Kannus P, Sievanen Harri, Oja P, Pasanen M, Rinne M, Uusi-Rasi K, Vuori LL. Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *The Lancet*. 1996;348:1342-1346.
207. [http://www.el\\_mundo.es/salud/273/11N0130.html](http://www.el_mundo.es/salud/273/11N0130.html)
208. <http://www.plattsburgh.edu/acadvp/libinfo/library/er/restricted/nor4482.htm>
209. Saunders. *Medical Dictionary*. 27<sup>th</sup> edition. Dorland's Illustrated. Philadelphia. p.p. totales. 1888.
210. Tavira M. Del C. *Diccionario médico*. Salvat editores. España. 1971. p.p. 628