

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ESTUDIO SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LOS
DISTINTOS TRATAMIENTOS DE LA
OSTEOPOROSIS**

Jorge Parra Ruiz
Granada 2006

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
I. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO	1
I.1.COMPONENTES DEL TEJIDO ÓSEO	1
I.1.1 Células óseas	1
I.1.2 Matriz protéica	3
I.1.3 Componente inorgánico	3
I.2 REMODELADO ÓSEO	3
I.2.1 Unidades de remodelado	4
I.3 REGULACIÓN DEL REMODELADO	6
I.3.1 Factores Hormonales Sistémicos	6
I.3.2 Factores Locales	8
II. OSTEOPOROSIS	10
II.1 EPIDEMIOLOGÍA	11
II.2 TIPOS DE OSTEOPOROSIS	13
II.2.1 Osteoporosis primaria	14
II.2.2 Osteoporosis secundaria	14
II.3 FACTORES DE RIESGO	15
II.4 CLÍNICA	16
III. VALORACIÓN DE LA MASA ÓSEA Y REMODELADO	18
III.1 TÉCNICAS DE MEDIDA DE LA MASA ÓSEA	18
III.1.1 Métodos histológicos	18
III.1.2 Radiología ósea convencional	18
III.1.3 Métodos densitométricos	19
III.1.4 Otros métodos	24
III.2 MARCADORES DEL REMODELADO ÓSEO	24
IV. OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA	27
IV.1 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	27

IV.1.1 Factores que actúan de forma sistémica	28
IV.1.2 Factores que actúan de forma local	30
IV.1.3 Regulación paracrina del remodelado óseo	32
IV.1.3.1 Osteoclastogénesis y sistema OPG/RANKL	33
IV.1.3.2 Regulación del sistema OPG/RANKL	34
IV.1.4 Otros factores	35
V. TRATAMIENTO DE LA OSTOPOROSIS	38
V.1 MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS	38
V.2 MEDIDAS FARMACOLÓGICAS	39
V.2.1 Suplementos de calcio y vitamina D	39
V.2.2 Agentes antirresortivos	40
V.2.3 Agentes estimuladores de la formación ósea	42
V.2.4 Otros tratamientos	44
VI. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA	47
VI.1 ELEMENTOS BÁSICOS DE LA MBE	48
VI.1.1 Elaboración de preguntas	48
VI.1.2 Acceso a la información	48
VI.1.3 Búsqueda de las respuestas a las preguntas	48
VI.1.4 Valoración de la calidad de la información	48
VI.1.5 Aplicación de la información a la práctica clínica	49
VI.2 LIMITACIONES DE LA MBE	50
<u>OBJETIVOS</u>	55
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	59
<u>RESULTADOS</u>	69
I. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO	69
II. SEGUIMIENTO	76
III. RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS	80

IV. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN	
LINEAL MÚLTIPLE	85
<u>DISCUSIÓN</u>	89
I. MASA ÓSEA EN PACIENTES CORTICODEPENDIENTES	89
II. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	91
II.1 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	93
II.2 EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	96
<u>CONCLUSIONES</u>	101
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	105

INTRODUCCIÓN

I. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

Cualquier hueso se compone de dos estructuras arquitectónicas básicas: el hueso cortical (compacto) y el esponjoso (trabecular). Alrededor del 80% del esqueleto corresponde a hueso cortical, predominantemente en las diáfisis apendiculares. El hueso cortical tiene una baja relación superficie/volumen y es principalmente responsable de la función protectora y de soporte. El hueso esponjoso se compone de numerosas trabéculas óseas dispuestas en panal en las cavidades medulares y es predominante en las vértebras y en las porciones distales de huesos largos. La elevada relación superficie/volumen de las trabéculas óseas es vital para un metabolismo mineral normal. El remodelado óseo es el fenómeno dinámico mediante el cual el tejido óseo es activamente resorbido y reemplazado por tejido nuevo a lo largo de toda la vida del individuo. Este proceso de remodelado es preciso para mantener la competencia biomecánica, la capacidad de reparación de las fracturas y es la base para el mantenimiento de la homeostasis mineral (Julian BA, 1994)

Los efectores de estas transformaciones óseas son las propias células del hueso como los osteoblastos, osteoclastos, osteocitos, células cebadas, linfocitos. La actividad de estas células y por tanto del remodelado óseo está regulada por una serie de factores locales y sistémicos.

I.1.-COMPONENTES DEL TEJIDO ÓSEO

I.1.1.Células óseas.

- Osteoclasto

Se trata de una célula de gran tamaño, multinucleada, que posee como característica la positividad de las enzimas fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP, del inglés tartrate-resistant alkaline phosphatase) y anhidrasa carbónica. Su función principal es la resorción ósea. Los

INTRODUCCIÓN

osteoclastos también producen proteasas capaces de degradar el colágeno óseo como la catepsina B (Martín TJ et al, 1988) y catepsina K. Una vez que han realizado su tarea, los osteoclastos mueren por apoptosis y son rápidamente fagocitados (Hughes DE et al, 1996).

- Osteoblasto.

Son células cuboides, con abundantes organelas citoplasmáticas que en estado activo se encuentran como un estrato continuo. Su principal función es la síntesis proteica; entre sus productos destacan el colágeno tipo I, componente elemental de la matriz ósea, la osteocalcina (bone GLA protein, BGP), la osteonectina y la osteopontina (Martín TG et al, 1988; Puzas JE, 1993). Cuando terminan su actuación, el 50-70% sufren apoptosis (Jilka RI, et al, 1998). El resto de los osteoblastos o bien se transforman en osteoblastos de revestimiento, que recubren el hueso recién formado, o se transforman en osteocitos.

- Osteocito.

Son las células óseas más abundantes (90%). Sus funciones no se conocen totalmente, inicialmente se postulaba como bomba de expulsión de calcio desde el interior de los canaliculos y actualmente se cree que son sensores del estatus mineral óseo, así como de detectar la existencia de lesiones estructurales microscópicas y poner en marcha los mecanismos para su reparación mediante la osteólisis osteocítica (Parfitt AM, 1990).

- Otras células.

Las células cebadas se encuentran habitualmente en el tejido óseo y en tanta mayor cantidad cuanto mayor edad. Producen heparina, activador de la collagenasa ósea y protamina, antagonista de la heparina.

Los linfocitos T también intervienen en la regulación de las células óseas, poseen receptores para la vitamina D activa y producen distintas linfoquinas, en general con efectos activadores de la resorción, aunque el IFN- α posee efectos antiresortivos (Mellibovsky L et al, 1992).

I.1.2. Matriz proteica.

El 85–90% de la matriz proteica ósea está compuesta por fibras de colágeno tipo I, producidas por los osteoblastos que, a diferencia de las fibras colágenas de otros tejidos, son altamente insolubles y resistentes como resultado del elevado número de puentes covalentes intra y extramoleculares (Eyre DR et al, 1998). Estos enlaces de estructura piridolínica, resistentes a la degradación osteoclástica, se liberan de la matriz proteica durante la resorción ósea, pasando al torrente circulatorio libres o formando péptidos, y pueden ser medidos en sangre u orina como índices de resorción ósea.

La BGP (osteocalcina, proteína Gla ósea) constituye el 20% de las proteínas no colágenas y es sintetizada por osteoblastos y osteocitos. De las glucoproteínas, la más abundante es la osteonectina, presente también en tejidos blandos, seguida de la sialoproteína y osteopontina.

El resto de la estructura proteica está formado principalmente por proteoglicanos sulfatados y no sulfatados (mucopolisacáridos), glucoproteínas y fosfolípidos, que forman la sustancia fundamental amorfa que actúa como cemento interfibrilar de la colágena confiriendo cohesión a la matriz ósea (Eastoe JE, 1968; Robey PG, 1996).

I.1.3. Componente inorgánico.

El calcio es el principal constituyente de la fase mineral del tejido óseo. Se encuentra principalmente en forma de hidroxapatita, que supone el 90% del calcio total del hueso, conformando cristales compuestos por calcio, fosfato y carbonato, que se disponen orientados linealmente en la dirección de las fibras de colágena (Kanis JA, 1996).

I. 2.- REMODELADO ÓSEO

El hueso como tejido dinámico que es, sufre una serie de procesos de crecimiento, reparación, modelado y remodelado, siendo el último de gran relevancia ya que la mayoría de la patología ósea metabólica es secundaria a sus alteraciones (Julian BA, 1994).

I.2.1.- Unidades de remodelado.

El esqueleto está integrado por millones de unidades microscópicas, en las que se produce la resorción y aposición ósea continuamente, siendo las responsables de la renovación incesante del tejido óseo. Este proceso de renovación es llevado a cabo mediante la acción sucesiva de osteoblastos y osteoclastos, que constituyen las unidades de remodelado óseo, conformando un fenómeno de acoplamiento entre la resorción y la formación ósea, regulado por factores sistémicos y locales, que se denomina remodelado o *turnover* óseo (Dempster DW & Lindsay R, 1993; González Macías R & Riancho Moral JA, 1992; Parfitt AM et al, 1995). Su finalidad parece ser proporcionar un mecanismo para la autoreparación y adaptación a la tensión (Kanis JA, 1996).

Los pasos implicados están bien caracterizados (Figura 1), constituyendo la siguiente secuencia (Parfitt AM, 1983):

- Activación.

Se denomina activación al proceso por el cual un grupo de células precursoras de estirpe hematopoyética son atraídas a una localización en la superficie ósea, se diferencian en osteoclastos y proliferan. En este proceso probablemente participan las células de revestimiento osteoblásticas exponiendo la superficie ósea a los osteoclastos y cambios en la tensión de la matriz celular (Morii S & Burr DB, 1993).

La periodicidad con la que ocurren los eventos de resorción y subsecuente formación representa la frecuencia de activación. Constituye el principal factor determinante del remodelado esquelético total (Mosekilde L et al, 1990) y ofrece gran variabilidad según la localización estudiada (Kanis JA, 1994), lo que indica la importancia de factores locales en su regulación (Eriksen EF, 1986).

- Resorción.

Los osteoclastos activos liberan su material lisosómico sobre la superficie ósea, excavándola y formando unas cavidades que en el hueso trabecular se denominan lagunas de Howship y en el hueso cortical conos penetrantes (Parfit AM, 1983). Son reemplazados por células mononucleares que completan la cavidad de resorción, desapareciendo una vez completada esta fase.

- Acoplamiento.

En el lapso de tiempo entre el cese de la resorción y el comienzo de la formación ósea (fase de reversión), se deposita en la superficie de la excavación una capa de sustancia cementante, con escaso contenido de colágeno (Kanis JA, 1996), que atrae a los osteoblastos por medio de factores locales liberados de la matriz por los osteoclastos (Martin TJ, 1988).

- Formación.

Los osteoblastos atraídos a la superficie de la excavación inician la formación de matriz osteoide que va depositándose en capas sucesivas (Chambers TJ et al, 1985), hasta que rellenan completamente la cavidad de resorción formada por los osteoclastos (Paddock C et al, 1995).

- Mineralización.

La matriz proteica depositada por los osteoblastos sufre una mineralización varios días después del inicio de la síntesis matricial, tras su maduración e incorporación de otras proteínas óseas (Eriksen EF, 1986). En condiciones normales el ciclo vital de las células que intervienen en el remodelado óseo finaliza por apoptosis, fenómeno regulado por múltiples factores.

La frecuencia de activación indica con qué periodicidad una zona determinada de superficie ósea experimenta resorción y la subsecuente formación. El hueso trabecular normal se activa cada 2-3 años. El hueso cortical tiene menor frecuencia de activación. La frecuencia de activación está regulada por una gran variedad de hormonas: la parathormona, el calcitriol, las hormonas tiroideas y la hormona del crecimiento (GH) aumentan la frecuencia y la

INTRODUCCIÓN

activación mientras que la calcitonina, los corticosteroides y los estrógenos la reducen (Eriksen EF, 1986).

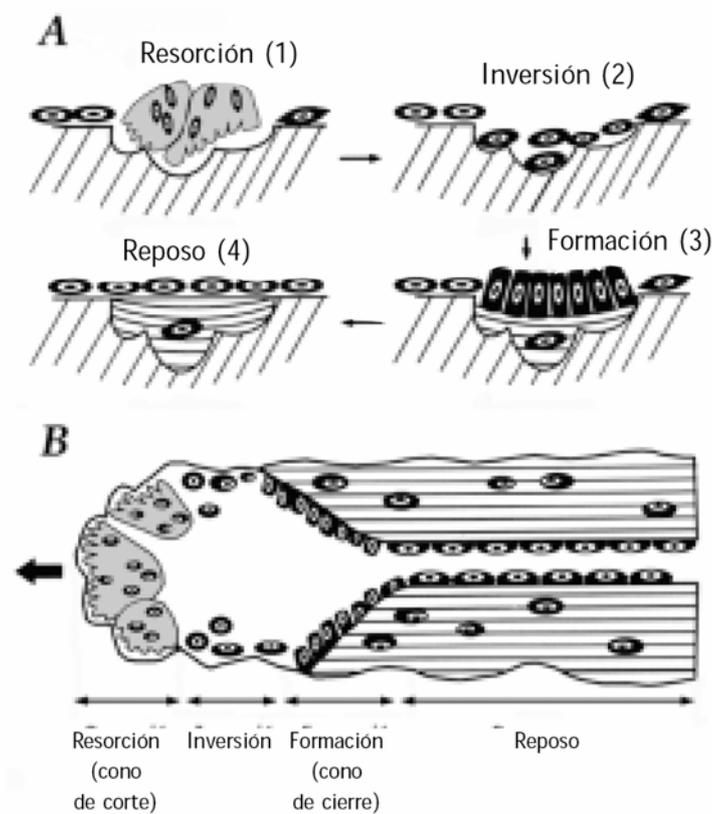


Figura 1. A. esquema del remodelado en el hueso trabecular. Comienza la resorción (1) con el reclutamiento y activación de los osteoclastos. En la fase de inversión (2), éstos mueren por apoptosis o migran a otros sitios y la laguna de resorción es invadida temporalmente por células mononucleares. Después llegan osteoblastos que comienzan a formar hueso (3). Cuando cesa la formación, los osteoblastos adquieren una forma aplanada y la superficie ósea queda quiescente (4). B. Remodelado en el hueso cortical compacto. Los osteoclastos (originados de precursores que migran desde los vasos adyacentes) reabsorben túneles de $\sim 0,1$ mm de diámetro y ~ 2 mm de largo, orientados en la dirección del eje longitudinal del hueso. Tras la fase de inversión, los osteoblastos depositan laminillas concéntricas de hueso que van rellenando el túnel. El canal central de las osteonas maduras está recubierto por osteoblastos en reposo y contiene un vaso sanguíneo.

I.3.- REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

I.3.1.- Factores hormonales sistémicos

Los moduladores sistémicos mayores son las hormonas calciotropas: parathormona (PTH), vitamina D (Vit D) y, en menor medida, la calcitonina. Otras hormonas sistémicas

tienen importantes acciones en el tejido óseo, particularmente las hormonas gonadales, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas.

Otros factores ejercen efectos sistémicos y locales, particularmente las prostaglandinas (PG), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), proteínas morfogénicas óseas y citoquinas.

- Parathormona (PTH).

Es el regulador más importante de la homeostasis cálcica. Mantiene la concentración sérica de calcio dentro de un estrecho margen, mediante la estimulación de la resorción ósea, el aumento de la resorción del calcio tubular renal y la producción de calcitriol renal. Su acción es compleja, potenciando en general la resorción ósea, aunque en determinadas condiciones (administración intermitente) actúa como un potente agente anabólico óseo, un fenómeno denominado "efecto paradójico" y que fundamenta su aplicación terapéutica

- Vitamina D (Vit D).

La vitamina D y sus metabolitos, fundamentalmente 1-25(OH)₂-colecalfiferol, tienen efectos directos sobre el metabolismo óseo tanto en la mineralización como en la síntesis de la matriz proteica. Actúa sobre diversos órganos implicados en la homeostasis cálcica. Es el principal regulador de la absorción intestinal y resorción renal de calcio y modula la síntesis de las principales hormonas calciotropas.

- Calcitonina.

El principal efecto biológico de la calcitonina es inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos (Canalis E, 1993), que poseen un elevado número de receptores para esta hormona (Nicholson GC et al, 1986; Hedlund T et al, 1983).

Actúa tanto sobre el osteoclasto activo como sobre la proliferación y diferenciación de sus precursores (Chambers TJ & Magnus CJ, 1982; Hedlund T et al, 1983).

INTRODUCCIÓN

- Otros reguladores.

Otros factores que intervienen en la regulación del remodelado óseo son las hormonas sexuales, glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona del crecimiento, prolactina, progesterona, aldosterona, catecolaminas, insulina, leptina, que ejercen sus efectos fundamentalmente por mecanismos indirectos.

I.3.2.- Factores locales

El hecho de que el remodelado se produzca independientemente en determinadas localizaciones del tejido óseo sugiere la existencia de un mecanismo local de regulación .

- Citoquinas.

En la actualidad son muchas las citoquinas claramente implicadas en la regulación de la formación y actividad de los osteoclastos. Factores como la interleuquina1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6, poseen capacidad para activar la formación de osteoclastos y estimular la resorción ósea (Mundy GR, 1992). Otras moléculas implicadas son el GM-CSF, M-CSF, LIF e INF-gamma.

- Prostaglandinas (PG).

Son potentes reguladores de la función de la célula ósea, particularmente la PGE2, actuando tanto en la resorción como en la formación ósea.

- Factores de crecimiento.

Varios factores de crecimiento están implicados en la regulación ósea; entre ellos destacan el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), muy importante en el mantenimiento de la diferenciación y función de los osteoblastos (Canalis E, 1997), y el factor de crecimiento transformante - β (TGF- β), muy abundante en el hueso y con capacidad para estimular tanto la formación como la resorción ósea, por lo que se considera un factor de acoplamiento. También son relevantes las proteínas morfogénicas del hueso (BMP) y los factores de crecimiento fibroblástico y derivado de las plaquetas (FGF y PDGF).

Recientemente se ha descubierto que la osteoprotegerina (OPG), un producto de las células del linaje osteoblástico, desempeña un papel esencial en el equilibrio del remodelado óseo. La OPG actúa uniéndose y neutralizando el ligando del receptor activador del factor nuclear $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANKL) Estudios previos *in vitro* y en animales de experimentación, la OPG se ha demostrado reducir o prevenir la resorción ósea . La administración a los seres humanos ha demostrado grandes disminuciones en la resorción del hueso. Además, la OPG está implicada en patogénesis de la osteoporosis y de otras enfermedades metabólicas del hueso (Mezquita-Raya P, et al 2005). Tanto la OPG como el sistema RANK se desarrollarán más extensamente en el apartado IV.

II. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una de las enfermedades crónicas más prevalentes, particularmente en la edad avanzada, con una morbi-mortalidad no despreciable y un elevado coste. El tratamiento de la enfermedad establecida suele ser desalentador y la intervención precoz, antes de la aparición de fracturas, es de enorme importancia, de ahí la necesidad de identificar a las personas de riesgo (Ortego N et al, 1994; Siris ES et al, 2001; Casebeer L & James N, 2002). Más de la mitad de las mujeres y un tercio de los varones experimentarán fracturas osteoporóticas a lo largo de su vida.

En 1993 la conferencia de Desarrollo y Consenso en Osteoporosis la definió como una Enfermedad Sistémica Esquelética, caracterizada por una baja masa ósea (MO) y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que produce un aumento de la fragilidad del hueso y, en consecuencia, un aumento del riesgo de fracturas.

De acuerdo con el reciente Panel de Consenso del NIH de EE.UU la osteoporosis se define como: "enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura" (NIH, 2001). La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo determinado viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones, es decir, microfracturas y mineralización.

En 1994 la OMS estableció unos criterios densitométricos de Osteoporosis con el objetivo de estandarizar los valores (Alexeera et al, 1994). Así definió:

- **Normal:** el valor de Contenido Mineral óseo (CMO) o Densidad Mineral ósea (DMO) es superior a -1 Desviación estándar (DE) respecto al valor de referencia del adulto sano.

- **Osteopenia**: el valor de CMO o DMO comprendida entre 1 DE y 2,5 DE por debajo de la media de referencia del adulto joven del mismo sexo.
- **Osteoporosis**: el valor de CMO o DMO por debajo de 2,5 DE respecto a la media de referencia del adulto joven del mismo sexo. Implica un elevado riesgo de fractura.
- **Osteoporosis grave**: si además existe fractura ósea por fragilidad. También se conoce como osteoporosis establecida.

El valor promedio de población adulta joven que se utiliza como referencia en esta definición corresponde al obtenido a los 30 años en población sana del mismo sexo y raza. La diferencia entre la DMO encontrada en un sujeto cualquiera y este promedio, también se denomina T-score. De acuerdo a la definición establecida por la OMS, nos referiremos a osteopenia densitométrica cuando el valor T-score se encuentre entre $-1,0$ y $-2,5$ y a osteoporosis densitométrica si el T-score es $< -2,5$. Otra medida expresada al analizar la DMO es el Z-score. Este se obtiene al contrastar la medición de DMO con el promedio de población de similar edad, sexo y raza y nos informa de cambios más recientes de la DMO. Sin embargo, no es válido aplicar las categorías anteriores al Z-score para el diagnóstico de osteoporosis, ya que si se hiciera, la incidencia de osteoporosis no aumentaría con la edad aunque la masa ósea estuviera disminuyendo y el riesgo de fractura aumentando.

II.1.- EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es reconocida como enfermedad específica desde épocas remotas, habiendo sido descrita ya por Hipócrates. Sin embargo, sólo en los últimos 50 años se le ha conferido especial importancia, despertando su estudio un particular interés por la elevada magnitud del problema a escala poblacional. La osteoporosis afecta a una de cada cuatro mujeres y a uno de cada ocho varones a partir de los 50 años, aumentando la incidencia de forma significativa en las mujeres después de la menopausia, hasta el punto que hoy se estima que es la enfermedad crónica más prevalente en todo el mundo, especialmente en mujeres

INTRODUCCIÓN

mayores de 65 años; basándose en los criterios de la OMS, se ha estimado que el 54% de las mujeres de raza blanca postmenopáusicas, en EEUU, tienen osteopenia y un 30% osteoporosis.

En España la prevalencia de osteoporosis lumbar en mujeres aumenta progresivamente con la edad desde un 4,3% para el grupo de edad de 45-50 años, hasta un 40% para las mayores de 70 años. En la región femoral, va desde un 5,7% en la década de los sesenta hasta un 24,2% en mayores de 70 años (Díaz López et al, 2000). Para los varones, la prevalencia de osteoporosis densitométrica sería del 8,1% en mayores de 50 años (Naves M et al, 2005).

La osteoporosis es un proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta antes de aparecer las fracturas, supone que pocos pacientes sean diagnosticados en fases tempranas y tratados de forma efectiva. Por este motivo, un gran número de personas experimentan dolor, discapacidad y disminución de la calidad de vida a causa de la osteoporosis. Las fracturas por fragilidad son el signo característico de la osteoporosis, y aunque pueden afectar a cualquier hueso, son especialmente frecuentes en columna, cadera y antebrazo distal. Si bien la osteoporosis afecta tanto a hombre como a mujeres, del mismo modo que es más frecuente en mujeres, también lo es la presencia de fracturas; se estima que la fractura del antebrazo distal es cinco veces más frecuente en las mujeres y las fracturas vertebrales y de cadera cerca del doble, si bien tomadas todas las fracturas en conjunto, la fractura vertebral es la que aparece con mayor frecuencia en ambos sexos (Naves Díaz M et al, 2000).

El riesgo de sufrir cualquier fractura en una mujer de raza caucásica es del 40%, lo cual es equivalente al riesgo de cáncer de mama, ovario y endometrio asociados. El riesgo de fractura se incrementa de 1,5 a 3 veces por cada DE densitométrica que se encuentre por debajo de la media para mujeres jóvenes (Cummings SR et al, 2002). La prevalencia de fracturas vertebrales en nuestro país en menores de 65 años, es del 12,1% en mujeres y de 19,7% en varones. En mayores de 65 años, es del 41,5% y 25% respectivamente.

En España cada año aproximadamente 33.000 ancianos, de 82 años de edad media, se fracturan la cadera, con un predominio de las mujeres (aproximadamente tres de cada cuatro casos), situándose la mortalidad hospitalaria de estas fracturas en torno al 5% (Serra JA et al,

2002). Por si fuera poco, estas fracturas se asocian con un mayor riesgo, no sólo de mortalidad, sino también de no poder seguir viviendo de forma independiente en el domicilio previo o de reingreso hospitalario durante los dos años siguientes a la fractura entre otros efectos adversos (Alarcon Alarcon T & Gonzalez-Montalvo JI, 2004). En España se ha calculado que tras una fractura de cadera, sólo el 20% de los supervivientes serán independientes, el 29% precisarán ayuda domiciliaria y el 51% dependerá de un centro de crónicos. Su trascendencia queda patente en la frase de Cleveland quien hace más de cuarenta años decía que “venimos al mundo a través de la pelvis y lo dejamos por el cuello de fémur” (Cleveland M et al, 1959). Con respecto a las fracturas vertebrales, la existencia de una fractura vertebral multiplica por 3 el riesgo de sufrir una fractura de Colles, por cerca de 5 veces la posibilidad de sufrir una nueva fractura vertebral y por más de 6 veces la de sufrir una fractura de cadera, tanto en hombres como en mujeres; además, en el caso de las mujeres, existe una asociación entre fractura vertebral y un aumento de la mortalidad (Naves M et al, 2003).

Por otro lado, la fractura osteoporótica además de las importantes repercusiones médicas y sociales comentadas, posee también un enorme impacto económico. En términos monetarios, en 1984 el coste de las fracturas de cadera se estimaba en unos 3000 euros por caso. Globalmente, unos 3,5 millones de euros para el conjunto de Barcelona y cerca de 100 millones para todo el estado (Díez Pérez A, 1989), costes que han ido aumentando con el paso de los años, situándose en la década de los 90 por encima de los 6000 euros por cada fractura de cadera de origen osteoporótico (Altadill Arregui A et al, 1995), cifrándose actualmente en más de 8000 euros por caso (van Schoor NM et al 2004).

II.2.- TIPOS DE OSTEOPOROSIS

Atendiendo al remodelado óseo, se puede dividir la osteoporosis generalizada en dos tipos: osteoporosis de alto turnover y de bajo turnover (Meunier PJ et al, 1981; Whyte MP et al, 1982), aunque no está claramente dilucidado si los diferentes hallazgos histológicos en cada tipo pudieran reflejar más bien una situación evolutiva que dos trastornos diferentes (Kanis JA,

1996). Otra forma de clasificación se basa en la ausencia o presencia de causas que la justifiquen. De este modo, se distinguen formas primarias o idiopáticas y formas secundarias.

II.2.1.- Osteoporosis primaria

Riggs BL & Melton LJ (1983), basándose en criterios patogénicos, han establecido dos categorías principales de osteoporosis primarias.

La **osteoporosis posmenopáusica (tipo I)** afecta típicamente a mujeres 10 - 15 años tras la menopausia, con pérdida predominante de hueso trabecular y produce de forma característica fracturas vertebrales por aplastamiento y de radio distal. Se debe a la prolongación y exageración de la rápida pérdida de masa ósea que se produce por el déficit estrogénico y que decrece exponencialmente con el tiempo, produciéndose la mayor parte de la pérdida en los primeros 4 - 8 años tras la menopausia, periodo conocido como fase de pérdida ósea acelerada (Riggs BL & Melton LJ, 1990).

La **osteoporosis senil (tipo II)** es la forma predominante en mujeres y varones a partir de los 70 años, con pérdida ósea cortical y trabecular. La principal manifestación las fracturas de cadera, vertebrales, de húmero, tibia proximal y pelvis. Las fracturas vertebrales frecuentemente son asintomáticas, con acuñaientos múltiples que pueden originar una cifosis dorsal marcada. Se relaciona con la fase lenta de pérdida de hueso propia de la edad (Riggs BL & Melton LJ, 1986 y 1990).

II.2.2.- Osteoporosis secundaria

Aunque el término secundario sugiera una relación causa – efecto, ésta no es siempre fácil de establecer, y se basa en ciertas asociaciones previamente descritas entre ciertos factores y la osteoporosis. Las más frecuentes se reflejan brevemente a continuación.

- Osteoporosis inducida por corticoides.

Es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. Se comentará con más detalle en párrafos posteriores.

- Otras causas.

Otras causas asociadas al desarrollo de osteoporosis son, el hipogonadismo, que se asocia a osteoporosis tanto en hombres como en mujeres, osteoporosis por inmovilización (Campodarve I & Díez Pérez A, 1992), ingesta excesiva de alcohol (Gonzalez Calvín JL et al, 1983), hipertiroidismo, varones con esquizofrenia (Hummer M et al, 2005) diabetes mellitus (Muñoz Torres M et al, 1994) y recientemente se ha asociado la pérdida de masa ósea con la infección VIH, tanto en mujeres como en hombres, independientemente de que se encuentren recibiendo tratamiento antirretroviral o no (Amiel C et al, 2004; Glesby MJ, 2003), y en niños con infección VIH que reciben tratamiento antirretroviral (Rojo Conejo P et al, 2004).

II.3.- FACTORES DE RIESGO

Estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis (Tabla 1).

Edad	Cada década aumenta el riesgo entre 1.4 a 1.
Herencia	Raza: blanca y oriental mayor riesgo que negra y polinésica Sexo: mujeres mayor que en hombres Historia familiar: fracturas en parientes de primer grado Polimorfismo para receptor de vitamina D y gen del colágeno tipo I
Ambientales	Nutricionales: ingesta cálcica o de vitamina D deficientes. -ejercicio: sedentarismo, ejercicio anaeróbico, carga mecánica excesiva -fármacos: anticonvulsivantes, corticoides, furosemida, sedantes -trauma: condiciones físicas o ambientales favorecedoras de caídas -otros: tabaquismo, ingesta excesiva de café o alcohol.
Factores endocrinos	Hipogonadismo, hipercortisolismo, hipertiroidismo hiperparatiroidismo,
Enfermedades crónicas	Gastrectomía, daño hepático crónico, insuficiencia renal crónica
Características físicas del hueso	Masa ósea , tamaño y geometría, microarquitectura, remodelamiento óseo, fracturas previas

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis.(Adaptada de Kanis JA et al, 1997; Sosa Henríquez, 1998; NOF, 1998; FORE, 2002)

INTRODUCCIÓN

Su conocimiento es importante puesto que, en la práctica clínica, la pérdida de masa ósea puede ser enlentecida, o incluso revertida, si son identificados y corregidos (Ortego N et al, 1994 y 1997). No obstante, los factores de riesgo para baja masa ósea tienen un valor limitado para estimar la DMO actual de un paciente concreto.

Un informe reciente de la National Osteoporosis Foundation (NOF, 1998), considera un conjunto de cinco factores de riesgo para fractura, especialmente útil para su aplicación en el escenario clínico (Tabla 2).

Posteriormente, autores españoles han establecido que, aparte de la edad, los factores de riesgo más importantes para la osteoporosis y fracturas por fragilidad serían la historia de fracturas por fragilidad previas, menopausia a una edad temprana, empleo de benzodiazepinas y la historia de caídas previas, concediendo una menor importancia, aunque reconociendo su contribución, al peso corporal menor de 57 Kg (González-Macías J et al, 2004).

-
- Densidad mineral ósea (DMO) baja.
 - Historia previa de fractura después de los 40 años.
 - Historia de fractura de cadera, muñeca o vertebral en un familiar de primer grado.
 - Peso corporal en el quintil más bajo (<57.8 Kg).
 - Hábito tabáquico activo.

Tabla 2. Factores riesgo para fractura osteoporótica.

II.4.- CLÍNICA

La existencia de una masa ósea baja es, por sí misma, asintomática. Así, exceptuando la pérdida de piezas dentarias, las manifestaciones clínicas de la osteoporosis se relacionan con la aparición de fracturas. Las fracturas más características de la osteoporosis son las de cadera,

vertebrales y de antebrazo distal (fractura de Colles). Sin embargo, como la disminución de masa ósea es un proceso generalizado del esqueleto, casi todas las fracturas que se producen en ancianos son debidas a osteoporosis. Esto incluye fracturas distales de fémur, costillas, pelvis y húmero entre otras.

La fractura vertebral es la manifestación clínica más común de la osteoporosis. Su prevalencia en España se estima entre 17 y 23 % en mujeres mayores de 50 años y algo menos en varones de la misma edad. La fractura osteoporótica más grave es la fractura de cadera. Su incidencia en España se estima en unos 220 casos por cada 100.000 habitantes/año aunque con variaciones en las distintas regiones (Sosa Henríquez M, 1998). La fractura de Colles es muy común y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida. Aunque esta fractura es de las menos deteriorantes de todas las fracturas osteoporóticas, su morbilidad es frecuentemente desestimada.

III. VALORACIÓN DE LA MASA ÓSEA Y REMODELADO

La **masa ósea** se puede definir como la cantidad de tejido óseo por unidad de volumen expresada en gramos, es decir la cantidad de hueso contenida en un segmento óseo o en la totalidad del organismo. Otros conceptos frecuentemente utilizados son la **densidad mineral ósea** (DMO) que corresponde a la masa ósea por unidad de superficie (gramos/cm²), y el **contenido mineral óseo** (CMO): peso de la parte mineral ósea por unidad de longitud de barrido (g/cm).

Del orden del 70-80% de la resistencia mecánica del hueso puede ser explicada por su densidad mineral o masa ósea (Eriksson SA et al, 1989; Dalen N et al, 1989). Así mismo, varios estudios prospectivos respaldan el valor predictivo de la masa ósea para el posterior desarrollo de fracturas (Melton LJ et al, 1991; Díez Pérez A, 1991) afirmándose que la masa ósea es el determinante principal del riesgo de fractura.

III.1.- TÉCNICAS DE MEDIDA DE LA MASA ÓSEA

III.1.1.- Métodos histológicos

La biopsia ósea, limitada por su carácter invasivo, es la técnica que permite valorar con mayor exactitud la masa ósea, así como la microarquitectura del tejido óseo y su actividad metabólica (Teitelbaum SL, 1989).

III.1.2.- Radiología ósea convencional

A pesar de su accesibilidad, es relativamente poco sensible pues las alteraciones solamente son aparentes cuando la masa ósea ha disminuido en al menos un 30%. A lo anterior se suman una interpretación subjetiva y una baja capacidad para la valoración evolutiva. Su papel fundamental es la detección de deformidades, aplastamientos o fracturas por fragilidad, particularmente a nivel vertebral

III.1.3.- Métodos densitométricos

- Absorciometría radiográfica.

Se basa en la proporcionalidad de la densidad óptica de las radiografías comparadas con un fantoma de hidroxiapatita o aluminio (Cosman F et al, 1991; Kleerekoper M et al, 1994)

La ventaja de esta técnica es que no requiere equipo especial, pudiendo realizarse con la maquinaria radiológica convencional.

La desventaja de este procedimiento es que determina la DMO en una localización principalmente cortical de menos interés en el seguimiento de la osteoporosis.

- Absorciometría fotónica.

Se basan en la emisión de radiaciones monocromáticas por los radioisótopos y su diferente atenuación al atravesar diversos tejidos. La pérdida de intensidad producida depende del contenido mineral óseo presente si bien también interviene, aunque en menor medida, los tejidos blandos circulantes. Se puede utilizar flujos de radiación de una o dos energías diferentes:

- Absorciometría fotónica simple (SPA).

Se utiliza un fotón simple, emitido por una fuente radioactiva, que se proyecta a través de la región ósea a estudiar, estimando la DMO según el grado de atenuación.

Debido a que sólo se usa un tipo de fotón, no discrimina entre tejidos blandos y hueso, por lo que sólo es útil en localizaciones periféricas (radio o calcáneo). No incluye la valoración de masa ósea trabecular, lo que representa el mayor inconveniente de esta técnica (Cameron JR & Sorenson JA, 1963).

- Absorciometría fotónica dual (DPA).

Utiliza una fuente radioactiva bicromática que corrige el efecto que generan los tejidos blandos (Pouilles JM et al, 1988), pudiendo estimar la densidad mineral ósea con precisión a pesar de las cantidades variantes de tejidos blandos. Permite la valoración de localizaciones

INTRODUCCIÓN

esqueléticas más profundas como el esqueleto axial y el cuello femoral con alta reproducibilidad y fiabilidad. Sus inconvenientes son el agotamiento de la fuente isotópica y la ausencia de discriminación entre hueso cortical y trabecular.

- Absorciometría radiológica.

Se basa en la emisión de radiaciones por un equipo de rayos X, estimando la DMO según su diferente atenuación al atravesar diversos tejidos, de forma similar a la absorciometría fotónica, con la principal ventaja de no necesitar una fuente radioactiva susceptible de agotarse.

- Absorciometría radiológica monoenergética.

Es una técnica similar a la SPA, con la diferencia de que emplea como fuente los rayos X, presentando las mismas limitaciones en cuanto al análisis de los diferentes compartimentos óseos y su utilidad exclusiva en localizaciones periféricas.

- Absorciometría radiológica de doble energía (DXA).

Es una técnica similar a la DPA, en la que los dos fotones se emiten de un tubo radiográfico en lugar de una fuente radioactiva, consiguiendo un aumento de precisión, resolución y reproducibilidad (Kelly TL et al, 1988; Mazess RB & Warner HW, 1989), por lo que ha demostrado ser la mejor técnica en la predicción de fracturas de cadera (Cummings SR et al, 1993).

Los prototipos más utilizados son dos: los sistemas QDR (Quantitative Digital Radiography) en los cuales la energía de rayos X es alternativamente pulsada entre los 70 y 140 KeV, con fotones de una sólo energía en un momento dado, y los sistemas DPX y XR-26, que poseen un filtro para generar fotones de dos energías simultáneamente (Cole HM, 1992).

Generalmente se estudian localizaciones óseas en la proyección anteroposterior, pero también permite la proyección lateral. Esta proyección elimina la superposición de las apófisis transversas vertebrales y la interferencia con calcificaciones y tejidos blandos, determinando una proporción mayor de hueso trabecular, por lo que puede ser mejor predictor de fractura

vertebral (Finkelstein JS et al, 1994; Myers BS et al, 1994), si bien presenta una precisión y reproducibilidad menores (Hawkins F & Prieto S, 1993) y no está universalmente disponible.

Su gran versatilidad, que hace posible realizar mediciones en los lugares de mayor importancia clínica, como las localizaciones lumbares y femorales, y la precisión de las medidas obtenidas con una exposición a radiación mínima hace que actualmente sea considerada el patrón oro en el diagnóstico de osteoporosis (Kanis JA & Glüer CC, 2000) y, basándose en los resultados de revisiones sistemáticas y análisis coste-efectividad, algunos autores consideran que esta prueba debería indicarse en todas las mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años así como en mujeres de menor edad con presencia de factores de riesgo (de la Higuera Lopez-Frias M et al, 2004). Otras potenciales aplicaciones clínicas que no han sido todavía adecuadamente estudiadas incluyen, despistaje en hombres y mujeres de raza distinta a la caucásica, y uso de la DMO para identificar pacientes que deberían ser evaluados para descartar causas secundarias de OTP (Cummings et al, 2002). Finalmente, en función de los resultados de algunos estudios prospectivos que sugieren que la DMO puede ser considerada como el indicador de valoración del beneficio del tratamiento para prevenir tanto fracturas vertebrales como de cadera (Black DM et al, 1996; Chesnut CH 3rd et al, 2000), podría tener un papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento (Cummings SR et al, 2002). Las desventajas mayores de la DXA son el tamaño del equipo (no es portátil), y su elevado precio.

- Tomografía computarizada cuantitativa.

Es una técnica radiológica que permite el estudio de localizaciones axiales y periféricas. Permite cuantificar la DMO en hueso trabecular o cortical individualmente, eliminando la superposición de las apófisis transversas vertebrales, calcificaciones vasculares y tejidos blandos.

En algunos estudios es mejor predictor del riesgo de fractura vertebral que la DXA (Yamada M et al, 1994; Pacifici R et al, 1990), por su mayor capacidad para determinar la DMO en la región trabecular vertebral (Genant HK et al, 1996; Cummings SR et al, 2002). Esto es especialmente importante ya que pequeñas variaciones en la DMO se pueden

INTRODUCCIÓN

correlacionar con grandes variaciones en la relación entre el volumen total y el volumen óseo (figura 2) pero aunque presenta mayor precisión, su reproducibilidad es menor. Además es una técnica más cara y somete al paciente a mayor radiación.

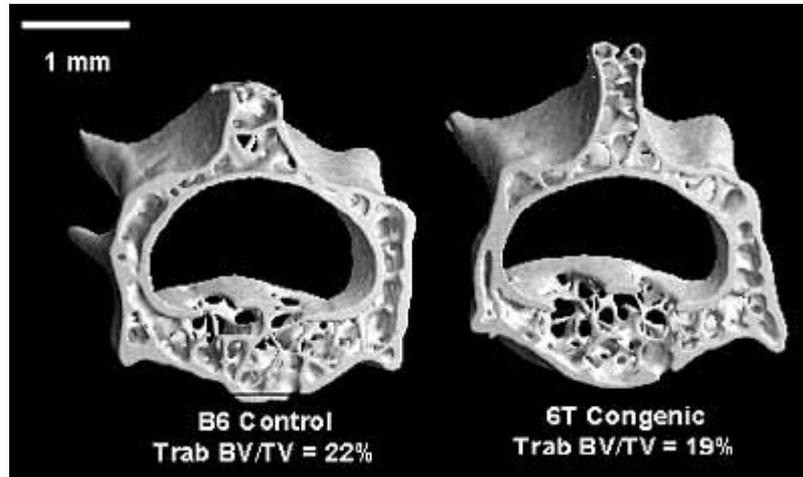


Figura 2. Cambios en la arquitectura de una vértebra normal (izquierda) y otra con osteoporosis (derecha)

- Ultrasonografía ósea.

Durante años, las técnicas basadas en ultrasonidos (US) han sido empleadas en la evaluación de la competencia mecánica y la detección de daños en materiales y estructuras. Son métodos libres de radiación, con mínimos errores de precisión, más asequibles, que pueden tener un gran potencial como herramienta para una evaluación no invasiva de la estructura tridimensional ósea, permitiendo la deducción de las propiedades mecánicas del hueso cortical y trabecular, determinantes de la dureza, fallos de carga y riesgos de fractura. Esta técnica de cuantificación de la BMD mediante ultrasonografía cuantitativa (QUS, del inglés quantitative ultrasound) ha sido aplicada en diversas localizaciones: rótula, calcáneo, tibia y falange. El calcáneo es la localización más elegida porque abarca un amplio volumen de hueso trabecular y es fácilmente accesible para medir transmisiones (Sosa et al, 2002).

Los principales parámetros obtenidos son la velocidad de transmisión (SOS) y la atenuación de banda ancha (BUA). La velocidad de ultrasonidos (SOS) refleja la densidad y

elasticidad óseas las cuáles, por otra parte, dependen de las propiedades estructurales y biomecánicas del hueso.

Varios estudios han mostrado una correlación significativa entre los parámetros ultrasonográficos y las mediciones de DMO (Rosethall T et al, 1995; Schott AM et al, 1995) y una capacidad de predicción de fractura, comparable a la que se obtiene con DXA (Bauer DC et al. 1995, 1996, 1997; Schott AM et al, 1995; Hans D et al, 1996; Glüer Claus C, 1997; Frost ML, et al 2002; López-Rodríguez F, et al 2003; Hernández JL, et al 2004), siendo considerado por algunos autores como una técnica más útil que la DEXA en el despistaje de osteoporosis (Krieg MA, 2003), si bien la combinación de los dos métodos de determinación de BMD no se relaciona con un aumento significativo de la capacidad de predicción de fracturas (Frost ML, et al 2001). Esta técnica se ha demostrado también eficaz en la valoración de los efectos del tratamiento prolongado con corticoides sobre la masa ósea de pacientes asmáticos que recibían corticoides como parte de su tratamiento (Drozdowska B, 2004) así como en pacientes con distintas enfermedades dermatológicas y reumáticas (Cepollaro C, et al 2004). Sin embargo, a pesar de la abundante literatura que sustenta la fiabilidad de las determinaciones realizadas mediante QUS, no se han establecido claras estrategias clínicas para su utilización, lo que sería de gran importancia ya que, con el empleo de QUS en centros de atención primaria se podría confirmar o descartar con total seguridad la presencia de osteoporosis en una de cada cinco mujeres postmenopáusicas, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero asociado a la utilización de DEXA y la eliminación de la radiación asociada a la realización de la DEXA (Díez-Pérez A, et al 2003). No obstante existen autores que, recientemente, han señalado la dificultad en la estandarización de los criterios ultrasonográficos debido a las diferencias existentes en función del lado del cuerpo en el que se realice la QUS, variando considerablemente la determinación del estatus óseo así como la estratificación del riesgo de fractura (Magkos F, et al 2004) e incluso otros autores han señalado que existen diferencias considerables en la estratificación del riesgo de fractura ósea según se empleen métodos cuantitativos o DEXA (Krestan CR ,et al 2004), por lo que en el momento actual, y a pesar de

INTRODUCCIÓN

lo prometedor de la QUS, el patrón oro para el diagnóstico de osteoporosis continúa siendo la DEXA (de la Higuera López-Frías M, et al 2004). El papel de los ultrasonidos, por tanto, según el Grupo Español de Investigaciones de Ultrasonidos en Metabolismo Mineral Óseo (GIUMO) el QUS debería ser el de utilizarse en el despistaje de pacientes con factores de riesgo, que luego deberán ser diagnosticados mediante DEXA.

III.1.4.- Otros métodos

La activación neutrónica, radiogrametría, resonancia nuclear magnética cuantitativa y la absorciometría radiográfica computerizada, son métodos de mucha menor difusión, al igual que técnicas modernas como la Micro-Tomografía Computada (uTC), Resonancia Magnética de Alta resolución (hrMRI) y Micro-Resonancia Magnética (uMRI).

III.2.- MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo son sustancias liberadas a la circulación durante el proceso de formación y/o resorción, que reflejan la actividad metabólica del tejido óseo en un momento puntual. Informan sobre la tasa de pérdida de tejido óseo, siendo complementarios de las técnicas densitométricas, ya que una medida aislada de masa ósea no indica la actividad metabólica ósea en ese momento (Kanis JA, 1996).

Los valores medios de los marcadores de remodelado óseo son más elevados en pacientes con osteoporosis (Bettica P et al, 1996; Ebeling PR et al, 1992; McLaren AM et al, 1992; Seibel MJ et al, 1993, 1994). Además, la DMO de pacientes con osteoporosis se relaciona inversamente con los niveles de estos marcadores bioquímicos (Schneider DL & Barrett-Connor EL, 1997). Estos resultados son consistentes con el concepto de que la osteoporosis se caracteriza por un aumento del remodelado con desacoplamiento entre la formación y la resorción ósea.

A pesar de estas tendencias generales, no son útiles en el diagnóstico de osteoporosis debido a que los valores en sujetos sanos y pacientes con osteoporosis se solapan

substancialmente. Además, la utilidad de una sola medida es muy limitada, ya que todos ellos presentan variaciones en relación con la estación, ritmo circadiano, ciclo menstrual, factores dietéticos, etc., que limitan su empleo en la práctica clínica. Por esta razón no se recomienda la determinación de marcadores de remodelado para hacer un diagnóstico de osteoporosis, siendo las técnicas densitométricas superiores para este propósito.

Se clasifican en marcadores que reflejan la tasa de formación y marcadores que reflejan la tasa de resorción (Tabla 3). Cuando ambos eventos están acoplados, cualquier marcador puede reflejar la tasa global de remodelado óseo (Delmas PD & Garnero P, 1996).

Formación	Resorción
➤ Fosfatasa alcalina total	➤ Hidroxiprolina
➤ Fosfatasa alcalina ósea	➤ Fosfatasa ácida tartrato resistente
➤ Osteocalcina	➤ Piridolina y Deoxipiridolina
➤ Propéptido C-Terminal del procolágeno tipo I	➤ Telopéptido C-Terminal del colágeno tipo I
➤ Propéptido N-Terminal del procolágeno tipo I	➤ Telopéptido N-Terminal del colágeno tipo I

Tabla 3. Principales marcadores de remodelado óseo.

La DMO actual de un paciente es el predictor de riesgo de fractura más importante. En diversos estudios prospectivos se demuestra que la disminución de una desviación estándar de DMO, frente a la media de una población ajustada para edad y sexo, incrementa el riesgo de fractura entre un 50 y un 160%, dependiendo de la zona de medida y la fractura evaluada (Wasnich RD et al, 1991; Ross DS et al, 1991; Cummings SR et al, 1993; Cummings SR, et al 2002). Sin embargo, una sólo medida indica la DMO actual, no la actividad metabólica ósea en ese momento, ni la tasa de pérdida ósea futura.

INTRODUCCIÓN

Algunos estudios han demostrado que los marcadores de remodelado óseo pueden ser útiles en la predicción de la tasa de pérdida ósea futura, complementando a la determinación de la DMO en la estimación del riesgo de fractura. En la mayoría de los estudios hay una correlación muy significativa entre los marcadores de remodelado óseo y las proporciones subsecuentes de pérdida de masa ósea (Slemenda C et al, 1987; Johansen JS et al, 1988; Cosman F et al, 1996; Bonde M et al, 1995; Chesnut CH et al, 1997; Ross PD & Knowlton W, 1998). Aunque los resultados son consistentes, la magnitud del riesgo de fractura secundario al aumento de los marcadores de formación y resorción ósea son variables, tras ajustar estos resultados para edad y DMO. Así, vanDaele PLA et al, encuentran que para cada elevación de 1 desviación estándar de la excreción del Dpyr libre urinario, el riesgo de fractura de cadera se incrementa 4 veces (van Daele PL et al, 1996), y Garnero P et al, sugieren un aumento del riesgo del doble en mujeres con excreción de Dpyr libre urinaria o CTX urinario sobre los límites normales, siendo mayor para aquellas mujeres con menor DMO, en cuyo caso el riesgo aumenta hasta 4.5 veces (Garnero P et al, 1996).

Se ha descrito que las mujeres con alto remodelado óseo se benefician más de las terapias antirresortivas (Chesnut CH et al, 1997; Civitelli R et al, 1988). Además, los marcadores de remodelado son útiles en la supervisión de la eficacia de las distintas terapias en pacientes con osteoporosis u otras enfermedades metabólicas óseas, sugiriéndose que la pérdida ósea es casi nula en mujeres postmenopáusicas en terapia hormonal sustitutiva con niveles bajos de estos marcadores (Chesnut CH et al, 1997). Del mismo modo, el tratamiento con bisfosfonatos se relaciona con un aumento de la masa ósea, disminución del riesgo de fractura y normalización de los marcadores de remodelado óseo (Delmas PD, et al 2004).

IV. OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

En 1932 Harvey Cushing describió por primera vez la asociación entre el exceso de corticoides y la osteoporosis en un paciente con hiperfunción adrenal secundaria a un tumor productor de ACTH (Cushing H, 1932). Con posterioridad ha podido comprobarse cómo pacientes afectados de procesos alérgicos, autoinmunes, dermatológicos o reumatológicos que recibían dosis elevadas de corticoides presentaban, con mayor frecuencia de la esperada, fracturas atraumáticas

Los primeros estudios sobre prevalencia de pérdida ósea en pacientes tratados con corticoides datan de la década de los 60 y se basaron en la aparición de signos radiográficos de aplastamientos vertebrales, calculándose que la osteoporosis aparecía en el 3–15% de los casos (Nordin BEC, 1960). A pesar de ello, una revisión basada en la evidencia disponible concluyó en 1984 que no existía evidencia suficiente para otorgar a la terapia corticoidea un papel causal en el desarrollo de una osteoporosis clínicamente significativa (Guyatt GH, et al, 1984). En la actualidad, se estima que un 50% de los pacientes que requieren tratamiento esteroideo acabarán presentando algún tipo de fractura (Reid IR, 1998) y las guías clínicas que se han desarrollado con posterioridad reconocen la importancia de la osteoporosis inducida por corticoides y han establecido los mecanismos para su prevención y tratamiento (American College of Rheumatology ad hoc Comitee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis, 2001).

IV.1.- MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La osteoporosis inducida por corticoides es el resultado de múltiples factores que actúan de forma conjunta. De un modo arbitrario podrían clasificarse en aquellos que actúan de forma sistémica y los que lo hacen a través de la interacción con factores locales que controlan el metabolismo mineral en el ámbito celular.

IV.1.1.- Factores que actúan de forma sistémica

Desde el punto de vista sistémico, los principales factores implicados son los siguientes:

- El tratamiento con glucocorticoides disminuye la concentración de esteroides sexuales tanto en hombres como en mujeres (Pearce G, 1998), principalmente a través de la secreción de gonadotrofinas (Sakakura M et al, 1975), pero también por actuación directa sobre ovarios y testes (Doerr P & Pirke KM, 1976; Hsueh AJ & Erikson GF, 1978). La reducción en los niveles séricos de testosterona en el hombre parece relacionarse con la dosis de prednisona (Reid IR et al, 1985). De forma adicional, la producción adrenal de dehidroepiandrosterona sulfato, androstenodiona y estrógenos, se ve disminuida debido a la supresión de la síntesis de ACTH y la consiguiente atrofia adrenal (Crilly RG, 1978). La deficiencia de estrógenos y los glucocorticoides tienen un efecto sumativo incrementando el índice de pérdida ósea (Goulding A & Gold E, 1988; Cenci S et al, 2000). En mujeres afectas de AR, tratadas con prednisona se ha encontrado una correlación inversa entre la densidad ósea vertebral y los niveles séricos de estradiol (Montecucco C, 1992).

Existen estudios que sugieren que el deflazacort puede tener menores efectos que la prednisona sobre la secreción de estradiol ya que produce una supresión del eje hipotálamo - hipofisario menos pronunciada (Gray R et al, 1990; Buniva G et al, 1979, Montecucco C et al, 1992).

- Los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio por un mecanismo independiente, al menos en parte, de la síntesis de 1 - 25 vitamina D (Lukert BP & Raisz LG, 1990). Este mecanismo no es bien conocido en la actualidad pero se sabe que mejora cuando administramos una dieta pobre en sodio (Adams JS et al, 1981) y rica en calcio (Reid IR et al, 1986; Bijlsma JW, 1988). Solamente el 25% del descenso en la absorción intestinal de calcio en los pacientes tratados con corticoides puede ser

atribuido a un discreto descenso de los niveles séricos de 1 - 25 vitamina D (Morris HA et al, 1990). La administración de 1 - 25 vitamina D mejora el transporte de Ca a través de la mucosa intestinal pero no retorna la absorción a la normalidad (Colette C et al, 1987).

Tras la administración de corticoides se desarrolla hipercalciuria debida tanto a un incremento en la resorción ósea (Suzuki Y et al, 1983) como a un defecto en la resorción tubular renal de calcio, independiente de los niveles elevados de PTH (Reid IR & Iberstan HK, 1987). Las pérdidas urinarias de calcio ya están presentes a los cinco días de la administración de los corticoides (Nielsen HK et al, 1988). Esta pérdida se ve exacerbada por una dieta rica en sodio y disminuye cuando se restringe el aporte del mismo y se administran diuréticos tiazídicos (Adams JS et al, 1981).

- Como consecuencia del balance de calcio negativo se produce un incremento en los niveles de parathormona (PTH) que es máximo a las dos semanas de iniciar el tratamiento y que parece contribuir al efecto deletéreo de los corticoides sobre la masa ósea (Suzuki Y et al, 1983). No obstante, no todos los autores encuentran niveles elevados de PTH en los pacientes tratados con corticoides (Hahn TJ et al, 1979; Hattersley AT et al, 1994; Canalis E, 1996), lo que ha llevado a sugerir que el ascenso de PTH pudiera ser de carácter transitorio (Urena P et al, 1994). Sin embargo, en la actualidad, se cree que los cambios en la masa ósea no pueden ser explicados por esta situación (Canalis E, 2003). Biopsias óseas tomadas de pacientes con hiperparatiroidismo han demostrado un aumento en el remodelado óseo mientras que, por el contrario, biopsias obtenidas de pacientes con osteoporosis inducida por corticoides muestran una disminución del remodelado óseo (Carbonare LD et al, 2001).
- De forma adicional, los glucocorticoides aumentan la sensibilidad de los osteoblastos y de las células renales a la acción de la PTH (Wong MM et al, 1990). En los osteoblastos se produce un incremento en la expresión de los receptores de PTH.

- Los glucocorticoides producen hiperfosfaturia por dos mecanismos diferentes: por un lado puede ser debida al hiperparatiroidismo secundario (Lukert BP, 1996 b); por otro parecen tener un efecto directo sobre el manejo renal del fósforo. Cosma y col (Cosma F et al, 1994; Reid IR, 1997) han demostrado una resorción tubular renal de fosfato disminuida tras administrar metilprednisolona a altas dosis. Esto ocurre antes de detectar ningún cambio en los niveles de PTH, lo que sugiere una acción directa sobre el riñón. Igualmente se ha demostrado una absorción gastrointestinal disminuida de fosfato (Reid IR, 1997).

IV.1.2. Factores que actúan de forma local

En cuanto a la actuación local de los corticoides son diferentes los puntos posibles de actuación:

- Prostaglandinas: Localmente las prostaglandinas transitoriamente inhiben la función osteoclástica en el hueso normal, pero el mayor efecto en los cultivos celulares es favorecer la resorción ósea estimulando la replicación y diferenciación de los osteoclastos. Además, la PGE2 estimula la síntesis de colágeno y proteínas no colágenas.

Los glucocorticoides inhiben la producción de prostaglandinas, especialmente la PGE2, en hueso (Verstraeten A & Dequeker J, 1986). El efecto negativo sobre la síntesis de colágeno y la replicación celular inducida por corticoides se controla, parcialmente, añadiendo PGE2 al cultivo celular.

- Citoquinas: Las citoquinas, IL-1 e IL-6, no parecen jugar un papel importante en la osteoporosis corticoidea. De hecho, estas interleuquinas, que estimulan la resorción e inhiben la formación ósea, son inhibidas por el cortisol (Petrovsky N et al, 1998).
- Factores de crecimiento: El papel de los corticoides sobre los factores de crecimiento parece ser de crucial importancia. El factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-

1), un polipéptido dependiente de la hormona de crecimiento, es sintetizado por células de linaje osteoblástico y estimula su propia replicación y la formación de colágeno actuando como factor autocrino-paracrino (Canalis E et al, 1989). Los corticoides son capaces de inhibir la síntesis de IGF-1 *in vitro* (Delany AM et al, 2001) y además, y quizás más importante, modifican el perfil de las proteínas transportadoras de la IGF (IGFBP) (Cheng SL, et al 1998). El resultado final es la disminución de la IGFBP-5, que estimula los efectos anabólicos del sistema IGF, y el incremento de la IGFBP-3 e IGFBP-4 que los inhiben (Kream BE, 1992). Los efectos de los glucocorticoides sobre la expresión de la IGF-I son revertidos *in vitro*, por la hormona paratiroidea (Lane NE, et al 1998), lo que podría explicar, en parte, por qué la hormona paratiroidea puede ser eficaz en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides (Lane NE, et al 2000).

- Osteoblastos: Estudios realizados en laboratorio han demostrado que los corticoides disminuyen la diferenciación de células mesenquimales hacia células de la línea osteoblástica y evitan la diferenciación terminal de las células osteoblásticas (Pereira RC, et al 2001; 2002) además, la exposición prolongada de los osteoblastos a los corticoides se traduce en descenso de la proliferación celular y reducción de la síntesis proteica (Rogatsky I et al, 1997). La reducción de la síntesis proteica por parte de los osteoblastos probablemente sea debida a un efecto directo sobre la regulación de un importante número de genes osteoblásticos, que incluirían: colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, fibronectina, B-1 integrina, sialoproteína ósea, fosfatasa alcalina, colagenasa y los protooncogenes c-myc, c-fos y c-jun (Reid IR, 1998).

Recientemente algunos investigadores han demostrado, tanto en humanos como en animales de experimentación, que la administración de corticoides promueve la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Weinstein RS et al, 1998; Bellido T et al, 1998). De este modo, el principal problema de la osteoporosis corticoidea sería un descenso del número de osteocitos y, aunque se desconoce cuál es su función específica, la

pérdida de estas células daría lugar a un deterioro de la calidad del hueso y un aumento del riesgo de fractura (Manolagas S & Weinstein R, 1999; Manolagas, 2000, O'Brien CA, et al, 2004). Esta hipótesis estaría reforzada por el hecho de que los bisfosfonatos poseen un efecto protector frente a la fractura ósea a pesar de conseguir unos incrementos de masa ósea relativamente pequeños, presumiblemente debidos a la prevención de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Plotkin LI, Weinstein RS, et al, 1999; Plotkin LI, Ignacio Aguirre J, et al, 2004).

- Osteoclastos: Los efectos de los corticoides sobre la resorción ósea son tema de mayor discrepancia, probablemente porque son menos intensos que los provocados sobre la formación, pero también porque estos efectos pueden ser diversos dependiendo del estadio madurativo en el que se encuentre el osteoclasto, de tal modo que incrementarían la formación de osteoclastos a partir de precursores (Kaji H et al, 1997), pero incrementarían la apoptosis de los osteoclastos maduros (Weinstein RS et al, 1998). Estudios histomorfométricos sugieren que los parámetros estáticos de resorción ósea están incrementados (Dempster DW, 1989; Aaron JE et al, 1989), aunque Aaron y colaboradores (Aaron JE et al, 1989) han señalado que la mayoría de las superficies resorptivas están inactivas y su incremento podría reflejar simplemente la lentitud de relleno de las lagunas de resorción en presencia de glucocorticoides. Otros autores no han confirmado estas observaciones (Hahn TJ, 1979). De forma general los estudios que miden las concentraciones de los marcadores bioquímicos de resorción ósea no demuestran que se encuentren incrementados en pacientes tratados con corticoides (Lems WF et al. 1996, Cosma F et al, 1996), aunque resultados contrarios también han sido documentados (Wong MM et al, 1990; Rogatsky I et al, 1997).

IV.1.3. Regulación Paracrina del Remodelado Óseo

En el adulto, la mayoría de las enfermedades que afectan al hueso se caracterizan por un aumento de la actividad osteoclástica que origina un desbalance del remodelado óseo a favor

de la resorción. Entre estas enfermedades destaca la osteoporosis, pero también otras como la enfermedad periodontal, la artritis reumatoide, el mieloma múltiple y las metástasis óseas. Recientemente se han producido significativos avances en el conocimiento de los mecanismos que regulan la diferenciación y activación de los osteoclastos (Boyle et al 2003). Estos progresos están principalmente relacionados con el descubrimiento de una familia de proteínas relacionadas con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés tumor necrosis factor): la osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANK, del inglés receptor activator of nuclear factor- κB) y el ligando de RANK (RANKL), que coordinadamente modulan la osteoclastogénesis y la resorción ósea (Muñoz-Torres et al 2004).

IV.1.3.1 Osteoclastogénesis y sistema OPG/RANKL

Los osteoclastos son células multinucleadas con especificidad tisular originadas a partir de precursores hematopoyéticos de estirpe monolito-macrófago, como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos (células estromales) que expresan RANKL (Teitelbaum SL, 2000). La interacción de RANKL con su receptor (RANK) en preosteoclastos inicia el proceso de osteoclastogénesis y, además, incrementa su capacidad resorptiva y prolonga su supervivencia. Es importante destacar que este sistema requiere la presencia de factor estimulante de colonias 1 (CSF-1 producido también en células osteoblásticas (Houfbaauer LC & Heufedler AE, 2000). CSF-1 y RANKL se requieren conjuntamente para inducir la expresión de los genes que caracterizan al osteoclasto maduro como el de la TRAP, catepsina K, receptor de calcitonina y β3 -integrina (Khosla S, 2001). El osteoclasto maduro es activado por mensajes que inducen el inicio del remodelado óseo. El osteoclasto se polariza y, en respuesta a la activación de RANK por su ligando, desarrolla cambios estructurales internos (reagrupación del citoesqueleto de actina y formación de una unión estrecha entre la superficie ósea y la membrana basal formando un compartimiento sellado) que lo prepara para la resorción ósea. Este compartimiento formado es entonces acidificado, mediante la secreción de

INTRODUCCIÓN

hidrogeniones, y a continuación se liberan enzimas líticas como la TRAP y catepsina K en la laguna de resorción que completan el proceso (Lacey DL et al, 2000).

El sistema antes descrito se completa con la tercera parte del puzzle: la osteoprotegerina. La OPG es una proteína soluble expresada en una variedad de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón, células hematopoyéticas e inmunes) y en el hueso, en las células osteoblásticas (Aubin JE & Bonny E, 2000). La actividad biológica de la OPG contrarresta los efectos de RANKL al actuar como un receptor señuelo de este último. De esta manera, al competir con la unión de RANK y RANKL, la OPG inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea (Hofbauer LC et al, 2000). Por el contrario, la delección de la OPG favorece un aumento del remodelado óseo, con predominio de la resorción, originando osteoporosis (Bucay N et al, 1998). Por tanto, la expresión de RANKL y OPG están coordinadas para regular la diferenciación y activación de los osteoclastos y funcionan como factores reguladores críticos en el metabolismo óseo.

IV.1.3.2 Regulación del sistema OPG/RANKL

Diversas hormonas, citocinas y péptidos producidos en distintos tejidos modulan el metabolismo óseo mediante la expresión de RANKL en las células óseas (Lories RJ & Luyten FP, 2001). Las principales hormonas claciotropas (PTH, PTHrP o calcitriol) y las citocinas proresortivas (IL-1, IL-6, TNF o PGE2) incrementan la expresión de ARNm de RANKL en las células osteoblásticas (Zaidi M et al, 2003). Sin embargo, el incremento de la osteoclastogénesis inducida por estos factores calciotrópicos, vía RANKL, es bloqueada por la acción de la OPG. El hecho de que los corticoides y otros fármacos como la ciclosporina A (relacionada con osteoporosis y enfermedad vascular) hayan mostrado capacidad para suprimir la expresión de OPG (Schoppet M et al, 2002) indican que el sistema de señalización RANK en osteoclastos integra diversos mensajes humorales que regulan la resorción ósea y la homeostasis cálcica. Los glucocorticoides, además de disminuir la expresión de la osteoprotegerina por las células osteoblásticas aumentan la expresión de RANK-L y del factor

estimulante de colonias-1, dando lugar a un aumento de la osteoclastogénesis y de la resorción ósea (Canalis E, 2003; Hofbauer LC et al, 1999; Rubin J et al, 2002).

IV.1.4. Otros factores

Aparte de lo referido, los glucocorticoides producen miopatía y debilidad muscular que pueden también contribuir a la pérdida ósea por un desequilibrio en las fuerzas que actúan normalmente sobre el hueso generadas en la contracción muscular (American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines, 1996; Askari A et al, 1976).

Otro punto de interés es el hecho de que muchos pacientes sometidos a tratamiento esteroideo desarrollen fracturas vertebrales a pesar de tener una DMO normal (Luengo M et al, 1991). Esto se explicaría por una modificación de la calidad ósea inducida por corticoides, que ha sido demostrada en diferentes estudios experimentales (Ortoft G & Oxland H, 1998).

Independientemente de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la osteoporosis corticoidea hay una gran cantidad de aspectos de gran interés desde el punto de vista clínico. Algunos de los más estudiados incluyen:

- El tipo de hueso afecto: En este sentido el hueso trabecular, con una amplia relación superficie/volumen y una mayor tasa de actividad metabólica, parece más sensible a la acción de los corticoides (Laan R et al, 1993). Serán por tanto las fracturas vertebrales las más frecuentes, si bien pueden producirse en cualquier hueso con mayor facilidad.
- Influencia de la enfermedad de base: Aunque existen datos discrepantes procedentes fundamentalmente de estudios transversales, la mayoría de los estudios prospectivos encuentran una pérdida de hueso asociada a corticoides independiente de la enfermedad tratada (Lukert BP, 1996). Lo que sucede es que en algunos casos la pérdida de masa ósea se ve agravada por la propia enfermedad. Este sería el caso de la artritis reumatoide (Sambrook PN et al, 1989) y para algunos autores del asma (Bikle

DD et al, 1993). También es el caso de los pacientes sometidos a trasplante que reciben, de forma concomitante, tratamiento con ciclosporina (Shane E et al, 1993).

- Influencia de otros factores de riesgo asociados: Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, parecen evidenciar que la pérdida ósea ligada al consumo de corticoides, aparece aún en ausencia de factores de riesgo como pudieran ser la edad, la raza, el sexo o el estatus menopáusico (Verkstraeten A & Dequeker J, 1986).
- Dosis mínima osteopenizante: Parece que dosis de prednisona mayores de 7.5 mg/ día (o dosis equipotentes de otros corticoides) producen una significativa pérdida de hueso en la mayoría de los pacientes (Lukert BP, 1996). No obstante, no existen datos uniformes sobre la dosis mínima capaz de producir este efecto secundario. Reid IR et al, demostraron en 1986 una pérdida mayor de masa ósea en pacientes que recibían una dosis superior a 12.5 mg/día de prednisona; sin embargo dosis tan pequeñas como 2.5 mg/día administrados en la tarde, pueden frenar el ascenso nocturno en la producción de osteocalcina por parte de los osteoblastos, por lo que se duda que exista ese umbral de seguridad. En cuanto a la administración a días alternos no se ha demostrado que tenga menos efectos que la pauta diaria (Gluck OS et al, 1981).
- Periodo de instauración de la osteopenia: Tras el comienzo del tratamiento corticoideo existe una fase de pérdida rápida de hueso, de inicio precoz, que dura unos seis meses que se sigue de una más lenta pero continua, de tal modo que tratamientos más prolongados se siguen de mayores pérdidas (LoCascio V et al, 1990).
- Variación individual: Datos recientes, procedentes de estudios longitudinales, han venido a contradecir la idea generalmente aceptada de que los corticoides inducen pérdida ósea en todos los pacientes expuestos a los mismos. Por ejemplo, en un estudio de pacientes seguidos de forma prospectiva, después de un trasplante cardíaco, la pérdida media de masa ósea en los primeros doce meses fue del 7,8%, pero con una gran variación individual que oscila del 0 al 15% (Sambrook PN et al, 1994). Así pues,

es indudable que otros factores, presentes en los pacientes sometidos a tratamiento con corticoides, hacen que los efectos de éstos sobre el hueso sean de mayor o menor cuantía (Canalis E et al, 2004). Entre esos factores, los genéticos seguramente juegan un papel primordial, sin olvidar la importancia de los factores nutricionales, que han llevado a definir a la osteoporosis como una enfermedad pediátrica cuyas consecuencias se manifiestan en la edad avanzada (Kitchin B & Morgan S, 2003; Matkovic V et al, 2005).

- Reversibilidad de la osteopenia: Algunos estudios sugieren que transcurridos unos meses tras la supresión de los corticoides se produce una recuperación de la masa ósea perdida (Laan RF et al, 1993); no obstante no es un tema bien estudiado y es indudable que una vez producida una fractura, ésta es irreversible.

Otros posibles factores que pueden modular, en un sentido u otro, la pérdida de masa ósea asociada al consumo de corticoides, como puedan ser la actividad física, la ingesta de calcio, el estado nutricional de la vitamina D o la edad de comienzo de administración del fármaco son menos conocidos. Del mismo modo que el posible papel que diferentes marcadores del remodelado óseo puedan tener en el manejo práctico de estos pacientes.

V. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Hoy en día se dispone de una gran variedad de medidas preventivas y terapéuticas para el manejo de la osteoporosis, sin embargo existen numerosos trabajos que han demostrado una ausencia en el empleo de los tratamientos preventivos de la masa ósea, especialmente en lo que se refiere a la osteoporosis inducida por corticoides (Hart SR & Green B, 2002; Solomon DH et al, 2002; Solomon DH et al, 2003).

En la actualidad se dispone de fármacos que se clasifican en fármacos antirresortivos o en estimuladores de la formación ósea, según su principal efecto en el remodelado óseo. Entre los fármacos antirresortivos ya clásicos destacan los suplementos de calcio, asociados o no a vitamina D (aunque más que fármacos antirresortivos deben ser considerados como suplementos nutricionales), el tratamiento hormonal sustitutivo, la calcitonina y el etidronato en administración cíclica (actualmente en desuso al igual que el clodronato), y otros de desarrollo más reciente como el raloxifeno, alendronato y risedronato y bisfosfonatos de segunda y tercera generación como zoledronato, pamidronato, ibandronato, tiludronato. Entre los fármacos que estimulan la formación ósea, destaca un nuevo fármaco, la teriparatida u hormona paratifoidea (fragmento 1-34 hrPTH). El fluor se encontraría también dentro de este último grupo de fármacos que estimularían la formación de hueso así como el ranelato de estroncio, la GH/IGF-I y las estatinas, todos de acción controvertida (Fernández-García D et al, 2005). Dado que el tratamiento de la osteoporosis, independientemente de la causa desencadenante y salvo correcciones específicas de los procesos etiológicos subyacentes cuando esto sea posible, se basa en los mismos pilares, me referiré al tratamiento de la osteoporosis corticoidea.

V.I MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Serán las mismas que para otros pacientes con osteoporosis o riesgo de la misma o de sufrir fracturas de esta naturaleza. Se fundamentan en una educación sanitaria apropiada, dirigida a corregir los factores modificables de riesgo de osteoporosis, asegurando una

nutrición adecuada, especialmente con respecto a un aporte adecuado de proteínas (Avenell A & Handoll HH, 2003 y 2005), la realización de actividad física regular y adecuada a las condiciones y posibilidades de cada enfermo, y el abandono de hábitos tóxicos, como el tabaco o el exceso de bebidas alcohólicas (Kogawa M & Wada S, 2005). Es importante asegurar, con dieta y suplementos si fuera necesario, una ingesta adecuada de calcio de alrededor de 1200-1500 mg al día. También hay que dar consejos prácticos para evitar caídas y que favorezcan una buena conservación de la agilidad y la estabilidad, así como de las facultades intelectivas y sensoriales, necesarias para prevenirlas. Se puede indicar dispositivos protectores de cadera, que si bien no existe evidencia para su generalización, si han demostrado disminuir el porcentaje de fracturas en pacientes que viven en residencias con una alta incidencia de caídas de repetición (Parker MJ et al, 2004), si bien precisan de una continua supervisión, puesto que la cumplimentación es baja (van Schoor NM et al, 2002).

V.II MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

Va a estar fundamentado en la aportación adecuada de suplementos de calcio y vitamina D en todos los pacientes que inician o precisan corticoides de forma prolongada, junto con un agente antirresortivo, y agentes estimuladores de la formación en aquellos pacientes que los precisen.

V.II.1. Suplementos de calcio y vitamina D

Son beneficiosos en cualquier tipo de osteoporosis (Baeksgaard L et al, 1998), incluida la inducida por glucocorticoides, si bien el aporte aislado de suplementos de calcio no es eficaz en la conservación de la masa ósea en este tipo de pacientes ni parecen disminuir el riesgo de fractura, a diferencia de lo que ocurre en la osteoporosis postmenopáusicas en la que su empleo se asocia con un aumento de la DMO, aunque no en una disminución del riesgo de fracturas (Jackson RD et al, 2006; Richy F et al, 2004). Recientemente una reunión de expertos auspiciada por la OMS estableció que el empleo de calcio y vitamina D son un componente

esencial, aunque no suficiente, para la adecuada prevención y tratamiento de pacientes con osteoporosis demostrando ser coste-efectivos (Boonen S et al, 2004). Del mismo modo, tomados conjuntamente con suplementos de vitamina D sí parecen coste-efectivos para la prevención de osteoporosis en pacientes que reciben glucocorticoides de forma prolongada y tienen densitometría ósea normal (American College of Rheumatology Ad Hoc Comitee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis, 2001; Gutiérrez Polo R, 2003; Saambrok PN, 2005, Boonen S et al, 2006).

V.II.2. Agentes antirresortivos

Son agentes que suprimen la resorción ósea y han demostrado su efectividad en osteoporosis posmenopáusica. Casi todos los disponibles actualmente han sido ensayados en osteoporosis inducida por corticoides. Se incluirían en este grupo, fundamentalmente, los diferentes bifosfonatos, la calcitonina, la terapia hormonal sexual sustitutiva. Dado que la cumplimentación adecuada es uno de los principales problemas asociados al empleo de agentes antirresortivos, se debe monitorizar el efecto del este tratamiento mediante determinación de DEXAs para valorar si debe mantenerse o no el mismo (Roux C et al, 2005)

- Bifosfonatos: Los bifosfonatos, y concretamente hasta la actualidad el etidronato (Adachi JD et al, 1997; Geusens P et al, 1998; Sato S et al, 2003), el alendronato (Saag KG et al, 1998; Adachi JD et al, 2001) y el risedronato (Wallach S et al, 2000; Reid DM et al, 2001), administrados por vía oral, se consideran efectivos tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, con capacidad de aumentar la densidad mineral ósea en columna y cadera, asociándose su empleo con una disminución del riesgo de fractura, de tal modo que para algunos autores, el empleo de alendronato o risendronato por vía oral serían el tratamiento de elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis corticoidea, y en aquellos pacientes con intolerancia digestiva, se deberían usar bifosfonatos intravenosos (Sambrook PN, 2005). Tanto el alendronato (Rizzoli R et al, 2002), como

el risendronato (Harris ST et al, 2004) han demostrado aumentar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas y dado su mecanismo de acción se podrían considerar también eficaces en la osteoporosis corticoidea. La ventaja fundamental de estas presentaciones, al permitir una administración semanal, sería el favorecer una mayor adherencia de los pacientes al tratamiento (Simon JA et al, 2002). El ibandronato (Lamy O et al, 2003) y el pamidronato (Thiebaud D et al, 1997), de administración endovenosa, pueden ser una alternativa en pacientes con intolerancia o imposibilidad para la administración oral. Ambos han demostrado aumentar la densidad ósea, tanto en columna como en cadera, en pacientes tratados con glucocorticoides (Boutsen Y et al, 2001; Ringe JD et al, 2003) y en el caso del pamidronato se ha evaluado en niños no sólo con éxito, definido como prevención de la DMO en niños con neuropatía y en tratamiento con corticoides, si no con seguridad, ya que no aparecieron efectos adversos graves, estableciendo las bases para futuros estudios con bifosfonatos en niños (Kim SD & Cho BS, 2005). Es de señalar que el ibandronato es el único bifosfonato que se puede administrar tanto por vía oral (Reginster JY, 2005). Finalmente se han comunicado datos de seguimiento de tratamientos con alendronato a 5 y 10 años que muestran una persistencia del efecto sobre el hueso con una menor incidencia de fracturas óseas así como una buena tolerancia al tratamiento (Ensrud KE et al, 2004; Rizzoli R, 2006). Datos similares han sido comunicados con otros bisfosfonatos como el risedronato (Borah B et al, 2006).

- Calcitonina: Si bien se ha demostrado eficaz en el aumento de la masa ósea y la disminución del riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida (Chesnut CH 3rd et al, 2000), se la considera como un tratamiento de segunda línea en pacientes con disminución de la densidad ósea que precisan tratamiento crónico con glucocorticoides, como alternativa a los bifosfonatos, cuando éstos están contraindicados, no se toleran o son rechazados por los pacientes (Muñoz-Torres et al, 2004). No se recomienda como tratamiento único en la

prevención de osteoporosis en pacientes que inician glucocorticoides (American College of Rheumatology Ad Hoc Comitee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis, 2001). Su empleo como tratamiento inicial en los casos de raquialgia aguda secundaria a una fractura vertebral reciente se asocia con una disminución del dolor y con un acortamiento del tiempo hasta la movilización (Knopp JA et al, 2005). Puede ser administrada por vía intramuscular, subcutánea o, preferentemente, por vía inhalatoria.

- Terapia hormonal sustitutiva: La terapia sustitutiva con estrógenos y progestágenos, en mujeres postmenopáusicas ha demostrado aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fractura (Cauley JA et al, 2003), pero la asociación de su empleo con aumento de la incidencia de cáncer de mama, eventos cardiovasculares y enfermedad tromboembólica venosa (Chlebowski RT et al, 2003; Wassertheil-Smoller S et al, 2003; Cushman M et al, 2004; Alonso G et al, 2004) hacen que en la actualidad su empleo sea muy reducido con este fin.

V.II.3. Agentes estimuladores de la formación ósea

- Flúor: Es algo comúnmente aceptado que el flúor es capaz de “endurecer” los huesos; datos procedentes de zonas con aguas con alto contenido en flúor da lugar a osteoesclerosis. Desde que comenzase a utilizarse en el tratamiento de la osteoporosis sus resultados han sido muy contradictorios. Algunos autores han señalado los beneficios de su empleo (Mamelle N et al, 1988; Pak CY et al, 1995; Rubin CD et al, 2001) con mínimos efectos secundarios, fundamentalmente de tipo digestivo, mientras que otros autores han comunicado la ausencia de beneficio significativo (Meunier PJ et al, 1998; Gutteridge DH et al, 2002) o la presencia de importantes efectos adversos asociados al tratamiento. Finalmente con respecto a la osteoporosis inducida por corticoides, existe evidencia de que su empleo en pacientes sin osteoporosis establecida se asocia con una prevención de la pérdida de masa ósea en columna, aunque no posee

un efecto positivo en la cadera (Lems WF et al, 1997) por lo que en la actualidad no se aconseja su empleo (American College of Rheumatology Ad Hoc Comitee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis, 2001).

- Hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a la insulina tipo I: En estudios epidemiológicos se ha observado una posible asociación entre los valores bajos de IGF-I y un incremento del riesgo de fractura osteoporótica (Sugimoto T et al, 1997). Estos conceptos otorgan una base racional al uso de estos compuestos como agentes anabólicos óseos. Desde el punto de vista teórico, el IGF-I podría ser un agente más eficaz puesto que su mecanismo anabólico óseo es directo y evitaría algunos de los acontecimientos adversos asociados con el uso de la GH. No obstante, la administración crónica de IGF-I puede producir efectos nocivos sobre otros tejidos debido a su actividad proliferativa. Además, la mayoría de los resultados de estudios realizados con GH han sido inferiores a los esperados, con cambios mínimos sobre la masa ósea. En base a los datos disponibles en la actualidad no es posible obtener una conclusión válida acerca de su utilización, siendo necesario disponer de más datos acerca de los efectos sobre la incidencia de fracturas y su perfil de seguridad a largo plazo (Fernandez-García D et al, 2005)
- PTH: Los efectos de la PTH como estimulador de la formación ósea son conocidos desde los años 70, si bien no fue hasta 1990 cuando se iniciaron los ensayos con este fármaco. Actualmente el empleo de fragmentos de PTH humana recombinante (1-34 o 1-84) está autorizado o se encuentran en fases finales de experimentación (Lane NE, 2004). Mediante un mecanismo complejo la teriparatida (1-34 rh-PTH) estimula la aposición de nuevo hueso tanto en superficies trabeculares, endocorticales y periósticas, durante los primeros meses de tratamiento, resultando en un aumento de la fortaleza del hueso y disminuyendo el riesgo de fractura (Neer RM et al, 2001; Lindsay R et al, 1997). Los efectos del tratamiento con teriparatida se han demostrado también

en osteoporosis en varones (Orwoll ES et al, 2003), e in incluso en osteoporosis corticoidea (Lane NE et al, 1998). Se han llevado a cabo diversos estudios de combinación con teriparatida y bifosfonatos intentando conseguir un efecto sinérgico, sin que se haya demostrado sin embargo que la asociación se traduzca en un aumento significativo de la DMO comparado con el que se obtiene con el tratamiento con teriparatida aislada, posiblemente por una limitación del efecto anabólico máximo de la PTH. (Finkelstein et al, 2003; Black DM et al, 2003), por lo que algunos autores propugnan el empleo de la teriparatida antes del tratamiento con bifosfonatos (Crandell C, 2003). No obstante, la necesidad del empleo por vía subcutánea de forma diaria y el hallazgo de un incremento en la incidencia de osteosarcoma en algunos animales de experimentación (en modelos de monos y en humanos no se han demostrado este tipo de tumores) hace que su empleo se recomiende sólo en pacientes con alto riesgo de fractura (Quattrocchi E & Kourlas H, 2004). Por otro lado, en España solo existe la indicación en osteoporosis posmenopáusica establecida.

V.II.4. Otros tratamientos

- Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, con un probable efecto beneficioso en el balance de calcio alterado en los pacientes tratados con glucocorticoides. Podrían estar indicados, como tratamiento complementario a dosis bajas (como hidroclorotiazida, a dosis de 25 mg/día, con o sin suplementos de potasio), especialmente en aquellos casos que cursan con hipercalciuria (calciuria mayor de 300-400 mg/día) a pesar de una recomendable y adecuada restricción de sal en la dieta, que sería la primera medida a tomar (American College of Rheumatology Ad Hoc Comitee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis, 2001). No se ha demostrado un efecto positivo a nivel óseo en el contexto de osteoporosis inducida por glucocorticoides, aunque si en estudios poblacionales, en los que se ha comunicado una menor incidencia de fracturas de cadera en los pacientes que recibían tratamiento con

tiazidas, si bien este efecto es transitorio y desaparece a los 4 meses de haber suspendido el fármaco (Schoofs MW et al, 2003). No obstante este efecto no se ha reproducido en ensayos clínicos con pacientes con osteoporosis e hipercalciuria, en los que el único beneficio que se obtuvo fue el de la disminución del riesgo de litiasis urinaria (Legroux-Gerot I et al, 2004).

- Ranelato de estroncio: Se trata de un nuevo agente para el tratamiento de la osteoporosis que consiste en dos átomos de estroncio y otra mitad orgánica (ácido ranélico), y posee un doble mecanismo de acción, por un lado estimula la formación de nuevo hueso y, además, disminuye la reabsorción. Diferentes estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han contribuido a demostrar que el ranelato de estroncio inhibe la actividad de los osteoclastos, disminuyendo por un lado su actividad y diferenciación y por otro favoreciendo su apoptosis. Al mismo tiempo es capaz de favorecer la formación de hueso aumentando la replicación de los osteoblastos y la síntesis de colágeno (Marie PJ, 2006). Hasta la fecha distintos estudios han demostrado que el efecto del ranelato de estroncio sobre mujeres con osteoporosis postmenopáusicas se traduce en una ganancia de masa ósea y en una disminución del riesgo de fractura (Meunier PJ et al, 2002). Más recientemente, en otro ensayo sobre mujeres con osteoporosis postmenopáusicas (Meunier PJ et al, 2004) se obtuvo el mismo efecto beneficioso en términos de ganancia de DMO y de prevención de fracturas tanto durante el primer año de tratamiento, como en el global del periodo de duración del estudio en un rango similar al que se obtiene con otros agentes (alendronato, risedronato y PTH). Basado en estos datos se ha estimado que el número necesario de mujeres a tratar (NNT) para prevenir una fractura vertebral sería 9. Del mismo modo, se ha demostrado eficaz en aumentar la DMO en cuello de fémur reduciendo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 16% a los 3 años, siendo este beneficio especialmente en el subgrupo de mayor riesgo (mujeres > 74 años con T-Score en cuello de fémur ≤ -3) donde la disminución del riesgo de fractura de cadera fue del 36% (Reginster JY,

Seeman E et al, 2005), por tanto los datos actuales señalan que el ranelato de estroncio surge como un agente terapéutico prometedor, con un singular mecanismo de acción dual, anabólico e inhibidor de la resorción ósea (Reginster JY, Sarlet N et al, 2005), aunque es preciso profundizar en los mecanismos precisos que expliquen sus efectos biológicos (Fernandez Garcia D et al, 2005). No existen hasta el momento datos acerca del empleo de este fármaco en osteoporosis inducida por corticoides.

- Finalmente distintos autores han comunicado el efecto beneficioso observado sobre la DMO en pacientes en tratamiento con estatinas (Solomon DH et al, 2004) y la disminución del riesgo de fractura no vertebrales (Black DC et al, 2004) por un mecanismo todavía no dilucidado, si bien estos datos no se han comprobado en los análisis *post hoc* de los ensayos cardiovasculares con estatinas por lo que actualmente es incierto el potencial terapéutico de las estatinas en la osteoporosis, y con los datos disponibles no puede concluirse aún un verdadero efecto anabólico sobre el tejido óseo (Fernandez-Garcia D et al, 2005).

VI. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La Medicina basada en la evidencia es una herramienta al servicio de una mejor práctica clínica. Representa un nuevo paradigma de la medicina en tanto que sustituye la opinión del experto, las tendencias de las escuelas o las opiniones subjetivas, incluso bien fundadas, por elementos objetivos de conocimiento médico extraídos de experiencias clínicas metodológicamente sólidas (Sackett DL et al, 1996, 2000; Geyman JP, 1999)

La definición más ampliamente aceptada de la MBE nos la explica como la utilización juiciosa y explícita de la mejor evidencia científica para fundamentar las decisiones clínicas. Encontrar la mejor evidencia científica no es una tarea fácil, la búsqueda de la información pasa por varias fases; dice un antiguo aforismo, previo a la definición de la MBE, que la calidad de la medicina que practicamos depende de la calidad de la bibliografía que manejemos; en ello hace énfasis la MBE desde el punto en el que el primer elemento del que se dota es el análisis crítico para calificar los artículos que nos inundan, de una forma rápida y eficiente, con el fin de utilizar solamente aquellos artículos metodológicamente bien estructurados.

De acuerdo con estas premisas, el ensayo clínico aleatorizado, controlado sería el vehículo para obtener una información lo menos imperfecta posible sobre lo que ocurre en determinadas condiciones experimentales, que se pueden extrapolar con las menores limitaciones posibles a la práctica clínica en otros lugares o escenarios. No evita, por tanto, las limitaciones de validez externa inherentes a su diseño, si bien nos salvaguarda de sesgos, interpretaciones subjetivas y análisis erróneos de otros tipos de diseño experimental en medicina. Otros vehículos de información, en orden decreciente de solidez, serían el ensayo no aleatorizado, el estudio observacional de casos y controles, el análisis de series clínicas. Las conferencias de consenso, artículos de opinión o editoriales, incluso los escritos por expertos, tienen un valor aún menor que los precedentes, y ello es así por la necesidad de basar lo que pensamos, decimos o hacemos en medicina en pruebas reales, observadas, que constituyen de hecho precedentes que se parecen al problema que nosotros tratamos de resolver.

VI.1 ELEMENTOS BÁSICOS DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA:

VI.1.1 Elaboración de preguntas

Durante la práctica clínica los clínicos se ven obligados a resolver numerosas preguntas del tipo: ¿cuál es el diagnóstico?, ¿cuáles son los efectos del tratamiento?, etc. Las preguntas deben de ser definidas antes de la búsqueda de las respuestas (Richardson WS et al, 1995).

VI.1.2 Acceso a la información

Hasta hace poco el clínico dependía exclusivamente de la información impresa, lo cual provocaba limitaciones en la información y en la calidad de la información, ya que los libros en numerosos campos están anticuados desde el momento de la imprenta. En la actualidad, en la era informática, el acceso es más amplio, surgiendo los problemas en la cantidad de información a la que se tiene acceso, en muchas ocasiones de escasa calidad (Carneiro AV, 2004).

VI.1.3 Búsqueda de las respuestas a las preguntas

Es complejo disponer de toda la información relevante respecto a algún tema concreto, porque no se dispone de tiempo para leer toda la literatura científica que se publica. Esto obliga a “aprovechar” el trabajo de otros; existen revisiones sistemáticas, meta-análisis, bases de datos, guías de práctica clínica que nos pueden ayudar en la búsqueda de estas respuestas (Godlee F, 1994; Glanville J et al, 1998, Fletcher et al 1997).

VI.1.4 Valoración de la calidad de la información

Los clínicos han de ser capaces de realizar un análisis crítico de la información que han obtenido; los elementos básicos de la lectura crítica son (Sackett DL et al, 1991; Guyatt GH et al, 1993, 1994):

- Validez interna: valora si los resultados obtenidos en el estudio son correctos para el tipo de pacientes estudiados. Se basa en la ausencia de errores sistemáticos (p.e. en la aleatorización, en el seguimiento, etc) y en las características de la muestra que minimicen la posibilidad de que los datos obtenidos se deban al azar (mediante tamaños muestrales adecuados, definición de intervalos de confianza, etc).
- Generalizabilidad: ¿Son los resultados del estudio aplicables a mis pacientes? Éste es sin duda el caballo de batalla de la mayoría de los estudios publicados. Es misión de los autores detallar si los resultados pueden ser aplicables a todos los pacientes o si éstos han de ser valorados de forma individual.
- Aplicabilidad: los estudios realizados sobre la calidad de la asistencia demuestran que el cumplimiento de las recomendaciones en la práctica clínica habitual es muy baja. Entre las causas estarían el no buscar la evidencia, el mal entendimiento de la misma, la creencia de la no generalización de los resultados de los estudios a la práctica individual, y problemas organizativos.

VI.1.5 Aplicación de la información a la práctica clínica

Con la mejor evidencia disponible en la mano, el clínico está en mejor situación para tomar una decisión y resolver las preguntas que le plantean los pacientes. Pero es importante señalar que, incluso siendo la evidencia publicada en la literatura médica que hayamos obtenido de un grado inmejorable de solidez científica, sólo responde parcialmente al problema médico que estamos intentando solucionar. Es el clínico con su experiencia, quien decide si las evidencias externas se pueden aplicar por completo a un paciente en particular y, junto a las preferencias, características socio-culturales del paciente y los recursos sanitarios disponibles, cómo deben integrarse en una decisión clínica (Davis DA et al, 1995; Haynes B &Haine A, 1998)

VI.II LIMITACIONES DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

A pesar de que los ensayos clínicos controlados constituyen la mejor evidencia disponible, han surgido numerosas opiniones en contra de la generalización y la aplicabilidad de sus resultados, debido a que en el momento actual existen numerosos obstáculos para la práctica de una buena medicina basada en la evidencia, principalmente entre los médicos más jóvenes y ocasionados, fundamentalmente, por la dificultad de acceso a la información y la falta de conocimientos para realizar las búsquedas bibliográficas, la incapacidad de elaboración de preguntas adecuadas y priorización acertada de las mismas. Todo esto junto con la falta de iniciativa y motivación por la ausencia de “cultura” de la medicina basada en la evidencia limitan mucho la generalización de este tipo de prácticas (Green ML & Ruff TR, 2005). Por otro lado, los clínicos tienen con frecuencia la sensación de que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos difieren considerablemente de los pacientes que ellos encuentran en su práctica diaria, ya que, en general, las poblaciones de los ensayos son mucho más seleccionadas, con pacientes más jóvenes, con menos comorbilidad y de un estatus social y cultural más altos; además hay que añadir que el seguimiento del tratamiento, así como el cumplimiento terapéutico, no son equiparables. En estos ensayos se escogen profesionales y pacientes muy motivados a los que, además, se revisa de manera muy frecuente, principalmente en las fases de inducción del fármaco, siendo esto en la práctica clínica diaria hartamente complicado (Mant D, 1999; Montoto Otero C, 2001; Herland K et al, 2005). Es por ello que en la actualidad se plantea la necesidad de estudios de efectividad; es decir, saber qué es lo que sucede en la práctica diaria con los enfermos habituales.

Los ensayos de intervenciones terapéuticas habitualmente se describen como “explicatorios” o “pragmáticos”. Los ensayos clínicos explicatorios generalmente miden efectividad, es decir, el beneficio que produce un tratamiento bajo condiciones ideales, habitualmente usando sujetos cuidadosamente elegidos y en un centro de investigación. Los ensayos clínicos pragmáticos, o también llamados reales, por el contrario, miden la efectividad,

es decir, el beneficio que produce un tratamiento en la práctica clínica habitual (Roland M & Torgeson DJ, 1998). Por tanto, la diferencia fundamental entre un ensayo clínico pragmático y un ensayo clínico explicatorio es que, en estos últimos, se pretende valorar la eficacia de un tratamiento, lo que requiere de un diseño muy estricto y regulado, mientras que los primeros, pretenden buscar la efectividad global de una terapia tal y como sería empleada en la realidad. Esto es especialmente importante para los médicos que atienden a los pacientes ya que éstos se “parecen” bastante más a los que se emplean en los ensayos clínicos pragmáticos que a los empleados en los ensayos clínicos explicatorios. La efectividad es, por tanto, la eficacia combinada con la adherencia. (McRae KD, 1989; Van der Windt et al, 2000; Helms PJ, 2002.)

Con estas premisas nos propusimos la realización de un estudio de efectividad para valorar los resultados de las medidas preventivas para la osteoporosis en un grupo de pacientes sometidos a tratamientos crónicos con corticoides.

OBJETIVOS

1. Estimar la prevalencia de osteoporosis – osteopenia en pacientes corticodependientes atendidos en la consulta de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas.
2. Analizar los factores clínico-demográficos determinantes de la DMO en columna lumbar y cuello femoral en estos pacientes.
3. Analizar la efectividad de los distintos tratamientos empleados en la profilaxis o tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en la consulta externa de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas del Hospital Clínico San Cecilio de Granada de todos los pacientes atendidos durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero y Mayo de 2001y con tratamiento crónico con esteroides.

SUJETOS DEL ESTUDIO

Todos los pacientes en tratamiento crónico con esteroides atendidos durante el periodo del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que estaban recibiendo, o habían recibido, más de 7,5 mg/d de prednisona o equivalente durante un periodo de 6 meses o más (Eastell R et al, 1998; American College of Rheumatology, 2001) y tuvieran dos estudios densitométricos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El único criterio de exclusión fue que el paciente careciera de estudio densitométrico.

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Al identificar en consulta a los pacientes en tratamiento con corticoides se revisaba la historia clínica a fin de saber si se había realizado un estudio densitométrico previo y, en caso de no haberse realizado se solicitaba en ese momento, incluyéndose al paciente en el estudio procediendo con la siguiente secuencia:

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Exploración clínica completa incluyendo información sobre peso y talla, con la que se calculó el índice de masa corporal.
2. Revisión de la historia clínica de donde se obtuvo información referente a motivo de indicación de los glucocorticoides, comorbilidad, dosis de corticoides recibida durante el periodo de estudio, toma o no de corticoides previa a la primera densitometría, indicación de terapia preventiva de pérdida ósea así como si hubo buen cumplimiento de la misma y, en caso de no ser así, cuales fueron los motivos.
3. Cuando se habían realizado más de 1 densitometría se calculó la variación en la DMO tanto en columna lumbar como en cuello de fémur entre ambas determinaciones.

Para el análisis de los datos se confeccionó el oportuno protocolo en el que se recogían las variables demográficas, clínicas, analíticas y densitométricas objeto del estudio.

1.- Variables clínico demográficas: Todas ellas referidas al momento de realización de la primera densitometría.

- Motivo de la indicación del tratamiento corticoideo
- Edad.
- Peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Sexo.
- Estado menopáusico.
- Tabaquismo.
- Dosis acumulada de corticoides sistémicos referidos a prednisona durante el periodo de estudio.
- Dosis media de corticoides sistémicos referidos a prednisona durante el periodo de estudio.
- Consumo de antiinflamatorios no esteroideos.

- Tratamientos recibidos para terapia o prevención de la osteoporosis.
- Abandono y causas de abandono: Consideramos dentro de las causas de abandono: la indicación médica, la intolerancia al tratamiento (habitualmente por causas digestivas), la desidia del paciente y otras causas (entre las que se incluyeron aquellos abandonos cuyo motivo no estaba reseñado en la historia clínica del paciente)

2.- Variables de metabolismo fosfo-cálcico y remodelado óseo:

a. Determinaciones séricas:

- 25 Vitamina D
- 1,25 Vitamina D
- iPTH

b. Determinaciones urinarias:

- Calcio en orina 24 horas

c. Variables densitométricas:

- DMO en columna lumbar, vértebras L2-L4, medida en gr/cm^2 .
- Z-score en columna lumbar (número de desviaciones estándar respecto a la población control ajustada por edad y sexo).
- T-score en columna lumbar (número de desviaciones estándar respecto a la población adulta joven)
- DMO en cuello de fémur, medida en gr/cm^2 .
- Z-score en cuello de fémur.
- T-score en cuello de fémur.

Dado que no todos los pacientes se realizaron el segundo estudio densitométrico al año del primero se calculó la variación en la masa ósea entre dos determinaciones. Esa variación se expresó en función del tiempo transcurrido entre las dos determinaciones, ajustando el tiempo entre ellas a 1 año.

TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE MASA ÓSEA: (DEXA).

La valoración de la masa ósea, en términos de contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO), se realizó mediante absorciometría dual por rayos X (DEXA), utilizando el densitómetro de rayos X modelo Hologic QDR₁₀₀₀ (Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario San Cecilio, Granada). Las localizaciones estudiadas fueron columna lumbar, concretamente las vértebras lumbares 2^a, 3^a y 4^a (L2-L4), y una región anatómica del fémur proximal derecho: cuello femoral (CF).

Este tipo de densitómetro emplea radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el CMO en gramos y la DMO en gramos/cm². Utiliza rayos X de dos niveles de energía (70 y 140 KeV) con fotones de una sola energía presentes en un momento dado, para representar y medir el contenido mineral del hueso. Los tejidos blandos que se encuentran en el área de examen son sustraídos y sólo el componente óseo es valorado. Así, con el método DEXA los tejidos blandos no ejercen un efecto sustancial sobre el cálculo de la DMO, por lo cual los resultados son exactos para la mayoría de las mediciones en el área anatómica deseada.

Un detector escintilador de ioduro de Cesio situado enfrente recoge el haz residual tras atravesar el cuerpo interpuesto. La fuente de rayos X se sitúa debajo del paciente y el detector encima. Controlados por un ordenador, fuente y detector se mueven sincrónicamente a lo largo del paciente, con un barrido bidireccional de la zona a explorar.

El densitómetro Hologic posee un sistema de referencia automático interno, con un calibrador densitométrico que contiene cantidades variables de tejido óseo y de otros tejidos de referencia y que permite el autocalibrado a tiempo real, píxel a píxel. El rayo detectado contiene información tanto de la capacidad de absorción del paciente como del sistema de calibración para ambas energías y para cada píxel resuelto. El instrumento medirá alternativamente la capacidad de absorción del paciente y de la pieza de material conocido píxel a píxel. La razón de atenuación del paciente frente a la del material conocido es utilizada para determinar el CMO

y esta ratio es independiente de las variaciones de la fuente y de los detectores, compensando así el endurecimiento del haz, atenuado al atravesar los diversos tejidos.

Un conversor analógico – digital transforma esta información y la envía a un ordenador para su análisis. Para ello se traza una región de interés, de tamaño y forma apropiadas, sobre la imagen proyectada del cuello femoral o de la columna vertebral después de haber anulado la presencia de tejidos blandos.

La precisión es superior al 1% (*in vitro*: coeficiente de variación (CV) 0,5% para DMO de 1000 gr/cm²; *in vivo*: CV 1% para DMO 1000 gr/cm²). La exactitud de medida (con el phantoma de columna Hologic DPA/QDR-1) es del 0,5% y la resolución espacial de 1,5 mm (Gómez Alonso et al, 1996).

Los datos son presentados y analizados en términos de valores absolutos de densidad (gr/cm²), Z-score, T-score, así como el porcentaje del valor esperado con respecto a sujetos control de igual edad y sexo.

El **Z-score** representa el número de desviaciones estándar (DS) de la DMO con respecto a la población control ajustada por edad y sexo.

El **T-score** se define como el número de DS de DMO con respecto a la población adulta joven.

Como valores de referencia tanto en el cuello de fémur como en columna lumbar se han utilizado los patrocinaos por el aparato.

El diagnóstico de osteoporosis fue definido por una T-score $\leq -2,5$, según los criterios propuestos por la OMS, mientras que un T-score entre -1 y -2,5 fue clasificado como osteopenia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la cohorte estudiada. Para las variables cualitativas se calcularon las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se estimó su media, máximo, mínimo y desviación estándar. Para todas

MATERIAL Y MÉTODOS

las variables cuantitativas se comprobó si su distribución seguía o no una normal mediante el test **Kolmogorov-Smirnov**.

Para la representación de las variables se utilizaron gráficos de sectores y/o barras, en el caso de las variables cualitativas, y gráficos de cajas para las variables cuantitativas.

La comparación de proporciones se realizó mediante el test de la **Chi-cuadrado** y el test exacto de **Fisher**.

La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test de la **t de Student**, en caso de que las variables siguieran una distribución normal, o el test no paramétrico de **Mann-Withney** en caso de que no lo hicieran. Para la comparación de medias de más de dos muestras independientes se utilizó el **análisis de la varianza de una vía** (ANOVA), seguido de la comparación de parejas de Bonferroni en caso de que se apreciara diferencia entre grupos.

La existencia de asociación entre dos variables cuantitativas se determinó mediante análisis de **regresión lineal simple**, previa confección de la correspondiente nube de puntos, lo que permitió construir las oportunas rectas de regresión. En caso de detectarse una relación lineal entre las variables en cuestión, se midió la fuerza de asociación entre las mismas mediante el cálculo del **coeficiente de correlación de Pearson**.

Se utilizó la **regresión lineal múltiple** paso a paso cuando se quiso analizar la relación entre una variable dependiente cualitativa y varias independientes, tanto cuantitativas como cualitativas, de forma conjunta. La condición para que las variables entraran en el modelo fue una probabilidad de $F < 0,05$; para que salieran una probabilidad de $F > 0,10$. Las variables cualitativas se transformaron en variables indicador o “dummy”.

El paquete estadístico utilizado ha sido el sistema SPSS versión 10.0 para Windows.

MÉTODOS BIBLIOGRÁFICOS

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante sistemas CD-ROM con las bases de datos Cochrane Library y UpToDate 14.1, y a través de las páginas web del UpToDate

(www.utdol.org), Endotext (www.endotext.org), el centro Cochrane Iberoamericano y PubMed, (www.pubmed.gov) mediante la estrategia de referencias cruzadas.

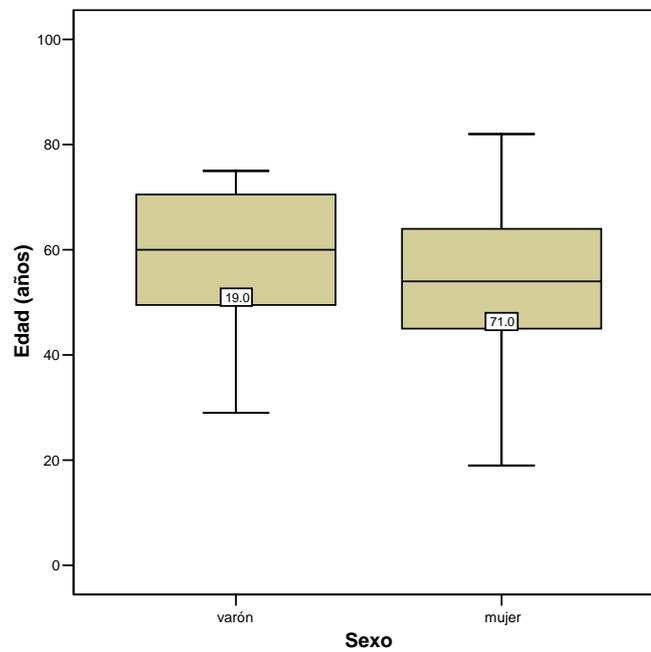
RESULTADOS

1.- DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

Los datos referentes a la población de estudio se exponen en las tablas y gráficos que se ofrecen a continuación:

✚ Edad:

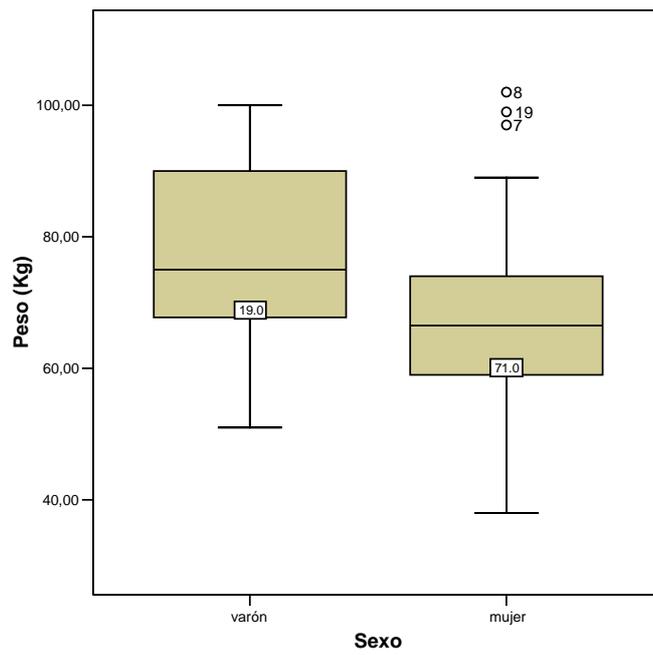
	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	57,3	15,4	29	75
Mujer	71	53,8	14,1	19	82
TOTAL	90	54,5	14,3	19	82



✚ Peso (en Kg):

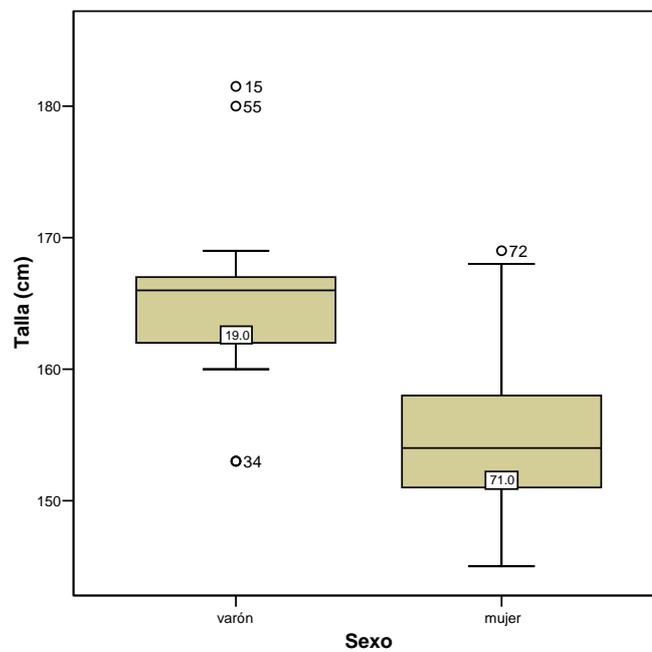
	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	76,8	13,3	51	100
Mujer	71	67,4	12,8	38	102
TOTAL	90	69,4	13,4	38	102

RESULTADOS



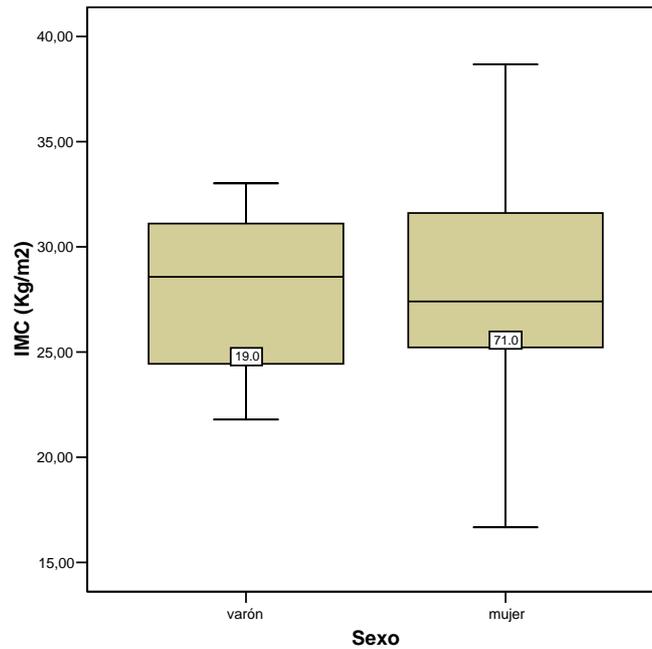
🚦 Talla (en cm):

	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	165,5	6,9	153	182
Mujer	71	154,9	6	145	169
TOTAL	90	157,1	7,6	145	182



✚ IMC (en Kg/m²):

	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	27,9	3,9	21,8	33
Mujer	71	28,2	5,1	16,7	38,7
TOTAL	90	28,1	4,8	16,7	38,7

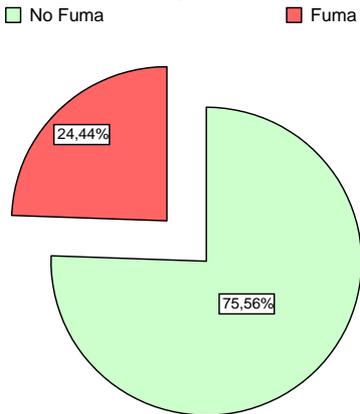


✚ Hábito tabáquico:

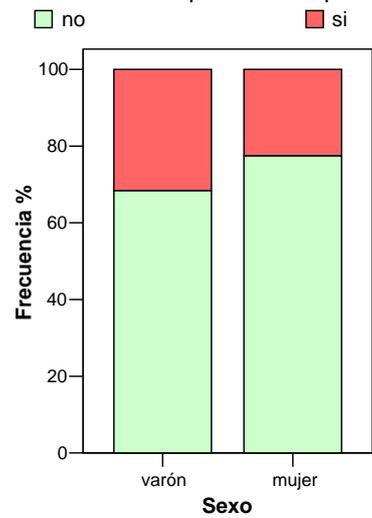
		No fuma	Si fuma	TOTAL
Varón	N	13	6	19
	%	68,4%	31,6%	100%
Mujer	N	55	16	71
	%	77%	21%	100%
TOTAL	N	69	22	90
	%	76%	24%	100%

RESULTADOS

Prevalencia de tabaquismo en la población



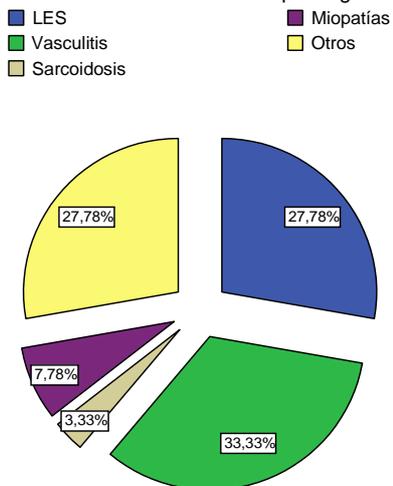
Prevalencia de tabaquismo en la población



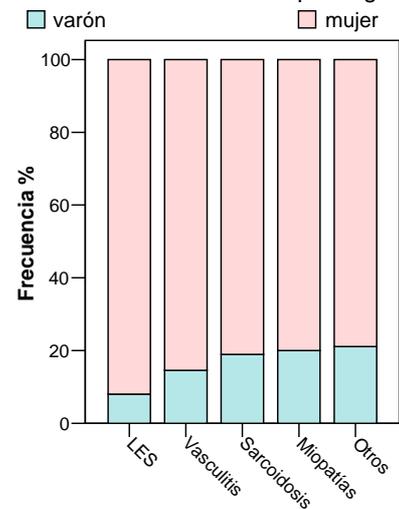
✚ Patologías existentes en la muestra:

Enfermedades	Varón		Mujer		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
LES	2	10,5	24	33,3	26	28,6
Vasculitis	6	31,5	24	33,3	30	33
Miopatías	2	10,5	5	6,9	7	7,7
Sarcoidosis	3	15,8	0	0	3	3,3
Otras	6	31,5	18	26,4	24	27,5
TOTAL	19	100	71	100	90	100

Prevalencia de las distintas patologías



Prevalencia de las distintas patologías



✚ Variables densitométricas

	CL-DMO (gr/cm ²)	CL T-score	CL Z-score	CF-DMO (gr/cm ²)	CF T-score	CF Z-score
VARÓN						
N	19	19	19	19	19	19
Media	0.941	-1.44	-0.81	0.708	-2.33	-0.91
Desv. Típ.	0.14	1.38	1.35	0.10	0.839	0.859
Mínimo	0.676	-3.66	-2.88	0.596	-3.25	-1.94
Máximo	1.225	1.08	1.76	0.902	-0.700	1.27
MUJER						
N	71	71	71	71	71	71
Media	0.895	-1.639	-0.454	0.722	-1.59	-0.344
Desv. Típ.	0.185	1.684	1.557	0.140	1.409	1.33
Mínimo	0.272	-7.3	-5.50	0.488	-4.07	-2.64
Máximo	1.273	1.77	2.59	1.185	2.91	4.01
TOTAL						
N	90	90	90	90	90	90
Media	0,905	-1.599	-0.53	0.719	-1.74	-0.465
Desv. Típ.	0.18	1.62	1.51	0.134	1.341	1,262
Mínimo	0.272	-7.3	-5.50	0.488	-4.07	-2.64
Máximo	1.273	1.77	2.59	1.185	2.91	4.01

✚ Prevalencia de Osteopenia/Osteoporosis.

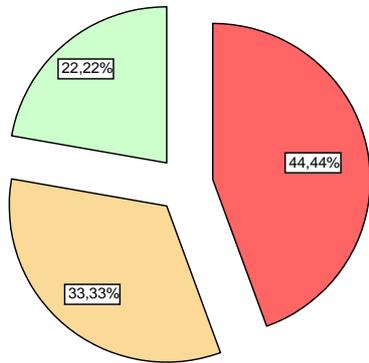
Partiendo de la definición de osteoporosis/osteopenia de la OMS, se identificaron aquellos pacientes que cumplían criterios diagnósticos de las mismas.

En primer lugar se ha analizado de forma global:

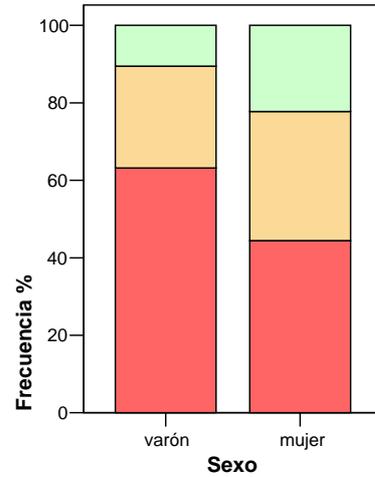
		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	12	5	2	19
	%	63,2	26,3	10,5	100
Mujer	N	28	25	18	71
	%	39,4	35,2	25,4	100
TOTAL	N	40	30	20	90
	%	44,4	33,3	22,2	100

RESULTADOS

Prevalencia de osteoporosis basal en la población
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



Prevalencia de osteoporosis basal en la población
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL

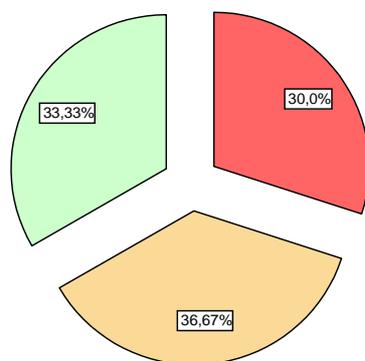


Posteriormente se analizó por región anatómica:

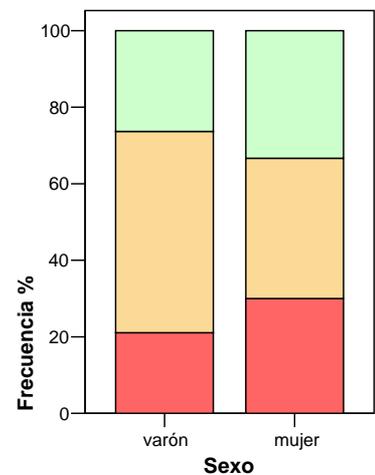
Columna lumbar:

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	4	10	5	19
	%	21,1	52,6	26,3	100
Mujer	N	23	23	25	71
	%	32,4	32,4	35,2	100
TOTAL	N	27	33	30	90
	%	30	36,7	33,3	100

Prevalencia de Osteoporosis basal en CL
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



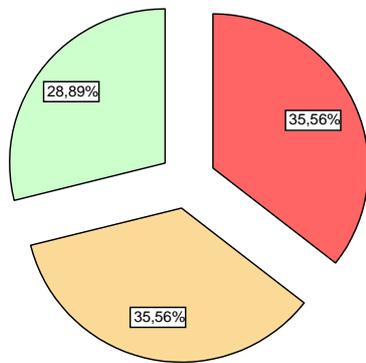
Prevalencia de Osteoporosis basal en CL
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



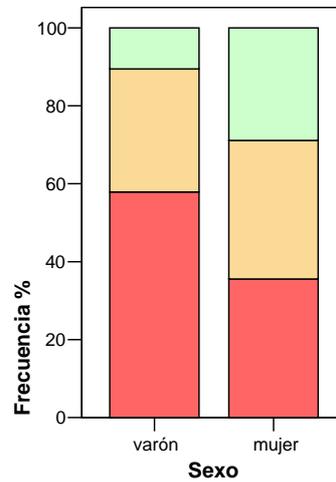
Cuello de fémur:

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	11	6	2	19
	%	57,9	31,6	10,5	100
Mujer	N	21	26	24	71
	%	29,6	36,6	33,8	100
TOTAL	N	32	32	26	90
	%	35,6	35,6	28,9	100

Prevalencia de Osteoporosis basal en CF
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



Prevalencia de Osteoporosis basal en CF
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



🚩 Comparación de la masa ósea con respecto a la población de referencia:

Los valores obtenidos fueron significativamente menores de 0 en el total de la muestra, tanto en CL como en CF. Analizando por estratos, se aprecia que las diferencias se presentan en los dos grupos y en ambas localizaciones, excepto en el caso de las mujeres y para el CF.

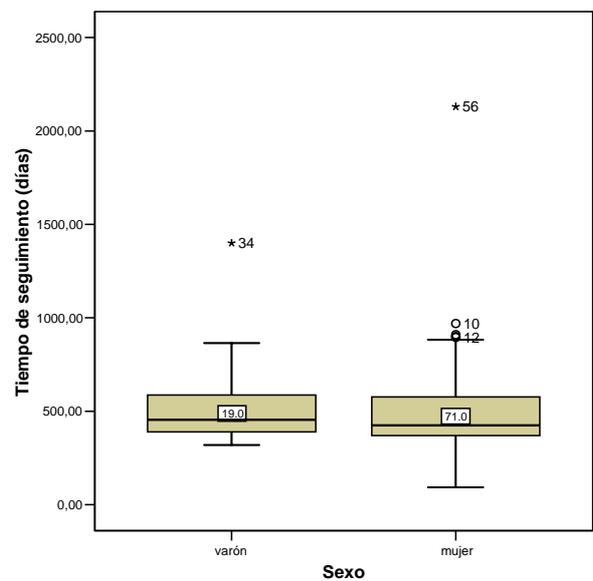
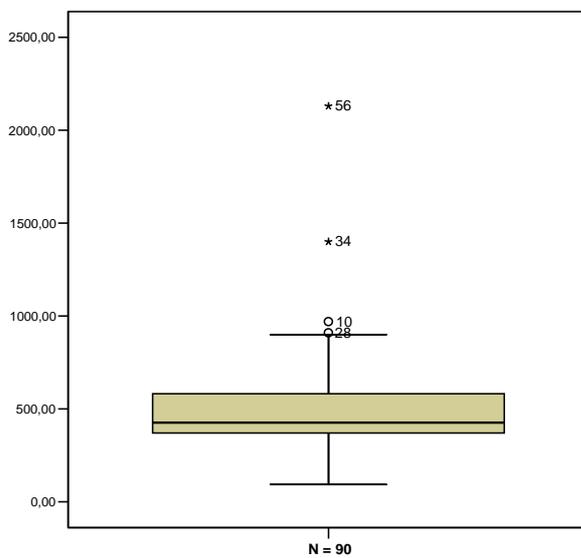
RESULTADOS

	TOTAL	MUJERES	VARONES
CL	-0,52 ± 1,45 p = 0,003	-0,42 ± 1,47 p = 0,038	-0,81 ± 1,35 p = 0,018
CF	-0,43 ± 1,2 p = 0,002	-0,27 ± 1,26 p = 0,107	-0,91 ± 0,85 p = 0,000

2.- SEGUIMIENTO

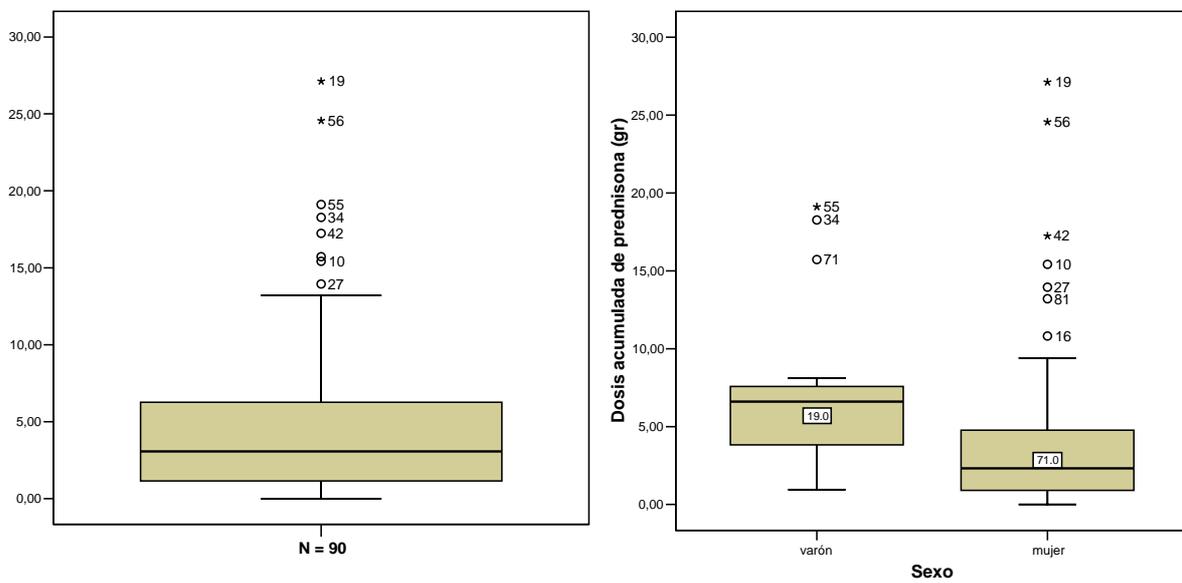
✚ Tiempo de seguimiento (días):

	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	544,9	262,3	320	1400
Mujer	71	504,2	272,6	93	2130
TOTAL	90	512,8	269,4	93	2130



✚ Prednisona acumulada (cuantificada en gramos):

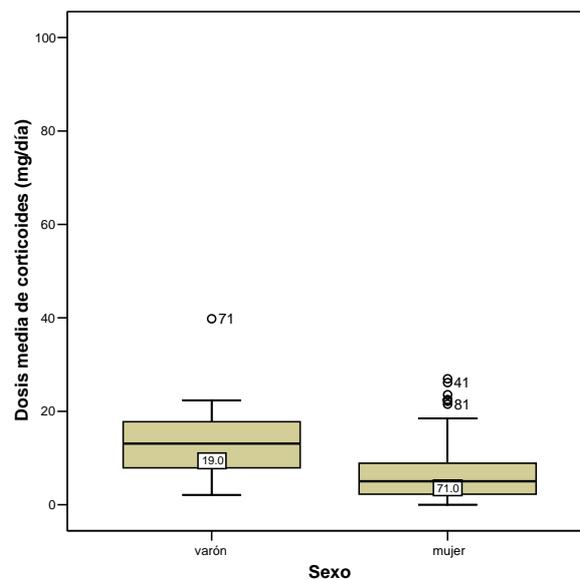
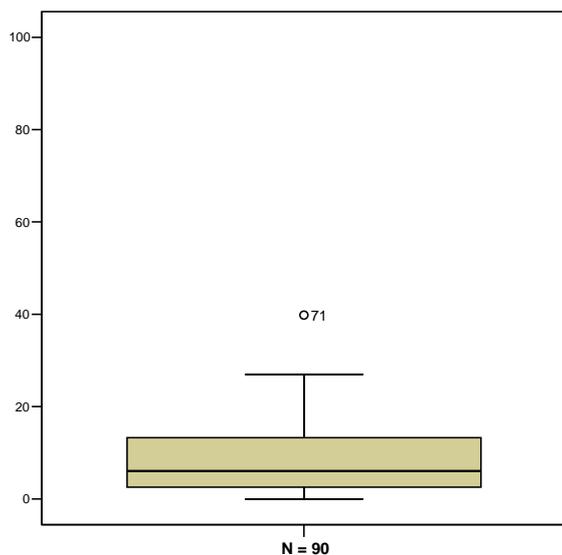
	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	7,1	5,2	1	19,1
Mujer	71	4,06	5,3	0	27,12
TOTAL	90	4,7	5,4	0	27,12



✚ Prednisona diaria: expresada en mg/día y calculada a partir del tiempo de tratamiento y la dosis acumulada de corticoides recibida

	N	Media	Desv. Tip.	Mínimo	Máximo
Varón	19	13,46	8,7	2,1	39,9
Mujer	71	11.16	34,6	0	292,3
TOTAL	90	11,6	30,9	0	292,3

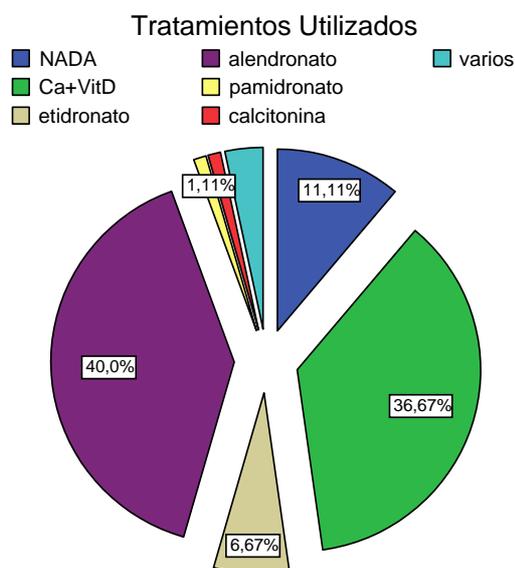
RESULTADOS



Tratamientos utilizados:

		Ca+VitD*	Etidr	Alendr	Pamidr	Calcit	Varios	No tto	TOTAL
Varón	N	7	0	10	0	0	1	1	19
	%	36,8	0	52,6	0	0	5,3	5,3	100
Mujer	N	26	6	26	1	1	2	9	71
	%	36,6	8,5	336,6	1,4	1,4	2,8	12,7	100
TOTAL	N	33	6	36	1	1	3	10	90
	%	36,7	6,7	40	1,1	1,1	3,3	11,1	100

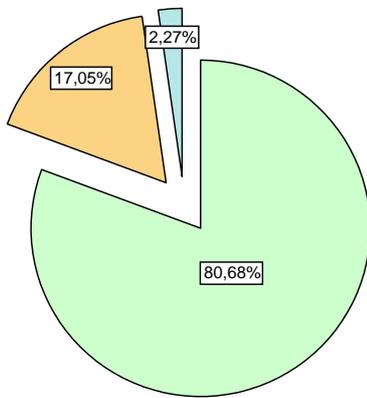
*Todos los pacientes que recibieron tratamiento tomaron calcio + vitamina D. En la tabla la columna Ca+VitD hace referencia a aquellos pacientes que sólo tomaron calcio + vitamina D



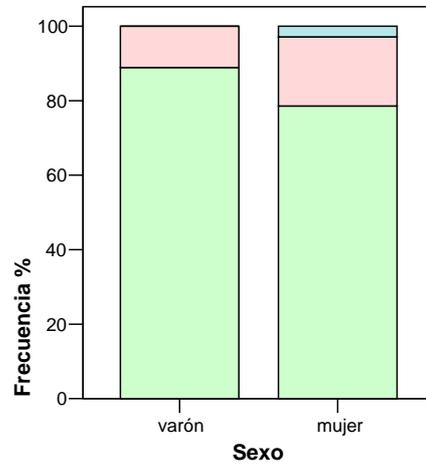
✚ Abandono del tratamiento

	SI		NO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Varón	2	10,5	17	89,5	19	100
Mujer	15	21,1	56	78,9	71	100
TOTAL	17	19,9	73	81,1	90	100

Abandono del tratamiento
 ■ Continúa ■ Abandono ■ Toma irregular



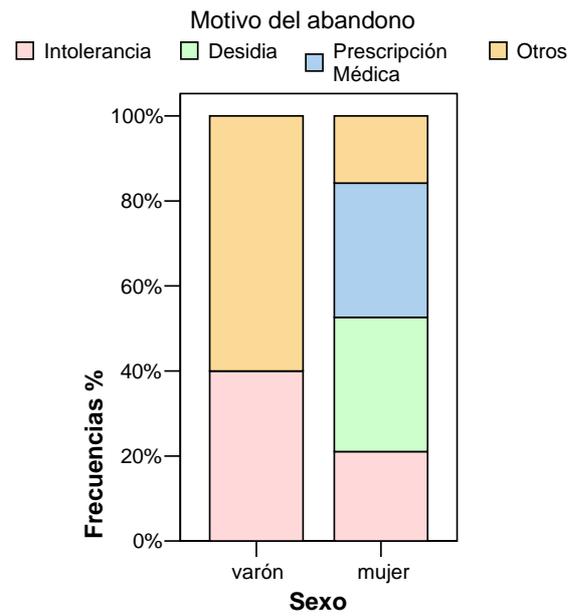
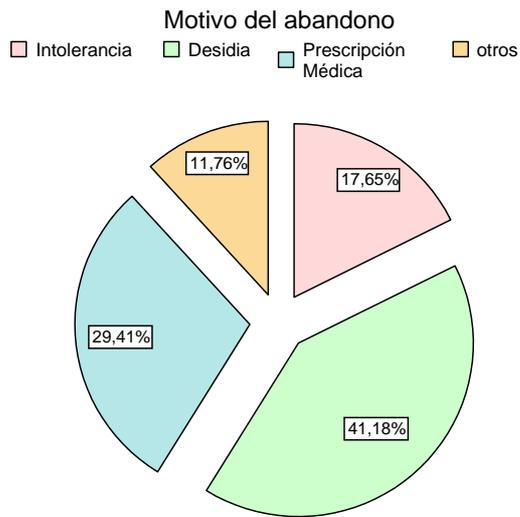
Abandono del tratamiento
 ■ Continúa ■ Abandona ■ Toma irregular



✚ Motivos de abandono:

		Intolerancia	Desidia	Médico	Otros	TOTAL
Varón	N	1	0	0	1	2
	%	50	0	0	50	100
Mujer	N	2	7	5	1	15
	%	13,3	46,7	33,3	6,7	100
TOTAL	N	3	7	5	2	17
	%	17,6	41,2	29,4	11,8	100

RESULTADOS

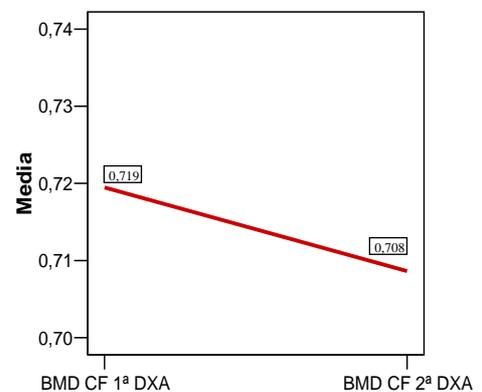
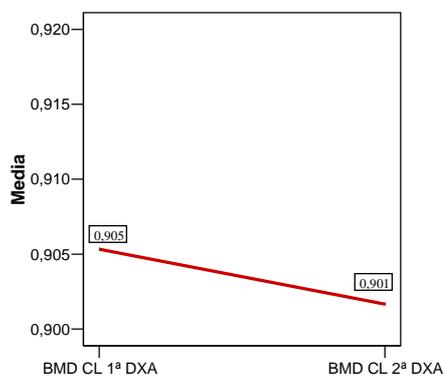


3.- RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS UTILIZADOS

🌈 Variación de la DMO:

En primer lugar se ha analizado de forma global:

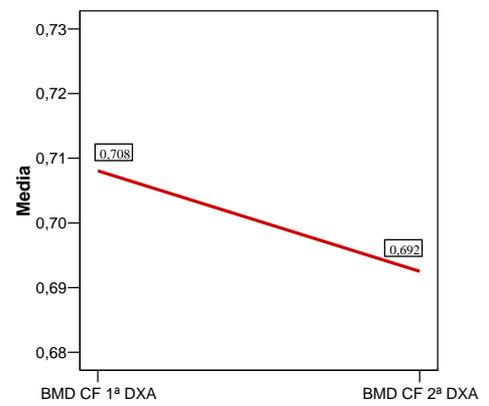
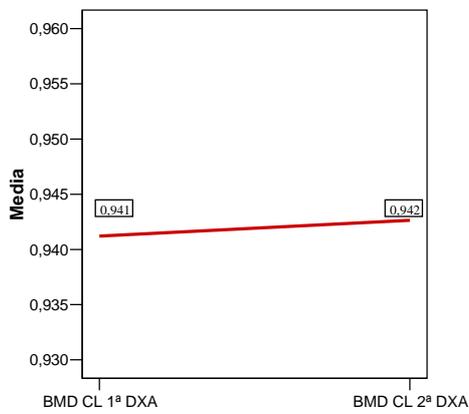
Región Anatómica	DMO inicial		DMO final		Variación	
	X	DE	X	DE	%	DE
CL	,905	,17	,901	,16	-0,1	5,6
CF	,719	,13	,708	,12	-1,9	7,9



Posteriormente se analizó por estratos:

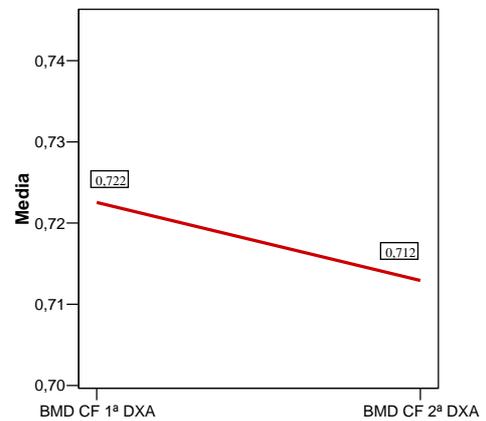
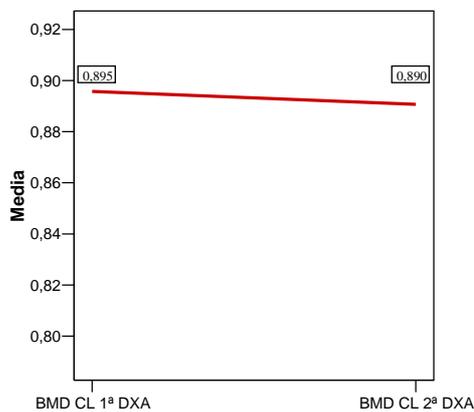
En Hombres:

Región Anatómica	DMO inicial		DMO final		Variación	
	X	DE	X	DE	x	DE
CL	,941	,14	,942	,15	0,5	,6
CF	,708	,10	,692	,10	-2	5,7



En Mujeres:

Región Anatómica	DMO inicial		DMO final		Variación	
	X	DE	X	DE	x	DE
CL	,895	,19	,890	,17	-0,2	5,6
CF	,722	,14	,712	,13	-1,9	8,5



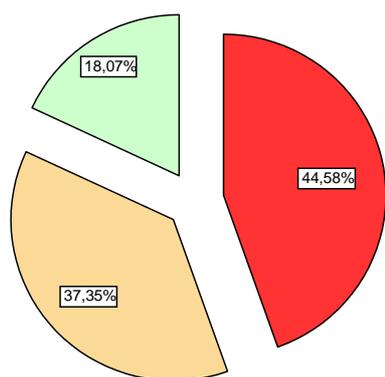
RESULTADOS

✚ Prevalencia de Osteopenia/Osteoporosis tras el seguimiento:

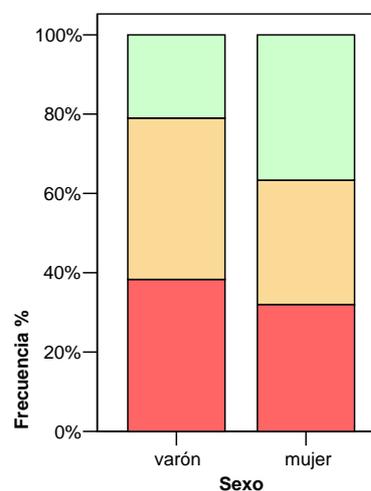
En primer lugar se ha analizado de forma global:

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	9	8	2	19
	%	47,4	42,1	10,5	100
Mujer	N	31	26	14	71
	%	43,8	35,9	20,3	100
TOTAL	N	40	34	16	90
	%	44,6	37,3	18,1	100

Prevalencia de Osteoporosis tras Seguimiento
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL



Prevalencia de Osteoporosis tras Seguimiento
 ■ OSTEOPOROSIS ■ OSTEOPENIA ■ DMO NORMAL

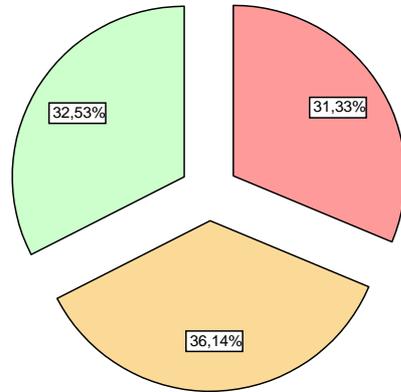


Posteriormente se analizó por región anatómica:

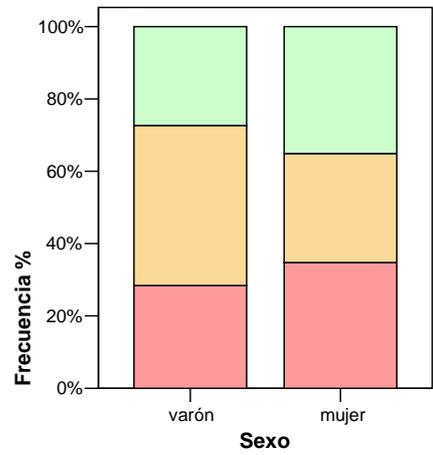
Columna lumbar:

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	5	9	5	19
	%	26,3	47,4	26,3	100
Mujer	N	23	23	25	71
	%	32,8	32,8	34,4	100
TOTAL	N	28	33	29	90
	%	31,3	36,1	32,5	100

Prevalencia de Osteoporosis en CL tras Seguimiento



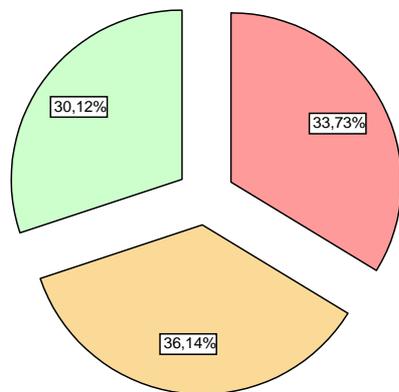
Prevalencia de Osteoporosis en CL tras Seguimiento



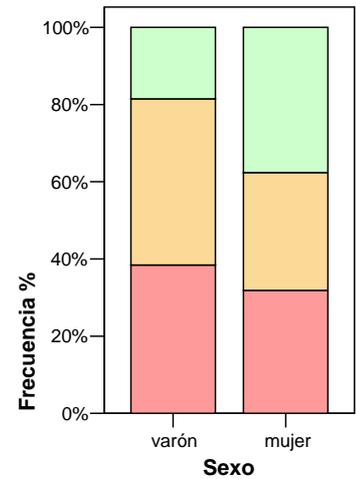
Cuello de fémur:

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	TOTAL
Varón	N	8	8	3	19
	%	42,1	42,1	15,8	100
Mujer	N	22	25	24	71
	%	31,3	34,6	34,2	100
TOTAL	N	30	33	23	90
	%	33,7	36,2	27	100

Prevalencia de Osteoporosis en CF tras Seguimiento



Prevalencia de Osteoporosis en CF tras Seguimiento

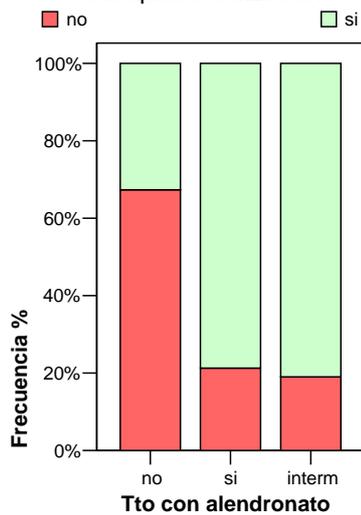


RESULTADOS

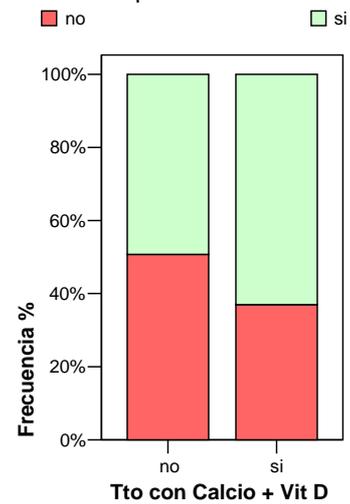
Finalmente se analizó la influencia de los diferentes tratamientos en la DMO de los pacientes al final del periodo de seguimiento:

De forma global se observa que un mayor número de los pacientes que tomaron alendronato consiguieron un aumento de la DMO al final del seguimiento que los pacientes que no tomaron alendronato. Esta ganancia de DMO se observó también en los pacientes que habían recibido sólo Calcio y Vitamina D, aunque en menor grado. Esta circunstancia no se observó en los pacientes que recibieron otro tratamiento distintos a estos dos:

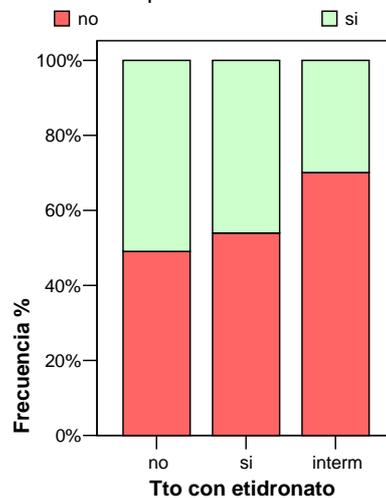
Ganancia de DMO al final del Seguimiento en cualquier localización



Ganancia de DMO al final del Seguimiento en cualquier localización



Ganancia de DMO al final del Seguimiento en cualquier localización



4.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

A fin de conocer las variables que mejor predecían, analizadas de forma conjunta, la variación de DMO en cada una de las localizaciones, se hizo un análisis de regresión lineal múltiple. Se incluyeron las variables clínico-demográficas que se consideraron de interés clínico. La condición para que las variables entraran en el modelo fue una probabilidad de $F < 0,05$; para que salieran una probabilidad de $F > 0,10$. Las variables cualitativas se transformaron en variables indicador o "dummy".

El modelo que mejor explicó la variación de DMO en columna lumbar incluyó la edad, la dosis de prednisona media y el tratamiento con alendronato. En conjunto explicaron el 38% de la variabilidad, siendo la fórmula que permitiría calcularlo:

$$D_{\text{dmo en CL}} = -0,0483 + (0,000632 \times E) - (0,00109 \times P) - (0,0371 \times A)$$

E = Edad

P = prednisona media en mg/día

A = Tratamiento con alendronato

El modelo que mejor explicó la variación de DMO en cuello de fémur incluyó la dosis de prednisona acumulada y el tratamiento con alendronato. En conjunto explicaron el 10% de la variabilidad siendo la fórmula que permitiría calcularlo:

$$D_{\text{dmo en CF}} = -0,0150 - (0,00228 \times \text{Pac}) + (0,0167 \times A)$$

Pac = prednisona acumulada en gramos

A = Tratamiento con alendronato

RESULTADOS

	Constante	β	P	Modelo	
				R2	p
Columna Lumbar					
	-4,83E-02				
Edad		-6,321E-04	0,08		
Dosis de Prednisona media		-1,09E-03	0,08		
Tratamiento con Alendronato		-3,713E-02	0,000		
				0,386	0,000

	Constante	β	P	Modelo	
				R2	p
Cuello de Femur					
	-1,50E-02				
Dosis de Prednisona acumulada		-2,28E-03	0,78		
Tratamiento con Alendronato		-1,672E-02	0,066		
				0,100	0,025

DISCUSIÓN

Las enfermedades metabólicas óseas, y particularmente la osteoporosis están emergiendo como la gran epidemia silente del siglo XXI. El aumento de la longevidad de la población, así como del empleo cada vez más generalizado de corticoides en el tratamiento de numerosas patologías, contribuyen a aumentar sus complicaciones y correspondiente gasto social, sobre todo, en relación con la progresiva prevalencia de las fracturas óseas.

En muchas ocasiones la osteoporosis se va a desarrollar tras la instauración de la menopausia o en relación con el envejecimiento natural; se habla así de osteoporosis primaria o involutiva (Riggs BL & Melton LJ 3rd, 1986). En otras ocasiones el síndrome se desarrolla en el contexto de diferentes situaciones o enfermedades capaces de afectar al metabolismo óseo; nos encontramos entonces ante la denominada osteoporosis secundaria (Anderson FH & Francis R, 1995). Entre las causas asociadas al desarrollo de osteoporosis secundaria, la más importante es la ingesta crónica de corticoides.

I. MASA ÓSEA EN PACIENTES CORTICO DEPENDIENTES

La posibilidad de diagnosticar la osteoporosis 10-20 años antes de que aparezcan fracturas clínicamente identificables, hace que los médicos de atención primaria tengan un papel fundamental en la identificación precoz de este tipo de osteoporosis (Wade JP, 2001). Actualmente este diagnóstico precoz se puede realizar mediante la determinación de la DMO. Existen autores que consideran que la determinación de la DMO no tiene utilidad ya que el hueso es una estructura compleja, y que su manejo no se debe hacer en base al valor de la DMO, ya que ésta lo único que nos indica es la "cantidad de hueso", pero no nos dice nada de la matriz extracelular, que sería el componente "más importante" y que la prevención de la osteoporosis es un proceso que no depende en mantener los niveles de calcio, sino en preservar la matriz ósea, un tejido vivo cuya estructura, fuerza e integridad dependen de un adecuado control de su renovación. Además, una de las principales causas de las fracturas osteoporóticas son las caídas, y es por eso que las mujeres postmenopáusicas menores de 65 años no tienen una alta tasa de

DISCUSIÓN

fractura, porque se caen menos, lo cual invalidaría la utilidad del cribado de osteoporosis mediante densitometrías (Hui LS et al, 1989; Wilkin TJ, 1999). Sin embargo, las recomendaciones actuales aconsejan la determinación de la masa ósea en aquellos pacientes que tomen corticoides de forma continuada (College of Rheumatology, 2001) y muchos otros autores consideran que la medición de la DMO sí es útil en el manejo de los pacientes con osteoporosis, ya que la capacidad de la disminución de la DMO para predecir fracturas es muy similar a la que tiene 1 DE en los valores de TA para el ACV y mejor que la que posee 1 DE en los valores de colesterol para el SCA (Marshall D et al, 1996) y los marcadores de reabsorción ósea serían útiles, especialmente, para la monitorización del tratamiento (Watts NB & Millar PD, 1999; Eastell R, 1999). Es cierto que existen otros factores a considerar como son el bajo peso corporal, el tabaquismo, la existencia de un familiar de primer grado con antecedentes de fracturas patológicas o la propia historia de fractura patológica, pero esto no invalida la utilidad de la DMO. Dado que el riesgo de fractura aumenta de una forma dramática tras la primera fractura, la identificación y el tratamiento precoces son importantes. La DEXA es, por tanto, la mejor manera de identificar a los pacientes de alto riesgo antes de que ocurra la primera fractura (Watts NB & Millar PD, 1999).

Considerando los criterios densitométricos actuales de la OMS (Who Study Group, 1994) los pacientes de nuestra serie muestran una prevalencia relativamente alta de osteoporosis y de osteopenia. Así, la prevalencia de osteoporosis de nuestra muestra es del 30% en columna lumbar y del 33% en cuello de fémur, mientras que la de osteopenia es del 34% en columna lumbar y del 35% en cuello de fémur.

En España no se conoce la verdadera magnitud del problema, aunque existen estudios que han estimado la prevalencia global de osteoporosis en mujeres entre un 4% para el grupo de edad comprendido entre los 45-49 años y el 40% en el grupo de edad comprendido entre los 70 y 79 años (Díaz Curiel M & Moro MJ, 2001), como la media de edad de nuestra población es de 54 años nuestra prevalencia de osteoporosis densitométrica, de un 33% en CL y un 25% en CF, es muy superior a la de la población española de ese rango de edad (9% para CL y 1% para CF).

Lo mismo sucede si analizamos el grupo formado por los varones, aunque en este caso es más compleja la comparación por la escasez de datos al respecto; comparando nuestros datos con los correspondientes al grupo de edad de 50-59 años (la media de edad de nuestra serie es de 57 años) observamos que frente a las cifras de 3,7% de osteoporosis en CL y 1% en cuello de fémur (Díaz Curiel M & Moro MJ, 2001), nuestros pacientes presentan un 21% y 58% respectivamente.

Si analizamos la prevalencia de osteoporosis en sujetos que reciben tratamiento corticoideo prolongado, observamos una gran variabilidad, existiendo comunicaciones que oscilan entre el 10% (Meunier, 1993) y el 50% (Lukert, 1996).

Por tanto, nuestra población presenta una mayor afectación ósea densitométrica que la descrita en la población española, siendo similar a la descrita en otros estudios realizados en pacientes en tratamiento corticoideo prolongado.

II. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Los ensayos clínicos, aleatorizados, randomizados, doble ciego, y controlados con placebo constituyen, en el momento actual, el fundamento sobre el que se basan las decisiones acerca de las intervenciones terapéuticas. Es en base a estos estudios, que sabemos que la osteoporosis corticoidea es algo tratable, y que las fracturas asociadas al tratamiento crónico con esteroides son evitables cuando se emplean bisfosfonatos (Adachi JD et al, 1997; Saag K et al, 1998). Sin embargo, no se ha producido el beneficio esperado con su uso de forma habitual, esto es debido a una suma de factores. En primer lugar a un fallo por parte de los profesionales sanitarios para adecuarse a las recomendaciones actuales del tratamiento y prevención de la osteoporosis corticoidea y, por otro lado, a la falta de cumplimentación por parte de los pacientes (Hart SR & Green B, 2002).

DISCUSIÓN

Los ensayos de intervenciones terapéuticas habitualmente se describen como “explicatorios” o “pragmáticos”. Los ensayos clínicos explicatorios generalmente miden eficacia, es decir, el beneficio que produce un tratamiento bajo condiciones ideales, habitualmente usando sujetos cuidadosamente elegidos y en un centro de investigación. Los ensayos clínicos pragmáticos, o también llamados reales, por el contrario, miden la efectividad, es decir, el beneficio que produce un tratamiento en la práctica clínica habitual (Roland M & Torgeson DJ, 1998). Por ello los criterios de inclusión han de ser muy amplios, lo que permitiría que los resultados fueran generalizables. Por otro lado, los ensayos pragmáticos tienen como objetivo primario valorar el beneficio de una determinada actuación o conjunto de actuaciones comparado frente a otra actuación o conjunto de actuaciones en cuanto a una circunstancia relevante para la vida diaria, y la simple variación en un parámetro fisiopatológico y, habitualmente, presentan diseños de muy largo seguimiento. Finalmente, los ensayos clínicos explicatorios tienen un diseño “ciego” para reducir los posibles sesgos, lo cual contribuye a aumentar al máximo la validez interna del estudio. Por el contrario, los ensayos pragmáticos no poseen este diseño, y si bien por ello los resultados de los ensayos pragmáticos tienen una menor validez interna, tendrán una mayor validez externa, es decir, serán más generalizables a la práctica clínica habitual (McPherson, 2004). En la tabla 3.1 se presentan las diferencias fundamentales entre los dos tipos de ensayos. Si bien podría extrapolarse de dichas diferencias que los dos tipos de ensayos son opuestos, habitualmente muchos ensayos clínicos se sitúan en algún punto intermedio entre los dos tipos de ensayos. Dado el diseño de nuestro estudio, estaríamos midiendo la realidad del beneficio, en nuestro medio, y en nuestro grupo de pacientes, de los distintos tratamientos para la osteoporosis, comportándose así, más que como un ensayo clínico explicatorio, como un estudio “pragmático” o real.

Tabla 3.1 Características fundamentales de los ensayos clínicos explicatorios vs pragmáticos

Ensayos explicatorios	Ensayos pragmáticos
Escenario investigacional	Escenario clínico habitual
Evalúan eficacia	Evalúan efectividad
Más útiles para procesos agudos	Más útiles para procesos crónicos
Controlados por placebo	No controlados por placebo
Diseño ciego para minimizar sesgos	Diseño abierto
Dirigidos a minimizar efectos no específicos	Dirigidos a maximizar efectos no específicos
Tratamientos estandarizados, con intervenciones sencillas	Tratamientos habituales con intervenciones complejas
Llevados a cabo por clínicos especializados en el manejo de protocolos	Llevados a cabo por clínicos especializados en el manejo de pacientes
Habitualmente con cortos periodos de seguimiento	Habitualmente con largos periodos de seguimiento
Alta validez interna y baja validez externa	Baja validez interna y alta validez externa
Poco impacto en la práctica clínica diaria	Gran impacto en la práctica clínica diaria
Utilizan grupos de pacientes homogéneos	Utilizan grupos de pacientes heterogéneos
No precisan de grandes tamaños muestrales	Pueden requerir grandes tamaños muestrales
Son utilizados con mucha frecuencia	Son utilizados con escasa frecuencia

II.1.- ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La tasa de cumplimentación con la medicación pautada se define como el porcentaje de las dosis prescritas que el paciente realmente toma en un periodo concreto de tiempo. Esta tasa de adherencia son característicamente más altas en los pacientes con procesos agudos que en los pacientes con procesos crónicos, disminuyendo a valores realmente bajos tras seis meses de tratamiento continuado (Haynes RB et al, 2002). No se sabe con certeza cuál es la tasa adecuada de adherencia. Si nos basamos en los estudios aleatorizados, se considera aceptable una tasa de adherencia superior al 80%, aunque si se trata de enfermedades más graves, como por ejemplo la infección por el VIH, se considera que una adecuada adherencia es aquella que implica una toma del 95% de la medicación pautada (Osterberg L & Blaschke T, 2005), sin embargo estas tasa de adherencia no son extrapolables a la vida real por el alto seguimiento que se hace de los

DISCUSIÓN

pacientes incluidos en un ensayo clínico aleatorizado. Hoy en día se sabe que la adherencia es menor en la vida diaria, especialmente cuando las condiciones para las que reciben tratamiento son asintomáticas. Por ejemplo, aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben tratamiento con una estatina lo han suspendido al cabo de seis meses de tratamiento (Bennet JS et al, 2002). Las causas para esta baja adherencia a los tratamientos crónicos es multifactorial (McDonald HP et al, 2003), dependiendo de los diferentes tratamientos en ocasiones es complejo ajustar el horario de las diferentes pastillas a la vida diaria, maximizándose esta dificultad si tienen restricciones alimentarias, o si precisan del mantenimiento de la cadena de frío para que sean eficaces o si se asocian con importantes efectos secundarios. Por otro lado no hay que olvidar que los regímenes de tratamiento son cada vez más complejos gracias a los resultados de los grandes ensayos clínicos. Por ejemplo, hace 20 años el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se basaba en digoxina y diuréticos, mientras que actualmente se compone de unos 4-5 medicamentos diferentes. Actualmente se ha tomado conciencia de la verdadera importancia de la cumplimentación adecuada de la medicación, ya que en estudios recientes realizados en los EEUU se ha demostrado que una baja adherencia al tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido es responsable de la pérdida del injerto por rechazo en cerca del 30% de los casos a los 2-3 años (Keena LA et al, 2005), o que cerca del 40% de todos los ingresos hospitalarios de pacientes en tratamiento crónico por alguna enfermedad están originados por mala adherencia a la medicación, lo que se traduce en un coste estimado anual superior a los 100 billones de dólares (Berg JS et al, 1998; McDonnell PJ & Jacobs MR, 2002; Osterberg L & Blaschke T, 2005).

En nuestro estudio destaca la tasa de abandono de los pacientes, que se sitúa en el 20%. Dentro de este porcentaje, en un 30% de las ocasiones el tratamiento fue suspendido por prescripción médica (se objetivó una alteración orgánica) por lo que, si excluimos este dato, la tasa de abandono se sitúa próxima al 13%, o lo que es lo mismo, una adherencia del 87%. Esta cifra de abandono es muy inferior a la comunicada en otras series de otros procesos crónicos sintomáticos, en los que el cumplimiento es inferior al 50% (Merino J & Gil VF, 2001). La

comparación de nuestros resultados con otros estudios de pacientes con osteoporosis es más compleja, ya que se han comunicado resultados dispares; mientras que algunos autores señalan que la adherencia al tratamiento se sitúa en torno al 50-60% a los 3 meses de iniciado el tratamiento disminuyendo conforme avanza el tiempo de tratamiento hasta un 40-50% a los 12 meses de tratamiento (Recker RR et al, 2005; Guilera M et al, 2006), otros han comunicado tasas de adherencia mucho más altas situándose en torno al 75% tanto en pacientes con osteoporosis postmenopáusia (Ros I et al, 2002) como en pacientes con osteoporosis inducida por corticoides (Curtis JR et al, 2006).

Podría pensarse que la causa de esta alta tasa de adherencia haya sido por el excesivo celo de alguno de los miembros de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas, pero dado que durante el periodo de estudio no fue un único clínico el encargado de revisar a los pacientes, a diferencia de lo que suele suceder en los ensayos clínicos explicatorios, la posible contribución de un único clínico, especialmente sensibilizado con el problema del abandono del tratamiento queda así disminuida, y debemos asumir que la explicación debe estar en el esquema seguido durante cada una de las visitas de control, preguntando por todas y cada una de las medicaciones que estaba recibiendo el paciente así como olvidos y efectos secundarios. Otros factores que han contribuido a la buena tasa de adherencia comunicada por los pacientes es el hecho de que la mayoría de ellos se encontraban en tratamiento con alendronato de administración semanal en vez de alendronato diario lo que favorece la adherencia al tratamiento (Recker RR et al, 2005), el esfuerzo por modificar los diferentes tratamientos de forma que se pudieran tomar una sólo vez al día o, como máximo, dos veces al día, situaciones que maximizan la adherencia (Claxton AJ et al, 2001) y el tiempo empleado en explicar a los pacientes, hasta asegurarse de la adecuada comprensión por su parte de la existencia de una DMO disminuida con el consiguiente riesgo de aparición de fracturas, del efecto sobre el hueso de la medicación prescrita y la importancia, por tanto, de una adecuada adherencia al tratamiento (Pickney CS & Arnason JA, 2005).

II.2.- EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

Al analizar los datos referentes al beneficio de los distintos tratamientos, es de destacar, en primer lugar que cerca de un 90% de nuestros pacientes tomaban calcio + vitamina D, y un 43% tomaban algún bisfosfonato, lo que contrasta con los datos publicados por muchos otros autores, en los que se señala que tan sólo un 38% de los pacientes se encontraban en tratamiento, al menos, con calcio, y tan sólo recibían bisfosfonatos un 8% (Gudbjornsson B et al, 2002). Si bien otros autores han comunicado cifras de prescripción muy similares a las existentes en nuestra consulta (Curtis JR et al, 2006)

En segundo lugar, a pesar de la alta tasa de adherencia, reseñada por los propios pacientes, y del alto número, si bien es cierto que mejorable, de pacientes en tratamiento, los resultados obtenidos en cuanto a la modificación de la DMO son un tanto desalentadores, ya que en términos globales se produjo un descenso de la DMO del 0,1% en CL y del 1,9% en CF. Estos datos, que inicialmente están en desacuerdo con los resultados publicados para etidronato (Adachi JD et al, 1997), alendronato (Adachi JD et al, 2001) y risedronato (Wallach S et al, 2000) en los que éstos fármacos producían un beneficio significativo en la DMO, cuando analizamos que es lo que sucede con aquellos pacientes que han recibido tratamiento con alendronato (excluimos los demás bisfosfonatos por escaso número de pacientes) vemos que sí se ha producido una ganancia de masa ósea, aunque discreta. Tomada toda la muestra de forma global, la DMO aumentó en un 1,9% en CL y en un 2,79% en CF. Al analizar por sexos vemos que este aumento fue mayor en las mujeres, aunque varió en cuanto a la distribución, de tal modo que en mujeres la DMO aumentó casi un 4% en CF y un 2% en CL, mientras que en los varones el incremento de DMO fue mayor en CL que en CF (2,2% y 0,7%, respectivamente). Sin embargo, estos datos son significativamente menores que los comunicados en los estudios con estos fármacos, que sitúan el beneficio sobre la DMO en un 8% en CL y de un 6% en CF (Lieberman UA, 1995), y una causa que podría explicar este hecho es el diseño del estudio.

Estos datos se pusieron de manifiesto al hacer la regresión lineal en la que se observó que se correlacionaron con una mejor respuesta en columna lumbar la edad más alta, la dosis de prednisona media más baja y el tratamiento con alendronato, y en CF la dosis de prednisona acumulada más baja y el tratamiento con alendronato. Como he señalado antes, el diseño del estudio podría haber influido en los malos resultados globales. Dado que la población es muy heterogénea, las distintas enfermedades de base de los pacientes podrían haber influido en los resultados ya que una enfermedad podría asociarse a una mayor pérdida de masa ósea, si bien algunos autores han comunicado que los corticoides ocasionan una pérdida de masa ósea que es independiente de la edad, del sexo, y de la enfermedad de base (van Staa TP et al, 2002) otros autores si otorgan una importancia en la diferente pérdida de masa ósea encontrada en pacientes con diferentes enfermedades.

Otra de las posibles causas de esta menor ganancia de masa ósea en nuestro estudio sería una adherencia real inferior a la comunicada por los pacientes. En este sentido, la medición de la adherencia mediante entrevista con el paciente es menos exacta que otras medidas de adherencia como podrían ser el recuento de pastillas, la determinación de niveles de fármacos en sangre o la realización de cuestionarios (Garber MC et al, 2004). Si bien es cierto que la utilización de la entrevista con el paciente suele sobreestimar la adherencia a la medicación, dado el diseño del estudio no era posible otra medida de adherencia. En situaciones de práctica clínica habitual no es factible el empleo de dispositivos electrónicos que permitan un recuento de la medicación o, salvo en el caso de algunos fármacos como los antiepilépticos, la determinación de niveles del fármaco en suero, por lo que los datos, lo que demuestran una vez más es el peor resultado de los diferentes tratamientos para la osteoporosis en la práctica clínica diaria. Admitiendo que existió una menor adherencia de la comunicada por los pacientes, presumiblemente la principal causa es el coste de la medicación, ya que al tratarse de condiciones de práctica clínica habitual, la medicación no era gratuita.

Así analizados los resultados, es decir, el subgrupo de pacientes que recibió tratamiento con alendronato y, específicamente, el subgrupo de pacientes que no suspendió la medicación

DISCUSIÓN

los resultados son aceptables, es decir, se consiguió el objetivo perseguido con el tratamiento que es ganancia de masa ósea, no obstante, dado que lo que queremos valorar es la efectividad, hemos de considerar todos los pacientes, independientemente de los tratamientos realizados o no, por lo que los resultados globales no pueden ser satisfactorios. Tal vez, la lectura práctica (que al fin y a la postre es lo que pretenden los estudios pragmáticos) es que debemos insistir en la instauración de tratamiento para la osteoporosis, bien sea con bisfosfonatos como en los pacientes similares a los de nuestro estudio o, en un futuro, mediante el empleo de nuevos fármacos tales como el ranelato de estroncio o la PTH, y en la adecuada cumplimentación con la medicación pautada, identificando aquellos pacientes con factores de riesgo para una mala adherencia (Osterberg L & Blaschke T, 2005) e incidiendo en ellos con medidas que aumenten la adherencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de osteopenia-osteoporosis en nuestra muestra es significativamente superior a la que presenta la población de referencia.
2. La adherencia al tratamiento de la osteoporosis en nuestros pacientes es alta.
3. El beneficio en nuestro estudio de efectividad, medido en términos de ganancia de masa ósea, es menor que los comunicados en los distintos estudios de eficacia de los tratamientos para la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Aagard EM, Lin P, Modin GW et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999;107:456-460
- Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB. Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(243):294-305
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-387
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fractures in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202-211
- Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis. New dimensions in osteoporosis. 1999;1:2-10
- Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients. *Metabolism* 1981;30:217-221
- Alarcón Alarcón T, González Montalvo JI. Osteoporotic hip fracture. Predictive factors of short-and long-term functional recovery. *An Med Interna.* 2004;21(2):87-96
- Alexeera L, Burkhardt P, Christiansen C et al. Assesment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Oeganization, Geneve, 1994
- Alonso G, Fernández-García D, de la Higuera Lopez-Frías M, Muñoz-Torres M. Terapia hormonal sustitutiva: hacia una redefinición de sus indicaciones. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas (REEMO)* 2004;13(4):72-76

BIBLIOGRAFÍA

- Altadill Arregui A, Gomez Alonso C, Virgos Soriano MJ, et al. Epidemiology of hip fracture in Asturias. *Med Clin (Barc)*. 1995;105(8):281-6
- Amiel C, Ostertag A, Slama L, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *Bone Miner Res*. 2004;19(3):402-9
- Anderson FH, Francis R. Osteoporosis secundaria y del varón. En: Arden NK, Spector TD editores. *Osteoporosis ilustrada*. Cleveland: Atlas Medical Publishing LTD; 1995, pp:121-135
- Anderson FH, Francis R. Osteoporosis secundaria y del varón. En: Arden NK, Spector TD editores. *Osteoporosis ilustrada*. Cleveland: Atlas Medical Publishing Ltd;1995, pp:121-135
- Arden N. Factores de riesgo de osteoporosis. En: Arden NK, Spector TD editores. *Osteoporosis ilustrada*. Cleveland: Atlas Medical Publishing Ltd;1995, pp:36-50
- Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61:485-492
- Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int*. 2000;11(11):905-13
- Avenell A, Handoll HH. A systematic review of protein and energy supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(8):895-903
- Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001880
- Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):255-60

- Barret J, Worth E, Gauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(9):951-65
- Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997;157:629
- Bauer DC, Gluer CC, Genant HK et al. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;10:353
- Bauer DC, Gluer CC, Pressman AR, et al. Broadband ultrasonic attenuation (BUA) and the risk of fracture: A prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;10 (supl):175
- Bellido T, Han L, Mocharla H et al. Overexpression of Bcl-2 renders osteoblastic cells refractory to glucocorticoid induced apoptosis. *Bone* 1998;23(suppl):461
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61
- Bessey OA, Lowry OH, Brock MA. A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1946;164:321-323
- Bettica P, Taylor AK, Talbot J et al. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Endocrinol Metabol* 1996;81:542.
- Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993;27:Suppl 9:S1-S24.
- Bijlsma JW, Raymakers JA, Mosch C et al. Effect of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid induced osteopenia. *Clin Exp* 1988;6:113-119
- Black DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):146-52

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1207-15
- Blanco P, Ballanti P, Bonucci E. "Tartrate resistant acid phosphatase activity in rat osteoblasts and osteocytes" *Calcif Tissue Int* 1988;43:167-171
- Bikle DD, Halloran B, Fong L, Steinbach L, Shellito J. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin endocrinol metab*. 1993;76(2):456-61
- 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 assesment. *J Clin Endoccrinol Metab* 1995;80:864
- Bonjour JP, Theinz G, Buchs B et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation during adolescence: evidence for a dramatic slow down at both lumbar and femoral levels in female subjects after 16 years. *J Bone Miner Res* 1991;6 (suppl):216
- Boonen S, Aerssens J, Dequeker J, Nicholson P, Cheng X, Lowet G, et al. Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecullar content of insulin-like growth factor I – potential implications for age related (type II) osteoporotic fracture occurrence. *Calcif Tissue Int* 1997;61:173
- Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int*. 2004;15(7):511-9

- Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Intern Med.* 2006;259(6):539-52
- Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, Jorgensen SM, Liu S, Chmielewski PA, et al. Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: Sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. *Bone.* 2006 Mar 27; [Epub ahead of print]
- Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):104-12
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937):337-42
- Brandli DW, Golde G, Greenwald M et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a cross sectional study. *Steroids* 1991;56:518-523
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998 12(9):1260-8.
- Buckhardt P. Ingesta de calcio y pico de masa ósea. En Cannata JB editors. *Actualizaciones en metabolismo óseo.* Madrid: Jarpyo editores;1992, pp 23-25
- Buckley L. Preventing corticosteroid induced osteoporosis. *Hospital medicine* 1997;33:15-19,23
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1055-1059

BIBLIOGRAFÍA

- Buckley LM, Marque M, Hudson JO et al. Variations in physician's judgements about corticosteroid induced osteoporosis by physician speciality. *J Rheumatol* 1998;25:2195-2202
- Buniva G, Dubini A, Sasell D. Human bioassay of corticotrophin suppressing, eosinopenic and hyperglycaemic potencies of deflazacort and prednisone. *Curr Ther Res* 1979;26:69-81
- Butler RC, Davie MW, Worsfold M, et al. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low-dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:86-90
- Cameron JR, Sorenson JA. "Measurement of bone mineral in vivo: a improved method". *Science* 1963;143:230-32
- Campodarve I, Díaz Pérez A. "Tipos clínicos de osteoporosis". En Díaz Pérez A. Editor. *Osteoporosis*. Barcelona: Sandoz Pharma SAE;1992, pp 37-51
- Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004;34:593-8.
- Canalis E, Centrella M, Burch J, Mc Carthy TL. Insulin-like growth factor I mediated selected anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:60-5
- Canalis E. "Regulation of bone remodelling" En: Favus MJ Editores. *Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press; 1993, pp. 33-37
- Canalis E. Insulin-like growth factors and osteoporosis. *Bone* 1997;21:215
- Canalis E. Mechanism of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid induced osteoporosis. *JCE* 1996;81:3440-3447
- Canalis E. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7

- Carneiro AV. Finding the best scientific evidence to support clinical practice. *Rev Port Cardiol.* 2004;23(6):913-24
- Casebeer L, James N. Practice pattern variations in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:453-457
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290(13):1729-38
- Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1229-37
- Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, et al. Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):743-8
- Chambers TJ, Darby JA, Fuller K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption. *Cell Tissue Res* 1985;241:671-675
- Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J Pathol* 1982;136:27-39
- Cheng SL, Zhang SF, Mohan S, et al. Regulation of insulin-like growth factors I and II and their binding proteins in human bone marrow stromal cells by dexamethasone. *J Cell Biochem.* 1998;71(3):449-58
- Chesnut CH 3rd, Bell NH, Clark GS. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effects and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997;102:29
- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the

prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000;109(4):267-76

- Chesnut CH. Osteoporosis and its treatment. *New Engl J Med* 1992;326:406-408.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al; Women's Health Initiative Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-53
- Christiansen P, Steiniche T, Vesterby A, et al. Primary hyperparathyroidism: iliac crest trabecular bone volume, structure, remodeling and balance evaluated by histomorphometric methods. *Bone* 1992;13:41-49
- Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest.* 1988;82(4):1268-74
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310
- Cleveland M, Bosworth DM, Thompson FR, et al. A ten year analysis of intertrochanteric fractures of the femur. *J Bone Joint Surg (Am)* 1959; 41: 1399-1408
- Cole HM. Questions and answers: diagnostic and therapeutics assessments. *JAMA* 1992;267:286-294
- Colette C, Monnier L, Pares N et al. Calcium absorption in corticoid treated subjects, effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm Metab Res* 1987;19:335-338
- Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE. Identification of androgen-receptor in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:854-867
- Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, et al. Radiographic absorptiometry: a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int.* 1991;2:34

- Cosman F, Nieves J, Herbert J, et al. High dose glucocorticoides in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *Journal of Bone and Mineral Research* 1994;9:1097-1105
- Cosman F, Nieves J, Wilkinson C et al. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int.* 1996;58:236
- Crandell C. Parathyroid hormone increases lumbar spine bone mineral density and decreases vertebral fractures in osteoporosis. *ACP J Club* 2003,139:11
- Crilly RG, Cawood DH, Marshall DH, et al. Hormonal status in normal osteoporotic and corticosteroids-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978;71:733-736
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288:1889-97
- Cummings SR, Black DM, Nevit MC, et al. "Bone density at various sites for prediction of hip fracture". *Lancet* 1993;341:72-75
- Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int.* 2006; [Epub ahead of print]
- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:137-195
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292(13):1573-80.
- Dalen N, Helström L, Jacobson B. Bone mineral content and mechanical strength of femoral neck. *Acta Orthop Scand* 1989;47:503-508
- Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):97-103

BIBLIOGRAFÍA

- Davis, DA, Thomson, MA, Oxman, AD, Haynes, RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995; 274:700.
- de Deuxchaisnes CN, Devogelaer JP, Esselincks W, et al. The effect of low dosage glucocorticoides on bone mass in rheumatoid arthritis: across-sectional and longitudinal study using single photon absorptiometry. *Adv Exp Med Biol* 1984;171:209-239
- de la Higuera López-Frías M, Fernández García D, Muñoz-Torres M. Bone densitometry: clinical applications and scientific evidence. *Rev Clin Esp.* 2004;204(9):480-2
- de la Piedra C, Díaz Martín MA, Díaz Diego EM, et al. Correlación entre el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I y la DMO medida por DEXA en la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1 (supl B):30
- de la Piedra C, Torres R. Utilidad de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ósea de Pager, hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia tumoral y osteoporosis postmenopáusica. II. Marcadores de resorción ósea. *An Intern Med (Mad)* 1990;7:534-538
- de Simona DP, Stevens J, Edwards J et al. Influence of body habitus and race on bone mineral density of midradius, hip and spine in aging women. *J Bone Min Res* 1989;4:827-830
- Deftos LJ. Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal diseases. *Clin Chem* 1991;37:1143-1148
- Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol.* 2001;15(10):1781-9

- Delmas PD, Garnero P. Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. En: Marcus R Editor. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996, pp. 1075-1088
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteoporos Int. 2004;15(10):792-8
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;19:1-18
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. Endocr Rev 1993;14:690
- Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. Lancet 1993; 341:797-801
- Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 1989;4:137-141
- Díaz Curiel M, Moro Álvarez MJ. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En. Díaz Curiel M, editor. Actualización en Osteoporosis. Fondo editorial de FHOEMO, 2001.
- Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, et al. Prevalence of vertebral fracture in population older than 50 years in Asturias (Spain) defined following different radiological criteria. Med Clin (Barc). 2000;115(9):326-31
- Diehl H, Ellingbol J. Total serum calcium determination by a complexfluorometric assay. Anal Chem 1956;28:882-884
- Díez Pérez A, Puig Manresa J, Martínez Izquierdo MT, et al. Estimate of the costs of osteoporotic fractures of the femur in Spain. Med Clin (Barc). 1989;92(19):721-3
- Díez Pérez A. Aspectos socioeconómicos de las fracturas en España. Rev Esp Enf Metab Oseas 1993;2 (supl):24

BIBLIOGRAFÍA

- Díez Pérez A. Enfermedades endocrino-metabólicas y neoplásicas. En: Rapado E, editor. Osteoporosis secundarias. Barcelona: Pharma consult, 1994, pp. 33-53
- Díez Pérez A. et al. Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en España. *Med Clín(Barc)* 1989; 92: 721-723
- Díez Pérez A. Relación entre masa ósea medida por densitometría y riesgo de fractura. *Rev Esp Med Nuclear* 1991;10 (supl):45-48
- Díez-Pérez A, Marin F, Vila J, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Densitom.* 2003;6(3):237-45
- Doerr P, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 43:622-629
- Dolan SE, Huang JS, Killilea KM, et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS.* 2004;18(3):475-83
- Drozdowska B. Quantitative ultrasound at the calcaneus in corticosteroid-treated male patients with bronchial asthma. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(8):1057-61
- Eastell R, Hampton L, Cowell A. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radio isotopic measurements of bone resorption. En: Christiansen C, Overgaard K, editors. *Proceedings of the third International Symposium in Osteoporosis.* Denmark. Osteopress; 1990, pp. 469-470
- Eastell R. Commentary: bone density can be used to assess fracture risk. *BMJ* 1999;318:864-865
- Eastell R. Management of corticosteroid induced osteoporosis. *J Int Med* 1995;237:439-447
- Eastoe JE. Chemical aspects of the matrix concept in calcified tissue organization. *Calcif Tissue Res* 1968;2:1-8

- Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Miner Res* 1992;7:1243
- Eickhoff JA, Molczyk L, Gallagher JC, et al. Influence of isotonic, isometric and isokinetic muscle strength on bone mineral density of the spine and femur in young women. *Bone Miner* 1993;20:2201-209
- Ekenstam E, Stalenheim G, Hallgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism* 1988;37:141.144
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al; Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1259-69.
- Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986;7:379-410
- Eriksson SA, Isberg BO, Lindgren JU. Prediction of vertebral strength by dual photon absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcif Tissue Int.* 1989;44:234-250
- Eyre DR, Dickinson IR, Van Ness K. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypridinium residues. *Biochem J.* 1988;252:495-500
- Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem.* 1984;137:380

BIBLIOGRAFÍA

- Eyre DR. New biomarkers of bone resorption (editorial). *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:470
- Fernandez-Garcia D, Alonso G, Muñoz-Torres M. Anabolic Therapy of osteoporosis. *Med Clin(Barc)* 2005;125:341-5
- Finkelstein JS, Cleary RL, Butler JP, Antonelli R, Mitlak BH, Deraska DJ, et al. A comparison of lateral versus anterior-posterior spine dual energy x-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:724
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1216-26
- Fletcher RH, Fletcher SW. Evidence-based approach to the medical literature. *J Gen Intern Med* 1997; 12 Suppl 2:S5
- Foundation for Osteoporosis Research and Education. Guidelines of care on osteoporosis for the primary care physician. *FORE* 1998
- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. A comparison of fracture discrimination using calcaneal quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry in women with a history of fracture at sites other than the spine and hip. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(3):207-11
- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does the combination of quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry improve fracture discrimination? *Osteoporos Int.* 2001;12(6):471-7
- Gallagher JC. Changes with age in spine and radial density in normal and osteoporotic subjects. *J Bone Min Res.* 1991; 6(supl):321

- Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care.* 2004;42(7):649-52
- Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1046
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1531
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assesment of bone mineral and structure. State of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11:707
- Geusens P, Dequeker J, Verstraeten A, et al. Age -sex and menopause- related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorpciometry and radiogrammetry. *J Nucl Med.* 1986;27:1540-1549
- Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(12):724-7
- Geyman, JP, Deyo, RA, Ramsey, SD. *Evidence-Based Clinical Practice.* Woburn, MA: Butterworth-Heinemann, 1999
- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, et al. Racial differences in vertebral bone density develop during puberty. *J Bone Miner Res.* 1991;6(suppl):215
- Glanville J, Haines M, Auston I. Finding information on clinical effectiveness. *BMJ.* 1998;317(7152):200-3
- Glesby MJ. Bone disorders in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003;37 Suppl 2:S91-5

BIBLIOGRAFÍA

- Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 1981;24:892-898
- Glüer-Claus C. International quantitative ultrasound consensus group. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1280-1288
- Godlee F. The Cochrane Collaboration. Deserves the support of doctors and governments. *BMJ* 1994; 309:969.
- Gómez Alonso C, Bernardino J, Cannata JB. Metodología de evaluación de la masa ósea. En: Díaz Curiel, Díaz Pérez, Gómez Alonso, editores. *Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española.* Madrid: EDIMSA; 1996, pp.11-55
- González Calvín JL, García Sánchez A, Bellot V, et al. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1993;28:571-579
- González Macías J, Riancho Moral JA. Etiopatogenia y fisiopatología de la osteoporosis. *Medicine (España)* 1992;6:22-23
- Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, et al. Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years. *Med Clin (Barc).* 2004;123(3):85-9
- Goulding A, Gold E. Effects of chronic prednisolone treatment on bone resorption and bone composition in intact and ovariectomized rats and in ovariectomized rats receiving B estradiol. *Endocrinology* 1988;122:482-487
- Gray R, Harrington C, Coulton L, et al. Long-term treatment of chronic inflammatory disorders with deflazacort. *J Orthop Rheumatol.* 1990;3:15-27
- Gray RW, Garthwaite TL. Activation of renal 1,25 dyhidroxivitamin D3 synthesis by phosphate deprivation: Evidence for a role for growth hormone. *Endocrinology* 1985;116:189-193

- Green ML, Ruff TR. Why do residents fail to answer their clinical questions? A qualitative study of barriers to practicing evidence-based medicine. *Acad Med.* 2005;80(2):176-82.
- Greenber G, Krukeja SC, Bowse EN, et al. Effects of estradiol and progesterone on calcitonin secretion. *Endocrinology* 1986;118:2594-2598
- Grimston SK, Morrison K, Harder JA, et al. Bone mineral density and calcium intake in children during puberty. En: Burckhardt P, Heaney RP, editors. *Nutritional aspects of osteoporosis. Serono symposia: Raven Press* 1991;85:77-90
- Grodin JM, Siferspk, Mc Donald DC. Source of estrogen production in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;36:207-214
- Gudbjorsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2002;61:32-36
- Guerrero Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*, 1996; 107:377-382
- Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1997;7:390-406
- Guilera M, Fuentes M, Grifols M, Ferrer J, Badia X; OPTIMA study investigators. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):664-671
- Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid induced osteoporosis: patogénesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:199-206
- Gundberg CM, Wilson PS, Gallop PM, et al. Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well characterized assay. *Clin Chem.* 1985;31:1720-1725

BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez Polo R. Osteoporosis inducida por corticoides. *An Sist Sanit Navar* 2003;26(Suppl 3):63-80
- Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Price RI, Retallack RW, Dhaliwal SS, et al. A randomized trial of sodium fluoride (60 mg) +/- estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2002;13(2):158-70
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA*, 1993;270:2598-2601
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*, 1994;271:59-63
- Guyatt GH, Weber CE, Mewa AA, Sackett DL. Determining causation--a case study: adrenocorticosteroids and osteoporosis. Should the fear of inducing clinically important osteoporosis influence the decision to prescribe adrenocorticosteroids? *J Chronic Dis.* 1984;37(5):343-52
- Hahn TJ, Boisseau VC, Avioli LV. Effect of chronic corticosteroid administration on diaphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:274.282
- Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:111-115
- Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, et al. Altered mineral metabolism in glucocorticoid induced osteopenia. *J Clin Invest.* 1979;64:655-665

- Hans D, Dargent Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonic heel measurement to predict hip fracture in elderly women. The EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;384:511-514
- Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, Hanley DA, Brown JP. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):757-64
- Hart SR, Green B. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe. *Postgrad Med J.* 2002;778:242-243
- Harvey JA, Anderson HC, Borek D, Morris D, Luckert BP. Osteoporosis associated with mastocytosis confined to bone: report of two cases. *Bone* 1989;10:237-241
- Hassager C, Christiansen C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. *Bone* 1989;10:415-419
- Hattersley AT, Meeran K, Burrin J, Hill P, Shiner R, Ibbertson HK. The effect of long and short-term corticosteroid on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:198-202
- Hawkins F, Prieto S. Aplicaciones clínicas de la densitometría ósea. *Rev Clin Esp* 1993;193:503-508
- Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ* 1998; 317:273-276.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-3
- Hedlund T, Hulth A, Johnell O. Early effect of parathormone and calcitonin on the number of osteoclast and on serum calcium in rats. *Acta Orthop Scand.* 1983;54:802-804
- Helms PJ. "Real World" pragmatic clinical trials: what are they and what do they tell us? *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:4-9

BIBLIOGRAFÍA

- Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med.* 2005;99(1):11-9
- Hernández JL, Marín F, González-Macias J, Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int.* 2004;74(4):357-65
- Hill CS, Wolferet RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta.* 1989;186:315
- Hock JM, Gera J. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 1992;7:65-72
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140(10):4382-9
- Hofbauer LC, Heufelder AE. Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2355-63
- Hsueh AJ, Erickson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 1978;32:639-648
- Hughes DE, Dai A, Tiffe JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclast mediated by TGF-beta. *Nat Med.* 1996;2:1132-1136

- Hui LS, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-1809
- Hummer M, Malik P, Gasser RW, et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(1):162-7
- Hurley M, Abreu C, Harrison JL, et al. Basic fibroblast growth factor inhibits type I collagen gene expression in osteoblast MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem* 1993;268:5588
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83
- Jaworsky ZF. Some morphologic and dynamic aspects of remodelling of the endosteal-cortical and trabecular surfaces. En: Mencil J & Harrel A, editors. *Calcified Tissue, structural, functional and metabolic aspects*. New York Academic Press, 1971; pp.159
- Jilka RI, Weinstein RS, Bellido T, et al. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res*. 1998;13:793-802
- Jódar E, Muñoz Torres M, Quesada M, et al. Impacto del hipertiroidismo sobre la masa ósea: caracterización de la población hipertiroides. *REEMO* 1995, 4 (supl):31
- Jódar E, Muñoz Torres M, Quesada M, et al. Nuevos marcadores de metabolismo mineral en pacientes hipertiroides. ¿son realmente útiles?. *REEMO* 1995, 4 (supl):18
- Johansen JS, Riis BJ, Delmas PD, et al. Plasma BGP : an indicator of spontaneous bone loss and of the effect of oestrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest*.1988;18:191

BIBLIOGRAFÍA

- Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, et al. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European vertebral osteoporosis study (EVOS) group. *Am J Epidemiol.* 1997;146:287-293
- Joseph JC. Corticosteroid induced osteoporosis. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:188-197
- Julian BA. Metabolic bone disease in renal transplant recipients. *The Endocrinologist* 1994;3:415-424
- Kaji H, Sugimoto T, Katanami N, et al. Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by inhibiting granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production in mouse bone marrow cultures. *Endocrinology* 1997;134:1121-1126
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt p, et al. Guideline for diagnosis and management of osteoporosis (EFFO). *Osteoporosis Int.* 1997;7:390-406
- Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int* 2000;11:192-202
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9
- Kanis JA. "Osteoporosis". Kanis JA, editor. Oxford: Blackwell Science; 1996
- Kanis JA. Assessment of bone mass and osteoporosis. In: Kanis JA, editor. *Osteoporosis.* Oxford: Blackwell Science Ltd. 1994, pp 114-147
- Kapetanakis EI, Antonopoulos AS, Antoniou TA, et al. Effect of long-term calcitonin administration on steroid-induced osteoporosis after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:526-32
- Kawaguchi H, Nemoto K, Raisz LG, et al. Interleukin-4 inhibits prostaglandin G/H synthase-2 and cytosolic phospholipase A2 induction in neonatal mouse parietal bone cultures. *J Bone Miner Res* 1996;11:358

- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995;313:36
- Keena LA, Labbe L, Barret JS, Pfister M. Moeling and simulation of adherence: approaches and applications in therapeutics. *AAPS Journal* 2005;7(2):E390-407
- Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, et al. Quantitative digital radiography versus dual photon absorpciometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1988;67:839
- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142(12):5050-5
- Kim SD, Cho BS. Pamidronate Therapy for Preventing Steroid-Induced Osteoporosis in Children with Nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2005;102(3-4):c81-c87
- Kitchin B, Morgan S. Nutritional considerations in osteoporosis. *Curr opin Rheumatol* 2003;15:476-80
- Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Peterson EL. Comparison of radiographic absorptiometry with DXA and QTC in normal older white and black women. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1745
- Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int.* 2005;16(10):1281-90
- Kogawa M, Wada S. Osteoporosis and Alcohol intake. *Clin Calcium.* 2005 Jan;15(1):102-5 [abstract]
- Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, Transbol I. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation: with observations in male delayed puberty. *Arch Dis Childhood* 1979;54(12):950-3

BIBLIOGRAFÍA

- Kream BE, la Francis PM, Fall PM, et al. Insuline-like growth factor binding protein-2 blocks the stimulatory effect of glucocorticoids on bone collagen synthesis. *J Bone Miner Res.* 1992;7(supl):5100
- Krestan CR, Grampp S, Henk C, Peloschek P, Imhof H. Limited diagnostic agreement of quantitative sonography of the radius and phalanges with dual-energy x-ray absorptiometry of the spine, femur, and radius for diagnosis of osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(3):639-44
- Krieg MA, Cornuz J, Ruffieux C, Sandini L, Buche D, Dambacher MA. Comparison of three bone ultrasounds for the discrimination of subjects with and without osteoporotic fractures among 7562 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18(7):1261-6
- Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical, appendicular and cortical vertebral bonemineral content. *Calcif Tissue Int.* 1993;52:5-9
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1993;119(10):963-8
- Lacey DL, Tan HL, Lu J, Kaufman S, Van G, Qiu W, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol.* 2000;157(2):435-48.
- Lamy O, Sandini L, Pache I, Fatio S, Burnand J, Burckhardt P. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(8):728-32
- Lane NE, Sánchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced

osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2000;15(5):944-51

- Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998;102(8):1627-33
- Lane NE. Parathyroid hormone: evolving therapeutic concepts. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Jul;16(4):457-63
- Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Bone mineral density changes in hypercalciuretic osteoporotic men treated with thiazide diuretics. *Joint Bone Spine.* 2004;71(1):51-5.
- Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, van Vugt RM, van Rijn HJ, Bijlsma JW. Changes in markers of bone metabolism during high dose corticosteroids pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:288-293
- Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7(6):575-82
- Levis S, Altman R. Bone densitometry. Clinical considerations. *Arthritis Rheum.* 1998;41:577-587
- Lian JB, Stein GS. Osteoblast biology. En: Marcus R, editor. *Osteoporosis.* San Diego: Academic Press 1996, pp. 23-59
- Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992;102:1426-1435
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence on fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-1443.

BIBLIOGRAFÍA

- Lieberman SA, Björkegren AG, Hoffman AR. Rheumatological and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1992;21:615-631
- Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet*. 1997;350(9077):550-5
- Lindsay R. The burden of osteoporosis: cost (review). *Am J Med* 1995; 98 (supl)9-11
- LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. *Bone Miner*. 1990;8:39-51
- Lopez-Rodriguez F, Mezquita-Raya P, de Dios Luna J, escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. *Bone*. 2003 May;32(5):571-8.
- Lories RJ, Luyten FP. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2001;20(1):3-9
- Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osteoporosis: a comparative study. *Thorax*. 1991;46(11):803-6
- Lukert BP, Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man. Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med*. 1976;136:1249-1253
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med*. 1990;112:352-364
- Lukert BP. Glucocorticoid and drug induced osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Third Edition. New York: Lippincott Raven; 1996, pp 278-282

- Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. En: Robert Marcus, David Feltman & Jennifer Kelsey, editors. Osteoporosis. San Diego; California: Academic Press; 1996, pp. 801-820
- MacPherson H. Pragmatic clinical trials. Complement Ther Med. 2004;12(2-3):136-40
- Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS. Contralateral differences in quantitative ultrasound of the heel: the importance of side in clinical practice. Osteoporos Int. 2005;16(8):879-86
- Mamelle N, Meunier PJ, Dusan R, Guillaume M, Martin JL, Gaucher A, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. Lancet. 1988;2(8607):361-5
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. N Engl J Med. 1995;332:305-311
- Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 1999;14:1061-1066
- Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. J Bone Miner Res 2000;15:1001-5
- Mant D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? Lancet 1999;353:743-746
- Marie PJ. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. Bone. 2006, 38(2 Suppl 1):S10-4
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-1259.
- Martin TJ, Kong W, Tashiro S. Bone cell physiology. Endocr Metab Clin North Am. 1998;18:853-859

BIBLIOGRAFÍA

- Martin TJ, Nicholson GC. Cell biology of bone. *Bailliere Clin Endocrinol Metab* 1988;2:1-29
- Matkovic V, Goel PK, Badenhop-Stevens NE, Landoll JD, Li B, Ilich JZ, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):175-188
- Mayahara H, Ito T, Nagai H, Miyajima H, Tsukuda R, Taketomi S. In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats. *Growth Factors* 1993;9(1):73-80
- Mazess RB, Warner HW. Medicina nuclear y densitometría. En: Riggd BL & Melton LJ, editors. Osteoporosis. Tomo II. New York: Raven Press Ltd. 1989, pp. 273-320
- Mazess RB, Whedon GD. Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int.* 1983;35:265-267
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB, Tierney WM. Review: Evidence on the effectiveness of interventions to assist patient adherence to prescribed medication is limited. *ACP Journal Club*; Jul/Aug 2003; 139:19
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331-6.
- McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, et al. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effect of bone fracture. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:648
- McRae KD. Pragmatic versus explanatory trials. *Int J Tech. Asses Health Care* 1989;5:333-339
- Meier DE, Orwoll ES. Marked decline in male vertebral bone mineral content with age: association with free testosterone levels. *Clin Res.* 1984;32:04A

- Mellibovsky Saidler L, Supervía Caparros A, Tuyet Huch J. Biología del hueso. En: Díez Pérez A, editor. Osteoporosis. Barcelona: Sandoz Pharma SAE;1992, pp.9-25
- Melsen F, Mosekilde L, Eriksen EF. In vivo hormonal effects on trabecular bone remodelling, osteoid mineralization and skeletal turnover. En: Kleerkoper M & Krane SM, editors. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. New York: Mary Ann Liebert Inc: 1989, pp. 73-87
- Melton III LJ, Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow (review). Bone 1993;14(supl):1-8
- Melton III LJ. Perspective. How many women have osteoporosis?. J Bone Miner Res. 1992;7:1005-1010
- Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Long-term fractures risk prediction with bone mineral measurements made at various skeletal sites. J Bone Miner Res. 1991;6(supl):136
- Merino J, Gil FJ. Cumplimiento: un hallazgo y un desafío. Med Clin (Barc) 2001;116 (supl 2):1-3
- Meunier BJ, Seubert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. Osteoporos Int. 1998;8(1):4-12
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004;350: 459-68
- Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. Osteoporos Int. 1998;8(1):4-12

BIBLIOGRAFÍA

- Meunier PJ, Sellami S, Briancon D. Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis. En: de Luca HF, Frost HM, Jee WS, Johnston CC, Parfitt AM, editors. Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and treatment. Baltimore University Park Press; 1981, pp.293-301
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2060-6
- Meunier PJ. Is steroid induced osteoporosis preventable? *N Engl J Med.* 1993;328:1781-1782
- Mezquita-Raya P, de la Higuera M, Garcia DF, Alonso G, Ruiz-Requena ME, de Dios Luna J, Escobar-Jimenez F, Munoz-Torres M. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1368-74
- Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol.* 1989;8:95-103
- Minkin C. Bone acid phosphatase: Tartrate-resistant acid as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int* 1982; 34:285-290
- Miyaura C, Onoe Y, Inada M, et al. Increased B-lymphopoiesis by interleukin-7 induces bone loss in mice with intact ovarian function: Similarity to estrogen deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:9360
- Montecucco C, Caporali R, Caprotti P., et al. Sex hormones and bone metabolism in postmenopausal rheumatoid arthritis treated with two different glucocorticoids. *J Rheumatol.* 1992;19:1895-1899
- Montoto Otero C. Investigación clínica en insuficiencia cardíaca. ¿Son extrapolables los ensayos a la práctica real? *Rev Clin Esp,* 2001;201. Supl 1:22-26

- Morii S, Burr DB. Increased intracortical remodelling following fatigue damage. *Bone* 1993; 14:103-109
- Morris HA, Need AG, O'Louhlin PD, et al. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1990;46:305-308
- Mosekilde L, Ericksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1990;19:35-63
- Mundy GR. Bone resorbing cells. In: Favus MJ, editor. *Primer of the metabolic bone diseases and disorders of the mineral metabolism.* New York: Raven Press; 1993, pp. 25-32
- Mundy GR. Factores locales en el control de la reabsorción y formación del hueso. En: Cannata Andía JB, editores. *Actualizaciones en metabolismo óseo.* Madrid. Jarpyo editores;1992, pp. 41-46
- Muñoz Torres M, Díaz J, Escobar Jiménez F, et al. Niveles de osteocalcina en pacientes con hipertiroidismo en actividad y controlado. *Endocrinología* 1989;36:25-28
- Muñoz Torres M, Díaz J, Escobar Jiménez F, et al. Osteocalcin levels in type I (insulin-dependant) diabetes mellitas. *Br J Rheumatol.* 1990;29(suppl):40
- Muñoz Torres M, López Ibarra PJ, Barredo F, et al. Diabetic osteopenia: influence of sex and long term complications. *Br J Rheumatol.* 1994;33(suppl 1):85
- Muñoz Torres M, Navas Parejo A, Jódar E, et al. Bone mass in patients on dialytic therapy: influence of age. *Calcif Tissue Int.* 1994;54:458
- Muñoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol* 2004;3(3):117-32
- Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B, et al. Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual-energy x-ray absorpciometry. *J Bone Miner Res* 1994;9:687

BIBLIOGRAFÍA

- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.* 1998;8(suppl):1
- Naveh Many T, Kilav R, Silver J. Regulation of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression in the parathyroid gland. In: *Vitamin D Gene Regulation*. Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. Structure function analysis and clinical application. Berlin; 1991, pp.75-81
- Naveh Many T, Rave F, Graver A, et al. Regulation of calcitonin gene expression by hypocalcemia and vit D in the rat. *J Bone Miner Res.* 1992;7:1233-1237
- Naves Diaz M, Diaz Lopez JB, Gomez Alonso C, et al. Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period. *Med Clin (Barc).* 2000;115(17):650-3
- Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, et al. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):603-9
- Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003 Jul;14(6):520-4
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-41
- Nicholson GC. Abundant calcitonin receptors in isolated osteoclasts. *J Clin Invest.* 1986;78:355-360

- Nielsen HK, Charles, P, Mosekilde L. The effect of single oral doses of prednisone on the cardiac rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1025-1029
- Nielsen HK, Thomsem K, Eriksen Ef, et al. The effect o high dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner.* 1988;4:105-113
- NIH Consensus conference. Osteoporosis *JAMA*, 1984;252:7999
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001; 285:785-795
- Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JM. Cell of bone: proliferation, differentiation and hormonal regulation. *Physiol Rev.* 1986;66:855-866
- Nilsson A, Irgaard J, Lindhal A, et al. Effects of unilateral arteria infusion of GH and IGF-1 on tibial longitudinal bone growth in hipophysectomized rats. *Calcif Tissue Int.*1988;40:91-96
- Nolla JM, Mateo L, Rozadilla A, et al. Osteoporosis en las enfermedades sistémicas. En: Cannata JB, editor. *Actualizaciones en metabolismo óseo.* Madrid: Jarpyo editores; 1992, pp. 159-166
- Nordin BEC. The sistemic effects of steroid therapy. *Br. J Dermatol* 1960;72:40
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145(4):1835-41
- Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Int Med.* 1993;234:237-244

BIBLIOGRAFÍA

- Ortego Centeno N, Muñoz Torres M, Hernández Quero J, et al. Early decrease in bone mass in young adults. *Calcif Tissue Int* 1992;53:243
- Ortego N, Muñoz-Torres M, Hernández-Quero J, Jurado A, De la Higuera J. Bone mineral density, sex steroids and mineral metabolism in premenopausal smokers. *Calcif Tissue Int* 1994;55:403-7
- Ortego N, Muñoz-Torres M, Jódar E, Hernández-Quero J, Jurado A, De la Higuera J. Effect of tobacco consumption of bone mineral density in healthy young males. *Calcif Tissue Int* 1997;60:496-500
- Ortoft G, Oxland H. Reduced strength of a rat cortical bone after glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int.* 1998;43:376-382
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):9-17
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medicatio. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97
- Pacifici R, Rupich R, Griffin M, et al. Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:705.
- Paddock C, Youngs T, Ericksen E, et al. Validation of wall thickness estimates obtained with polarized light microscopy using multiple fluorochrome labels: correlation with erosion depth estimates obtained by lamellar counting. *Bone* 1995;16:381
- Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(6):401-8

- Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, et al. Relations between histological indexes of bone formation. Implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1995;10:446
- Parfitt AM. The osteoblast and the osteoclast. *Bone* 1990;351:29
- Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone hystomorphometric data. En: Recker R editors. *Bone hystomorphometry, techniques and interpretation*. CRC Press, Boca Raton; 1983, pp 143-223
- Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001255
- Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997;46:255
- Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, et al. Corticosteroid induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:801
- Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Cortisol inhibits the differentiation and apoptosis of osteoblasts in culture. *Bone*. 2001;28(5):484-90
- Pereira RC, Delany AM, Canalis E. Effects of cortisol and bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression. *Bone*. 2002;30(5):685-91
- Perry HM, Skogen W, Chappel J, et al. Partial characterization of a parathyroid hormone-stimulated factors from osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1989;125:2075
- Petrovsky N, Mc Nair P, Harrison LC. Diurnal rhythms of proinflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. *Cytokine* 1998;10:307-312
- Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int*. 2005;16(9):1156-60

BIBLIOGRAFÍA

- Plotkin LI, Ignacio Aguirre J, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of ERK activation. *J Biol Chem.* 2005;280(8):7317-25
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999 Nov;104(10):1363-74
- Pouilles JM, Tremollières F, Louvet JP. Sensivity if dual-photon absorptiometry in spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1988;43:329
- Proyecto multicéntrico de investigación en Osteoporosis. Estudio de la densidad ósea de la población española. Grupo de trabajo en Osteoporosis. Ed. Madrid: Pharma Consult 1992
- Puzas JE. The osteoblast. En *Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Favus MJ (Ed.) Raven press, New York 1993; pp:15-21
- Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004,26:841-54
- Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(7):856-61
- Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496.
- Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(1):30-4.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal

women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2816-22.

- Reginster JY. Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des.* 2005;11(28):3711-28
- Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(4):242-7
- Reid IR, Chapman GE, Fraser TRC, et al. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:379
- Reid IR, Frances JT, Pybus J, et al. Low plasma testosterone levels in glucocorticoid-treated male asthmatics. *Br Med J* 1985;291:574
- Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving chronic glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:2245
- Reid IR, Iberston HK. Evidence of decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics. *Horm Res* 1987;27:200
- Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis: mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997;137:209
- Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998;1:65
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123:A12
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004;15:301-

BIBLIOGRAFÍA

- Riggs BL, Melton LJ 3rd. Clinical review 8: Clinical heterogeneity of involuntional osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(5):1229-32
- Riggs BL, Melton LJ 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med.* 1983;75(6):899-901
- Riggs BL, Melton LJ 3rd. Medical Progress series: Involuntional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-1684
- Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology.* 2003;42(6):743-9
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1988-96
- Rizzoli R. Long-term outcome of weekly bisphosphonates. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:61-5.
- Robey PG. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function. *Connect Tissue Res.* 1996;35(1-4):131-6
- Rogatsky I, Trowbridge JM, Garabedian MJ. Glucocorticoid receptor mediated cell cycle arrest is achieved through distinct cell-specific transcriptional regulatory mechanism. *Mol Cell Biol* 1997;17:3181-3193
- Rojo Conejo P, Ramos Amador JT, García Pinar L, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *An Pediatr (Barc).* 2004;60(3):249-53.
- Roland M, Torgeson DJ. Understanding controlled trials. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316:285

- Ros I, Guañabens N, Codina C, et al. Análisis preeliminar de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. Comparación de distintos métodos de evaluación. *Reumo* 2002;11(3):92-96.
- Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:957-64
- Rosethall L, Tenenhouse A, Caminis J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy x-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 100 women. *Eur J Nucl Med* 1995;22:402
- Ross DS, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;114:919
- Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998;13:297
- Roux C, Garnero P, Thomas T, Sabatier JP, Orcel P, Audran M; Comité Scientifique du GRIIO. Recommendations for monitoring antiresorptive therapies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(1):26-31
- Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS. Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2325-33
- Rubin J, Ackert-Bicknell CL, Zhu L, Fan X, Murphy TC, Nanes MS, et al. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of Nuclear Factor- κ B ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4273-79
- Rubin JP, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:285-307
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-299

BIBLIOGRAFÍA

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine. What it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72
- Sackett, DL, Haynes, RB, Tugwell, P. *Clinical Epidemiology. A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd ed. Boston; Little, Brown Co: 1991.
- Sackett, DL, Straus, SE, Richardson, WS, et al. *Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM*. 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
- Sakakura M, Tabeker K, Nakawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:488
- Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(7):535-8
- Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, et al. Mechanism of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporosis Int* 1994;4:273
- Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):176-8
- Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2673-9
- Schneider DL, Barret-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997;157:1241
- Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*. 2003;139(6):476-82

- Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):549-53
- Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, et al. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy x-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Min Res* 1995;10:243
- Seibel MJ, Cosman F, Shen V, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1993;8:881
- 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 Min Res* 1994;9:1443
- Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, et al. Influence of calcium intakes and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr* 1991;54:425
- Serra JA, Garrido G, Vidán M, et al. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna (Madrid)* 2002; 19: 389-395
- Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993;94(3):257-64
- Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* 2002;24(11):1871-86
- Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, Abbot T, Sherwood L, Berger M. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in

postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001;286:2815-22

- Slemenda C, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. Sex steroids and bone mass: a study of changes about the time of menopause. J Clin Invest 1987;80:1261
- Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JN, Mogun H, Avorn J. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. Am J Med. 2003;115(5):398-400
- Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, Avorn J. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(4):219-26
- Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. Arthritis Rheum. 2002;46(12):3136-42
- Sosa Henríquez M. El Documento canario sobre la Osteoporosis. Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas. Servicio Canario de Salud 1998
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gomez C, Gonzalez-Macias J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the Spanish population. Osteoporos Int. 2002;13(6):487-92.
- Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, Chihara K. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. J Bone Miner Res. 1997;12:1272-9
- Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, et al. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patient under glucocorticoid therapy. Metabolism 1983;32:151

- Teitelbaum SL. Osteoclasts, integrins, and osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2000;18(6):344-9.
- Teitelbaum SL. Osteoporosis y biopsia ósea. En Avioli LV editors. *El Síndrome osteoporótico.* Madrid: CEA ediciones; 1989, pp 35-43
- Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1997;103(4):298-307
- Urena P, Lida-Klein A, Kong XF, et al. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS17/2.8 and OK cells. *Endocrinology* 1994;134:451
- Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: The Rotterdam Study. *BMJ* 1996;312:482
- van der Windt DA, Koes BW, van Aarst M, Heemskerk MA, Bouter LM. Practical aspects of constructing a pragmatic randomised trial in primary care: patient recruitment and outcome assesment. *Br J Gen Pract* 2000;50:371-374
- Van Schoor NM, de Bruyne MC, van der Roer N, et al. Cost-effectiveness of hip protectors in frail institutionalized elderly. *Osteoporos Int.* 2004;15(12):964-9
- Van Schoor NM, Deville WL, Bouter LM, et al. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int.* 2002;13(12):917-24
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87
- 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.
- Wade JP. Rheumatology: 15. Osteoporosis. *CMAJ* 2001;165(1):45-50

BIBLIOGRAFÍA

- Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;67(4):277-85
- Wasnich RD. Bone mass measurements in diagnosis and assessment of therapy. *Am J Med.* 1991;91(5B):54S-58S
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289(20):2673-84.
- Watts NB, Miller PD. Markers should be used as adjunct to bone densitometry. *BMJ* 1999;319:1371-1372
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanism of their deleterious effect on bone. *J Clin Invest* 1998;102:274-282
- Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, Avioli LV, Teitelbaum SL. Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of Iliac crest bone from untreated patients. *Am J Med.* 1982;72(2):193-202
- Wilkin TJ. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999;318:862-864.
- Wong MM, Rao LG, Ly H, Hamilton L, Tong J, Sturtridge W, et al. Long-term effects of physiologic concentrations of dexamethasone on human bone-derived cells. *J Bone Miner Res.* 1990;5(8):803-13
- Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163(6):1435-40

- Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):599-609