



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

ESTUDIO DE LA MASA OSEA DURANTE EL
CLIMATERIO PREMENOPAUSICO:
CONTRIBUCIÓN A LA PROFILAXIS DE LA
OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.

AUTOR: José Manuel Navarro Pando

DIRECTOR: José Navarro Clemente

16 de Diciembre de 1992

12. 19. 662

162

23

Aluado Joffe

+D

N/36

ESTUDIO DE LA MASA OSEA DURANTE
EL CLIMATERIO PREMENOPAUSICO:
CONTRIBUCION A LA PROFILAXIS
DE LA
OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.





FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

PROF. J. NAVARRO

SEVILLA

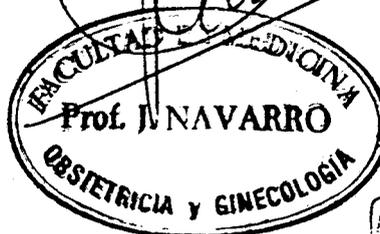
JOSE NAVARRO CLEMENTE, CATEDRATICO NUMERARIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

C E R T I F I C O:

Que el trabajo titulado " ESTUDIO DE LA MASA OSEA DURANTE EL CLIMATERIO PREMENOPAUSICO: CONTRIBUCION A LA PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA ", presentado por Dº José M. Navarro Pando para aspirar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las condiciones exigidas a tal fin.

Y para que así conste, expido el presente certificado en Sevilla a veintisiete de Octubre de mil novecientos noventa dos.

Prof. J. Navarro



José M. Navarro P.

Tesis presentada por D. José Manuel Navarro Pando, para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla.

AGRADECIMIENTO.

Al Dr. Juan Manuel Marín, por su estrecha y agradable cooperación, tanto en el plano personal como profesional.

Al Profesor D. José Luis Dueñas, por sus numerosos años de sincera amistad y permanente ayuda.

Al Profesor D. José Luis Vicente Córdoba, por su colaboración en el tratamiento estadístico.

Al Profesor José Navarro Clemente, mi padre y maestro, por su continuo aliento durante estos años y sin el que este trabajo no habría sido posible.

Finalmente, a todas aquellas personas que de una manera desinteresada, me han prestado su ayuda en la realización de este trabajo.

INDICE.

| | <u>pág.</u> |
|--|-------------|
| I. INTRODUCCION. | 2 |
| I.1. METABOLISMO OSEO NORMAL. | 3 |
| I.1.1. REMODELAMIENTO OSEO. | 4 |
| I.1.2. FACTORES QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE REMODELAMIENTO OSEO NORMAL. | 7 |
| I.1.2.1. FACTORES INTRINSECOS LOCALES. | 7 |
| I.1.2.2. FACTORES FISICOS. | 8 |
| I.1.2.3. FACTORES HORMONALES. | 8 |
| I.1.2.3.1. LA HORMONA PARATIROIDEA. | 8 |
| I.1.2.3.2. LA CALCITONINA. | 9 |
| I.1.2.3.3. LA VITAMINA D. | 12 |
| I.1.2.3.4. PAPEL DE LOS ESTROGENOS. | 13 |
| I.1.2.3.5. OTRAS HORMONAS. | 14 |
| I.2. MASA OSEA. | 15 |
| I.2.1. CONCEPTO. | 15 |
| I.2.2 EVOLUCION NORMAL DE LA MASA OSEA. | 17 |
| I.2.3. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA MASA OSEA. | 19 |
| I.2.3.1. FACTORES GENETICOS. | 20 |
| I.2.3.2. NUTRICION. | 20 |



| | <u>pág.</u> |
|---|-------------|
| I.2.3.3. FORMA DE VIDA. | 22 |
| I.2.3.4. OTROS FACTORES. | 23 |
| I.2.4. METODOS NO INVASIVOS PARA LA VALORACION DE LA MASA OSEA. | 24 |
| I.2.4.1. DENSITOMETRIA FOTONICA SIMPLE. | 24 |
| I.2.4.2. DENSITOMETRIA FOTONICA DUAL. | 24 |
| I.2.4.3. RADIOGRAFIA DIGITAL CUANTITATIVA. | 25 |
| I.2.4.4. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA. | 25 |
| I.2.4.5. ANALISIS DE ACTIVACION NEUTRONICA. | 26 |
| I.2.4.6. METODOS DINAMICOS. | 27 |
| I.3. OSTEOPOROSIS. | 27 |
| I.3.1. DEFINICION. | 28 |
| I.3.2. CAUSAS. | 29 |
| I.3.3. TIPOS DE OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA. | 29 |
| I.3.4. PERDIDA ANORMAL DE LA MASA OSEA DURANTE EL CLIMATERIO. | 31 |
| I.3.4.1. EPIDEMIOLOGIA. | 31 |
| I.3.4.1.1. POBLACION DE RIESGO. | 32 |

| | |
|---|----|
| I.3.4.1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LAS FRACTURAS. | 32 |
| I.3.4.1.3. MORBILIDAD, MORTALIDAD Y COSTE SOCIOECONOMICO. | 35 |
| I.3.4.2. ENDOCRINOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS CLIMATERICA. | 36 |
| I.3.4.2.1. ACCION DIRECTA. | 37 |
| I.3.4.2.2. ACCION INDIRECTA. | 37 |
| I.3.5. PREVENCION. | 38 |
| I.3.5.1. OBTENER UN PICO OPTIMO DE MASA OSEA. | 39 |
| I.3.5.2. IMPEDIR LA PERDIDA ANORMAL DE MASA OSEA. | 40 |
| I.3.5.2.1. MEDIDAS GENERALES. | 40 |
| I.3.5.2.2. ADMINISTRACION DE ESTROGENOS. | 42 |
| I.3.5.2.3. OTROS FARMACOS. | 43 |
| II. HIPOTESIS DE TRABAJO. | 45 |
| III. MATERIAL. | 49 |
| III.1. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA. | 49 |
| III.1.1. EDAD. | 49 |
| III.1.2. NIVEL SOCIOECONOMICO. | 50 |
| III.1.3. PARIDAD. | 50 |

| | <u>pág.</u> |
|--|-------------|
| III.1.4. INDICE DE KUPPERMAN. | 50 |
| III.1.5. INDICE DE MASA CORPORAL. | 50 |
| III.1.6. PATRON MENSTRUAL. | 51 |
| III.1.7. EXISTENCIA O NO DE FACTORES DESFAVORABLES. | 51 |
| III.2 GRUPO DE CONTROL. | 51 |
| IV. METODO. | 53 |
| IV.1. CRITERIO DE SELECCION. | 53 |
| IV.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO. | 53 |
| IV.3. ANALISIS DE LOS RESULTADOS. | 57 |
| IV.4. ELABORACION DEL BAREMO DE RIESGO DE LA OSTEOPOROSIS. | 58 |
| IV.5. PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS. | 59 |
| IV.6. METODO ESTADISTICO. | 59 |
| V. RESULTADOS. | 62 |
| V.1. RESULTADOS GLOBALES. | 62 |
| V.2. LA MASA OSEA SEGUN LA EDAD. | 63 |
| V.2.1. EVOLUCION DE LA D.M.O. | 63 |
| V.2.2. LA D.M.O. SEGUN GRUPOS DE EDAD. | 63 |
| V.2.3. LA D.M.O. Y EL C.M.O. SEGUN GRUPOS DE EDAD. | 64 |
| V.3. LA MASA OSEA EN RELACION CON EL NIVEL SOCIOECONOMICO. | 65 |

| | <u>pág.</u> |
|--|-------------|
| V.3.1. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE D.M.O. | 65 |
| V.3.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 65 |
| V.4. LA MASA OSEA EN RELACION CON LA PARIDAD. . . | 66 |
| V.4.1. DISTRIBUCION DE LOS VALORES | |
| DE LA D.M.O. | 66 |
| V.4.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 67 |
| V.5. LA MASA OSEA EN RELACION CON | |
| EL INDICE DE KUPPERMAN. | 68 |
| V.5.1. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE D.M.O. . . . | 68 |
| V.5.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 69 |
| V.6. LA MASA OSEA EN FUNCION DEL | |
| INDICE DE MASA CORPORAL. | 70 |
| V.6.1. DISTRIBUCION DE LOS VALORES | |
| DE LA D.M.O. | 70 |
| V.6.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 70 |
| V.7. LA MASA OSEA EN FUNCION DEL TIPO | |
| MENSTRUAL. | 72 |
| V.7.1. DISTRIBUCION DE LOS VALORES | |
| DE LA D.M.O. | 72 |
| V.7.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 72 |
| V.8. LA MASA OSEA SEGUN LA PRESENCIA | |
| O AUSENCIA DE FACTORES DESFAVORABLES. . . | 74 |
| V.8.1. DISTRIBUCION DE LA D.M.O. | 74 |

| | <u>pág.</u> |
|---|-------------|
| V.8.2. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 74 |
| V.9. RESULTADOS DE LA APLICACION DEL BAREMO. | 76 |
| V.10. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA APLICACION DE LA PROFILAXIS. | 77 |
| V.10.1. LA D.M.O. Y EL C.M.O. | 77 |
| V.10.2. EVOLUCION DE LA GLUCEMIA BASAL Y DE LOS INDICES ATEROGENICOS. | 77 |
| VI. DISCUSION. | 80 |
| VI.1. LA MASA OSEA EN LA PREMENOPAUSIA. | 80 |
| VI.2. BAREMO PARA LA IDENTIFICACION DE LAS PREMENOPAUSICAS CON MASA OSEA ANORMAL. | 90 |
| VI.3. PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS CLIMATERICA. | 92 |
| VII. CONCLUSIONES. | 96 |
| VIII. RESUMEN. | 99 |
| IX. BIBLIOGRAFIA. | 102 |

I.- INTRODUCCION.



I.- INTRODUCCION.

A partir del quinto decenio de la vida de la mujer, se observa un aumento progresivo de la incidencia de determinados tipos de patologías relacionadas directamente con la edad. Según la O.M.S. (1), las más importantes por su morbi-mortalidad son: las debidas a los cambios endocrino-metabólicos, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias.

De las enfermedades ocasionadas por los cambios endocrino-metabólicos que acontecen en esta etapa de la vida (osteoporosis, aterosclerosis y diabetes), la osteoporosis, motivada por la claudicación funcional de la gónada, ocupa un lugar preferente por sus implicaciones médicas, sociales y económicas.

Si se tiene en cuenta que alrededor del 25% de las mujeres occidentales que alcanzan los ochenta años sufrirán una fractura osteoporótica de fémur, de metatarsiano o de radio (1); que en los Estados Unidos la osteoporosis afecta a unos veinticuatro millones de individuos (el 50% de las mujeres mayores de cuarenta y cinco años y el 95% de las mayores de sesenta años); y que cada año se producen 210.000 fracturas de cadera (2), con un coste aproximado de entre siete y diez billones de dólares, que la mayoría no recobrarán el nivel de actividad normal, y que el 20% morirán durante el primer año (3), se comprende fácilmente la importancia de la profilaxis del proceso.

I.1.- METABOLISMO OSEO NORMAL.

El tejido óseo puede describirse esquemáticamente como un bloque de sustancia osteoide o matriz no mineralizada, que supone un tercio de la masa ósea, constituida fundamentalmente por colágeno y otras proteínas como osteocalcina, proteoglicanos y osteonectina, y un componente inorgánico, principalmente hidroxapatita. Contiene el 99% del calcio del cuerpo (4).

El esqueleto está constituido por dos tipos de hueso: El 80% de la masa ósea corresponde al hueso compacto o cortical y el 20% al hueso esponjoso o trabecular, que es el que detenta una mayor actividad metabólica. Ambas formas coexisten, si bien, la proporción de cada uno de ellos variará de unas partes a

otras. Así, la diáfisis de los huesos largos posee principalmente hueso cortical, mientras que las epífisis están formadas por hueso trabecular cubierto por una delgada capa de córtex (4).

I.1.1. REMODELAMIENTO OSEO.

El hueso no es simplemente un elemento de sostén inerte, sino que, por el contrario, es objeto de importantes y constantes cambios a lo largo de la vida. Estos constituyen el fenómeno denominado proceso de remodelamiento óseo (5), en el que el hueso experimenta simultáneamente destrucción y formación, con el fin de adaptar el esqueleto a sus cargas y contribuir al mantenimiento de la homeostasis cálcica (6).

El remodelamiento óseo incluye tres procesos: síntesis de la matriz orgánica, mineralización del colágeno o depósito principalmente de fosfato cálcico y reabsorción o destrucción del hueso calcificado. La formación del hueso calcificado es el resultado de la suma de la formación (síntesis de la matriz) y de la mineralización.

En el proceso de remodelamiento intervienen los cuatro tipos de células óseas: osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y células de revestimiento (Fig. 1). Las dos primeras implicadas directamente en el remodelado, mientras que los osteocitos y las células de revestimiento cumplen funciones metabólicas

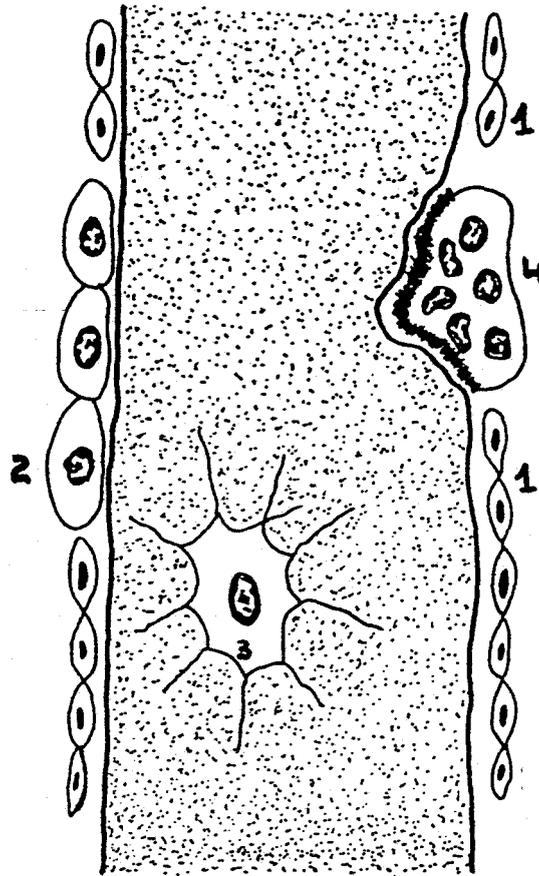


Figura nº 1. Tipos de células óseas.

- 1.- CELULAS DE CUBIERTA.
- 2.- OSTEOMA-OSTEOBLASTO.
- 3.- OSTEOCITO.
- 4.- OSTEOCLASTO.

encargadas de la nutrición del hueso y del mantenimiento de la homeostasis cálcica (7).

Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas derivadas de los monocitos-macrófagos, con un tamaño que oscila entre 20 y 100 micrones de diámetro. Se encuentran en las superficies de reabsorción, donde producen depresiones conocidas con el nombre de lagunas de reabsorción de HOWSHIP. El ectoplasma contiene enzimas lisosomales, los cuales son segregados sobre la superficie del hueso determinando la reabsorción. El número y la actividad de los osteoclastos aumentan en respuesta a la PTH y a la 1, 25-vitamina D y disminuyen en presencia de calcitonina. Los marcadores bioquímicos de la actividad osteoclástica son los niveles de calcio, de fosfatasa ácida y de hidroxiprolina (8).

Los osteoblastos son células mononucleadas, derivadas de las células mesenquimales, probablemente originadas a partir del estroma de la médula ósea, y se encuentra en los lugares donde el hueso está en proceso de crecimiento y remodelación (8). Los osteoblastos, al igual que los fibroblastos, segregan colágeno, principal componente de la sustancia osteoide, de la que forman parte además otras proteínas como la osteocalcina (8).

Los osteocitos proceden de los osteoblastos. Después de que estos formen el colágeno, son incorporados a la matriz y se transforman en osteocitos

osteoides. Estas células son las responsables de la mineralización de la matriz. Cuando la mineralización ha terminado las células quedan incluidas en el hueso calcificado como osteocitos maduros (Fig. 2). Estos osteocitos están conectados entre sí por extensiones ectoplásmicas que pasan a través de canalículos. Este sistema, incluido en la microcirculación del hueso, aporta una frontera funcional entre la sangre y el hueso. Existe la posibilidad de que los osteocitos maduros puedan participar en el remodelamiento óseo, permitiendo una movilización rápida del calcio (9).

Los procesos de reabsorción, formación y mineralización tiene lugar en pequeñas áreas aisladas denominadas Unidades de Remodelamiento Oseo (U.R.O.) El proceso se lleva a cabo fundamentalmente en la superficie ósea: cubierta del hueso trabecular, sistema de HAVERS y periostio. En el periostio y en el hueso trabecular estas unidades se extienden sobre la superficie. En el hueso cortical, las U.R.O. son paralelas al eje mayor del sistema de HAVERS (10).

El ciclo se inicia con la aparición de osteoclastos en una superficie previamente inactiva. Los osteoclastos liberan enzimas ácidas y proteolíticas labrando una cavidad cuyo diámetro oscila entre 50 y 250 micrómetros, laguna de HOWSHIP. A continuación, los osteoblastos (monocitos-preosteoblasto-osteoblasto) emigran a este área, revisten la cavidad e inician la formación de sustancia osteoide. Cuando ésta alcanza un grosor entre 10-15 micrómetros, en la base del tejido osteoide se forma el denominado " frente de mineralización".

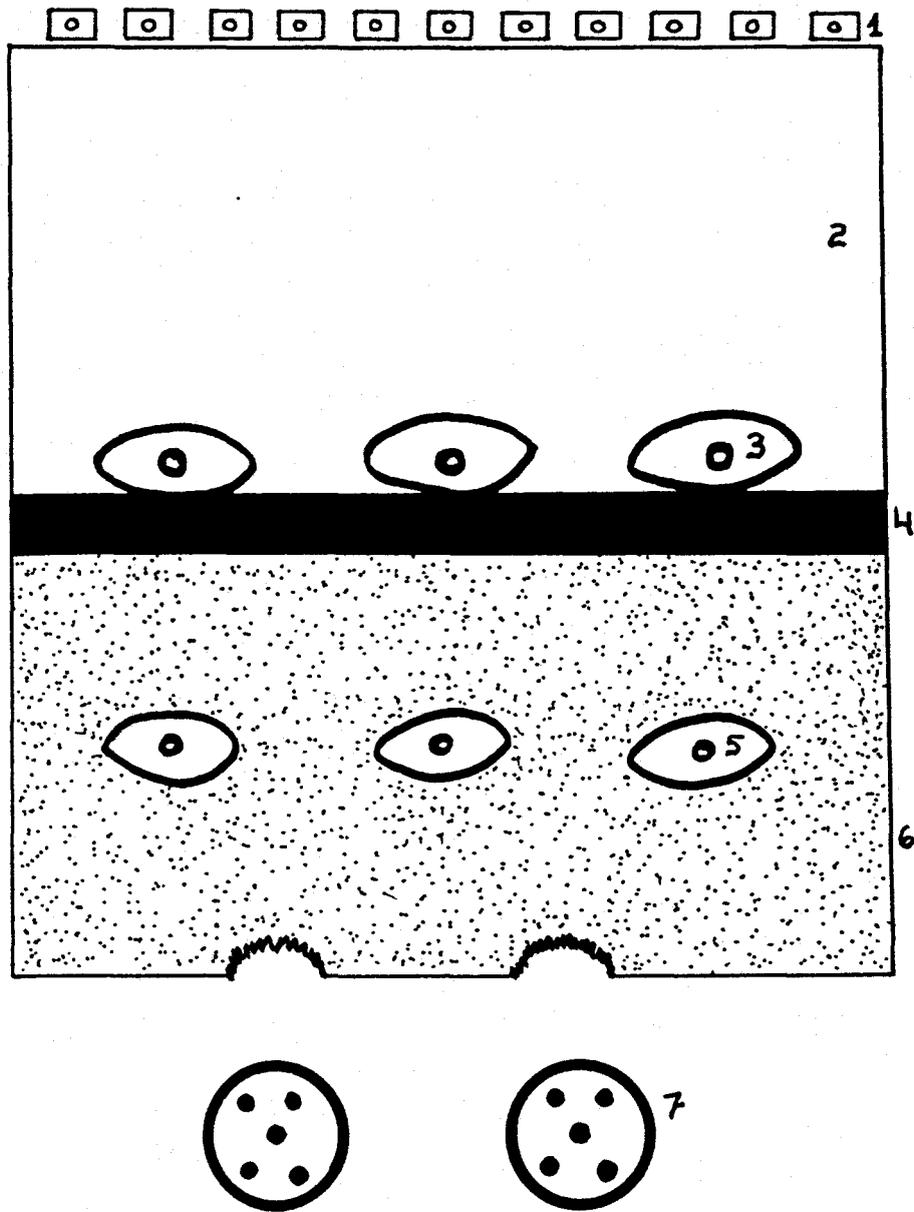


Figura nº 2. Evolución de los osteocitos.

- 1.- OSTEOLASTO.
- 2.- OSTEODE.
- 3.- OSTEOCITO OSTEODE.
- 4.- FRENTE DE MINERALIZACION.
- 5.- OSTEOCITO MADURO.
- 6.- HUESO CALCIFICADO.
- 7.- OSTEOLASTO.

Bajo el control de los osteoblastos, el osteoide madura en un periodo de 5-10 días (11). Este es seguido por el depósito de microcristales de hidroxiapatita (12). La reabsorción es siempre seguida de formación, fenómeno llamado de "acoplamiento" y el ciclo total puede durar aproximadamente 100 días (Fig. 3).

I.1.2. FACTORES QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO DE REMODELAMIENTO OSEO NORMAL.

En los últimos años se ha llegado a un mayor conocimiento de los factores que controlan el recambio y el remodelamiento óseo, especialmente por lo que se refiere al aspecto endocrino. En el proceso intervienen tres tipos de factores:

I.1.2.1. Factores intrínsecos locales.

Los factores locales que median la secuencia Activación-Reabsorción-Formación no son aún bien conocidos. Recientemente se ha aislado una proteína en la matriz ósea, denominada Proteína Mitogénica que estimula el paso de preosteoblasto a osteoblasto y es liberada durante la osteoclastis (13). Otros factores de crecimiento intervienen en tal remodelamiento como mediadores de las actividades hormonales.

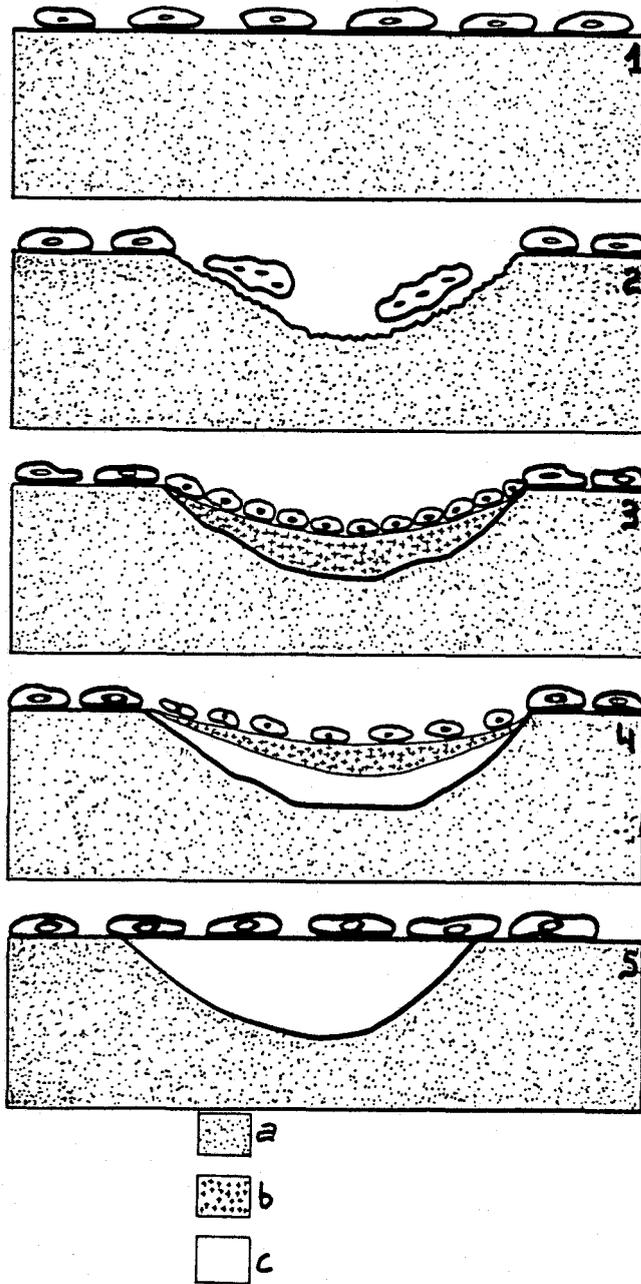


Figura nº 3. Ciclo de remodelamiento óseo.

- 1.- REPOSO.
 - 2.- REABSORCION.
 - 3.- FORMACION (precoz).
 - 4.- FORMACION (tardía).
 - 5.- REPOSO.
- a.- Hueso viejo.
b.- Osteoide.
c.- Hueso nuevo.



I.1.2.2. Factores físicos.

El remodelamiento y en particular, el incremento de la masa ósea son influenciados por las presiones ejercidas sobre el hueso. Al menos en parte éste está mediado por el efecto piezoeléctrico. Este efecto es obtenido por la deformación de los cristales de hidroxapatita y de colágeno, que igualmente tienen una estructura cristalina. Como resultado de la deformación, las cargas negativas se acumulan en la superficie cóncava y estimulan a los osteoblastos. Por otra parte, las cargas positivas en la cara convexa induce destrucción ósea (13).

I.1.2.3. Factores hormonales.

El remodelamiento óseo está regulado por varias hormonas, especialmente por aquellas que intervienen en la homeostasis del calcio: Paratiroidea, Calcitonina y la nueva hormona derivada de la vitamina D a través de la hidroxilación en las posiciones 25 y 1 por el hígado y el riñón respectivamente.

I.1.2.3.1. La hormona Paratiroidea (PTH).

Es sintetizada en las células principales de las glándulas paratiroides en forma de precursor Pro-P.T.M. que consta de 115 aminoácidos. Antes de alcanzar la forma definitiva, una cadena de 90 aminoácidos, pasa por un precursor intermedio.

La regulación de la homeostasis cálcica, llevada a cabo por la PTH, se realiza por la acción de la hormona sobre los receptores existentes en el tejido óseo y renal. La acción de la PTH está resumida en la figura nº 4 (14).

Aunque la administración continua de bajas dosis de PTH, produce un aumento de formación ósea (15), a dosis altas inhibe la función de los osteoblastos y activa la acción osteoclástica. Como los osteoclastos no poseen receptores específicos para la PTH, el aumento de la osteoclastosis se realiza estimulando la transformación de monocitos a osteoclastos (13).

I.1.2.3.2. La Calcitonina. Es un péptido compuesto por 32 aminoácidos segregado por el tiroides (16, 17) y sintetizada por las células parafoliculares del tiroides, también denominadas células "C", las cuales difieren histológica e histoquímicamente de las células foliculares secretoras de tiroxina. Estudios mediante inmunofluorescencia e inmunohistoquímica han demostrado que las células "C" son la fuente principal de Calcitonina en los humanos (18).

La secreción fisiológica de Calcitonina está influenciada por la edad, (los niveles disminuyen progresivamente), el sexo, (valores inferiores en las mujeres respecto a los hombres), y la raza, (tasas más elevadas en la raza negra que en la blanca) (19, 20, 21). Con posterioridad se ha demostrado que por lo que respecta a la influencia de la edad, ni los niveles séricos, ni la reserva de Calcitonina inmunorreactiva, varía con la edad en condiciones normales (22).

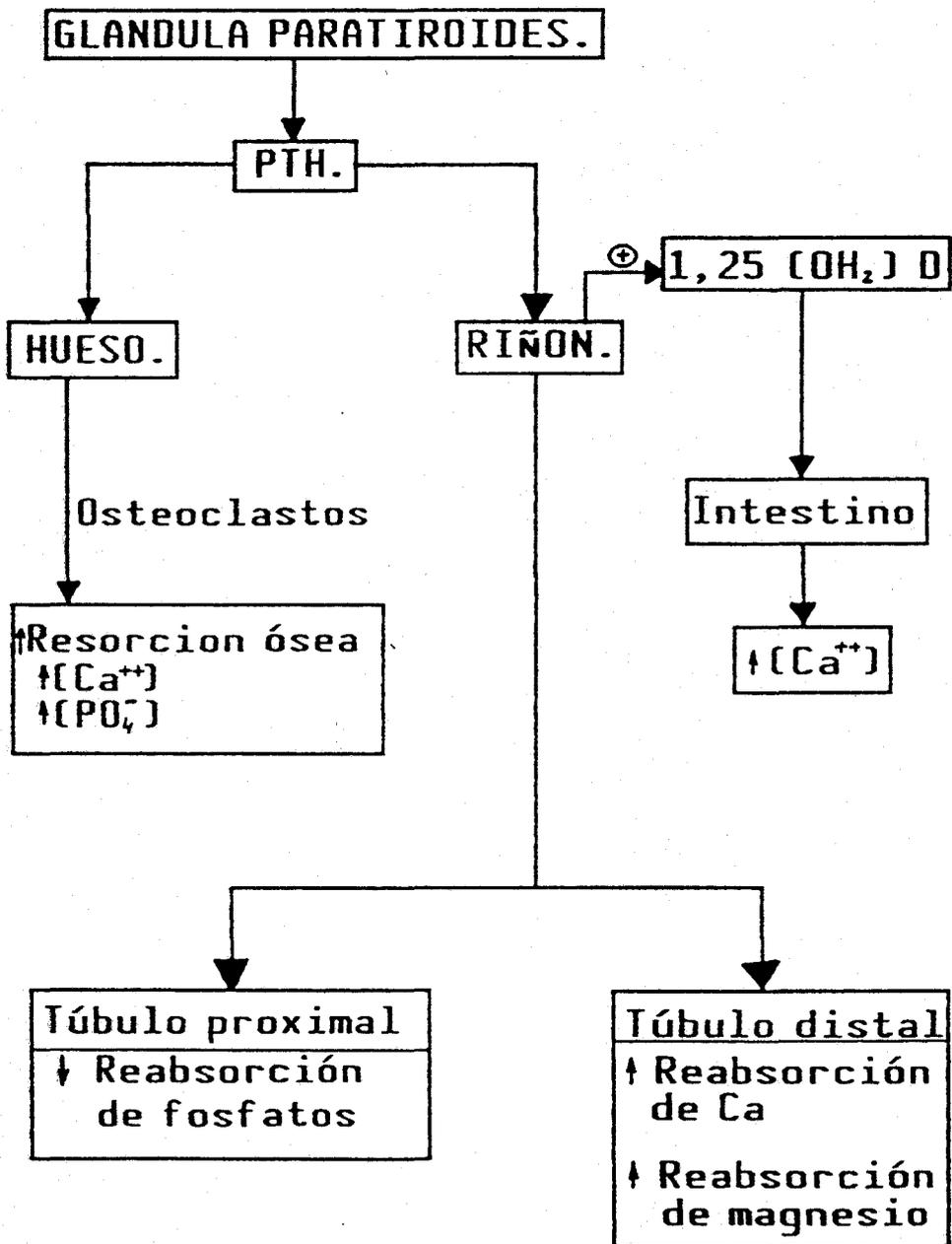


Figura nº 4. Acción de la PTH.

La secreción de calcitonina presenta un ritmo circadiano y está regulada en primer lugar por la calcemia. El aumento de ésta conlleva una elevación en los niveles de calcitonina (23). Otros iones divalentes: estroncio, bario y magnesio, aumentan la secreción de calcitonina "in vitro" e "in vivo", aunque no se consideren factores reguladores de la secreción fisiológica (24).

Por lo que respecta a factores neuroendocrinos, los agentes adrenérgicos son estimulantes, mientras que los beta-antagonistas son inhibidores. En cuanto a la somatostatina, sustancia que se encuentra en algunas células "C" del tiroides, al ser infundida inhibe la secreción de Calcitonina, lo que ha llevado a especular sobre una posible relación paracrina entre ambas (24).

Es necesario resaltar, dado el problema que nos ocupa, el papel desempeñado por los esteroides sexuales femeninos, especialmente el 17-beta-Estradiol. Los estrógenos incrementan notablemente los niveles circulantes de Calcitonina tanto en la madurez, como en la postmenopausia (25, 26), a través de una acción rápida, directa y específica sobre las células "C", efecto que no resulta bloqueado por los antiestrógenos, lo que sugiere que la mencionada acción no tiene efecto a través del sistema de receptores (27).

La Calcitonina ejerce su acción sobre el hueso, el riñón, el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central.

- Sobre el hueso. A dosis farmacológicas inhibe la actividad osteoclástica. A los 15 minutos de la administración, desaparece el borde en cepillo de los osteoclastos (28), a la vez que disminuyen el número de los mismos (29).

Por otra parte, disminuye el flujo de calcio desde el "pool" óseo disponible, aumentando las concentraciones de calcio en las células óseas (11), e inhibe el metabolismo del colágeno y de los demás componentes de la matriz (30).

- En el riñón. Ejerce dos acciones. Por un lado, aumenta la excreción renal de calcio, fósforo, sodio, potasio y magnesio (31). Por otro lado, incrementa los niveles de $1, 25 (OH)_2 D_3$, aunque sólo a dosis superiores a las fisiológicas (32).

- En el tracto gastrointestinal, produce un descenso de la secreción de gastrina y de ácido clorhídrico (33) y un aumento de la secreción de sodio, potasio y agua (34). También estimula la absorción de calcio (32).

- Sobre el sistema nervioso central. La presencia de receptores, sugieren una serie de efectos centrales como la acción analgésica, la disminución del apetito, o el aumento del contenido cerebral de 5-hidroxitriptamina y acetilcolinesterasa (23).

I.1.2.3.3. Vitamina D. El papel funcional de la vitamina D en el remodelamiento óseo es de gran importancia. Existen tres metabolitos activos: 25-hidroxitamina D (25-OH-D), la 1, 25-hidroxitamina D (1, 25-(OH)₂ D) y la 24, 25-hidroxitamina D (24, 25-(OH)₂ D), que difieren en sus acciones fisiológicas y en sus efectos sobre el hueso. El mecanismo de acción, común a las tres, es similar al modelo descrito para las hormonas esteroideas. La activación del ARNm conlleva la síntesis de una proteína transportadora del calcio intracelular (CaBP o calcium binding protein.)

En el riñón la 25-OH vitamina D produce un aumento de la reabsorción tubular de calcio y de fósforo. La acción de la 1, 25-(OH)₂ D, es menos marcada a este nivel (35).

El metabolito más potente respecto a la estimulación de la absorción intestinal de calcio es la 1, 25-(OH)₂ D. Las otras dos también incrementan la reabsorción de calcio, aunque en menor cuantía (36).

Los metabolitos también influyen en la secreción de PTH. Los resultados de un estudio (37) sugieren que la 24, 25-(OH)₂ D inhibe la liberación de PTH, mientras que la 1, 25-(OH)₂ D, la estimula.

En el hueso la 1, 25-(OH)₂ D potencia la reabsorción osteoclástica PTH-inducida y es probable que posea la capacidad de promover la formación de

nuevos osteoclastos, mientras que la 24, 25-(OH)₂ D puede estimular la síntesis de la matriz osteoblástica y la mineralización.

I.1.2.3.4.- Papel de los estrógenos. Además de la acción directa sobre la síntesis y secreción de calcitonina, los estrógenos, especialmente el 17-beta-estradiol, participan en el remodelamiento óseo con otras acciones generales y locales.

De las acciones generales la más importante es la influencia sobre la PTH. Los estrógenos contribuyen directa o indirectamente al control de la secreción de Hormona Paratiroidea, como lo demuestra el hecho de que la supresión de los estrógenos en mujeres con terapia esteroidea sustitutiva, va seguida de un ligero aumento del calcio sérico total y una reducción de los niveles de PTH (40).

Sobre el riñón aumentan la actividad de la alfa-hidroxilasa, lo que determina un incremento en la 1, 25-(OH)₂ D₃ y de esta forma contribuye en la absorción intestinal del calcio (40).

Las acciones locales y los mecanismos íntimos por los que estas se llevan a cabo, no son aún totalmente conocidos. El hallazgo de receptores estrogénicos en células de origen esquelético, sugieren que los efectos de los estrógenos sobre el hueso son mediados directamente (41, 42). Por otra parte, las células osteoblásticas-like responden a concentraciones fisiológicas de estradiol con un



aumento de la secreción de péptidos (T.G.G.-beta e I.G.F.) que podrían actuar como mediadores paracrinos de la acción estrogénica sobre el hueso (43).

Recientemente, se ha sugerido que los osteoclastos tienen receptores estrogénicos (44), aunque no parecen ser funcionales ya que las preparaciones de osteoclastos no responden a los estrógenos, al menos a concentraciones fisiológicas (45).

Otras posibilidades para la acción estrogénica incluye la alteración de la función de los monocitos de la médula ósea. Los estrógenos reducen la secreción de interleukina-1 monocitaria, un potente estimulador de los osteoclastos (46).

En resumen, los estrógenos a través de su acción local contribuyen a la formación de hueso por dos vías: estimulando a los osteoblastos para una mayor secreción de péptidos, incluida la osteocalcina, integrantes de la matriz y sobre los monocitos intramedulares reduciendo la secreción de interleukina-1.

I.1.2.3.5.- Otras hormonas. Otras hormonas participan en el proceso de remodelamiento óseo, aunque su papel es mucho menor que los descritos con anterioridad (13).

La Insulina estimula la actividad de síntesis de los osteoblastos. Indirectamente aumentan la síntesis de somatomedina, que media la acción de la

GH sobre el crecimiento óseo (incremento del "turnover" óseo y de la absorción intestinal de calcio), y de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

Los Glucocorticoides, a dosis terapéuticas, al inhibir la síntesis de DNA en los preosteoblastos y al influir en un sentido positivo la respuesta de los osteoblastos a la vitamina D, así como la sensibilidad a la estimulación a PTH, conducen a una elevación de la destrucción ósea.

La hormona Tiroidea estimula la actividad osteoclástica. La elevación de la calcemia ocasiona la caída de la PTH y una reducción de la síntesis de la vitamina D y, en consecuencia, una disminución de la absorción intestinal de calcio.

En la figura nº 5 se expone de forma esquemática los factores hormonales que participan en la homeostasis cálcica y los principales lugares de actuación.

I.2. MASA OSEA.

I.2.1. CONCEPTO.

La masa ósea se define como el contenido total de hueso del organismo. Está integrado por dos componentes: el hueso cortical, que constituye el 80% y

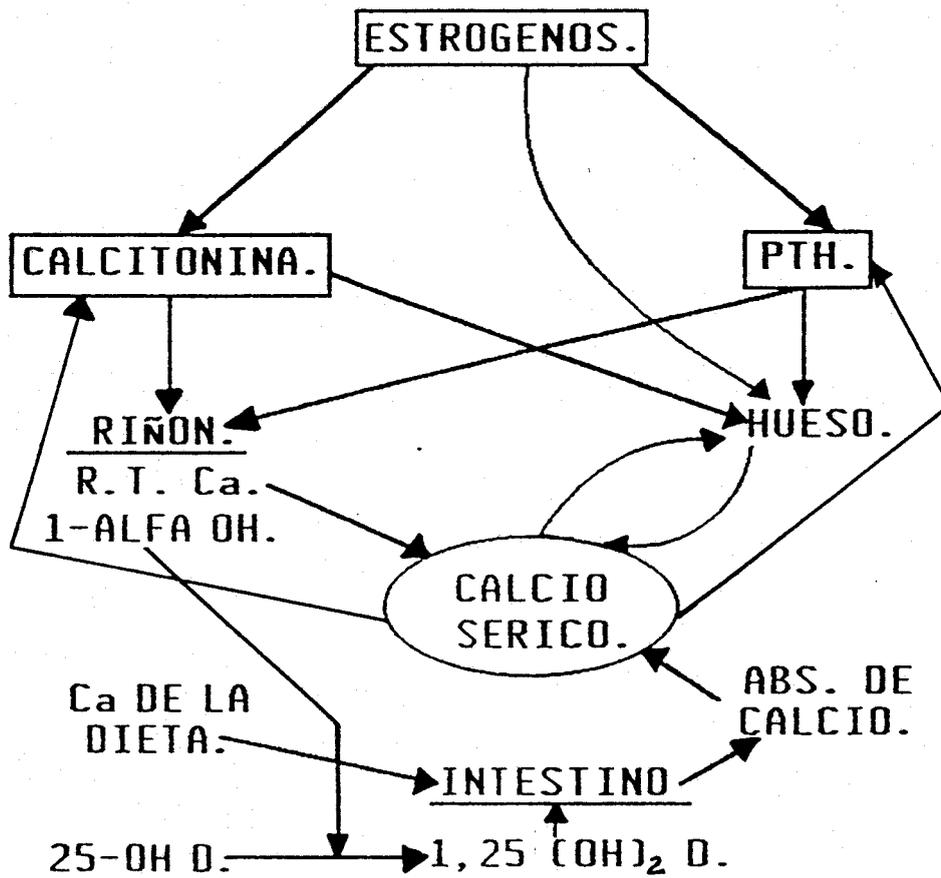


Figura nº 5. Factores hormonales que intervienen en la homeostasis del calcio y principales lugares de actuación.

forma la mayor parte del esqueleto apendicular, y el hueso trabecular, que supone el 20% restante y es el componente principal del esqueleto axial: cuerpos vertebrales, región intertrocanterea femoral y zona distal del radio.

Ambas formas de hueso poseen diferente actividad metabólica. El cortical es menos activo que el trabecular, debido en parte, a que éste presenta una mayor superficie de intercambio con el compartimento extracelular, como consecuencia de la arquitectura de sus láminas óseas. Esta mayor actividad metabólica determina que el hueso trabecular experimente una tasa anual de remodelamiento del 40%, mientras que el hueso cortical no sobrepasa el 10%. Esta es una de las razones por las que las alteraciones aparecen con mayor precocidad y son más intensas en el hueso trabecular (47).

En cualquier etapa de la vida, la cantidad de hueso existente, cortical y trabecular, dependerá en último término del grado de actividad de los dos mecanismos que intervienen en el proceso de remodelación: el predominio de la osteoclasia conducirá a una disminución de la masa ósea (remodelamiento negativo), mientras que cuando la actividad osteoblástica es mayor que la osteoclástica, el resultado será un aumento de la masa ósea (remodelamiento positivo).

I.2.2. EVOLUCION NORMAL DE LA MASA OSEA.

El hueso no es un tejido estático, sino que, por el contrario, mantiene una permanente actividad metabólica desde el principio, hasta el final. A lo largo de la vida el binomio Reabsorción/Formación atraviesa por dos etapas perfectamente diferenciadas: la primera, en la que existe superioridad de la formación sobre la reabsorción, y la segunda, en la que se invierten los términos anteriores.

Durante la primera etapa, tiene lugar un aumento progresivo del contenido mineral óseo y de la masa ósea. El incremento del contenido de calcio va desde 0.1%-0.2% en la vida fetal hasta el 2% en el adulto. En términos absolutos esto representa una subida desde alrededor de 25 gramos al nacer, hasta 900-1300 gramos en la madurez. En los primeros siete años de la vida, el incremento del calcio esquelético es de 100 miligramos/día, elevándose a 350 miligramos/día en la pubertad (48).

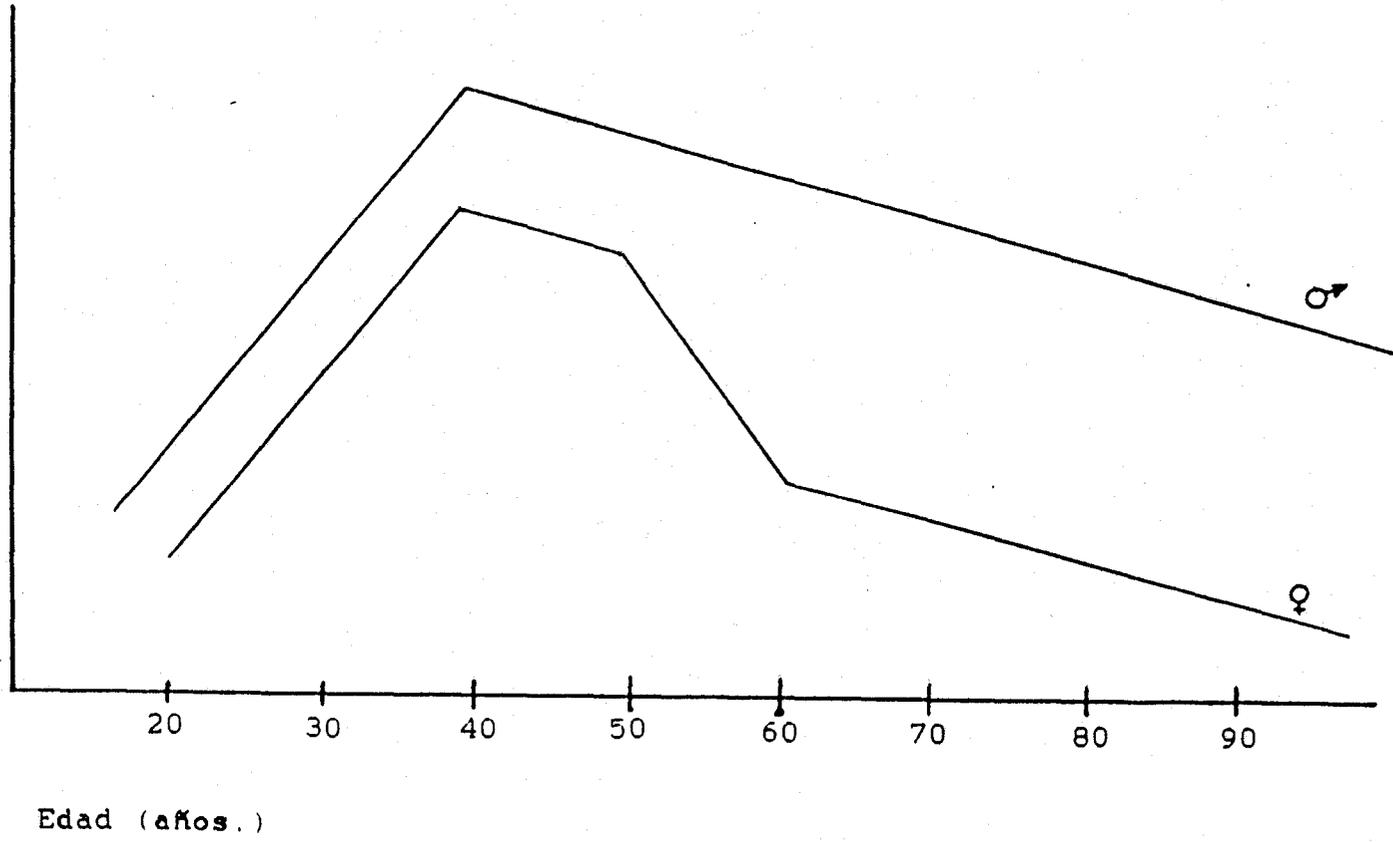
El aumento progresivo de la masa ósea es al principio más acelerado, especialmente durante la pubertad, y más lento después de haber finalizado el crecimiento de los huesos largos. No existe un acuerdo general a cerca de la edad en la que se adquiere el valor máximo, el denominado pico de la masa ósea, aunque se acepta que ello ocurre entre los 35 y 40 años (49). En condiciones normales, en este momento, el hombre alcanza unos valores alrededor de un 30% superior al de la mujer (48).

A partir de esta edad, comienza un descenso progresivo de la masa ósea que sigue patrones diferentes en el varón y en la hembra.

En el hombre la disminución de la masa ósea, con el correspondiente balance negativo de calcio, se ha comparado con la pérdida de otras funciones en virtud de la edad, (por ejemplo, la masa muscular). La pérdida de masa ósea en el varón es continua sin aceleraciones y de escasa intensidad y se estima en una tasa que oscila entre el 3%-5% por década. Al ser más elevado el punto de partida y menor la cantidad pérdida, explica la menor incidencia de fracturas osteoporóticas en el varón (48).

En la mujer el proceso es más complejo. En los años que preceden a la menopausia, la disminución de la masa ósea es pequeña y posiblemente paralela a la del varón. A partir de la menopausia la pérdida ósea experimenta una aceleración y alcanza una disminución del 2% anual que persiste alrededor de diez años. Durante este periodo la pérdida ósea sigue una curva exponencial, con las tasas mayores en los primeros años, para volver lentamente a los niveles premenopáusicos sobre los 60-65 años (48, 49). En general, la cuantía de la pérdida durante el período de aceleración supone el 60% de la pérdida total (49). El esquema de la evolución de la masa ósea en ambos sexos, puede verse en la figura número 6.

Figura n° 6. Evolución de la masa ósea en ambos sexos.



La reducción de la masa ósea no afecta por igual a los dos tipos de hueso. La experimentada por el hueso cortical hasta la menopausia es de 0.12% anual. Tras la menopausia esta aumenta hasta el 1% y retorna a valores algo menores que los premenopáusicos entre los 60-65 años. Esta pérdida fisiológica supone que entre los 40 y los 80 años se pierde el 25% de la masa ósea cortical (50).

El hueso trabecular sufre al principio una pérdida del 0.5% anual, que se eleva después de la menopausia a 3.0%-5.0% por año. Entre los 60-65 años, experimenta una desaceleración y se sitúa en el 0.5% por año. El descenso total es del 40%, casi el doble del que afecta al hueso cortical (50).

I.2.3. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA MASA OSEA.

En la evolución de la masa ósea, cantidad máxima adquirida, pico de masa ósea, e intensidad de la pérdida experimentada a partir de los 40 años, influyen, además del sexo, una serie de factores que son los determinantes de las variaciones individuales (51). Los diferentes tipos de factores están representados en la Figura número 7. Los más importantes son: los genéticos, la nutrición, y el estilo de vida (52).

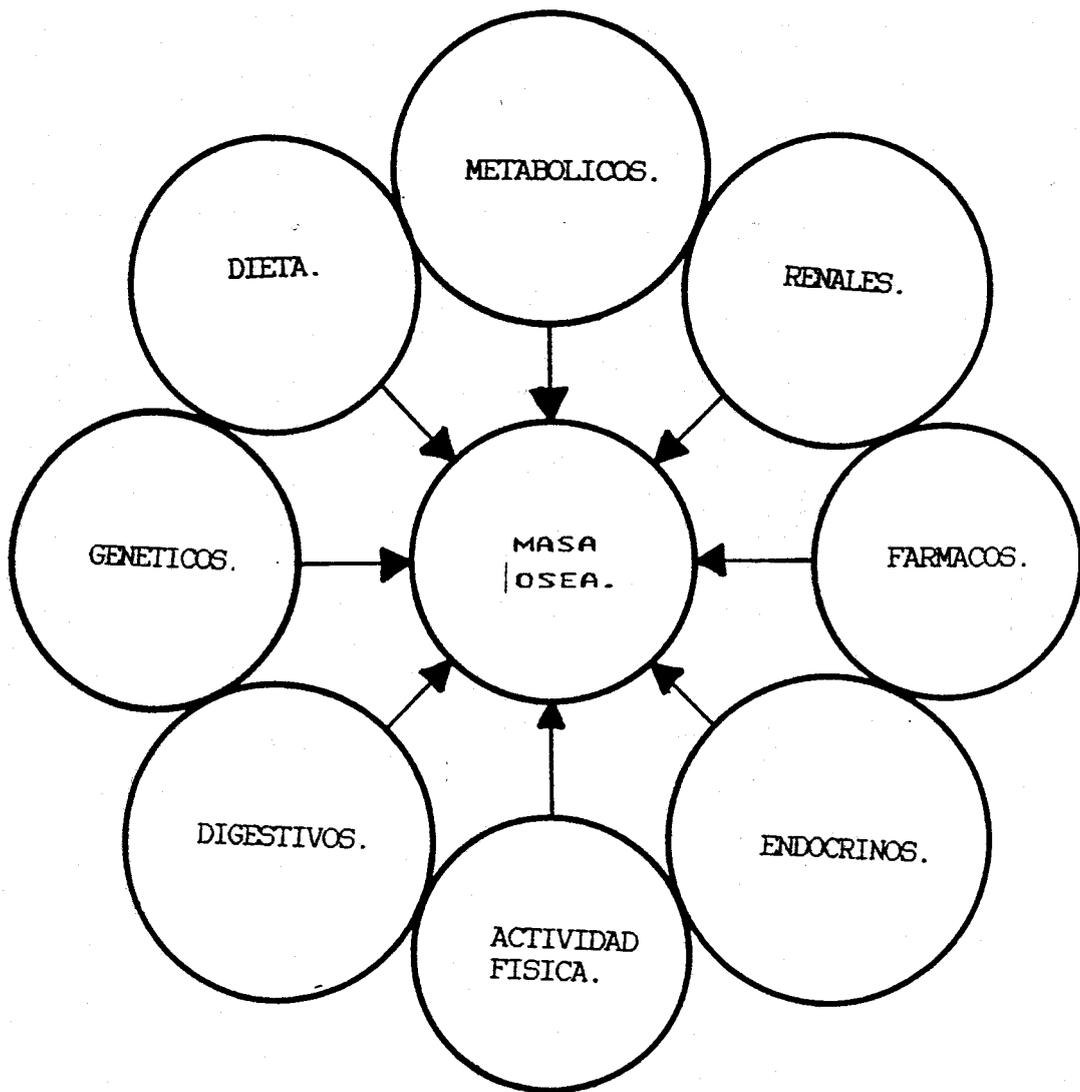


Figura nº 7. Factores que influyen sobre la masa ósea.

I.2.3.1. Factores genéticos.

Además del sexo, la raza y el tamaño corporal condicionan tanto la cantidad de masa ósea, como la intensidad de la pérdida. En este sentido, son los individuos de raza blanca y amarilla y los de tamaño corporal pequeño, los que alcanzan picos de masa ósea más bajos (52).

I.2.3.2. Nutrición.

El calcio es el principal nutriente implicado en el metabolismo óseo. Se acepta que este ión, más que ejercer un efecto reductor de la pérdida ósea, constituye un elemento esencial para la formación ósea, existiendo una correlación positiva entre la disponibilidad del mismo durante la infancia y la adolescencia y la cuantía del pico de masa ósea (53). Así lo prueban los estudios realizados en Yugoslavia sobre la población de dos áreas geográficas con distinta ingesta de calcio. Los individuos con una ingesta elevada alcanzaron un pico de masa ósea significativamente superior a los de aquellos otros con una ingesta menor (54).

En la actualidad, se estima que la ingesta de calcio durante el desarrollo y la fase de adulto joven necesaria para alcanzar una masa ósea normal, ha de ser de alrededor de 1000 mgr/día, cantidad a partir de la cual no se produce mayor influencia sobre la densidad ósea (55).

Aunque la ingesta de calcio sea la adecuada, la biodisponibilidad del mismo está en relación directa con el grado de absorción. Esta puede verse condicionada por una serie de circunstancias:

- Las dietas vegetales disminuyen la absorción debido a que los residuos contienen ácidos urónico, fítico y oxálico, presentes en los alimentos ricos en fibra, forman complejos cálcicos inútiles para la absorción.

- El consumo elevado de proteínas origina un balance cálcico negativo. El incremento del 50% se asocia a una pérdida neta de calcio de 32 mgr/día. Este balance negativo se atribuye a una disminución de la reabsorción tubular de calcio ocasionada por el ácido aminosulfuro (56). En este mismo sentido, actúan la ingesta elevada de cafeína (57), los antiácidos (47) y algunos fármacos como los glucocorticoides, ciertos diuréticos y el antituberculoso isoniacida (47).

- Una mención especial merece el alcoholismo. El alcohol inhibe directamente la absorción intestinal de calcio (58). Además, de forma indirecta, crea un balance negativo a través de una combinación de factores: nutrición pobre, ingesta inadecuada de calcio y de vitamina D, malfunción gastrointestinal, hepática y pancreática, defecto en la hidroxilación de la provitamina D, etc (47).

- Finalmente, la deficiencia de lactasa conduce a una deprivación cálcica por dos vías: los individuos afectados disminuyen voluntariamente la ingesta de productos ricos en calcio que se acompaña de una disminución de la absorción de este ion, así como la edad, a través de una absorción menos eficiente motivada por una disminución de la $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ (47).

I.2.3.3. Forma de vida.

Un cierto grado de ejercicio físico es imprescindible para el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea (59). Se ha comprobado que el ejercicio físico moderado, realizado con intervalos de reposo adecuados, tiene un efecto beneficioso sobre el contenido cálcico total (60) y de forma particular en el que posee la columna lumbar (61) y la región distal del radio (62). El ejercicio físico es más eficaz, cuando éste se realiza durante la fase de crecimiento óseo (63).

El mecanismo por el cual, el ejercicio físico estimula la formación de hueso, no es plenamente conocido, pero parece, que fuerzas mecánicas, presiones a través del efecto piezoeléctrico y gravedad se asocian con el aumento del depósito de matriz ósea en las superficies de remodelamiento de las trabéculas y del hueso cortical (47).

Por el contrario, el reposo mantenido (47), la vida sedentaria o las inmovilizaciones temporales (fracturas) (64, 65), y la ingravidez (astronautas) (66), disminuyen el contenido mineral óseo, con independencia de otras circunstancias.

I.2.3.4. Otros factores.

- El tabaquismo se asocia a una menor masa ósea, aunque se desconoce si es debido al menor peso corporal, al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, a la acidosis sistémica o a la interferencia en el metabolismo de los esteroides sexuales (67).

- Las enfermedades intercurrentes que afectan al metabolismo mineral como la tirotoxicosis, el hiperparatiroidismo, el Síndrome de Cushing o la diabetes tipo I, interfieren con la capacidad del organismo para mantener una masa ósea adecuada (52).

- Por el contrario, ejercen un efecto positivo sobre la masa ósea axial y apendicular, la menarquia temprana, la multiparidad, la lactancia corta y el uso de contraceptivos hormonales (68).

I.2.4. METODOS NO INVASIVOS PARA LA VALORACION DE LA MASA OSEA.

La radiología simple ha sido abandonada con este fin, por su incapacidad para detectar variaciones intermedias. En la actualidad, ha sido sustituida por métodos que permiten captar diferencias pequeñas con gran exactitud (69).

I.2.4.1. Densitometría Fotónica Simple (D.F.S.).

Consiste en una fuente de energía, generalmente de I 125, de la que parte un haz monofotónico, altamente colimado, que atraviesa el hueso.

El haz, tras atravesar el hueso, es recogido por un cabezal de lectura en conexión con un módulo informatizado, el cual analiza automáticamente la densidad. Aunque se puede estudiar cualquier hueso apendicular, el lugar de elección es el radio, que permite el estudio del hueso cortical (tercio medio) y trabecular (extremo distal).

I.2.4.2. Densitometría Fotónica Dual (D.F.D.).

Para obviar las limitaciones de la D.F.S., se desarrolló un sistema de concepción similar a éste, pero basado en la utilización de dos haces de diferente energía: la denominada densitometría fotónica dual.

Como fuente emplea el GADOLINIO 153, que emite dos haces de energía de 44 y 100 KeV. De este modo, se puede acceder fácilmente al estudio de la masa ósea de los cuerpos vertebrales y del cuello del fémur, localizaciones ambas de gran importancia, además de cualquier otra localización (70).

La presencia de osteofitos y de calcificaciones vasculares o ligamentosas altera la medición, lo que constituye una limitación, dada la prevalencia elevada de estos procesos en las personas de edad y que constituyen el grupo más numeroso de pacientes en los que se practica.

I.2.4.3. Radiografía Digital Cuantificada

(R.D.C.).

De introducción reciente en la clínica. Como fuente se utilizan los Rayos X. La técnica de la medición es similar a la de la D.F.S. Las ventajas sobre esta son: tiempo para la exploración más corto, no existe radiación isotópica y una mayor precisión.

I.2.4.4. Tomografía Axial Computerizada (T.A.C.).

La técnica permite obtener imágenes radiológicas de los cuerpos vertebrales. El método es rápido y cómodo para el paciente, pero presenta desventajas respecto de la D.F.D. o de la R.D.C. (71): mayor tasa de radiación



e inducción de error por el contenido de pose en la médula del cuerpo vertebral.

I.2.4.5. Análisis de Activación Neutrónica.

(A.A.N.)

Es un método para determinar el calcio corporal total. Dado que el 99% del calcio del organismo está contenido en el hueso, el método presenta el contenido mineral óseo de todo el organismo. En esencia, el método consiste en someter al organismo a una fuente emisora de neutrones de alta energía que induce el paso del calcio corporal en calcio emisor de radiaciones gamma. El método tiene dos importantes limitaciones: somete al individuo a dosis de radiaciones muy superior a la de cualquiera de los métodos mencionados y en la lectura incluye el calcio extraóseo (72).

Las tasas de radiación recibida, así como la precisión y reproductibilidad de los diferentes métodos utilizados para la valoración de la masa ósea se exponen en la TABLA I. Puede observarse que la D.F.D. constituye el procedimiento no invasivo más eficaz en la objetivación de la cantidad de masa ósea, a la vez que percibe variaciones pequeñas de la misma (69).

TABLA I: TASAS DE IRRADIACION, PRECISION Y DE REPRODUCIBILIDAD DE LOS DIFERENTES METODOS.

| METODO. | I. (mrad) | | P. (%). | R. (%). |
|-----------------------|-----------|----|---------|---------|
| | L. | G. | | |
| RADIOGRAMETRIA. | 100 | - | 6 | 1-4 |
| DENSITOMETRIA SIMPLE. | 2-5 | - | 1-2 | 3-5 |
| DENSITOMETRIA DUAL. | 5-15 | 2 | 4-6 | 1-3 |
| T.A.C. | 200-250 | 10 | 8 | 1-3 |
| ANALISIS DE A. N. | 3000-5000 | ? | 6 | 2-3 |

I: irradiacion. L: local. G: gonadal. P: precision.
R: reproducibilidad.

I.2.4.6. Métodos Dinámicos.

Además de los métodos estáticos descritos con anterioridad, existen una serie de pruebas de laboratorio que informan sobre la situación de la masa ósea en un momento determinado. Son los métodos denominados dinámicos. Estas pruebas incluyen:

A.- Determinación de la calcemia, de la calciuria y de la fosfatemia.

B.- Investigación de los marcadores de la actividad ósea:

- Fosfatasa alcalina.
- Hidroxiprolina
- Osteocalcina.
- Osteonectina.
- Proteoglicanos.
- Alfa - 2 HS - glicoproteinas.

I.3. OSTEOPOROSIS.

La Osteoporosis, la Osteitis Fibrosa y la Osteomalacia forman parte del grupo de enfermedades metabólicas óseas, ocasionadas por alteraciones de la regulación hormonal del metabolismo celular óseo.

La Osteoporosis fue descrita por primera vez por POMMER (73) en el año

1885, si bien, el conocimiento científico de la enfermedad se inició con los trabajos de ALBRIGHT y col. (74), en el año 1940.

I.3.1. DEFINICION.

La Osteoporosis es una enfermedad de carácter metabólico que produce una disminución patológica de la cantidad de tejido óseo por unidad de volumen, mientras que se mantiene normal el grado de mineralización de la matriz orgánica (75), a diferencia con la Osteomalacia, en la que el trastorno determina una reducción del contenido mineral, si bien, la cantidad de tejido óseo permanece en los límites de la normalidad.

La definición anterior no precisa el punto de la disminución de tejido óseo, a partir de la cual, debe considerarse como Osteoporosis. Para establecer este límite, se utilizan en la actualidad dos parámetros distintos: uno, clínico y otro, basado en el valor de la masa ósea.

Con el primero, se cataloga de Osteoporosis cuando la reducción del volumen óseo origina sintomatología: dolor o deformidad (76), o se asocia a un aumento del riesgo de fractura (77).

En el segundo, se acepta la existencia de Osteoporosis cuando el valor de la masa ósea está situado por debajo de menos dos desviaciones standard del valor

medio correspondiente a una población sana (78). Cuando la masa ósea está comprendida entre la media y las menos dos desviaciones standard, se habla de Osteopenia. Este segundo parámetro posee mayor objetividad, por lo que es el utilizado por la mayoría de los autores.

El desarrollo de técnicas que permiten la medición de la masa ósea con gran fiabilidad, ha determinado que la definición original de Osteoporosis, la cual exigía la presencia de fracturas, haya sido reemplazada por la de una enfermedad metabólica, específica del esqueleto en la que la reducción de la masa ósea y, en consecuencia, la alteración en la arquitectura, conlleva un aumento del riesgo de fractura.

I.3.2. CAUSAS.

La Osteoporosis reconoce diferentes factores etiológicos entre los que se incluyen endocrinopatías, alteraciones de la nutrición o del tracto digestivo, la mineralización, etc. La TABLA II muestra la clasificación etiológica de la osteoporosis.

I.3.3. TIPOS DE OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA.

ALBRIGT (79), describió en la mujer dos tipos de Osteoporosis involutiva: Tipo I, relacionado con la claudicación funcional climatérica de la

TABLA II.

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA OSTEOPOROSIS.

A.- OSTEOPOROSIS PRIMARIA.

- Juvenil.
- Del adulto.
- Involutiva.

B.- OSTEOPOROSIS SECUNDARIA.

- ENDOCRINAS.

- * S. de Cushing.
- * Hipertiroidismo.
- * Hiperparatiroidismo.
- * Hipogonadismo.
- * Diabetes mellitus.

- GASTROINTESTINALES.

- * S. de malabsorción.
- * Resecciones gástricas.

- ENF. HEPATICAS.

- FARMACOS.

- * Corticoides.
- * Anticonvulsivantes.
- * Heparina.

- NEOPLASIAS.

- * Mieloma.
- * Metástasis.
- * Leucemia monocítica.

- NUTRICIONALES.

- * Malnutrición proteica.
- * Deficiencias de vit. D.
- * Deficiencias de vit. C.
- * Mala ingesta de calcio.
- * Alcoholismo.

- OTRAS.

- * Osteoporosis migratoria.
- * Osteolisis masiva.
- * Urticaria pigmentosa.

- CONGENITAS/HEREDADAS

- * Osteogénesis imperfecta.
- * Cromosomopatías.

- ENFERMEDADES RENALES.

- * Insuficiencia crónica.
- * hemodialisis.

- INMOVILIZACION.

- * Generalizada.
- * localizada.

- ARTRITIS REUMATOIDE.

gónada, a la que denominó postmenopáusica, y Tipo II, consecuencia de la edad, a la que llamó senil o de la senectud.

NORDIN (80), distingue entre Osteoporosis simple (pérdida ósea debida a la edad avanzada y que evoluciona de acuerdo con la misma) y Osteoporosis acelerada (pérdida ósea superior a la que correspondería a la edad), que son equivalentes a los tipos I y II de ALBRIGHT.

En la TABLA III se exponen las características diferenciales de ambos tipos de osteoporosis involutiva.

La Osteoporosis de Tipo I, se caracteriza fundamentalmente por una pérdida excesiva de hueso trabecular, unos valores de PTH inferiores a los normales (reflejo de la pérdida ósea acelerada), una etiología relacionada directamente con la deficiencia estrógenica y una proporción mujer/hombre de 6/1 (81).

La Osteoporosis de Tipo II, es de aparición más tardía, presenta pérdidas de hueso trabecular y cortical semejantes a las de la población general, unas cifras de PTH aumentadas (secundarias a la disminución de la absorción intestinal de calcio), un mecanismo etiológico relacionado directamente con el incremento de la PTH, un predominio de la reabsorción y una proporción mujer/hombre de 2/1 (82).

TABLA III.

CARACTERISTICAS DE LOS DOS TIPOS DE OSTEOPOROSIS INVOLUTIVA.

| | TIPO I. | TIPO II. |
|--|---|---|
| * Edad de comienzo. | A los 5-10 años de la menopausia. | Después de los 70 años. |
| * Incidencia según el sexo. | Mujer/Hombre, 6/1. | Mujer/Hombre, 2/1. |
| * Tipo de fractura. | Vertebral o de Colles | Pélvica. |
| * Etiología primaria. | Claudicación funcional de la gónada. | Menor producción renal de 1, 25 (OH ₂) D ₃ . Resistencia intestinal a la 1, 25 (OH) ₂ D ₃ . Formación ósea disminuida. |
| * Etiología secundaria. | Reabsorción ósea aumentada | Absorción de calcio disminuida. |
| * Etiología terciaria. | Aumento del calcio plasmático. PTH suprimida. Descenso de la absorción de calcio. | Calcio plasmático normal mantenido por la reabsorción ósea inducida por la PTH. |
| * Requerimientos dietéticos de calcio. | No modificados o disminuidos. | Aumentados. |

I.3.4. PERDIDA ANORMAL DE MASA OSEA DURANTE EL CLIMATERIO.

Es la disminución anormal de la masa ósea consecuencia directa de la deficiencia estrogénica, motivada a su vez por la claudicación funcional de la gónada.

A este proceso, se le denomina habitualmente Osteoporosis Involutiva de Tipo I y con mayor frecuencia, Osteoporosis Postmenopáusica.

I.3.4.1. Epidemiología.

La Osteoporosis constituye uno de los problemas de la salud más importante de los países desarrollados, cuya incidencia aumenta de forma paralela a la de la esperanza de vida.

En los países desarrollados, cada vez son más los individuos que sobreviven a los abatares de la infancia, juventud y madurez, por lo que se eleva la proporción de personas mayores de 80 años. Como resultado de ello, la patología dependiente de la edad avanzada, uno de los cuales es la osteoporosis, aumenta progresivamente (83). En los Estados Unidos, la enfermedad afecta a unos 24 millones de individuos (84) y en España, según datos del Instituto Nacional de Estadística esta cifra se sitúa alrededor de los 3 millones.

I.3.4.1.1. Población de Riesgo.

Existen una serie de factores, TABLA IV, que condicionan directamente la aparición de una pérdida ósea anormal durante el climaterio y cuya presencia identifica a la población de riesgo. Estos factores actúan, fundamentalmente, a través de la disminución del capital óseo. De estas, las más importantes son las endocrinológicas, menopausia precoz, y aquellas debidas a la malnutrición, especialmente la ingesta pobre en calcio y vitamina D.

I.3.4.1.2. Epidemiología de las Fracturas.

La fractura es la complicación más importante del proceso osteoporótico. Aunque éstas afectan, fundamentalmente, a la cadera, la columna vertebral y porción distal del radio (fractura de Colles), la fractura puede localizarse en cualquier hueso (85). Del millón y medio de fracturas osteoporóticas que se producen anualmente en U.S.A., 500.000 son vertebrales, 250.000 de cadera y 150.000 de la porción distal del radio. Los restantes incluyen fracturas del húmero proximal, de pelvis y de otras localizaciones en los miembros (84).

El incremento de las fracturas de cadera con la edad es exponencial en ambos sexos, si bien comienza más temprano y es de mayor intensidad en la mujer que en el hombre (85). La incidencia aumenta más del 3% /año en las personas mayores de 80 años. Puesto que las mujeres alcanzan esta edad en

TABLA IV.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE EL CAPITAL OSEO.

SEXO FEMENINO.
RAZA BLANCA.
TAMAÑO CORPORAL PEQUEÑO.
HISTORIA FAMILIAR DE OSTEOPOROSIS.

MENOPAUSIA PRECOZ.
NULIPARIDAD.

VIDA SEDENTARIA.
TABAQUISMO.
ALCOHOLISMO.
INGESTA POBRE EN CALCIO Y VITAMINA D.
INGESTA RICA EN: PROTEINAS
 CAFEINA
 SODIO
 FOSFATOS.

TRATAMIENTO CON: CORTICOSTEROIDES
 ANTICONVULSIVANTES.

mayor proporción que los hombres, el 80% de todas las fracturas de cadera ocurren en mujeres (84).

Sin embargo, con independencia de la edad, el riesgo de fractura de cadera es tres veces mayor en mujeres. Esta diferencia sexual pone en evidencia la importancia de la menopausia en la patogenia de este tipo de fracturas. El riesgo es del 15% para la premenopausia y del 30%-40% para la postmenopausia (86).

Aunque las fracturas de cadera pueden ser espontáneas, en la mayoría de los casos se asocian a trauma moderado, sumado al fallo de los mecanismos protectores, como la actividad muscular (87).

Las fracturas de cadera son más frecuentes en la población blanca que en la negra. Al menos en parte, esto está relacionado con el mayor capital óseo de la raza negra, aunque puedan influir otros factores (88).

La prevalencia de las fracturas vertebrales es extremadamente alta, excediendo el 75% en mujeres mayores de 75 años, si se incluyen los aplastamientos. Aunque no existen estudios epidemiológicos extensos, se acepta que en las mujeres de 70 años, alrededor del 25% tendrán una fractura vertebral y que a los 80 años, casi todas las mujeres tendrán una fractura o aplastamiento. Como en el caso de las fracturas de cadera, la incidencia es mayor en el sexo femenino (89).

La frecuencia de la fractura de Colles es también mayor en mujeres que en hombres. La incidencia en mujeres aumenta rápidamente en los primeros cinco años de la menopausia, alcanzando un pico de máxima incidencia a los 55 años. En Europa el 20% de las mujeres mayores de 70 años han tenido, al menos, una fractura de muñeca (90).

I.3.4.1.3. Morbilidad, Mortalidad y Costes Socioeconómicos.

La Osteoporosis y sus complicaciones conllevan unas tasas elevadas de morbilidad y de mortalidad, las cuales a su vez generan un alto coste socioeconómico.

La morbilidad es importante. Casi un tercio de los pacientes necesitan cuidados especiales en sus domicilios. Un 10% de todos los pacientes que requieren una enfermera para asistencia domiciliaria, son mujeres que han padecido una fractura de cadera. Esto supone más de siete millones de días de actividad restringida. Además, el 50% de las mujeres no recuperarán el nivel funcional previo al accidente (91).

La mortalidad inmediata en los primeros doce meses, se sitúa alrededor del 25%, la cual excede en un 15% a la tasa esperada para la edad y sexo. En Los Estados Unidos las fracturas osteoporóticas causan alrededor de 30.000 muertes cada año, en una importante proporción, debidas a tromboembolismo y a complicaciones tardías asociadas con la terapéutica quirúrgica (92).

El total real del coste socioeconómico de la osteoporosis es difícil de establecer debido a que en él debe incluirse la hospitalización inicial, los días de trabajo perdidos, el cuidado posterior, la rehabilitación, la medicación, la incapacidad laboral resultante, etc.

Considerando de forma global el coste económico, en el año 1984 en U.S.A., se estimó en 18 billones de dólares para todas las fracturas, de las que 7 billones correspondieron a fracturas de cadera. En Inglaterra y Gales, con una población cuatro veces menor, el gasto ocasionado por fracturas osteoporóticas supone 500 millones de libras por año. Este gasto crece progresivamente y en el año 2050 el 22% de la población tendrá más de 50 años, de los que el 5% será mayor de 80 años, sólo las fracturas de cadera costarán 16 billones de dólares (93). En España, no existen datos concretos sobre el gasto que suponen la osteoporosis y sus complicaciones, si bien una estimación bastante razonable, podría estimarlo en 23.000 millones de pesetas al año.

1.3.4.2. Endocrinología de la osteoporosis climatérica.

Los mecanismos por los que aumenta el turnover óseo y se acelera la pérdida de masa ósea durante el climaterio no son todavía totalmente conocidos.

Los cambios que acontecen en esta época en el metabolismo óseo están directamente relacionados con la deficiencia de 17-beta-Estradiol, consecuencia a su vez, del declinar de la función ovárica. El punto de partida sería la disminución de la tasa circulante de estrógenos, con la casi total desaparición del 17-beta-Estradiol. Este cambio en la función gonadal, actuaría por dos vías: directa, sobre las células óseas, e indirecta, sobre otras hormonas mediadoras en el metabolismo óseo.

I.3.4.2.1. Acción directa.

El reciente descubrimiento de la existencia de receptores estrogénicos en los osteoblastos en cultivo de líneas celulares animales y humanas (41), es la base para aceptar una acción directa de los estrógenos sobre los osteoblastos. La deficiencia estrogénica determinaría una disminución de las sustancias sintetizadas por los osteoblastos: péptidos y una serie de factores que modulan el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos (42), a la vez que aumenta la secreción de Interleukina 1, por los monocitos, sustancia que es un potente estimulador de los osteoclastos (46). El resultado final de la deficiencia estrogénica sería un aumento de la actividad osteoclástica, sobre la osteoblástica, que llevaría a un predominio de la destrucción sobre la formación ósea.

I.3.4.2.2. Acción indirecta.

Además de la acción directa, los estrógenos participan en el metabolismo óseo modulando otros factores como la secreción de PTH y de Calcitonina y la absorción de calcio.

La disminución del 17-beta-Estradiol aumenta la secreción de PTH, a nivel de la paratiroides. Apoyan esta idea dos hechos: la observación de que el hiperparatiroidismo primario tiene una mayor prevalencia en las postmenopáusicas, comparadas con las premenopáusicas, y el efecto beneficioso

de la terapia estrogénica sobre el hiperparatiroidismo primario, disminuyendo el calcio sérico y reduciendo el turnover óseo (40).

Otra acción indirecta es la ejercida sobre la síntesis y liberación de Calcitonina. La deficiencia estrogénica provoca un descenso en los niveles de Calcitonina y en la respuesta de la norma a la infusión de calcio. La instauración de la terapia sustitutiva esteroidea produce un incremento de la Calcitonina a la infusión de calcio (94, 95).

El aumento de la sensibilidad ósea a la PTH y la disminución de la Calcitonina, alteran la homeostasis del calcio. El aumento del calcio liberado del hueso al espacio extracelular, aumenta la concentración sérica de calcio iónico, disminuyendo la secreción de PTH. Estos dos factores disminuyen la producción de $1, 25 (OH)_2 D_3$ y de este modo disminuye la absorción de calcio (96). En la Figura número 8 se exponen las secuencias que explican la alteración de la homeostasis del calcio en la deficiencia estrogénica.

I.3.5. PREVENCIÓN.

El objetivo primario de la profilaxis es evitar las fracturas. Teóricamente, al menos, esto puede lograrse a través de tres vías: aumentando la masa ósea en un esqueleto maduro, impidiendo la pérdida de masa ósea o restaurando el contenido mineral y la arquitectura en un hueso osteoporótico.

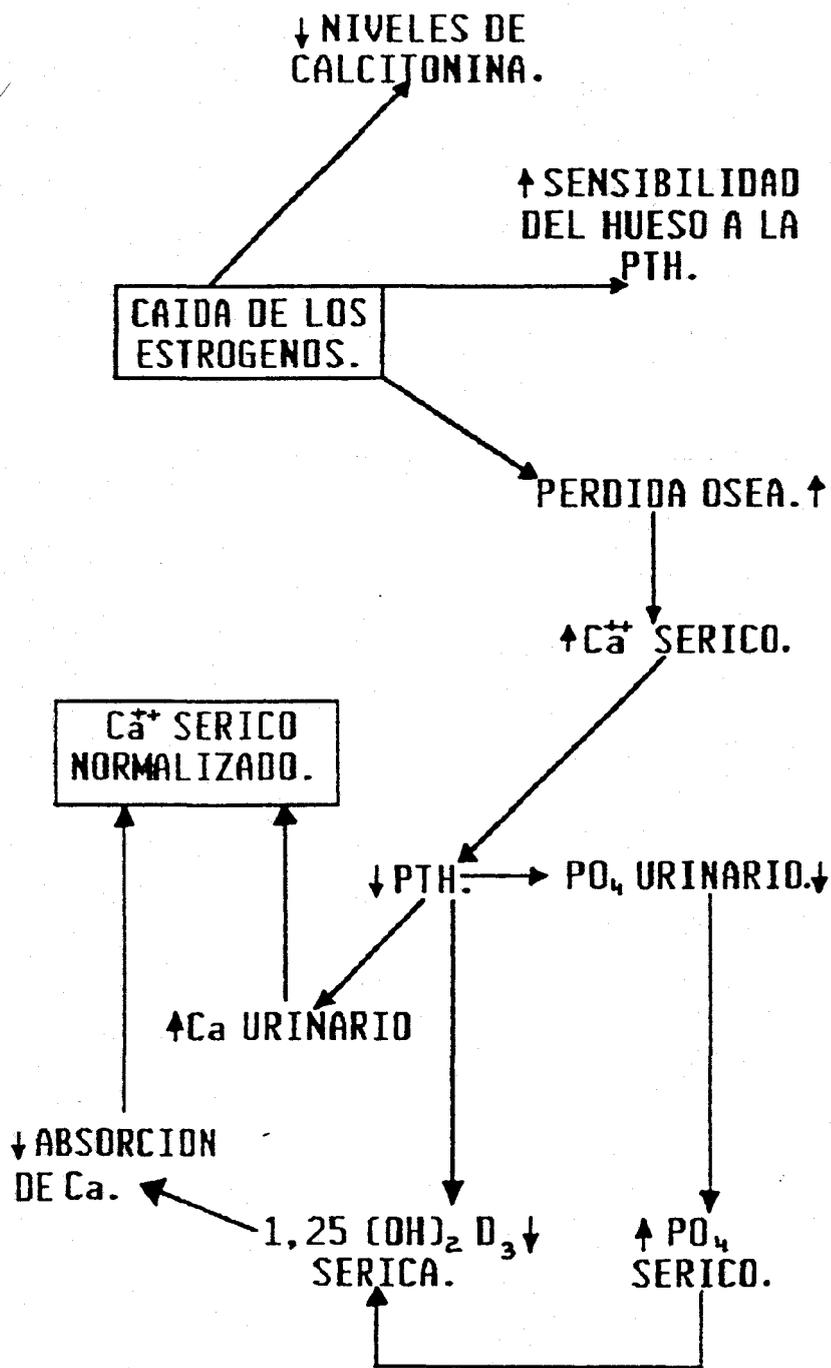


Figura n° 8. Secuencia de las alteraciones del metabolismo del calcio en la deficiencia estrogénica.

Aunque con diferentes medidas es posible aumentar la masa ósea e impedir la pérdida anormal de la misma, el restaurar la estructura y la resistencia de un hueso osteoporótico resulta poco menos que imposible (97). De aquí, que la prevención de la osteoporosis poséa mayor interés clínico, que la propia terapéutica del proceso.

La profilaxis de la pérdida anormal de masa ósea durante el climaterio comprende los siguientes aspectos:

I.3.5.1. Obtener un pico óptimo de masa ósea.

La obtención de un capital óseo normal constituye un objetivo preferente. Como ya hemos señalado, el pico de masa ósea está determinado por factores genéticos y ambientales. Estos últimos, influyen en gran medida en la tasa de masa ósea alcanzada por el esqueleto maduro, de tal forma, que una situación correcta en los primeros 35 años de vida, asegurará un capital óseo adecuado.

En este sentido, se debe prestar particular atención a la dieta, asegurando una ingesta apropiada, especialmente de calcio, pero también de proteínas, carbohidratos y grasas.

De gran importancia son las medidas higiénicas. El ejercicio físico y el evitar el consumo excesivo de tabaco, alcohol, café y de tóxicos, en general

beneficia el desarrollo del esqueleto.

Deben corregirse las deficiencias relativas y transitorias de estrógenos como las que acompañan a la menarquia tardía, a los baches amenorreicos o amenorreas no gestantes de mayor duración, por otra parte frecuentes durante la pubertad.

Es necesario, tener presente que cuanto mayor es el capital óseo, mejor preparada estará la mujer para soportar la pérdida de masa ósea climatérica.

I.3.5.2. Impedir la pérdida anormal de masa ósea.

Aunque el capital óseo adquirido sea el adecuado, diferentes circunstancias pueden conducir a una pérdida de masa ósea superior a la normal, con lo que al llegar a la aceleración postmenopáusica, se alcanza con facilidad el nivel osteoporótico. El segundo aspecto de la profilaxis consistirá, por tanto, en evitar aquellas situaciones que conlleven un aumento de la tasa de pérdida.

I.3.5.2.1. Medidas generales.

Tratar las enfermedades que afectan al metabolismo del calcio, como el hiperparatiroidismo o la artritis reumatoide. Asimismo, contrarrestar el efecto perjudicial de los tratamientos prolongados con ciertos fármacos como los



glucocorticoides.

Mantener un cierto grado de ejercicio físico, de acuerdo con la edad, como por ejemplo andar una hora cada día, y huir de la vida sedentaria.

Salvaguardar los requerimientos de la dieta en principios inmediatos. El calcio es imprescindible no sólo para el desarrollo esquelético, sino para el mantenimiento de un buen nivel de masa ósea en el adulto, por lo que es necesaria una ingesta adecuada del mismo. Si la mujer no cubre las necesidades, se le recomendará un suplemento de 1000-1500 mg de calcio elemento. A estas dosis no produce efectos indeseables, aunque si la paciente tiene historia de litiasis renal, será conveniente un estudio previo (97).

Otro elemento importante es la vitamina D. La disminución de los niveles séricos del metabolito activo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ produce raquitismo en la infancia y osteomalacia en los adultos. Las necesidades diarias de vitamina D. en los adultos son de 200 U.I. En los países meridionales, la exposición directa a la luz solar treinta minutos al día, asegura una producción suficiente de vitamina D. en la piel. En la dieta se encuentra en cantidades suficientes en el aceite de hígado de pescado y en menor tasa en los huevos, mantequilla y leche.

I.3.5.2.2. Administración de estrógenos.

ALBRIGHT en la descripción original de la Osteoporosis postmenopáusica señaló los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la retención de calcio. En el año 1937, BACH demostró una disminución de la excreción urinaria de calcio, después de la administración de estrógenos en ratas (98). Con posterioridad, el valor de la terapia estrogénica sustitutiva en la prevención de la pérdida de masa ósea postmenopáusica ha sido confirmada en numerosos estudios (99, 100).

En un estudio prospectivo, la masa ósea perteneciente al grupo de mujeres que recibieron terapia estrogénica sustitutiva durante nueve años, fue significativamente mayor que la del grupo tratada con placebo. Asimismo, se puso de manifiesto que el efecto óptimo sobre el esqueleto se obtiene con 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos, pero no con dosis inferiores (101).

Además del efecto beneficioso sobre la masa ósea, se ha demostrado la influencia de la terapia estrogénica sobre la incidencia de las fracturas osteoporóticas. Así, ROSS y cols. estiman que cinco años de terapia estrogénica sustitutiva, evitan en una mujer el riesgo de padecer fractura (102). KEEL y cols. afirman que, aún con tiempo inferior de terapia, los estrógenos pueden conferir protección contra la fractura de cadera por un espacio de tiempo prolongado (103).

En la actualidad, se acepta de forma universal que la terapia estrogénica sustitutiva, después de la menopausia es efectiva para prevenir la pérdida rápida de masa ósea que supone el cese de la función ovárica. Por el contrario, carece de efecto cuando han transcurrido más de diez años de la menopausia y se ha producido una pérdida significativa de masa ósea. Para las mujeres que han desarrollado osteoporosis y han sufrido fracturas, la terapia esteroidea sustitutiva no es recomendable, ya que es demasiado tarde para obtener un efecto beneficioso sobre el esqueleto (104, 105, 106).

Es necesario señalar, que la terapia estrogénica sustitutiva tiene todas las contraindicaciones generales de la administración de estrógenos y es imprescindible secuenciarla con gestágenos, al menos, durante doce días, a fin de prevenir el carcinoma de endometrio (107).

I.3.5.2.3. Otros fármacos.

Otros fármacos han sido propuestos como alternativa a los estrógenos: Difosfonatos, potentes inhibidores de la reabsorción ósea; Tiazidas, que reducen la excreción urinaria de calcio y poseen otros efectos metabólicos indeseables y Fluoruros, de eficacia dudosa en la prevención de la pérdida de masa ósea en la postmenopausia precoz, aunque ninguno de ellos ha sustituido a la terapia esteroidea sustitutiva en la profilaxis de la osteoporosis climatérica (97).

II.- HIPOTESIS DE TRABAJO.

II. HIPOTESIS DE TRABAJO.

La Osteoporosis Involutiva o de Tipo I u Osteoporosis Postmenopáusicas es, sin duda, la alteración metabólica ósea más frecuente. Es, además, una enfermedad gravada con una elevada tasa de morbi-mortalidad, que, asimismo, conlleva un alto coste socioeconómico.

En general, se acepta que durante la premenopausia los valores de la masa ósea son normales y que la pérdida anormal, consecuencia directa de la claudicación funcional de la gónada, sólo se inicia a partir de la menopausia. Esto explica que la casi totalidad de los protocolos para el estudio de la osteoporosis, recomienden practicar la primera densitometría después de transcurrido cierto tiempo del cese definitivo de las menstruaciones.

Sin embargo, no es infrecuente encontrar mujeres que en la primera valoración, realizada antes de transcurridos seis meses desde la menopausia, muestren valores de masa ósea inferiores a lo que cabría esperar, según el patrón establecido por DEUXCHOISNES (50). Estas mujeres se han equiparado a las denominadas por NORDIN (108) "perdedoras rápidas de hueso" con una pérdida anual superior al 2,5%, debidas al aumento de la reabsorción, a una formación disminuida o a la coexistencia de ambas.

Aunque no pueda descartarse la idea anterior, también podría pensarse que las tasas anormalmente bajas de masa ósea, observadas después de un espacio de tiempo tan corto desde la instauración de la menopausia, fueran debidas a la existencia de una situación de osteopenia premenopáusica. De este modo, a pesar de que el grado de reabsorción inducido por la caída brusca de los estrógenos circulantes se mantuviese dentro de los límites normales, estas mujeres alcanzarían con mayor rapidez niveles anormales de masa ósea, que aquellas otras en las que el punto de partida fue normal.

La confirmación de esta segunda posibilidad contribuiría al mayor conocimiento de la patogenia de la osteoporosis postmenopáusica, a la vez que sería de especial interés desde el punto de vista profiláctico. Estas consideraciones nos han impulsado a llevar a cabo estas investigaciones, con el fin de establecer:

- 1º.- El patrón de masa ósea en el climaterio premenopáusico.
- 2º.- Las posibles influencias de diferentes factores sobre el capital óseo premenopáusico.
- 3º.- Un baremo clínico que permita identificar el grupo de mujeres premenopáusicas con riesgo de osteopenia u osteoporosis.
- 4º.- Una pauta profiláctica eficaz, que sitúe a la mujer en condiciones adecuadas, para afrontar sin consecuencias la pérdida de masa ósea que sigue a la menopausia.

III.- MATERIAL.

III.- MATERIAL.

El estudio incluye 134 mujeres.

III.1.- CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA.

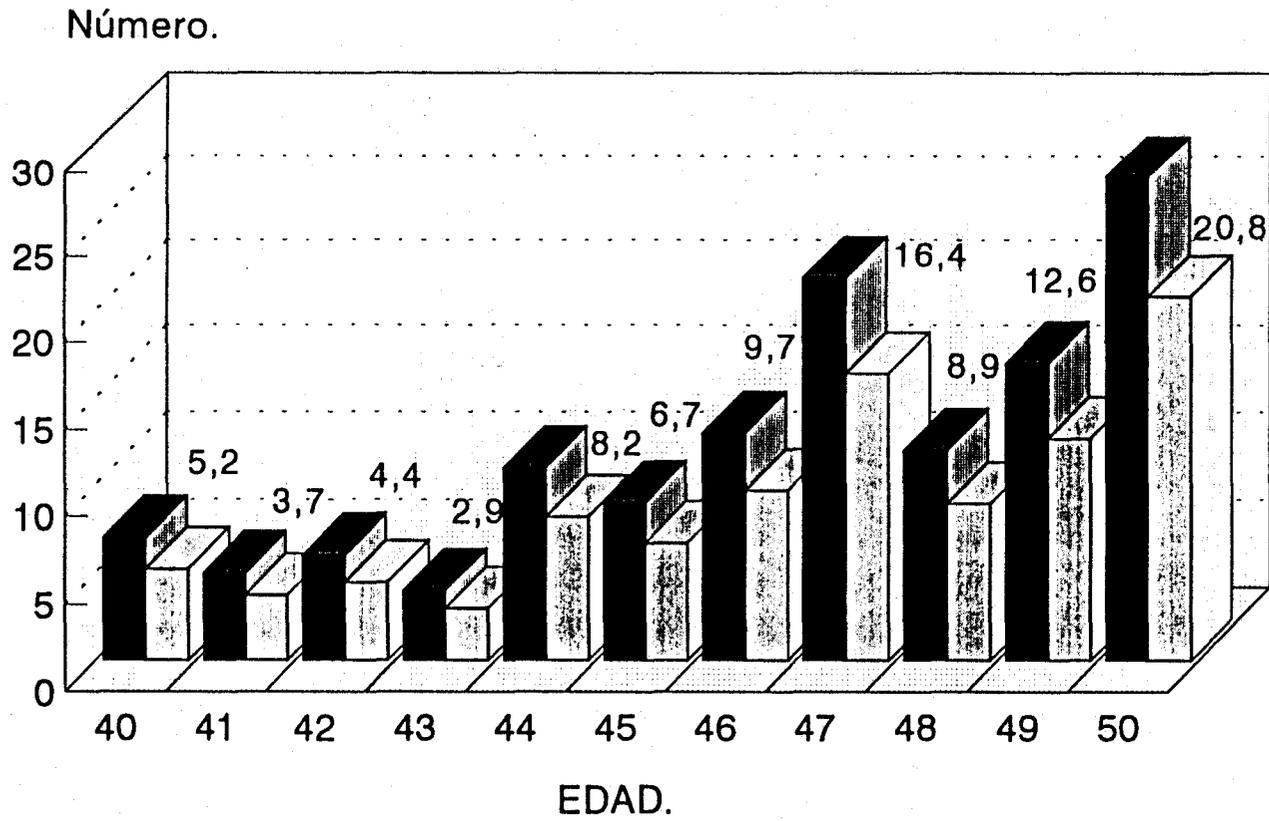
El perfil de las mujeres objeto de estudio, presentó las características siguientes:

III.1.1.- Edad.

Las edades estaban comprendidas entre los 40 y los 50 años. En la Gráfica n° 1, se expone la distribución por edades y los porcentajes correspondientes.

El 68,5% de las mujeres, tenían edades comprendidas entre los 46 y los

Gráfica N°1.EDAD.
(Número y %)



50 años, siendo estas últimas las más numerosas de la muestra con el 20,8%.

III.1.2.- Nivel socioeconómico.

El nivel socioeconómico está en la Gráfica nº 2. El grupo considerado como de nivel bajo, supuso el 70,89%.

III.1.3.- Paridad.

En la Gráfica nº3, se recoge la paridad. Alrededor de un cuarto, el 20,89%, eran nulíparas. Entre las multigestas la proporción mayor, el 35,84%, correspondió a las que tenían dos hijos.

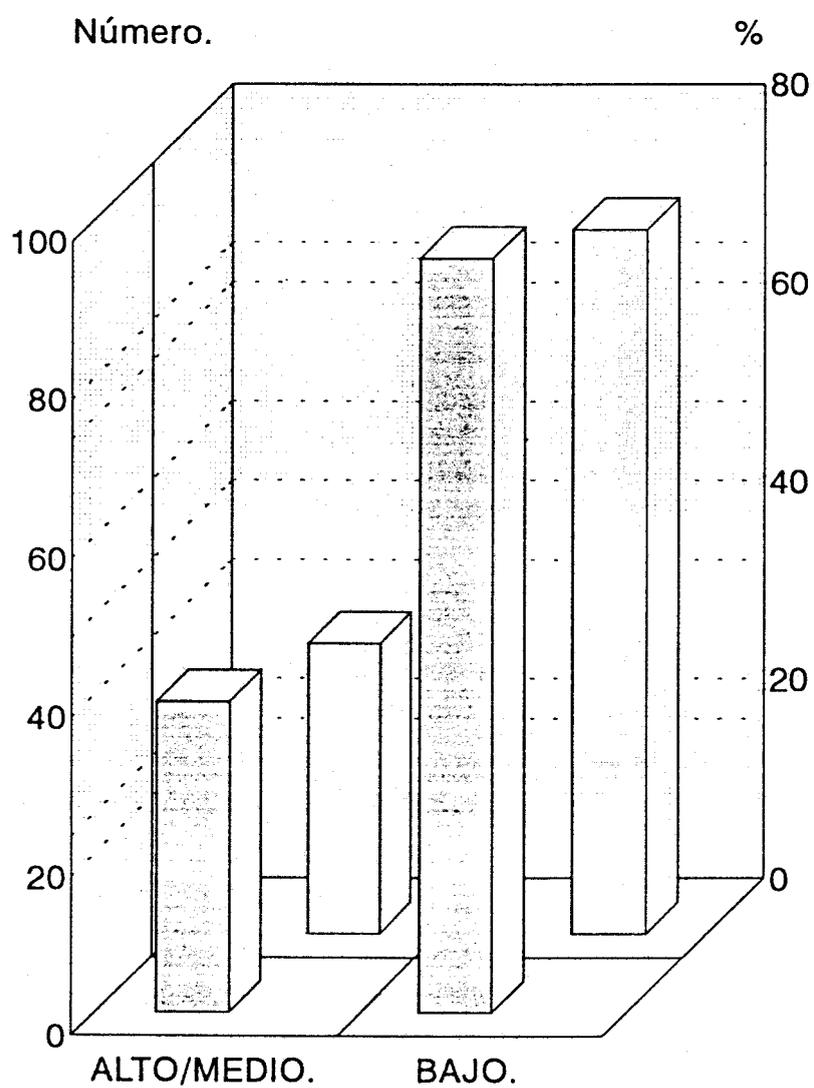
III.1.4.- Indice de KUPPERMAN.

El 10,4 % de las mujeres, no presentaban sintomatología general climatérica. Esta era ligera en el 40,3% y media en el 21,64%. Mostraban una sintomatología intensa sólo el 27,5% (Gráfica nº 4).

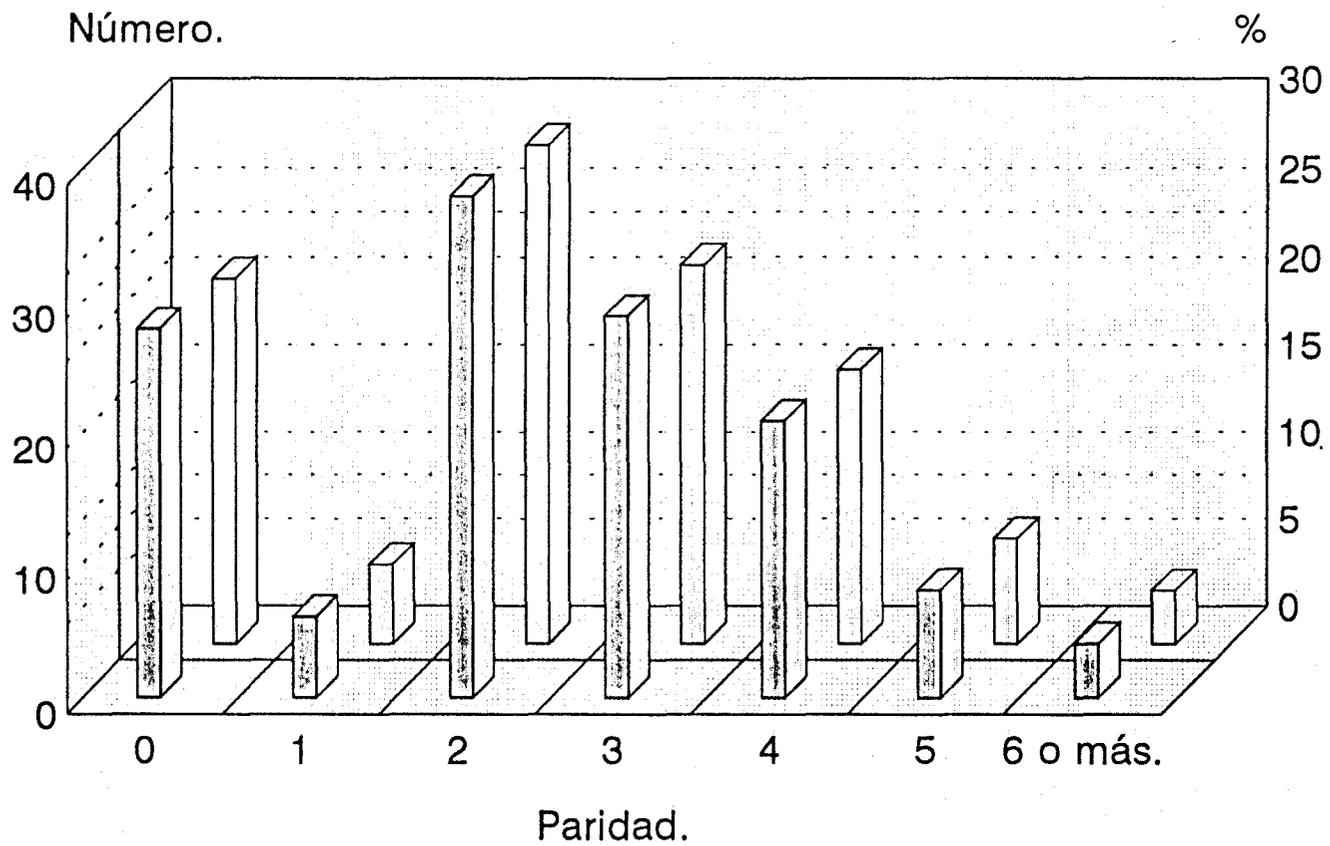
III.1.5.- Indice de Masa Corporal.

La mayoría de las mujeres, el 73,13%, tenían un Índice de Masa Corporal normal (entre 20 y 30). Una pequeña proporción, el 2,98%, eran

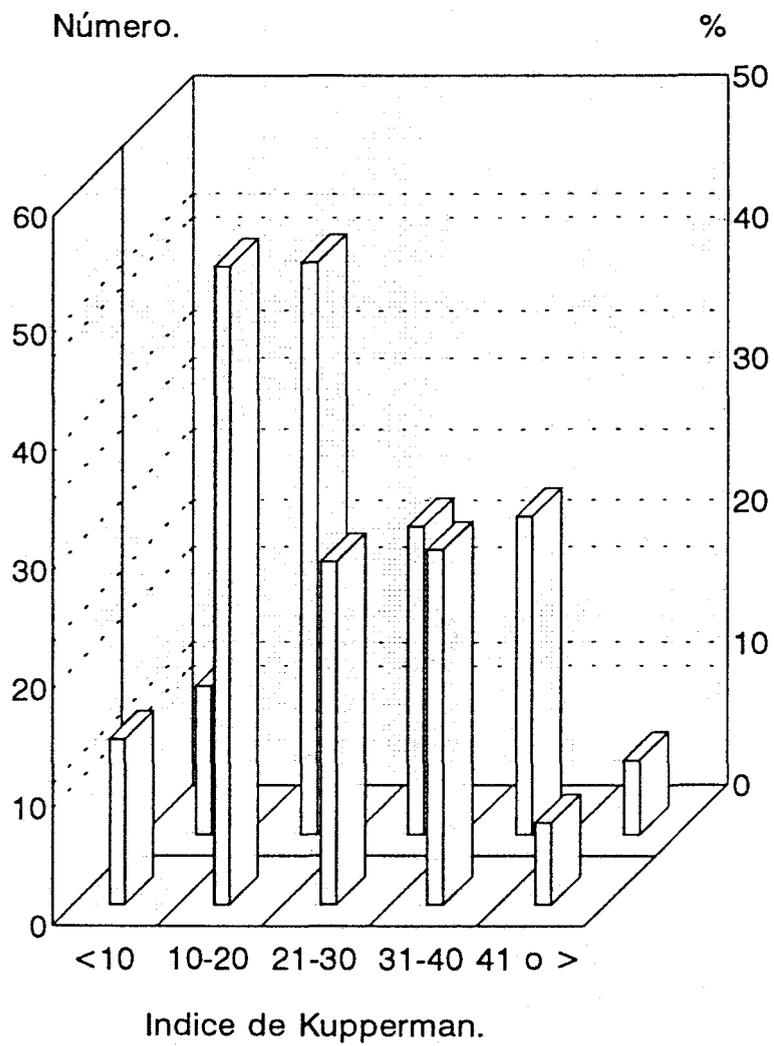
Gráfica N° 2. NIVEL SOCIOECONOMICO.
(Número y %)



Gráfica N° 3. PARIDAD.
(Número y %)



Gráfica N° 4. INDICE DE KUPPERMAN.
(Número y %)



delgadas (menor de 20) y el 23,88% eran obesas, con un índice de 31 ó más (Gráfica nº 5).

III.1.6.- Patrón menstrual.

El 20,9% de las mujeres, tenían un comportamiento menstrual normal. El 79,11% presentaban alteraciones menstruales: el 55,23%, por defecto y el 23,88%, por exceso (Gráfica nº 6).

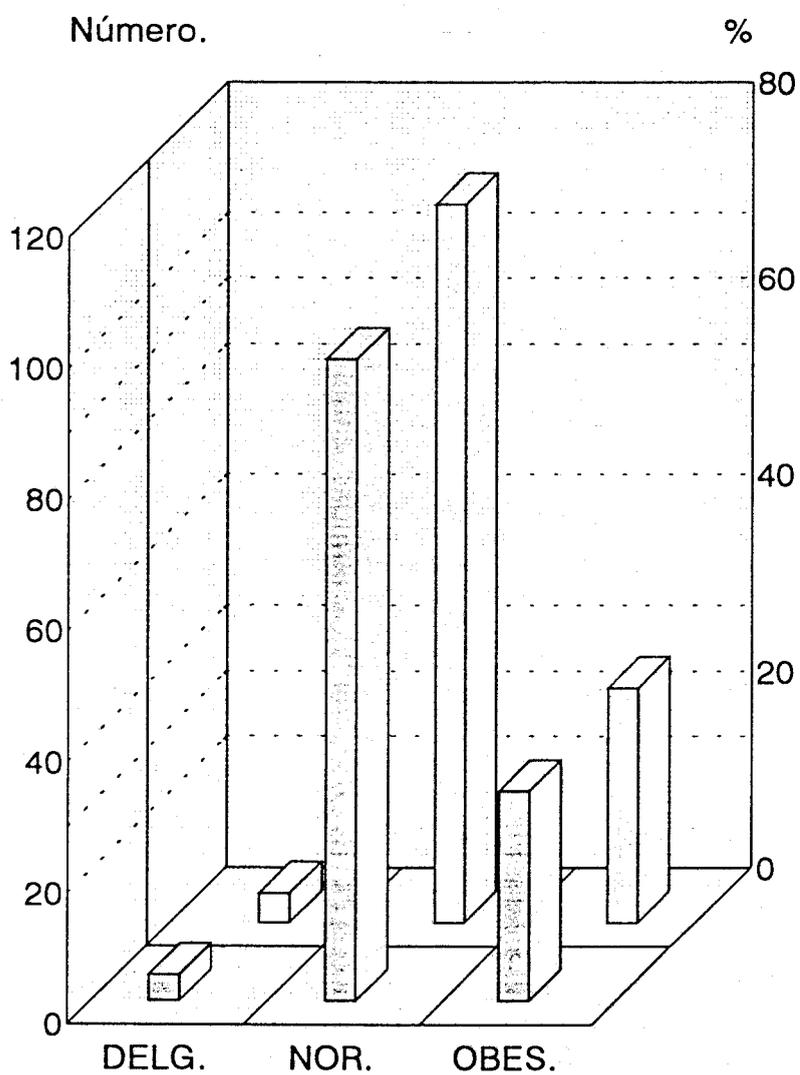
III.1.7.- Existencia o no de factores desfavorables.

En el 60,43 % de las mujeres, existían uno o más factores con influencia negativa sobre la masa ósea, si bien, tan sólo el 20,14% de los mismos pertenecían al grupo de los muy desfavorables (Gráfica nº 7).

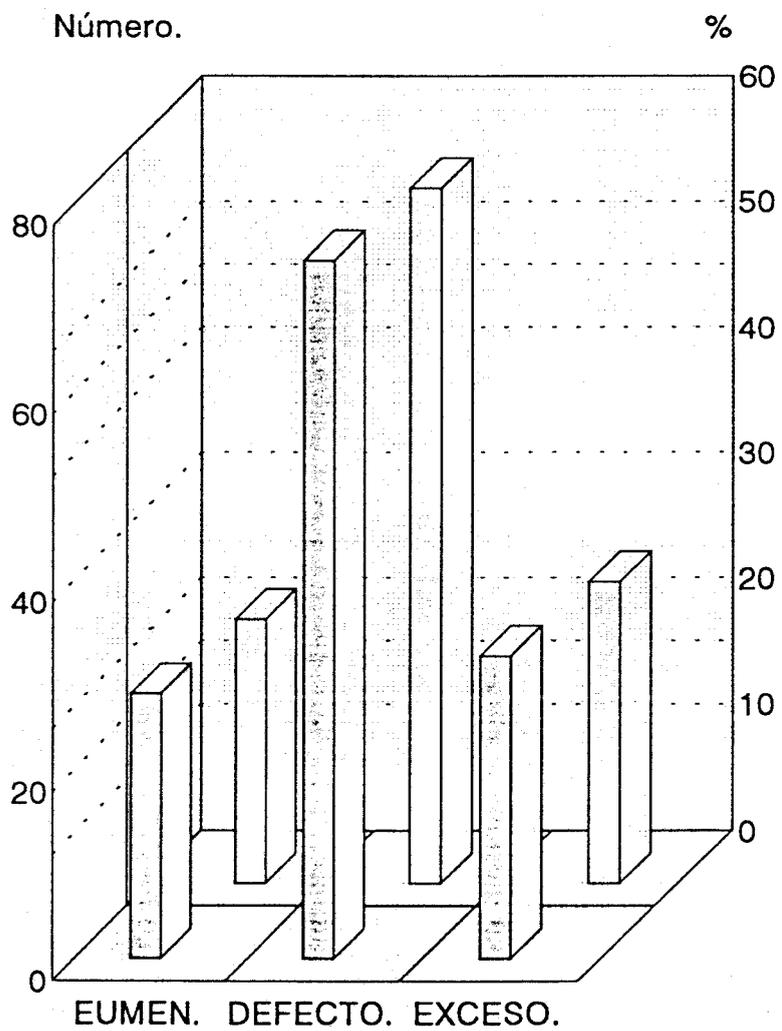
III.2.- GRUPO DE CONTROL.

Como control para la valoración de los resultados obtenidos con las medidas profilácticas, se utilizó un grupo de seis mujeres con masa ósea anormal, pertenecientes a un estudio anterior (109), que por diferentes motivos no recibieron ningún tratamiento.

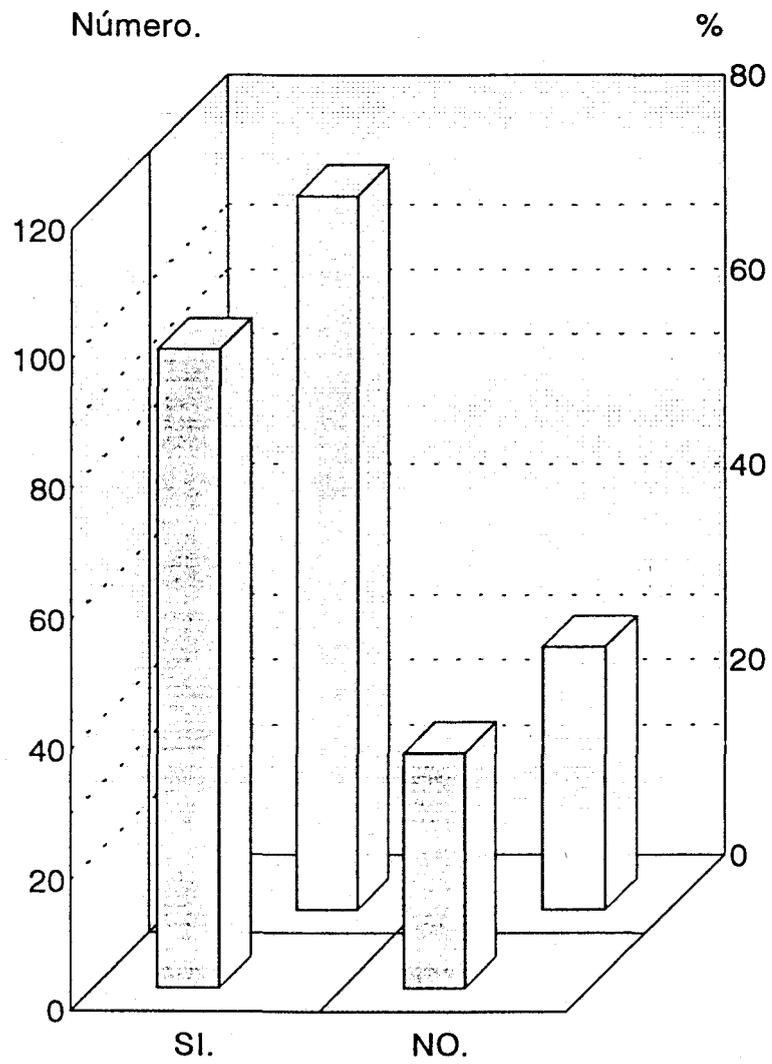
Gráfica N° 5. INDICE DE MASA CORPORAL.
(Número y %)



Gráfica N°6.PATRON MENSTRUAL.
(Número y %)



GRAFICA N°7.EXISTENCIA O NO DE FACTORES DESFAVORABLES.
(Número y %)



IV.-METODO.



IV.- METODO.

IV.1.- CRITERIO DE SELECCION.

Se han excluido de este estudio todas las mujeres con patología ósea específica: secundarias a endocrinopatías o metabolopatías, tumores óseos u osteopatías congénitas y aquellas otras con antecedentes de contracepción hormonal u otro tipo de terapia con esteroides sexuales, por la probada influencia que estas dos últimas poseen en la evolución de la masa ósea.

IV.2.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto (Figura N°9.)

A. - Antecedentes.

En los antecedentes familiares (A.1) hemos, prestado especial interés a la existencia de Osteoporosis.

En los personales generales (A.2.2.) se ha hecho constar de manera específica la existencia de factores que influyen de forma desfavorable sobre la masa ósea: los períodos prolongados de reposo, la vida sedentaria, las terapias prolongadas con diferentes fármacos (glucocorticoides, hidantoína, heparina, etc), el tabaquismo (diez o más cigarrillos al día) y el consumo de alcohol (bebedoras no sociales) y de café (más de cuatro ingestas al día).

B. - Clínica actual.

En todas las mujeres se valoró la historia menstrual (B.1.2.) correspondiente a los seis últimos meses.

Se catalogó el tipo de alteración menstrual de acuerdo con la clasificación de la F.I.G.O. y, basado en los resultados del estudio funcional (colpocitología y endometrio) se establecieron dos grupos: hiperestrogénicas e hipoestrogénicas.

La sintomatología climatérica (B.3.) se cuantificó mediante el Índice de KUPPERMAN.

Según el valor del Índice de Masa Corporal (peso, -en kilogramos- dividido por el cuadrado de la talla, -en centímetros-), las mujeres se dividieron en: delgadas (menor de 20), normales (entre 20 y 30) y obesas (mayor de 30).

C.- Estudios complementarios.

La exploración ecográfica (C.2.) se llevó a cabo en todas las pacientes en la primera consulta y, en la mayoría de las mismas, en la revisión transcurrido un año.

En un grupo importante de mujeres, se practicó una mamografía inicial. En todas aquellas en las que se descubrió alguna anomalía en la exploración física, o que iban a ser sometidas a la administración de esteroides sexuales, se realizó esta exploración.

El estudio del endometrio, premenstrual o el primer día de la regla, (C.3.), sólo se llevó a cabo en las mujeres que presentaban alteraciones menstruales. En cada ocasión se obtuvieron, con cucharilla de Agüero o por aspiración, cuatro muestras. Se incluyeron en parafina y se tiñeron con Hematoxilina-Eosina.

El estudio metabólico (C.4.) incluyó: la glucemia basal, el Colesterol total, los Triglicéridos, la HDL-C, la LDL, y la VLDL. En todas se calcularon los

Indices Aterogénicos.

La valoración de la Densidad Mineral Osea (D.M.O.) y del Contenido Mineral Oseo (C.M.O.) (C.5.), se realizó con un aparato HOLOGIC QDR-1000 TM, X-ray BONE DENSITOMETER, que usa Radiografía Digital Cuantitativa para medir la Densidad Mineral Osea (D.M.O.) en grs/cm² y el Contenido Mineral Oseo en gramos, de la columna lumbar y del fémur proximal. Usa unos niveles de rayos X muy bajos, siendo la dosis que recibe la paciente de 2 mRem - 5 mRem (.02 mSV-.05 mSV.), lo que equivale aproximadamente a 1/10 de la dosis de exposición de una radiografía estándar de tórax.

El estudio se centró en la columna lumbar, L2-L4. Con el fin de evitar resultados sesgados, se excluyeron del estudio todas las mujeres que presentaron calcificaciones extrínsecas: osteofitos, calcificaciones aórticas , etc.

Se consideraron valores normales de D.M.O. los mayores o iguales a 1,13 gramos de H.A./ centímetro cuadrado, el punto máximo de masa ósea. Como Osteopenia, los comprendidos entre 1,12 gramos de H.A./ centímetro cuadrado y la línea de fractura fácil, 0,93 gramos de H.A./ centímetro cuadrado, y como Osteoporosis, los ubicados por debajo de 0,93 gramos de H.A./ centímetro cuadrado. Esta clasificación se estableció con independencia de los valores medios estimados como normales para una determinada edad.

Para establecer el Nivel Socioeconómico, se tuvieron en cuenta en cada caso: el lugar de residencia, las características y localización de la vivienda, si ésta era propia o alquilada, el número de componentes de la familia, los estudios realizados por los padres y la profesión de los mismos, si trabajaba por cuenta propia o eran asalariados, si trabajaban otros miembros de la familia, etc. Con los datos obtenidos de la encuesta se elaboró un baremo y, de acuerdo con éste, se establecieron dos grupos: alto-medio y bajo.

IV.3.- ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

Los valores de la Densidad Mineral Osea (D.M.O.) se relacionaron con los parámetros siguientes:

- a).- Edad.
- b).- Nivel socioeconómico.
- c).- Paridad.
- d).- Índice de KUPPERMAN.
- e).- Índice de Masa Corporal.
- f).- Tipo menstrual.
- g).- Existencia o no de factores desfavorables.

IV.4.- ELABORACION DEL BAREMO DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS.

El baremo incluye una serie de factores de riesgo de masa ósea anormal, Osteopenia u Osteoporosis, o carentes del mismo, a los que se les asignó un valor que osciló entre 0 y 5, de acuerdo con la importancia del papel desempeñado en la génesis de anormalidad ósea, (Figura 10).

La verificación de la fiabilidad del mismo se llevó a cabo mediante el estudio prospectivo de 20 mujeres premenopáusicas.

El baremo se aplicó a cada mujer con anterioridad a la determinación de la masa ósea. A continuación, se procedió de forma individualizada, al estudio del grado de correlación existente entre la puntuación obtenida con el baremo y el valor de la D.M.O. Se calculó el coeficiente de correlación de PEARSON y la ecuación de la recta de regresión minimocuadrática.

La equivalencia de la puntuación final fue la siguiente: menos de 4 sin riesgo; entre 4 y 7 puntos la probabilidad de Osteopenia es elevada; y con 7 puntos, casi con seguridad el valor de la masa ósea está situado por debajo de la línea de fractura fácil (110).

IV.5.- PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS.

En todas las mujeres que mostraron valores de Densidad Mineral Ósea inferiores a la media normal para su edad, se aplicaron medidas profilácticas en dos direcciones:

- a).- Corrección de los factores desfavorables cuando existían.
- b).- Administración de esteroides sexuales: Valerianato de Estradiol 1 ó 2 mgr/día del 1º al 21º día del ciclo, secuenciando con Norgestrel, Acetato de Noretisterona o Acetato de Medroxiprogesterona 5 ó 10 mgr/día del 12º al 21º días del ciclo, asociado a la ingestión de 1 gramo de Calcio o un litro de leche descremada al día.

A los doce meses, se repitió la valoración de la masa ósea. Los resultados obtenidos se compararon con un grupo control integrado por mujeres de un perfil semejante al del grupo tratado.

IV.6.- METODO ESTADISTICO.

El tratamiento estadístico de los resultados se realizó con un paquete estadístico MATHEMATICA FOR WIMDOWS 2.02 STATATGRAPH, en un ordenador IBT 386 / WEITEK 387, con 33 MHz / 66 MHz y 8 Mb RAM, 212 Mb de HD.

Las diferencias de los valores obtenidos en los diferentes grupos de estudio se analizaron mediante ONE WAY ANOVA para test de hipótesis. El nivel de significación seleccionado previamente fue del 95% ($p < 0,05$).

Los índices de significatividad están definidos en función de su proximidad al valor 0. Mientras más próximos a 0 más significativamente diferentes son las muestras, mientras que cuanto más próximos estén de 1, menos significativamente diferentes son las muestras, y sus resultados son más debidos al azar.

V.-RESULTADOS.

V.- RESULTADOS.

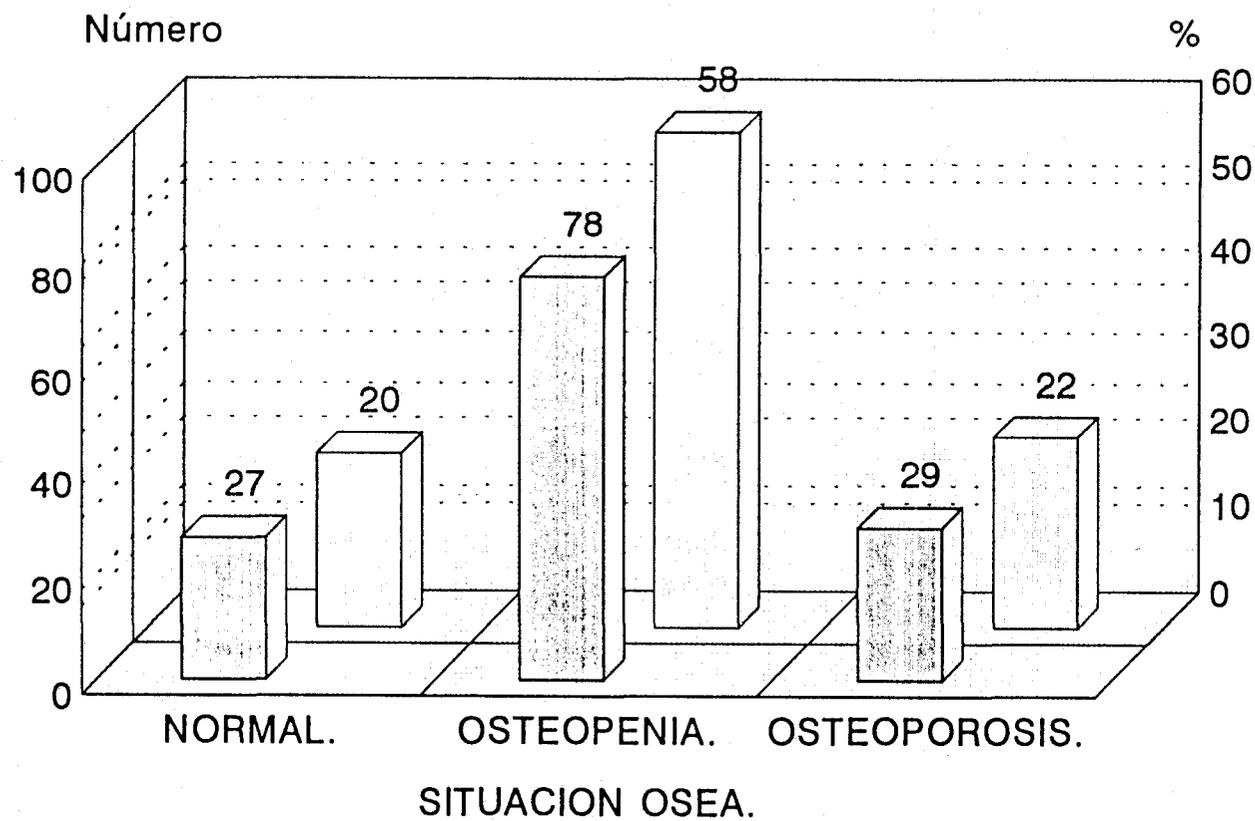
V.1.- RESULTADOS GLOBALES.

La gráfica N°8 recoge los resultados globales correspondientes a la D.M.O.

El 80% de las mujeres, presentaban valores de masa ósea inferiores al normal: el 58% situado por encima del nivel de fractura fácil, Osteopenia, y el 22% por debajo del mismo, Osteoporosis.

De las mujeres con Osteopenia, tan sólo el 17,5% tenían valores de D.M.O. iguales o superiores a los considerados como normales para una edad determinada.

Gráfica N°8. DENSIDAD MINERAL OSEA.
RESULTADOS GLOBALES.



V.2.- LA MASA OSEA SEGUN LA EDAD.

V.2.1.- Evolución de la D.M.O.

En la gráfica n°9 está representada, expresada en valores medios, la evolución de la D.M.O. en relación con la edad.

La evolución no siguió un patrón definido, mostrando elevaciones y descensos en todo su trayecto. Con excepción del pico observado a los 42 años, el resto de los valores se mantuvieron muy próximos a la mediana (1,036+-0,057). Las diferencias no fueron significativas en ninguno de los tramos analizados.

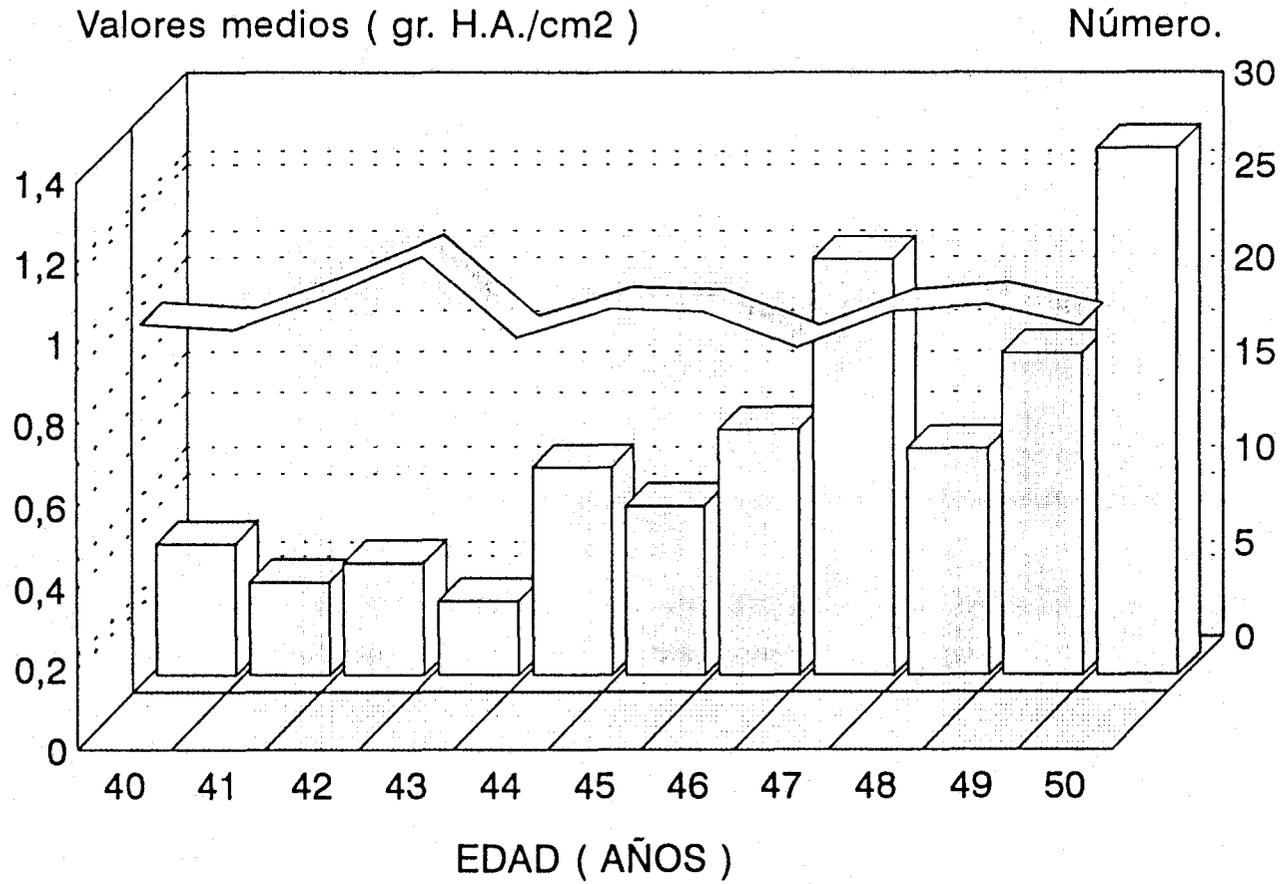
V.2.2.- La D.M.O. según grupos de edad.

(Gráficas n° 10, 11 y 12).

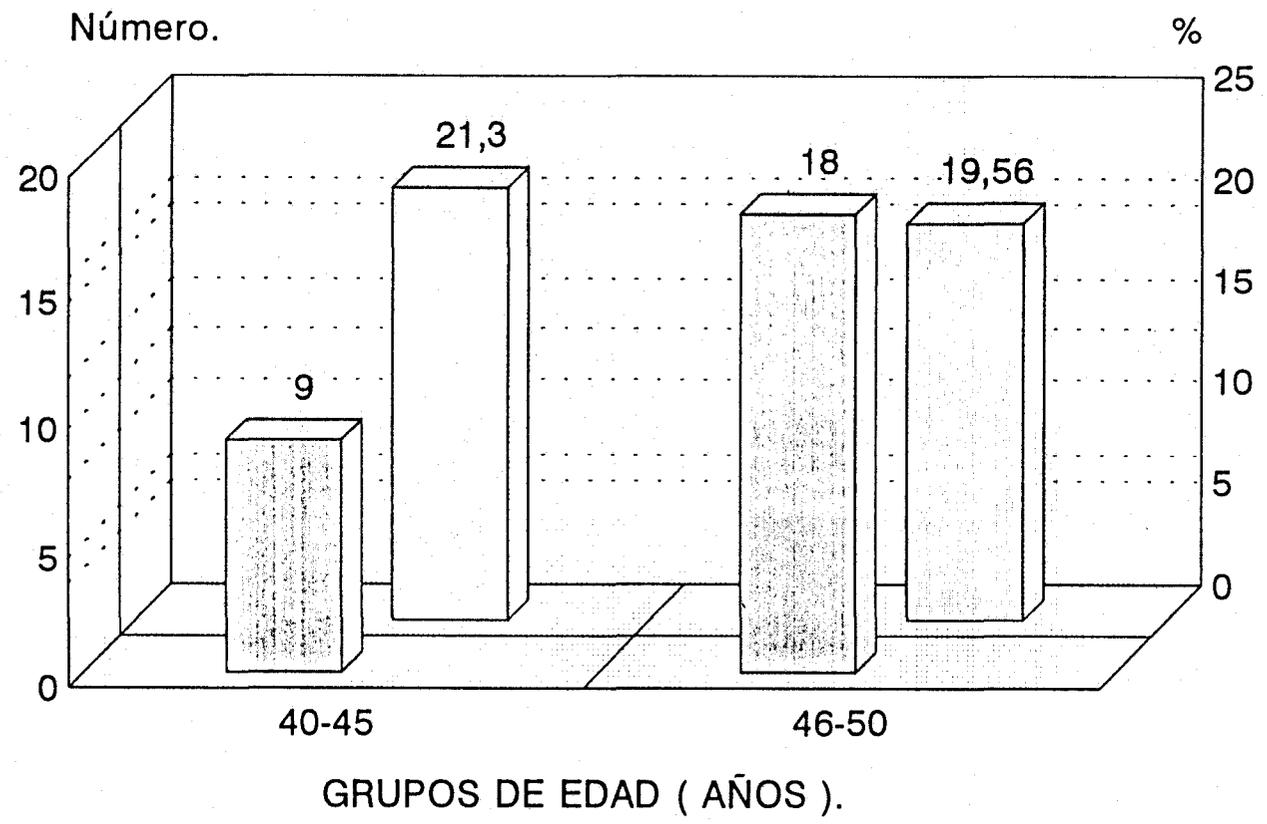
En las mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 45 años, el 21,4% presentaron valores normales de D.M.O. En el grupo de 46 a 50 años, las normales supusieron el 19,56%. Las diferencias no fueron significativas.

De las 107 mujeres con D.M.O. anormal, en el primer grupo de edad se observó Osteopenia de diferentes grados, en el 53,38% y la Osteoporosis en el 26,19%, mientras que en el segundo, de 46 a 50 años, la Osteopenia estuvo

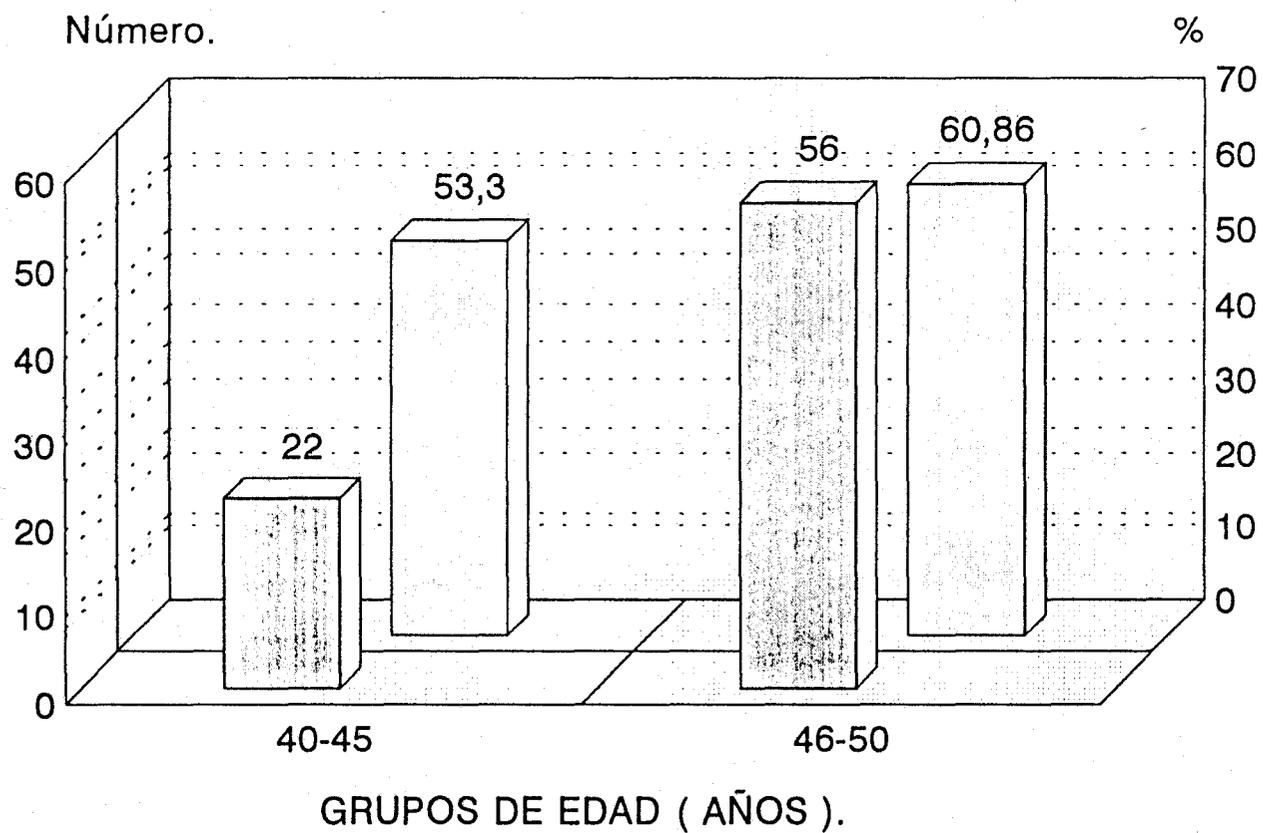
Gráfica nº9. EVOLUCION DE LA D.M.O.



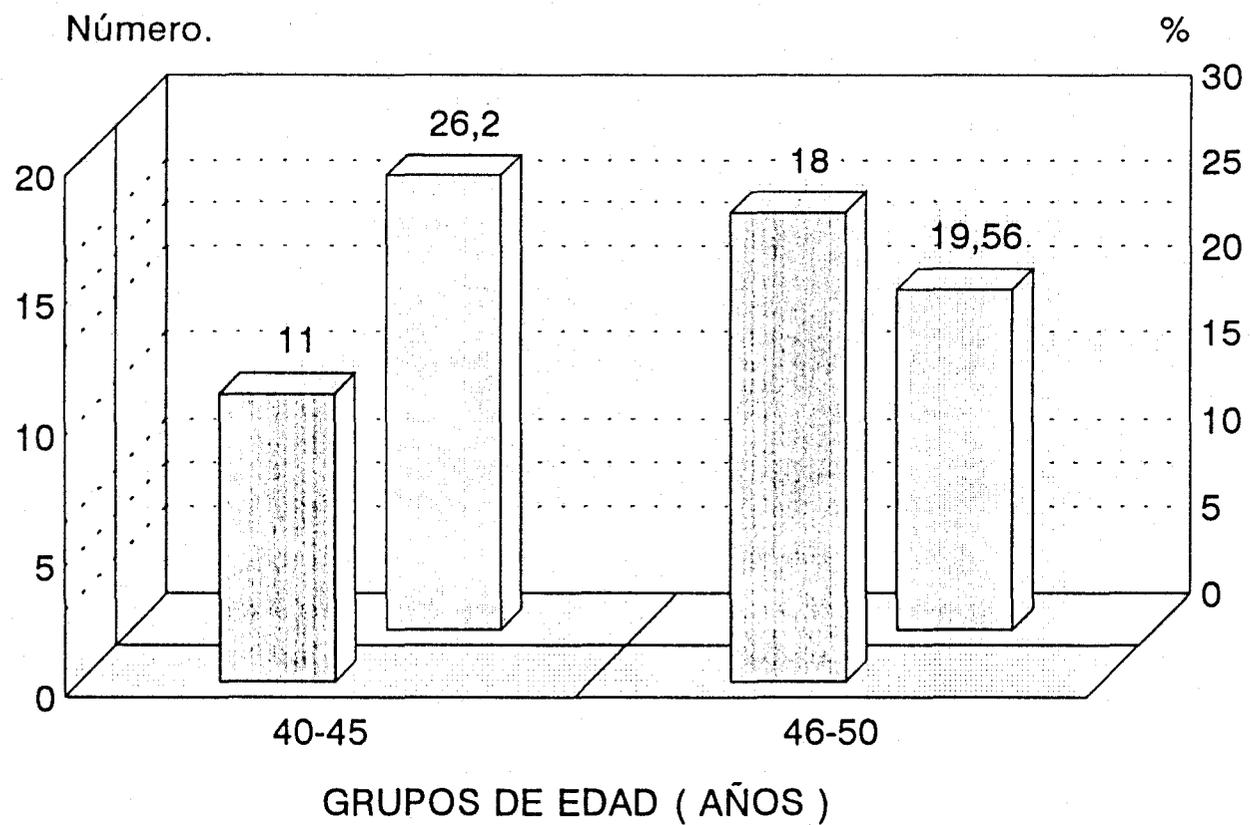
Gráfica N° 10. DISTRIBUCION DE LA D.M.O. NORMAL
POR GRUPOS DE EDAD.



Gráfica Nº11. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE D.M.O. POR GRUPOS DE EDAD. OSTEOPENIA.



Gráfica N°12. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE D.M.O. POR GRUPOS DE EDAD. OSTEOPOROSIS.



presente en el 60,86% y la Osteoporosis en el 19,56%. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

V.2.3.- La D.M.O. y el C.M.O. según grupos de edad. (TABLA V).

El valor medio de la D.M.O. de las mujeres más jóvenes fue ligeramente superior a la de las comprendidas entre los 46 y 50 años, con diferencias estadísticamente no significativas. Por el contrario, la media correspondiente al C.M.O. se mostró superior en el segundo grupo de edad.

TABLA V. LA D.M.O. Y EL C.M.O. POR GRUPOS DE EDAD.

| GRUPOS DE EDAD | D.M.O. ($X \pm 2DE$) | C.M.O. ($X \pm 2DE$) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| De 40 a 45 años | 1,034 \pm 0,309 | 41,073 \pm 13,621 |
| De 46 a 50 años | 1,019 \pm 0,233 | 41,785 \pm 10,298 |

Nivel de significatividad entre grupos, N.S.

V.3.- LA MASA OSEA EN RELACION CON EL NIVEL SOCIOECONOMICO.

V.3.1.- Distribución de los valores de D.M.O.

En la gráfica nº13 se recoge la distribución de los valores de la D.M.O. de acuerdo con el nivel socioeconómico.

El grupo de nivel socioeconómico alto/medio mostró una proporción de mujeres con D.M.O. normal del 41%, mientras que en las de nivel bajo, ésta fue del 12% ($p < 0,0001$).

Por lo que se refiere a las que presentaron una D.M.O. anormal, en las pertenecientes al primer grupo, nivel alto/medio, la Osteopenia significó el 59%, sin que existiese ninguna Osteoporosis. En el segundo grupo, nivel bajo, la Osteopenia representó el 58% y la Osteoporosis el 30% ($p < 0.0001$).

V.3.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA VI).

En el grupo de mujeres de nivel socioeconómico alto/medio, los valores medios de la D.M.O. y del C.M.O. fueron superiores a los presentados por las mujeres de nivel bajo, con diferencias estadísticamente significativas para ambos parámetros ($p < 0,0000$ y $p < 0,0005$ respectivamente).

Gráfica N°13. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE D.M.O. SEGUN EL NIVEL SOCIOECONOMICO.

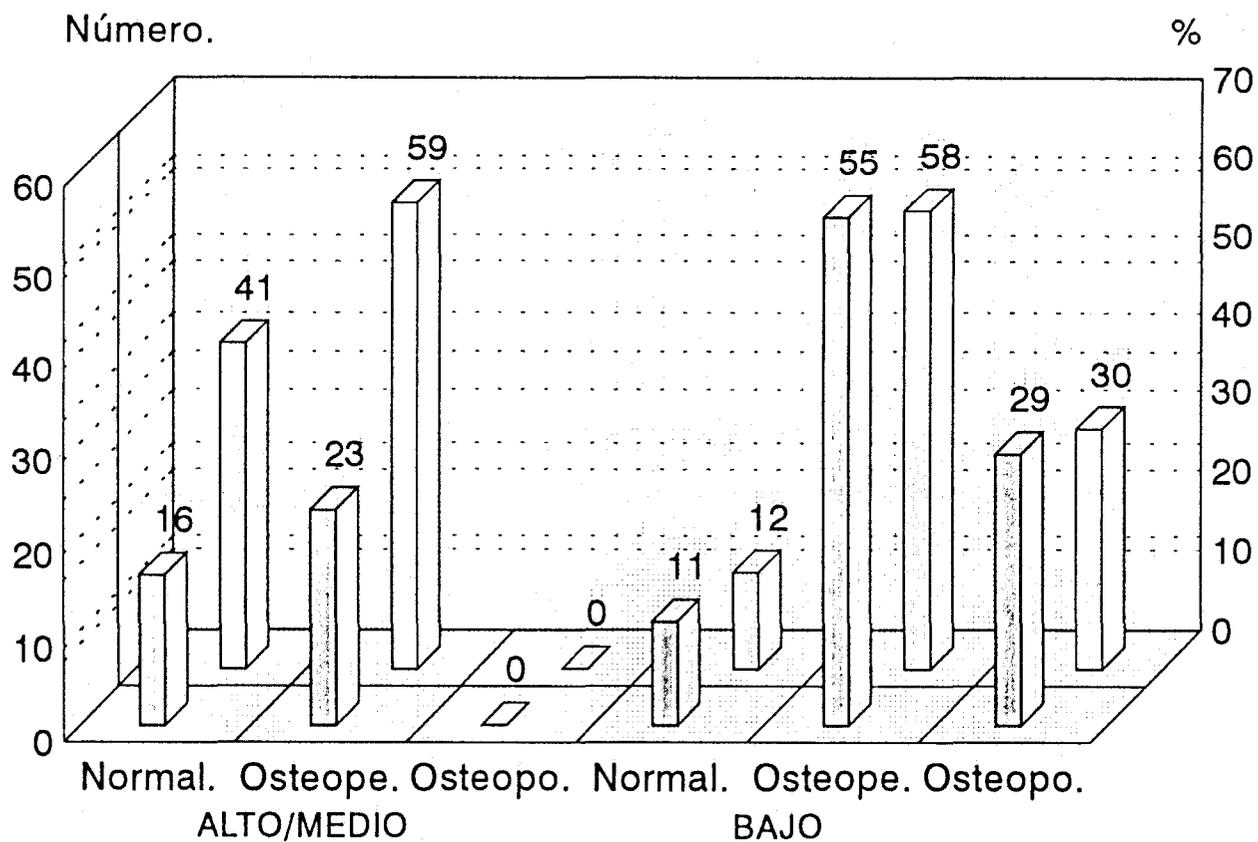


TABLA VI. LA D.M.O. Y EL C.M.O. SEGUN EL
NIVEL SOCIOECONOMICO.

| NIVEL SOCIO- ECONOMICO | | D.M.O. | | C.M.O. | |
|---------------------------|----|----------|-----------------|------------------|--|
| Nº | % | X+-2 DE. | | X+-2 DE. | |
| ALTO/MEDIO | 39 | 29 | 1,10846+-0,1973 | 44,2295+-1,3452 | |
| BAJO | 95 | 71 | 0,98978+-0,2497 | 40,4671+-12,9162 | |

Nivel de significatividad entre grupos:

* Para la D.M.O. $p = 0,0001$

* Para el C.M.O. $P = 0,0004$

V.4.- LA MASA OSEA EN RELACION CON LA PARIDAD.

V.4.1.- Distribución de los valores de la D.M.O.

En la gráfica n°14 están representados los valores de la D.M.O. en relación con la paridad.

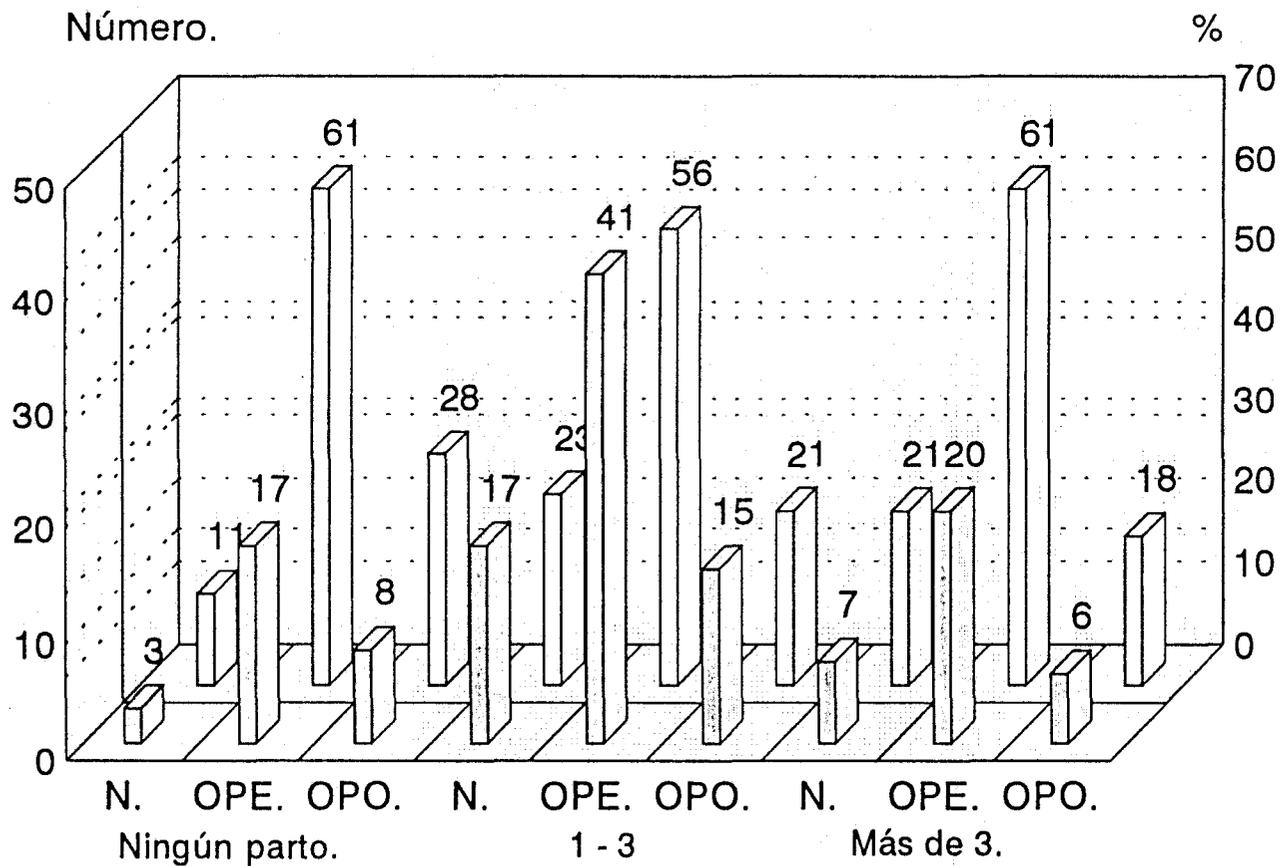
La proporción de nulíparas (el 11 %) con valores normales de D.M.O., fue inferior a la presentada por las multíparas (el 22,64%), con una diferencia estadísticamente significativa entre ambas ($p < 0,005$).

En las nulíparas, el 61 % mostraron diferentes grados de Osteopenia y el 28 % Osteoporosis. En las mujeres con uno a tres hijos, la Osteopenia representó el 56%, y en las de cuatro o más el 61%. La Osteoporosis supuso el 21% y el 18% respectivamente.

Por lo que respecta a la D.M.O., las diferencias entre las nulíparas y las mujeres con hijos fueron todas estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Entre las nulíparas y las multíparas, se observaron diferencias poco llamativas por lo que respecta a la incidencia de Osteopenia, pero no así en la proporción de Osteoporosis. El número de multíparas con una D.M.O. normal, fue mayor que el de nulíparas, y la tasa de Osteoporosis tanto menor cuanto

Gráfica N°14. DISTRIBUCION DE LOS VALORES DE LA D.M.O. EN FUNCION DE LA PARIDAD.



mayor el número de hijos.

V.4.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA N° VII).

Los valores medios de la D.M.O. fueron superiores en las mujeres con hijos que en las nulíparas, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,1$).

Un comportamiento distinto al de la D.M.O. se observó en el C.M.O. Las mujeres con hijos, mostraron tasas superiores a las nuligestas, con diferencias significativas entre ambas ($p < 0,5$), aunque entre las multíparas el valor medio descendió a partir de cuatro o más hijos ($p < 0,5$).

TABLA VII. LA D.M.O. Y EL C.M.O. EN FUNCION DE LA PARIDAD.

| PARIDAD | Nº | % | D.M.O. (X±2 DE.) | C.M.O. (X±2 DE.) |
|------------|-----|----|----------------------|----------------------|
| NULIPARAS | 28 | 21 | 0,989±0,268 | 40,813±13,421* |
| MULTIPARAS | 106 | 79 | 1,033±0,254 | 41,759±10,855 |
| De 1 a 3 | 73 | 54 | 1,033±0,256 | 42,129±10,821** |
| 4 o más | 33 | 25 | 1,033±0,253 | 40,942±10,917 |

Nivel de significatividad entre grupos.

* D.M.O. p = 0,1106. C.M.O. p = 0,4452.

** D.M.O. p = 0,9856 C.M.O. p = 0,2995

V.5.- LA MASA OSEA EN RELACION CON EL INDICE DE KUPPERMAN.

V.5.1.- Distribución de los valores de D.M.O.

(Gráficas nº 15, 16 y 17).

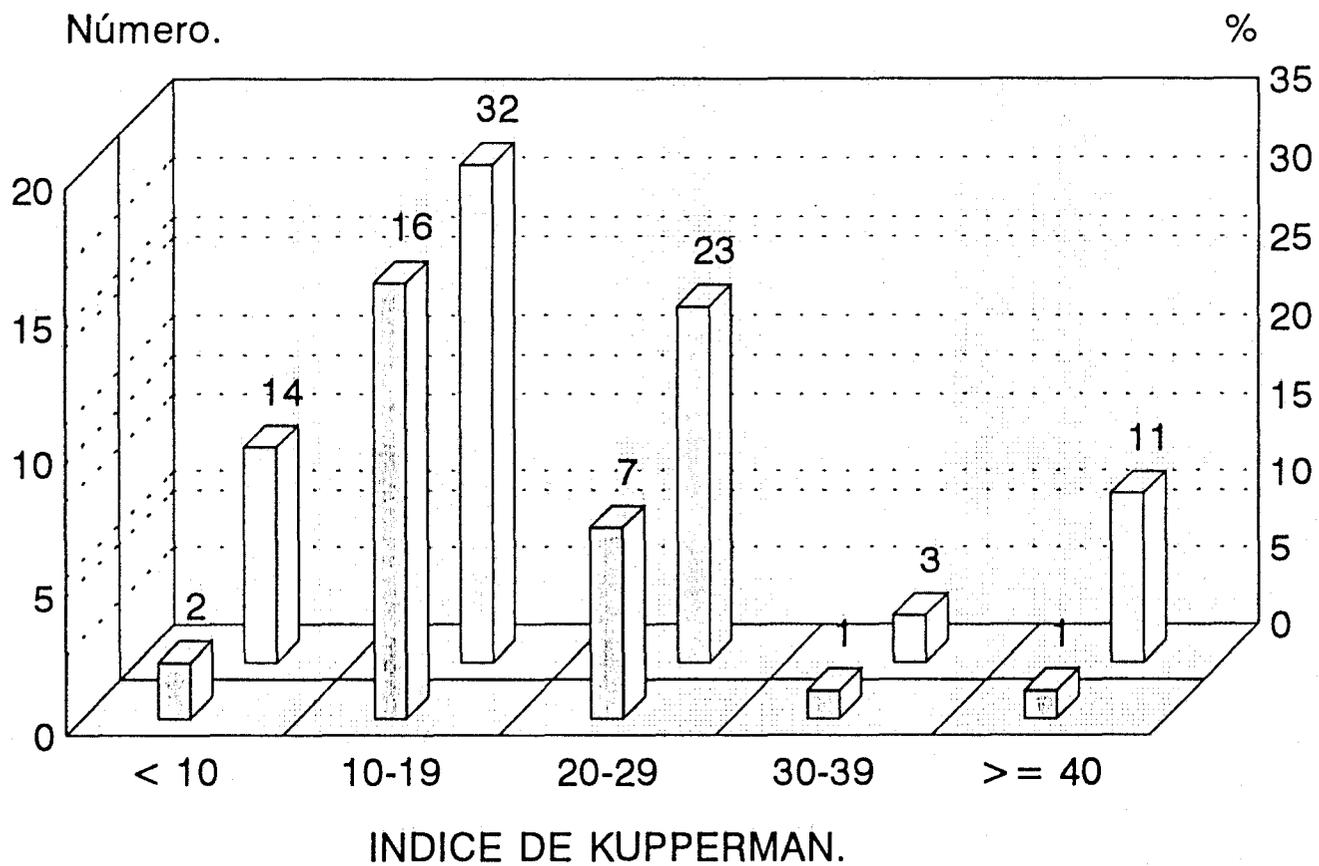
Las mujeres, cuyo I. de KUPPERMAN era inferior a 20, presentaron D.M.O. normal el 28,12%, y anormal el 71,88%, Osteopenia el 56,25% y Osteoporosis el 15,62%.

Cuando se tuvieron en cuenta las mujeres con un Índice menor de 30, disminuyó, respecto al primer grupo, la proporción de las mismas con D.M.O. normal, el 26,31% y de Osteopénicas, el 52,63%, mientras que, por el contrario, aumentó la tasa de Osteoporosis, el 21,05%.

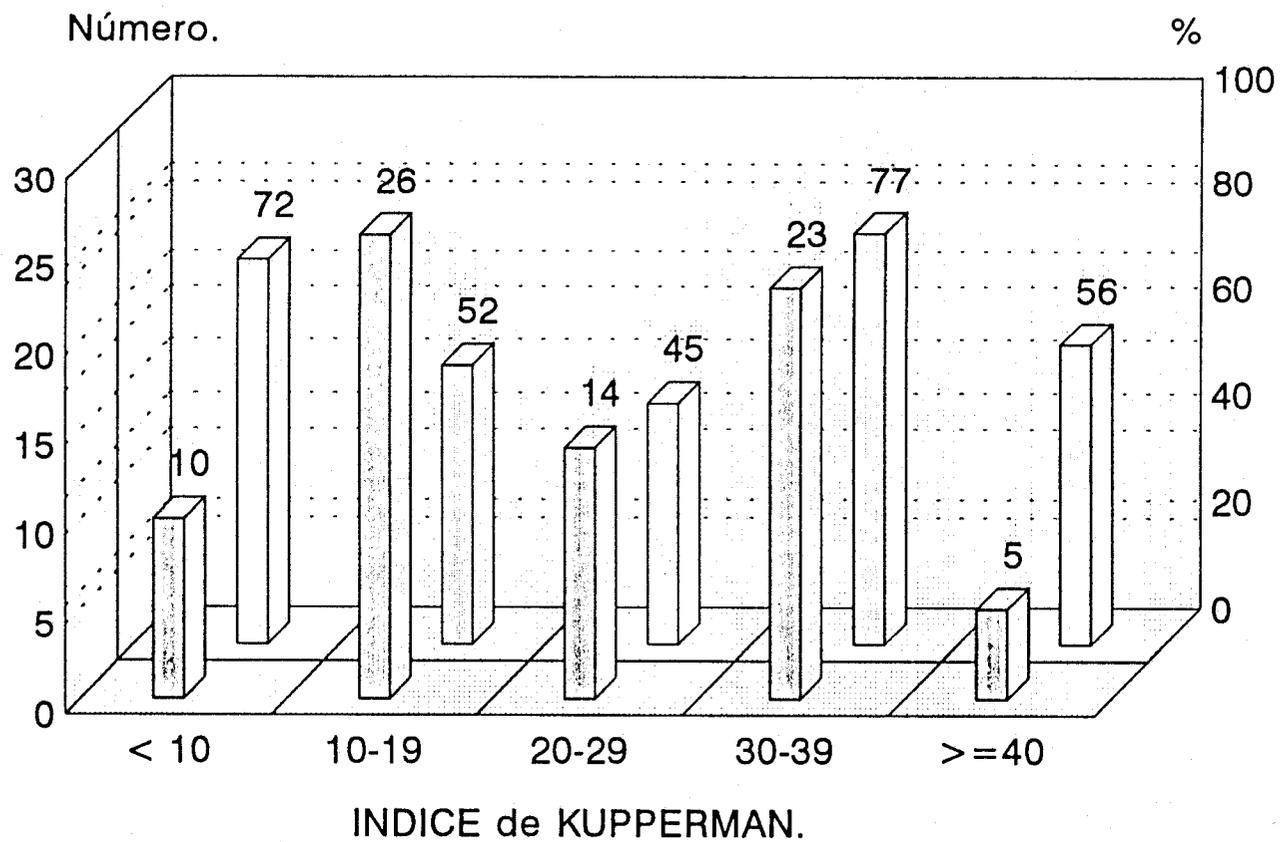
Finalmente, en las mujeres con un Índice igual o mayor de 30, se acentuó aún más el descenso de la frecuencia de normales, el 3,38% y de Osteopénicas, el 47,45%, especialmente la primera, a la vez que experimentó una marcada elevación la proporción de Osteoporosis, el 49,15%.

A medida que aumentó el valor del Índice de KUPPERMAN, se observó una disminución progresiva del número de mujeres con D.M.O. normal, a la vez que un aumento de las Osteoporosis, tanto mayor, cuanto más elevado fue el

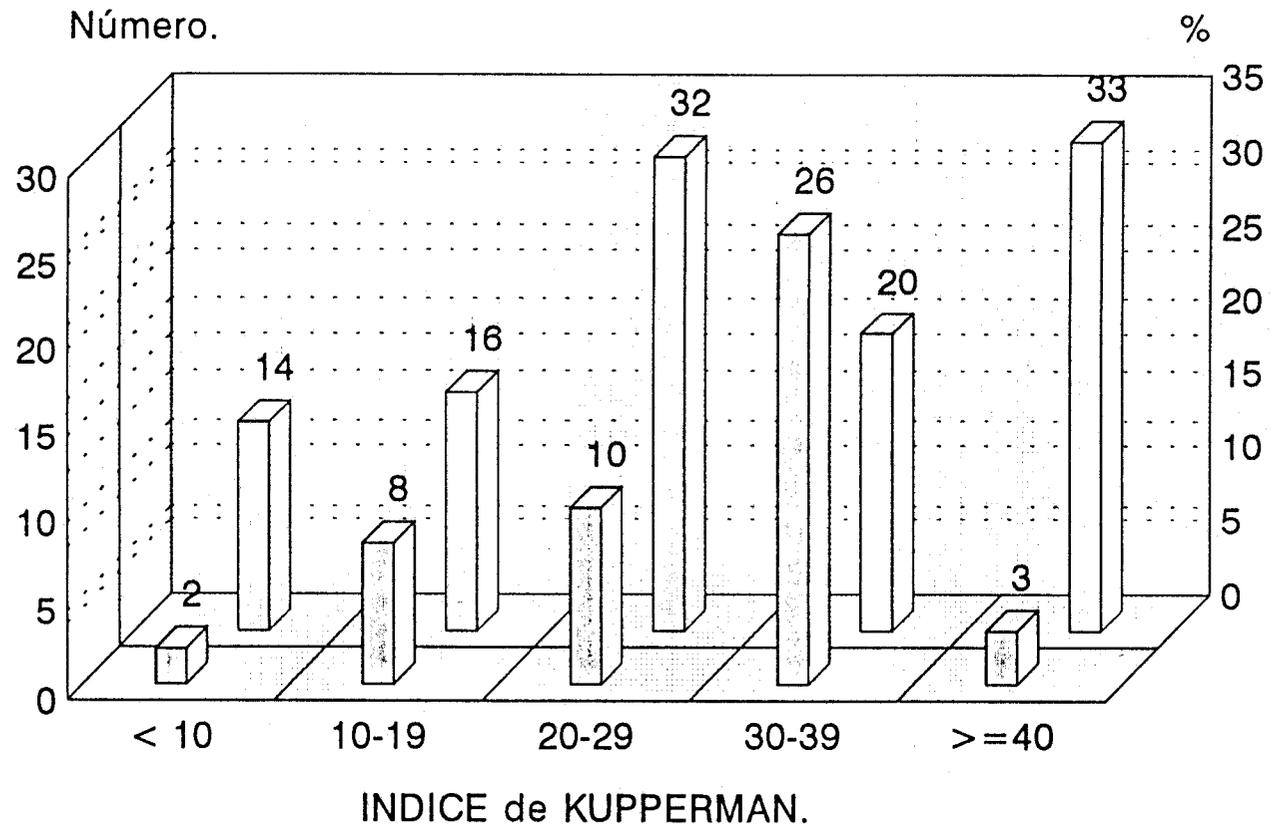
Gráfica N°15. DISTRIBUCION DE LOS VALORES NORMALES DE D.M.O. EN FUNCION DEL INDICE DE KUPPERMAN.



Gráfica N°16. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE D.M.O. EN FUNCION DEL INDICE DE KUPPERMAN. OSTEOPENIA.



Gráfica N°17. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES EN FUNCION DEL INDICE DE KUPPERMAN. OSTEOPOROSIS.



Indice.

V.5.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA VIII).

Los valores medios de la D.M.O., descendieron progresivamente a medida que aumentó el Índice de KUPPERMAN. Las diferencias se mostraron estadísticamente significativas a partir de un Índice de 20 ($p < 0,05$). Aunque el C.M.O. disminuyó igualmente a la vez que subió el valor del Índice, las diferencias entre grupos fueron menos significativas ($p < 0,5$).

TABLA VIII. LA D.M.O. Y EL C.M.O. SEGUN EL INDICE DE KUPPERMAN.

| I. KUPPERMAN. | Nº | % | D.M.O. ($X \pm 2DE$) | C.M.O. ($X \pm 2DE$) |
|---------------|----|----|---------------------------|---------------------------|
| 0 - 9 | 14 | 10 | 1,026+-0,236 | 41,683+-6,477 |
| 10 - 19 | 50 | 37 | 1,051+-0,244 | 41,926+-10,904 |
| 20 - 29 | 31 | 23 | 1,022+-0,309 | 42,076+-11,217 |
| 30 - 39 | 30 | 23 | 0,996+-0,211 | 40,864+-11,955 |
| 40 ó MAS | 9 | 7 | 0,972+-0,303 | 39,972+-8,107 |

Nivel de significatividad entre grupos.

1) Entre < 20 y < 30 . En D.M.O. $p = 0,3636$, y en C.M.O.

$p = 0,9166$.

2) Entre < 20 y ≥ 30 . En D.M.O. $p = 0,0442$, y en C.M.O.

$p = 0,4269$.

V.6.- LA MASA OSEA EN FUNCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL.

V.6.1.- Distribución de los valores de la D.M.O.

(Gráficas nº 18, 19 y 20).

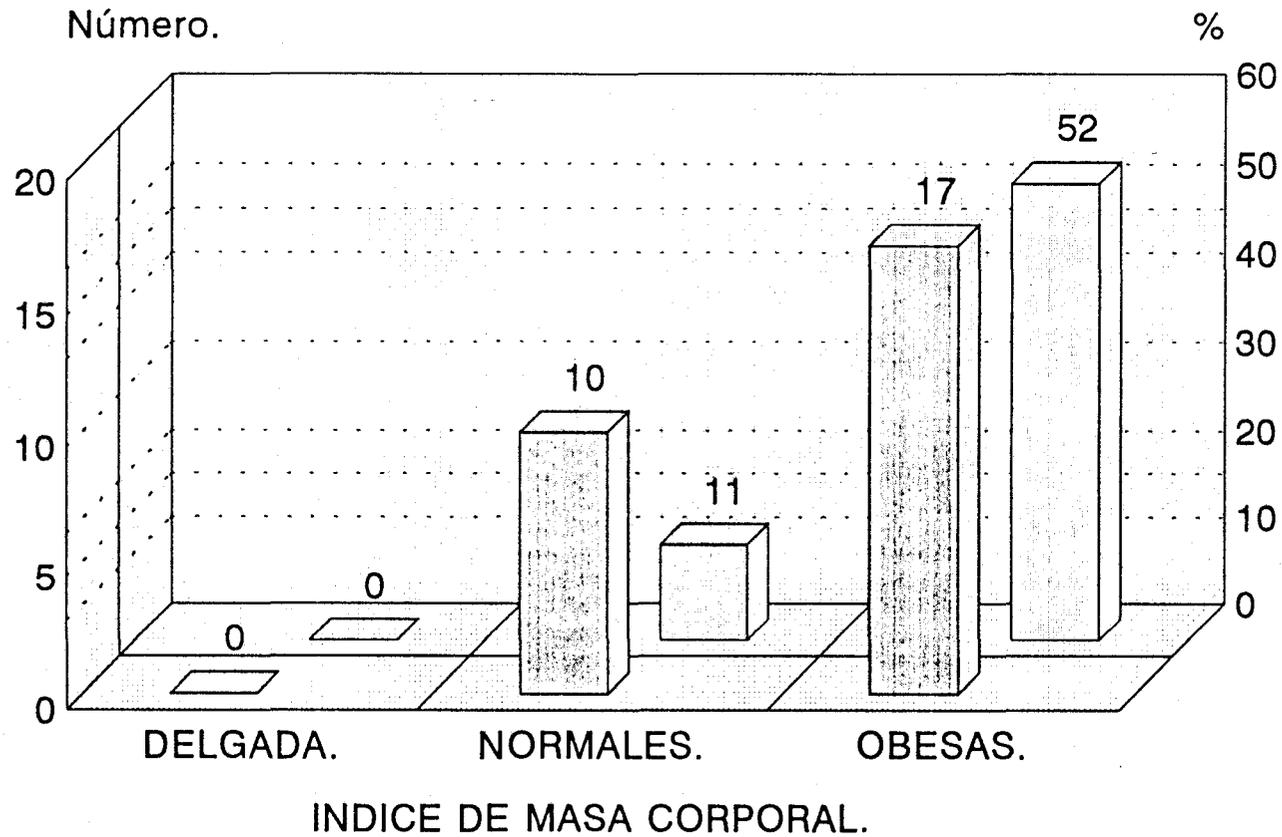
Las mujeres delgadas presentaron una D.M.O. anormal, en el 100% de los casos; todas eran Osteopenias. De las 95 mujeres con normopeso, el 89,5% tenían una D.M.O. inferior a la normal: el 63,1% Osteopenia y el 26,3% Osteoporosis. En las obesas, el 48,8% eran anormales, 36,3% eran Osteopénicas y el 12,1% Osteoporóticas.

La proporción de mujeres con D.M.O. anormal, Osteopenia u Osteoporosis, disminuyó conforme aumentó el Índice de Masa Corporal, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p < 0,0001$, respectivamente).

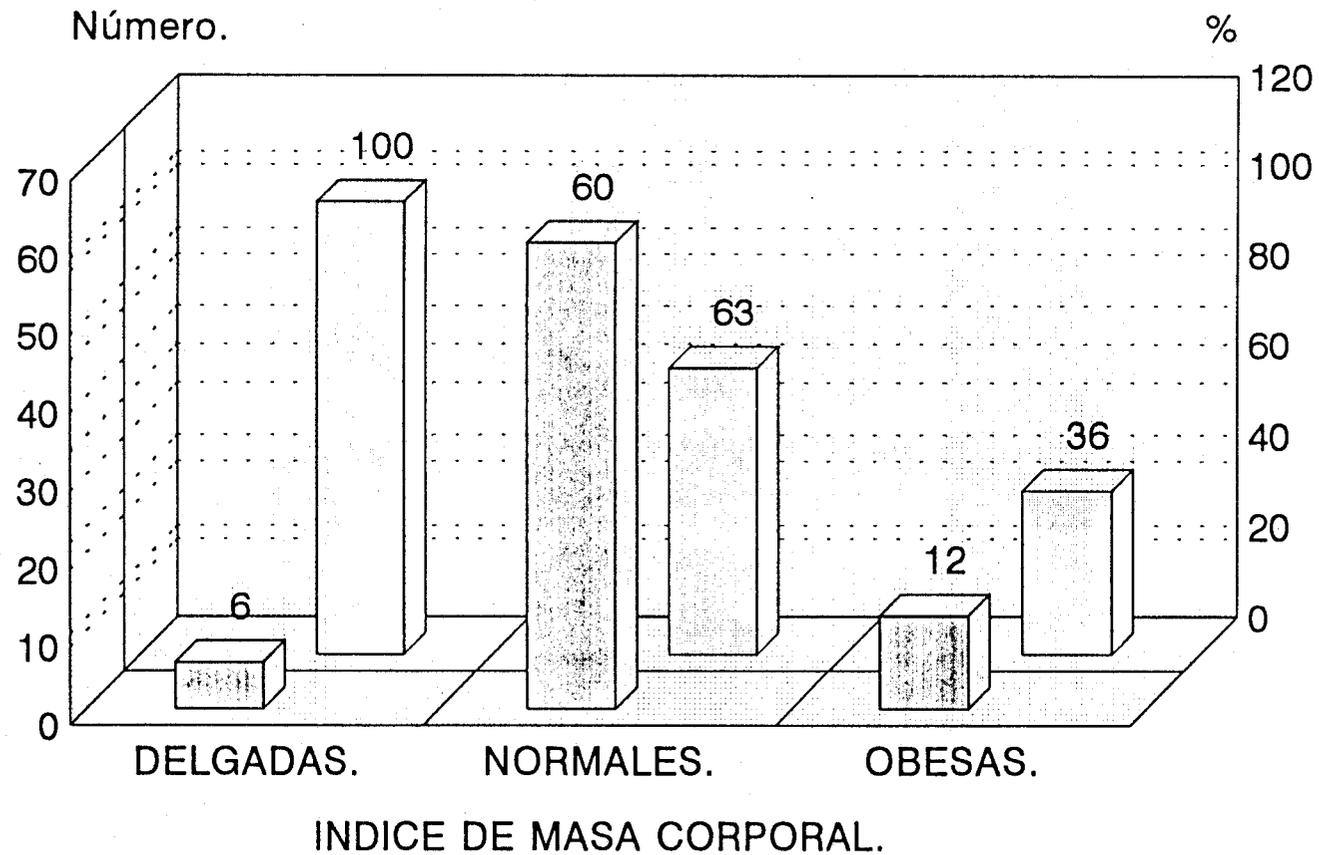
V.6.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA IX).

Los valores medios de la D.M.O. aumentaron de forma paralela al Índice de Masa Corporal. Las diferencias entre delgadas y normales no fueron significativas. Por el contrario, si hubo diferencias altamente significativas entre delgadas y obesas ($p < 0,001$) y entre normales y obesas ($p < 0,0001$). En el

Gráfica Nº18. DISTRIBUCION DE LOS VALORES NORMALES DE D.M.O.
EN FUNCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL.



Gráfica Nº19. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE LA D.M.O. EN FUNCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL. OSTEOPENIA.



Gráfica N°20. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE LA D.M.O. EN FUNCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL. OSTEOPOROSIS.

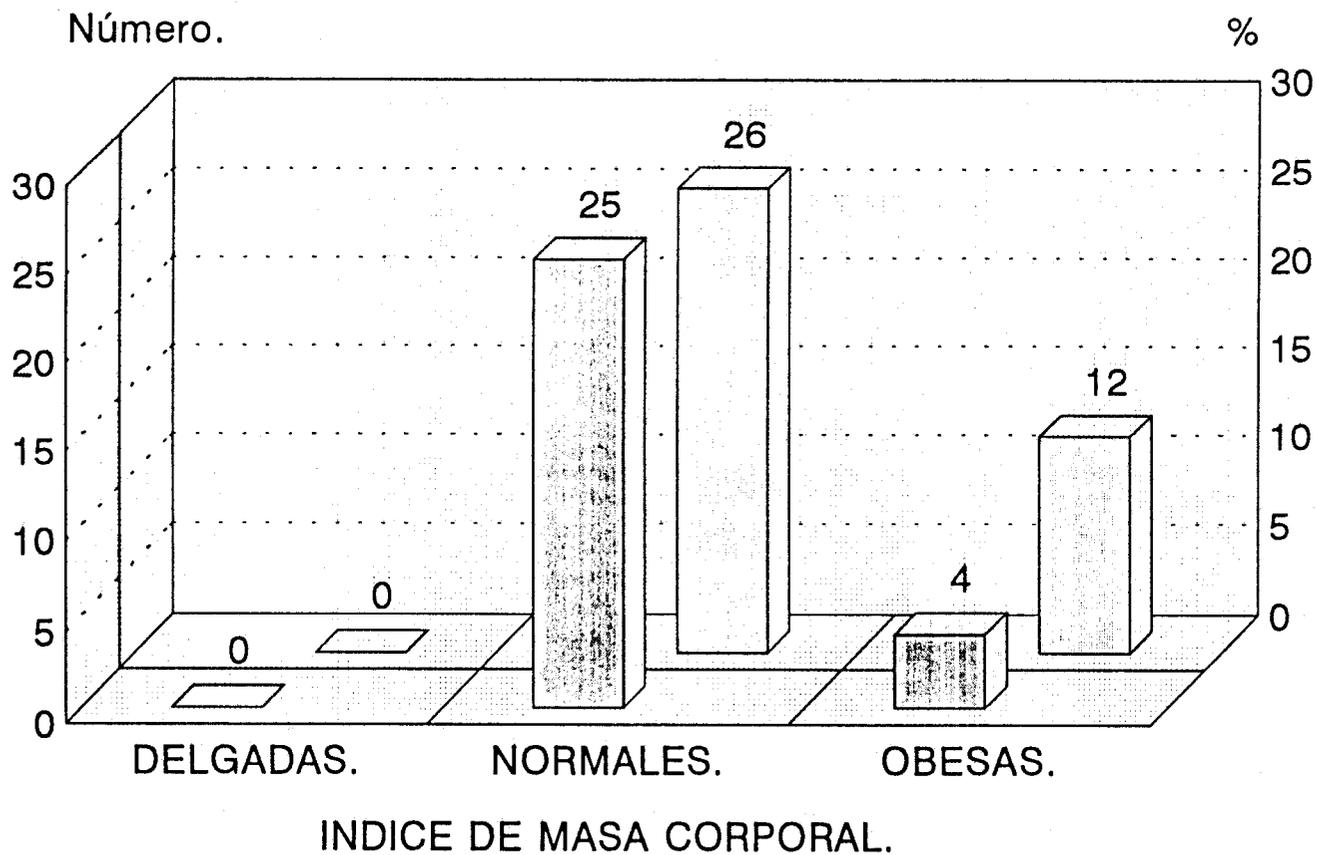


TABLA IX. LA D.M.O. Y EL C.M.O. EN FUNCION DEL INDICE DE MASA CORPORAL (I.M.C.).

| I.M.C. | Nº | % | D.M.O (X+2DE) | C.M.O (X+2DE) |
|----------|----|----|--------------------|--------------------|
| DELGADAS | 6 | 4 | 0,994+-0,103 | 44,158+-2,223 |
| NORMALES | 95 | 95 | 1,002+-0,235 | 41,104+-11,195 |
| OBESAS | 33 | 33 | 1,091+-0297 | 42,407+-12,714 |

Nivel de significatividad entre grupos.

- * Delgadas / Normales, N.S.
- * Delgadas / Obesas, p = 0,001
- * Normales / Obesas, p = 0,0001

C.M.O. sólo se observaron diferencias significativas entre las normales y las obesas ($p < 0,2$).

V.7.- LA MASA OSEA EN FUNCION DEL TIPO MENSTRUAL.

V.7.1.- Distribución de los valores de la D.M.O.

(Gráficas nº 21, 22 y 23).

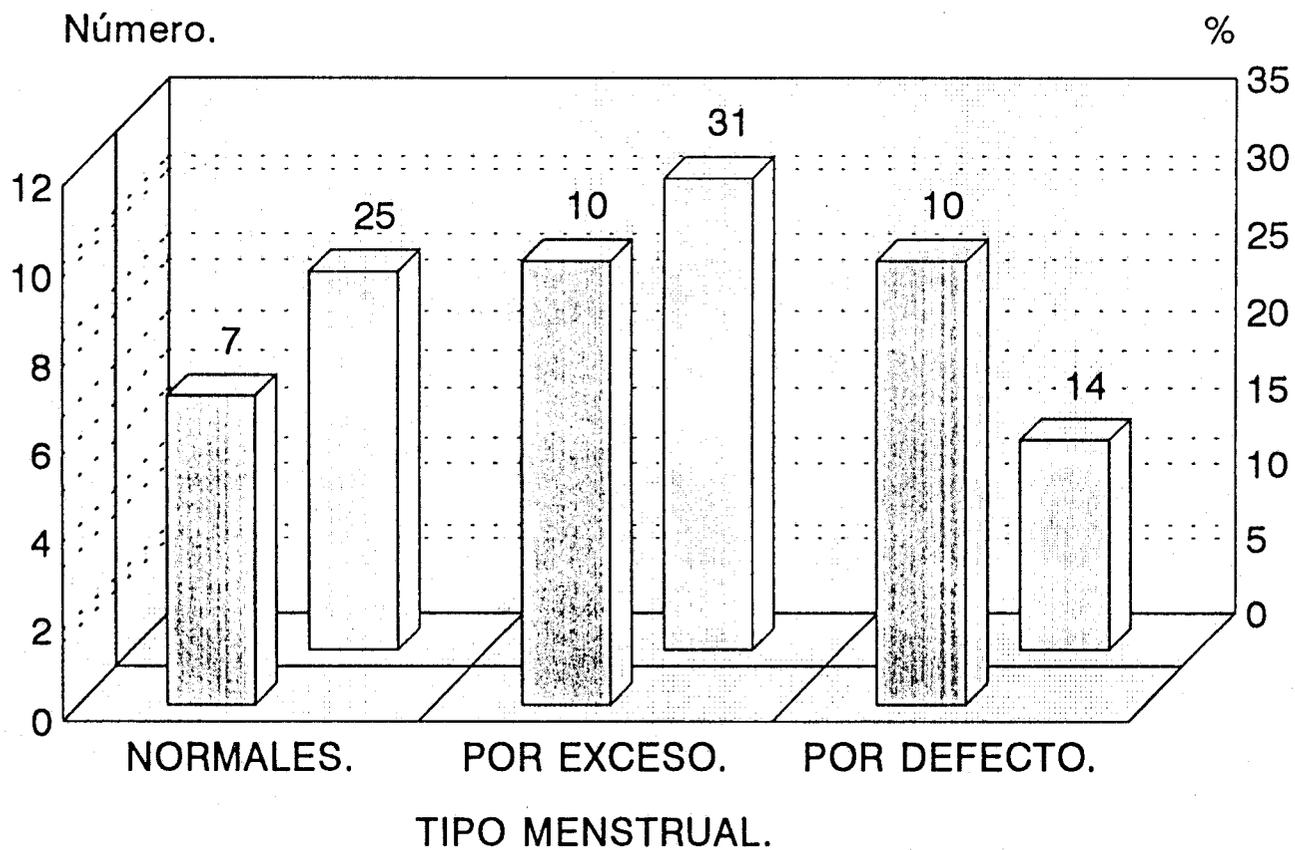
Las mujeres eumenorreicas presentaron una D.M.O. anormal en el 75,0%: el 53,5% Osteopenia y el 21,4% Osteoporosis. En las que mostraron una situación de hiperestronismo, la D.M.O. era anormal en el 68,6%, de las que el 56,5% eran Osteopénicas y el 12,5% Osteoporóticas, mientras que cuando existió un estado de hipoestronismo las anormales supusieron el 86,5%: el 60,8% Osteopenia y el 25,7% Osteoporosis.

Las mujeres con alteraciones menstruales por defecto (hipoestronismo) presentaron la mayor proporción de valores anormales de D.M.O., así como el porcentaje más elevado de Osteopenias y de Osteoporosis. Por el contrario, las mujeres con alteraciones menstruales por exceso (hiperestronismo), mostraron las tasas más bajas de Osteopenia y de Osteoporosis.

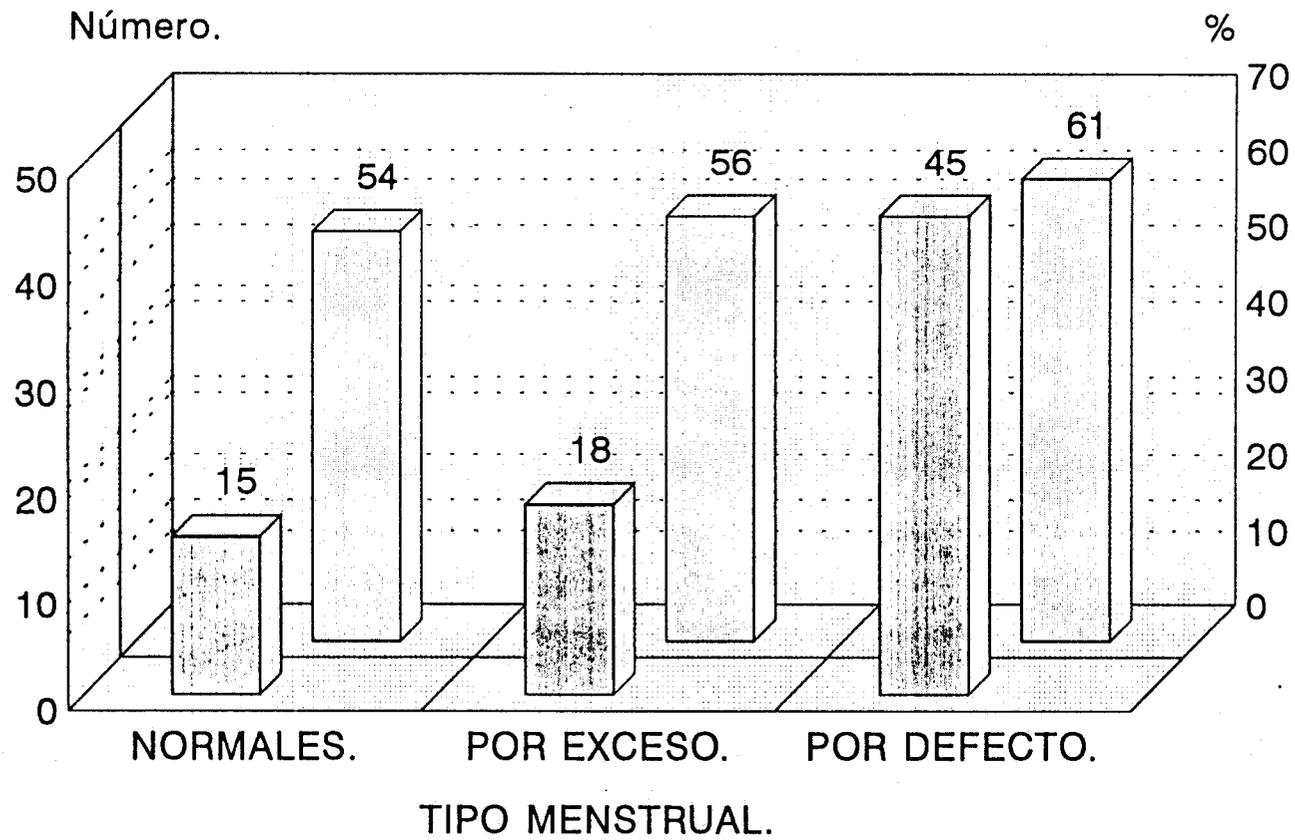
V.7.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA X).

Las mujeres con alteraciones menstruales por defecto, situación de hipoestronismo, presentaron los valores medios de D.M.O. y de C.M.O más bajos.

Gráfica N°21. DISTRIBUCION DE LOS VALORES NORMALES DE LA D.M.O. EN FUNCION DEL TIPO MENSTRUAL.



Gráfica N°22. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE LA D.M.O. EN FUNCION DEL TIPO MENSTRUAL. OSTEOPENIA.



Gráfica N°23. DISTRIBUCION DE LOS VALORES ANORMALES DE LA D.M.O. EN FUNCION DEL TIPO MENSTRUAL. OSTEOPOROSIS.

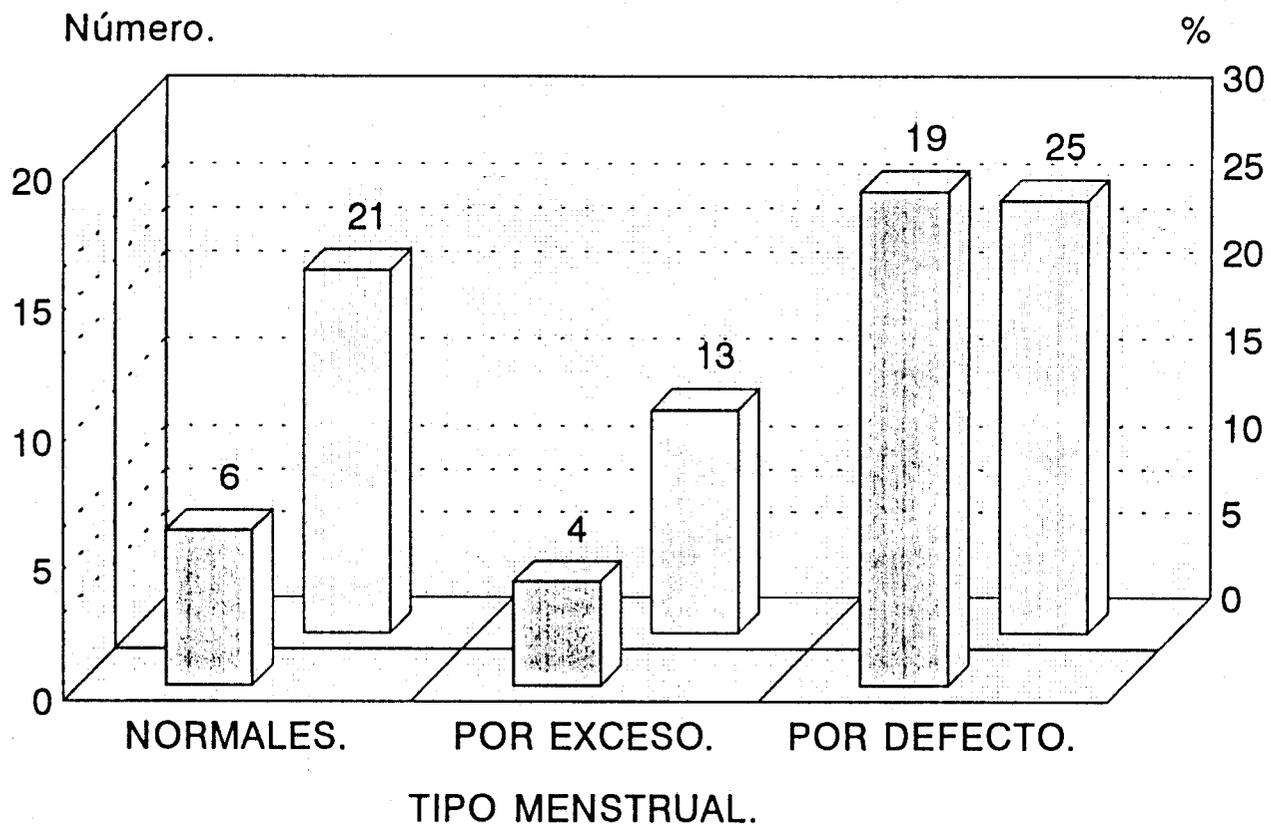


TABLA X. LA D.M.O. Y EL C.M.O. EN FUNCION DEL TIPO
MENSTRUAL.

| TIPO MENSTRUAL | Nº | % | D.M.O. (X+2DE) | C.M.O. (X+2DE) |
|-------------------|----|----|---------------------|---------------------|
| EUMENORR. | 28 | 21 | 1,054+-0,303 | 42,965+-12,181 |
| ALT POR EXC. | 32 | 24 | 1,052+-0,253 | 42,152+-8.798 |
| ALT POR DEF. | 74 | 55 | 1,001+-0,235 | 40,775+-11,971 |

Niveles de significatividad entre grupos.

- 1) Entre Eumenorreicas y Por Exceso, para la D.M.O.
p= 0,9524, y para el C.M.O. p= 0,5589.
- 2) Entre Eumenorreicas y Por Defecto, para la D.M.O.
p= 0,0639, y para el C.M.O. p= 0,1040.
- 3) Entre alteraciones Por Exceso y Por Defecto, para
la D.M.O p= 0,0483, y para el C.M.O. p= 0,2446.

Las diferencias en la D.M.O. entre las eumenorreicas, las que mostraron alteraciones menstruales por exceso y las que padecían un estado de hipoestronismo, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$ y $p < 0,05$, respectivamente). No así las diferencias entre eumenoreicas e hiperestrogénicas.

Por lo que respecta al C.M.O., no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

V.8.- LA MASA OSEA SEGUN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE FACTORES DESFAVORABLES.

V.8.1.- Distribución de la D.M.O.

(Gráfica nº 24).

Cuando los factores desfavorables estaban presentes el 88,5% de las mujeres presentaron una D.M.O. anormal: el 61,2% Osteopénicas y el 27,5% Osteoporóticas. Por el contrario, cuando no existían los factores mencionados, las D.M.O. anormales fueron el 55,5%: el 50% Osteopénicas y el 5,5% Osteoporóticas. En este último caso, la proporción de Osteoporosis supuso una tasa casi seis veces menor, que cuando existían factores desfavorables.

V.8.2.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA XI).

Las medias tanto de la D.M.O., como del C.M.O. fueron más bajas en los casos en los que existían factores desfavorables, que en ausencia de los mismos, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p < 0,000$ para la D.M.O. y $p < 0,002$, para el C.M.O.).

Cuando se compararon las tasas de D.M.O. y C.M.O. entre las mujeres con factores desfavorables, con una puntuación entre cuatro y seis y las que tenían siete o más puntos, las diferencias fueron igualmente estadísticamente



Gráfica N°24. DISTRIBUCION DE LA D.M.O. EN RELACION CON LA PRESENCIA O AUSENCIA DE FACTORES DESFAVORABLES.

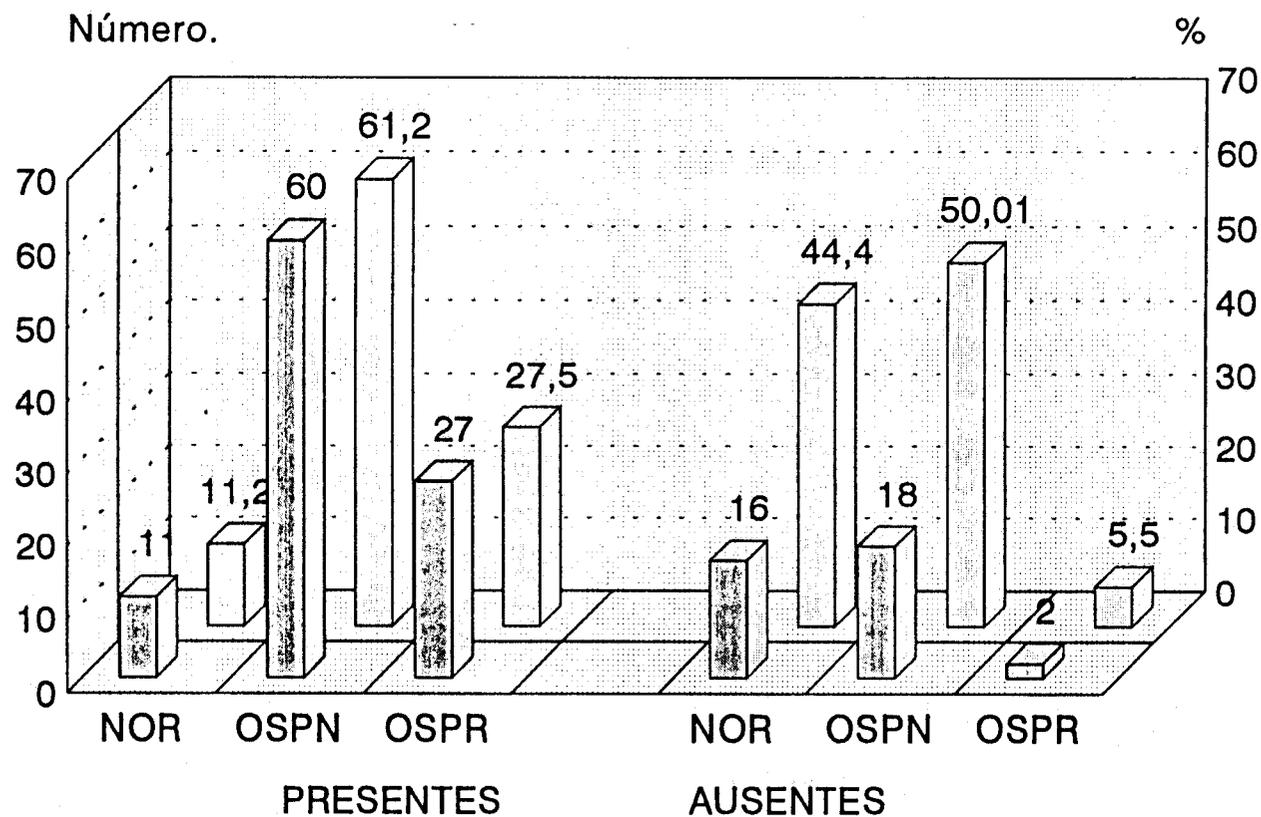


TABLA XI.

LA D.M.O. Y EL C.M.O.

| FACTORES DESFAVOR. | Nº | % | PUNTUACION | | | D.M.O. ($\bar{X} \pm 2DE$) | C.M.O. ($\bar{X} \pm 2DE$) |
|-----------------------|-----|------|------------|-------|----------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | ≤ 4 | > 4 | ≥ 7 | | |
| AUSENTES | 36 | 26,9 | 36 | | | 1,094+-0,233 | 43,991+-8,46 |
| PRESENTES | 98 | 73,1 | | 38 | | 0,998+-0,248 | 40,704+-11,7 |
| | | | | 60 | | 0,979+-0,244 | 39,864+-11,7 |
| TOTAL | 134 | 100 | | | | | |

Nivel de significatividad entre grupos.

1) Entre presentes y ausentes, para la D.M.O.

$p = 0,0001$, y para el C.M.O. $p = 0,0026$.

2) Entre presentes y auténticos factores de riesgo,

para la D.M.O. $p = 0,0000$, y para el C.M.O $p = 0,0004$.

significativas ($p < 0,0000$ para la D.M.O. y $p < 0,0004$ para el C.M.O.).

La presencia de factores desfavorables influyó de forma evidente, en sentido negativo, sobre la tasa de masa ósea, tanto más, cuanto mayor fue la puntuación alcanzada.

V.9.- RESULTADOS DE LA APLICACION DEL BAREMO.

Los resultados obtenidos de la aplicación prospectiva del baremo a 20 mujeres premenopáusicas fueron los siguientes:

El coeficiente de correlación de Pearson fue $R^2 = - 0,90$, estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los coeficientes de la recta de regresión minimocuadrática fueron:

$$a = - 0,0334 \quad y \quad b = 1,0296.$$

El cálculo de la D.M.O. puede estimarse mediante la fórmula siguiente:

$D.M.O.(gr. H.A./cm^2) = -0,0334 \times PUNTUACION + 1,0296$ con una fiabilidad del 95%.

V.10.- RESULTADOS OBTENIDOS CON LA APLICACION DE LA PROFILAXIS.

V.10.1.- La D.M.O. y el C.M.O. (TABLA XII).

El valor medio de la D.M.O. correspondiente a las mujeres tratadas mostró un incremento del 1%, en relación al punto de partida, mientras que en el de las no tratadas se observó un descenso de un 3,5%. Estos hallazgos ponen de manifiesto, que la aplicación de las medidas profilácticas no sólo detuvo el proceso, sino que indujo la recuperación del mismo. La diferencia entre la D.M.O. al iniciar el tratamiento, y la observada después de transcurridos doce meses, fue estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

Por lo que respecta al C.M.O. en las mujeres tratadas, los valores medios experimentaron una ligera caída, aunque de menor cuantía que la observada en las del grupo de control (0,5% y 5,4% respectivamente).

V.10.2.- Evolución de la glucemia basal y de los Indices Aterogénicos.
(TABLA XIII).

El valor medio de la glucemia basal sufrió una elevación respecto de los iniciales, no así en el grupo de control, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

TABLA XII. LA D.M.O. EL Y C.M.O. EN MUJERES CONTROLES Y TRATADAS.

| PARAMETRO | TIEMPO (MESES) | CONTROLES (X+-2DE) | TRATADAS (X +-2DE) |
|-----------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| D.M.O. | 0 | 0,86+-0,10 | 0,985+-0,25 |
| | 12 | 0,83+-0,11 | 0,991+-0,26 |
| C.M.O. | 0 | 36,4+-6,2 | 40,74+-13,1 |
| | 12 | 34,9+-6,2 | 40,50+-13,7 |

Nivel de significatividad entre grupos.

- 1) Para la D.M.O. $p= 0,0050$.
- 2) Para el C.M.O. $p= 0,1576$.

TABLA XIII. EVOLUCION DE LA GLUCEMIA BASAL Y DE LOS INDICES
 ATEROGENICOS EN CONTROLES Y TRATADAS.

| PARAMETRO | TIEMPO (MESES) | CONTROLES (X+-2DE) | TRATADAS (X+-2DE) |
|--------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|
| GLUCEMIA BASAL | 0 | 86,33+-14,23 | 89,96+-21,45 |
| | 12 | 91,00+-19,63 | 91,09+-21,15 |
| INDICE A1 (C/HDL) | 0 | 4,30+-2,26 | 4,30+-2,63 |
| | 12 | 4,86+-2,11 | 4,04+-2,46. |
| INDICE A2 (LDL/HDL) | 0 | 2,93+-1,90 | 2,91+-2,30 |
| | 12 | 3,46+-1,81 | 2,87+-2,35 |

Nivel de significatividad entre grupos.

Controles.

Glu: p = 0,632

IA-1: p = 0,611

IA-2: p = 0,659

Tratadas.

Glu: p = 0,0154

IA-1: p = 0,2674

IA-2: p = 0,5267

Los índices aterogénicos mostraron valores inferiores a los observados pretratamiento, con diferencia no estadísticamente significativa para el A-1 ($p < 0,5$), al contrario de lo que sucedió en las no tratadas.

En la mayoría de las mujeres, el 69%, en las que se estableció la profilaxis, los síntomas climatéricos habían desaparecido después de un mes de tratamiento y en el 100% de los casos, a los tres meses de iniciado el mismo.

VI.- DISCUSSION.

VI.- DISCUSION.

VI.1.- LA MASA OSEA EN LA PREMENOPAUSIA.

Hasta ahora se ha mantenido que, en ausencia de patología específica, las mujeres conservan valores de masa ósea dentro de los límites normales hasta la menopausia y que es a partir del cese definitivo de las menstruaciones, cuando se inicia el descenso patológico de la misma, que, con excepción de las perdedoras rápidas, conducirá transcurridos unos años a la Osteoporosis, Osteoporosis Postmenopaúsicas (48, 49, 50, 79, 108 y 111).

El criterio anteriormente expuesto, explica la poca atención que se le ha prestado al comportamiento de la masa ósea en la premenopausia, como puede deducirse del escaso número de publicaciones existentes al respecto. Sin embargo, la situación descrita al principio no responde a la realidad.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que durante la premenopausia, una elevada proporción de mujeres, el 80%, muestran valores de D.M.O. inferiores a los normales, de las que el 22% estaban situados por debajo del nivel de fractura fácil. Si, además se toman como referencia los valores medios de D.M.O. considerados como normales para una edad determinada (50), tan sólo el 17,5% de las mujeres estudiadas tenían tasas coincidentes o superiores a las mismas.

Estos hallazgos son superponibles a los contenidos en otras publicaciones (112, 113, 114 y 115), si bien, la proporción de premenopaúsicas que presentaban anomalías fue variable, lo cual puede explicarse por las diferentes circunstancias individuales y ambientales de las muestras analizadas.

En condiciones normales, durante la premenopausia tiene lugar una pérdida lineal, especialmente del hueso trabecular (112), que se sitúa alrededor del uno por ciento anual (114 y 115), la cual experimenta una elevación marcada, que oscila entre el diez y el catorce por ciento una vez que han cesado las menstruaciones (114). Este comportamiento se altera en ocasiones y entonces se producen pérdidas mayores. La cuantía de las mismas dependerá esencialmente de dos circunstancias: del valor alcanzado por el pico de masa ósea (113) y de una serie de factores individuales (115).



Entre los factores individuales, la edad no influye directamente en la tasa de masa ósea. Así, los valores medios de D.M.O. no mostraron un descenso progresivo, como habría sucedido en el caso contrario, sino que se mantuvieron muy próximos a la mediana en todo el trayecto cronológico, ni se observaron diferencias significativas cuando se consideraron dos grupos de edad. Además, la proporción de osteoporosis fue más elevada en el grupo más joven (el 26,19% y el 19,56% respectivamente).

Estos hallazgos, compartidos por otros autores (112, 116 y 117), ponen de manifiesto que la edad por sí misma carece de efecto sobre el estado de la masa ósea en la premenopausia (tampoco en la postmenopausia, en la que lo determinante es el tiempo transcurrido desde la menopausia) y que son otros los factores que desempeñan el papel primordial en la génesis de las anomalías, especialmente aquellos que intervienen en la adquisición del capital óseo o en el mantenimiento ulterior del mismo (115, 117 y 118).

Ambos acontecimientos están condicionados en gran medida por factores ambientales, entre los que se incluyen: la educación sanitaria, la higiene, la calidad de la alimentación y las enfermedades (50, 52, 63 y 68). Estos agentes guardan una relación estrecha con el nivel socioeconómico y, en general, son tanto más adecuados, cuanto más elevado es éste.

En este estudio, el nivel socioeconómico se comportó con una influencia destacada sobre el estado de la masa ósea: entre los valores individuales de D.M.O. pertenecientes a las mujeres de nivel alto/medio y la observada en las de nivel bajo existió una diferencia altamente significativa ($p < 0,0001$).

Si bien en el primer grupo, la proporción de mujeres con masa ósea normal fue cuatro veces mayor que en el segundo, lo más llamativo resultó ser la ausencia de osteoporosis entre las mujeres con estado socioeconómico alto-medio, mientras que en las de nivel bajo ésta apareció en el 30%.

Estos hallazgos señalan al nivel socioeconómico como un "marcador" que posee una gran fiabilidad para el "screening" de las anomalías óseas ligadas al fenómeno climatérico.

Es bien conocido el papel desempeñado por los estrógenos en el remodelamiento óseo femenino; un clima estrogénico adecuado estimula la formación ósea (25, 40, 45 y 46), mientras que la situación hipoestrogénica determina el predominio de la destrucción (42, 46, 94 y 96). Es pues lógico pensar, que aquellas circunstancias que conllevan o reflejan modificaciones de la tasa de estrógenos circulantes, repercutan en el estado de la masa ósea.

Una de las circunstancias a las que se alude en el párrafo anterior es el embarazo. La unidad feto-placentaria produce cantidades ingentes de esteroides

sexuales, estrógenos y progesterona, creando una situación hiperhormonal transitoria. De este modo, cada gestación ejerce, con independencia de otros efectos metabólicos, una acción beneficiosa sobre el capital óseo y el mantenimiento del mismo, con tal de que las condiciones higiénicas y dietéticas sean las adecuadas, lo cual, al fin y al cabo, se traduce en sentido positivo en el estado de la masa ósea de la premenopausia (68, 118 y 119).

Lo anterior explica que en nuestra muestra, la proporción de nuligestas con valores de D.M.O. normales fué muy inferior a la de multigestas, con diferencias estadísticamente significativas entre ambas ($p < 0,005$) y que la tasa de osteoporosis guarde una relación inversa con el número de hijos. Es evidente, pues, que la gestación actúa de forma beneficiosa en el proceso de remodelación ósea.

Otros acontecimientos clínicos que han mostrado igualmente una relación manifiesta con los niveles de masa ósea en la premenopausia han sido: el Índice de KUPPERMAN, el Índice de Masa Corporal y la fórmula menstrual.

El Índice de KUPPERMAN constituye un reflejo fiel de la concentración plasmática de estrógenos; cuanto menor es ésta, mayor es el puntaje alcanzado (120).

Cuando se compararon los valores individuales del I. de KUPPERMAN con los de masa ósea, se observó la existencia de una relación inversa entre ambos; a medida que aumenta el puntaje del índice, disminuye de forma progresiva el número de mujeres con D.M.O. normal. Es obligado destacar, además, que esta reducción se produce fundamentalmente a expensas de la elevación de las tasas de osteoporosis: el 15,62%, en las que tenían un índice inferior a 20; el 21,05%, en las que presentaron un puntaje menor de 30; y el 49,15%, cuando este fue de 30 ó más.

De igual forma se comportaron los valores medios de D.M.O. y de C.M.O., con diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p < 0,05$), a partir de un índice de 20.

Los resultados expuestos revelan que el Índice de KUPPERMAN, con independencia de otras circunstancias, constituye un parámetro de gran utilidad para la predicción de la situación ósea en la premenopausia. A pesar de ello, no se menciona como tal en ninguna de las publicaciones consultadas.

Durante el climaterio una parte cada vez mayor de los estrógenos circulantes proceden de la conversión periférica de la Delta-4-Androstenodiona, especialmente adrenal a Estrona y escasas cantidades a Estradiol (121). La aromatización se lleva a cabo fundamentalmente en tejido graso, existiendo una relación directa entre la cuantía de grasa que posee cada individuo y la tasa de

producción extraglandular de estrógenos (122). De aquí, la influencia del Índice de Masa Corporal sobre los niveles de masa ósea tanto en la pre, como en la postmenopausia (119 y 123).

En las mujeres pertenecientes a la muestra analizada, se observó una relación directa entre el I.M.C. y la masa ósea. Todas las mujeres delgadas presentaron una D.M.O. anormal y las de normopeso en el 89,5% de los casos, en tanto que en las obesas esta circunstancia se dio sólo en el 48,8%, con una proporción de mujeres normopeso con valores situados por debajo del umbral de fractura fácil algo más del doble del mostrado por las obesas (el 23,3% y el 12,1% respectivamente), resultando las diferencias entre los tres grupos de peso altamente significativas, tanto para la D.M.O. ($p < 0,0001$), como para el C.M.O. ($p < 0,0001$).

Esta correlación ha sido observada también por distintos autores, algunos de los cuales opinan que el Índice de Masa Corporal tiene un valor predictivo superior a cualquier otro parámetro (117, 124, 125 y 126).

Una tercera circunstancia relacionada con la masa ósea de la premenopausia es el tipo menstrual, al fin y al cabo expresión de la situación hormonal.

Las premenopáusicas que padecían alteraciones menstruales con un substrato hiperestrogénico y las eumenorreicas presentaron valores de masa ósea normales en mayor proporción (el 31% y el 25%), que las mujeres con disfunciones de base hipoestrogénica (el 14%), siendo las tasas respectivas de Osteoporosis el 13%, el 21% y el 25%.

Los valores medios de D.M.O. y de C.M.O. correspondientes a las mujeres con situación hiperestrogénica y a las eumenorreicas, mostraron diferencias estadísticamente significativas, cuando se las compara con las pertenecientes a las que tenían alteraciones menstruales hipoestrogénicas ($p < 0,05$). Una relación semejante ha sido descrita en publicaciones recientes (118, 127 y 128).

Por lo que respecta a la presencia o ausencia de factores desfavorables para la adquisición o mantenimiento de la masa ósea, las premenopáusicas incluidas en el grupo con dichos factores exhibieron valores anormales de D.M.O. en el 85,5% de los casos, en tanto que las que estaban libres de ellos el hecho sucedió en el 55,5%, siendo la presencia de osteoporosis en el primer grupo del 27,5% y del 5,5% en el segundo.

Los valores medios de D.M.O. y de C.M.O. siguieron la misma tendencia que los individuales, con diferencia muy significativa tanto entre los grupos de mujeres con o sin factores ($p < 0,00001$), como dentro de las primeras, de

acuerdo con el puntaje ($p < 0,0004$).

La existencia de factores desfavorables se ha considerado como uno de los más importantes "marcadores" de las posibles anomalías óseas del climaterio (129), fiabilidad que ha sido confirmada para la premenopausia en este estudio y en otros (118 y 130).

El criterio mantenido hasta ahora que considera a la menopausia como el momento del comienzo de la pérdida ósea anormal y que, en consecuencia, el estudio de las mujeres en este sentido debe diferirse hasta después de transcurrido algún tiempo del cese definitivo de las menstruaciones, no puede sostenerse en la actualidad, como se deduce de los resultados expuestos, los cuales, ponen de manifiesto la elevada proporción de premenopáusicas que presentaron diferentes grados de Osteopenia e incluso Osteoporosis.

En cualquier caso, el estado de la masa ósea en este período de transición es independiente de la edad y está condicionado de forma clara por una serie de factores que actúan con anterioridad a la premenopausia, sobre el capital óseo, o durante ésta en el mantenimiento del mismo: nivel socioeconómico, paridad, índice de masa corporal, Índice de KUPPERMAN, tipo menstrual y existencia de factores desfavorables, circunstancias todas ellas a tener en cuenta para la identificación de las mujeres con anomalías.

No parece, pues, lógico aferrarse al término clásico de Osteoporosis Postmenopáusica, el cual induce a pensar que con anterioridad a la menopausia no existe la posibilidad de anomalías óseas, con las implicaciones que, desde el punto de vista de la profilaxis de ello se derivan. En nuestra opinión, debe abandonarse y sustituirse por el de Masa Osea Anormal durante el climaterio, que no excluye la etapa premenopáusica.

**VI.2.- BAREMO PARA LA IDENTIFICACION DE LAS
PREMENOPAUSICAS CON MASA OSEA ANORMAL.**

Los hallazgos comentados en el apartado anterior, aconsejan el estudio de la masa ósea a todas las mujeres en los años que preceden a la menopausia, opinión de la que participan igualmente distintos autores (131, 132, 135 y 134).

En este período de tiempo, es cuando la profilaxis de la Osteoporosis resulta más eficaz, ya que, aunque se ha podido perder masa ósea hasta alcanzar grados importantes de Osteopenia, aún se conserva la arquitectura trabecular, lo que no sucede una vez establecida la Osteoporosis (135 y 136). Esto implica la necesidad de practicar fotodensitometría, al menos cada dos años, a todas las mujeres, a partir de los cuarenta años, lo cual resulta, en la actualidad, prácticamente imposible en nuestro medio, debido a la carencia de recursos para ello.

Con el fin de tratar de soslayar esta dificultad, nos propusimos como uno de los objetivos de esta investigación, la confección de un baremo que nos permitiera descubrir a las mujeres con riesgo de osteoporosis, y que hiciese posible una asistencia correcta al mayor número de mujeres.

Hemos empleado un baremo, modificación del utilizado en nuestra Unidad de Climaterio, para la postmenopausia (137), que en la valoración prospectiva del

mismo, mostró una fiabilidad del 95%. Esto equivale a detectar, en una elevada proporción, los casos de posible anomalía ósea y practicar la fotodensitometría sólo en las mujeres sospechosas.

De este modo, se reduce el número de exploraciones, lo que facilita el estudio y la realización de la profilaxis en una muestra de población importante.

VI.3.- PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS CLIMATERICA.

Como se ha mencionado en distintas ocasiones, el objetivo fundamental del estudio de la masa ósea en los años que preceden a la menopausia, estriba en detectar las mujeres con anomalías y, de esta forma, seleccionar aquellas candidatas a la profilaxis (132, 133, 135 y 136).

La razón por la que aún no es práctica habitual la prevención de la osteoporosis de Tipo I, durante los años que preceden al cese de las menstruaciones, es una consecuencia directa del desconocimiento generalizado sobre el comportamiento de la masa ósea en la premenopausia y de la eficacia de la profilaxis (136 y 138). Sin embargo, los hallazgos de este estudio, así como los contenidos en una serie de publicaciones (132, 133, 135 y 138) justifican plenamente la utilización de medios dirigidos a evitar el desarrollo del proceso.

La profilaxis de la osteoporosis climática está basada en tres elementos: la corrección de los factores desfavorables (139), la suplementación de la dieta con calcio y la administración de estrógenos asociados a gestágenos (132, 133 y 134).

Aún persiste la controversia acerca de la administración de calcio como medida preventiva: para unos (129), jugaría el papel primordial, mientras que otros (126 y 117) afirman que su efecto no es significativo, con tal de mantener

una alimentación correcta.

Los resultados de un meta-análisis reciente (140), inclinan la balanza en favor de un efecto positivo, si bien, han de tenerse en cuenta algunos aspectos: a igualdad de dosis el efecto en la premenopausia es menor que en la adolescencia, razón por lo que es necesario usar cantidades más elevadas (113 y 141); la administración aislada del fármaco carece prácticamente de eficacia, a no ser que se trate de mujeres hiper o normoestrogénicas (142); y, en cualquier caso, la administración de calcio no constituye una alternativa a la terapia hormonal, sino que, por el contrario, debe emplearse siempre unida a ésta (138).

Sin embargo, el pilar básico de la prevención premenopáusicas de la osteoporosis de Tipo I, lo constituye la administración de Estrógenos asociados a Gestágenos en pauta cíclica o continua, especialmente la primera (129, 132, 137, 138, 143 y 144).

Los resultados correspondientes a este estudio, así como los presentados por otros autores (135, 138, 143, 144 y 145) demuestran la eficacia de la aplicación en la premenopausia de las medidas profilácticas descritas. En nuestro caso, las mujeres tratadas habían experimentado, después de doce meses de terapia, una elevación significativa de la masa ósea, respecto al punto de partida ($p < 0,005$), mientras que en las pertenecientes al grupo de control la situación ósea había empeorado.

A lo anterior, hay que sumarle la ausencia de efectos colaterales perniciosos relacionados con la administración de los fármacos y el efecto beneficioso de los mismos sobre el metabolismo lipídico, que se tradujo en una disminución de los valores pretratamiento de los Índices Aterogénicos, así como, la mejoría de la calidad de vida que supuso la desaparición de la sintomatología climatérica.

No cabe la menor duda, que la prevención premenopáusica de la osteoporosis es posible y que debe constituir un objetivo preferente, cuyo costo, además, es muy inferior al que conlleva esta complicación, como se ha puesto de manifiesto en una amplia investigación realizada en los Estados Unidos (134).

VII.- CONCLUSIONES.

VII.- CONCLUSIONES.

Del análisis de los resultados se extraen las conclusiones siguientes:

- 1^a.- Antes de la menopausia, una proporción importante de mujeres presentan ya distintos grados de Osteopenia, e incluso Osteoporosis.
- 2^a.- El estado de la masa ósea es independiente de la edad.
- 3^a.- El nivel socioeconómico condiciona en gran medida la tasa de masa ósea premenopáusica.
- 4^a.- La gestación ejerce una acción beneficiosa sobre el capital óseo.
- 5^a.- Las circunstancias clínicas, relacionadas con la situación estrogénica,

guardan una estrecha correlación con los niveles de masa ósea.

6ª.- La presencia de factores desfavorables se mostró como el "marcador" de anomalía ósea con mayor fiabilidad.

7ª.- La utilización del baremo de riesgo de osteoporosis posibilita en la situación actual el estudio de un grupo numeroso de mujeres.

8ª.- La aplicación de las medidas profilácticas induce en todos los casos una elevación significativa de la masa ósea.

9ª.- La administración cíclica de esteroides sexuales determina, además, la desaparición de la sintomatología climatérica, la regulación menstrual y la mejora del metabolismo lipídico.

10ª.- La elevación no significativa de la glucemia basal fue el único efecto colateral indeseable.

11ª.- En los años que preceden a la menopausia, debe valorarse la masa ósea con el fin de descubrir las mujeres con anomalías y llevar a cabo la profilaxis de la osteoporosis climatérica.

VIII.- RESUMEN.

VIII.- RESUMEN.

Se estudia la masa ósea en 134 mujeres premenopáusicas, de edades comprendidas entre los 40 y 50 años.

El 80% presentaron valores de D.M.O. inferiores a los normales, con una elevada proporción, el 22%, situados por debajo del umbral de fractura fácil, resultados que no coinciden con lo aceptado hasta ahora.

El estado de la masa ósea en la premenopausia se mostró independiente de la edad y condicionado en gran medida por el nivel socioeconómico, la paridad, el valor del Índice de KUPPERMAN, el Índice de Masa Corporal, el tipo menstrual y por la presencia de factores desfavorables para la adquisición del capital óseo y el mantenimiento ulterior del mismo.

Se propone un baremo de riesgo de Osteoporosis que obvia la falta de recursos y permite detectar, con una elevada fiabilidad, a las premenopáusicas con posible anomalía ósea, a las que queda reservada la práctica de una fotodensitometría. De este modo, se reduce el número de exploraciones, lo que a su vez facilita, con los medios actuales, la atención a un grupo importante de población.

La profilaxis de la osteoporosis climática, basada en la corrección de los factores desfavorables, el suplemento de la dieta de calcio y en la administración de estrógenos y de gestágenos, mostró gran eficacia y fue seguida de una elevación significativa de los valores iniciales de la masa ósea, además de la desaparición de la sintomatología climática, de la regulación menstrual y de una mejoría del metabolismo lipídico.

IX.- BIBLIOGRAFIA.

IX.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- World Health Organization. Research on the menopause. Tech. Rep. Ser. N° 670. GENEVA, 1981.
- 2.- National Institutes of Health. Research directions in osteoporosis. Bethesda, M.D. Scientific Workshop. Feb. 9-11, 1987.
- 3.- National Institutes of Health. Osteoporosis. Consensus Development Conferences Statement. Vol 5, N°3. Gov. Print. Off. 1984.
- 4.- GARNE TT., SAVVAS, M, y STUDD, J.W. Osteoporosis prevention. In The Menopause and Hormonal Replacement Therapy. Edit. Sitruk-Ware y Utian Marcel Dekker. New York, 1991.

- 5.- FROST H.M. Bone remodeling dynamics. Charles C. Thomas. Springfield, 1963.
- 6.- RICO H., HERNANDEZ E., DIAZ J. Células óseas, remodelamiento óseo y factores de acoplamiento. Med. Clin. 83: 36-40, 1984.
- 7.- PARFITT A.M. The cellular basis of bone remodelling. The quantum concept re-examined in light of recent advances in cell biology of bone. Calcif. Tissue. Int. 36: 537-544, 1984.
- 8.- PECK, W., WOODS, W. The cells of bone. In Riggs. L., Melton J. eds. Osteoporosis pag 1-44. Raven Press. New York, 1988.
- 9.- ANDERSON, H.C. Introduction to the second Conference on Matrix Vesicle Calcification. Metab. Bone Dis. Rel. Des. 1: 83-95, 1978.
- 10.- PARFITT, A.M. Quantum concept of bone remodelling and bone turnover: Implications for the pathogenesis of osteoporosis. Calcif. Tissue. Int. 28: 1-5, 1979.
- 11.- RASMUSSEN, H. y BORDIER, P. The physiological and cellular basis of metabolic bone disease. Williams and Wilkins. Pag. 168-170. Baltimore, 1974.

- 12.- KATZ, J., YOON, H., LIPSON, S., MAHARIDGE, R., MEYNER, A., CHRISTEL, P. The effects of remodelling on the elastic properties of bone. *Cacif. Tissue. Int.* 36: 531-538, 1984.
- 13.- REMAGEN, W. *Osteoporosis*. Sandoz. Basel, 1989.
- 14.- ENDRES, D.B., MORGAN, C.H., GARRY, P.J., y col. Aged-related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 65: 724-731, 1987.
- 15.- REEVE, J., WILLIAMS, D., y cols. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1: 1035-41, 1976.
- 16.- MORRIS, H.R., PANICO, H., y cols. Isolation and characterization of human calcitonin related peptide. *Nature.* 308:746-761, 1984.
- 17.- FOSTER, G.W., BACHDIANTZ, A., KUMAR, M.A., et al. Thyroid origin of calcitonin. *Nature.* 202: 1303-1305, 1963.
- 18.- Mc MILLAN, P.J., HOOKER, W.N., DEFTOS, L.J. Distribution of calcitonin containing cells in the human thyroid. *Am. J. Anat.* 140:73-79,

1974.

- 19.- DEFTOS, L.J., WEISMAN, M.H., WILLIAMS, G.W., y cols.
Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N. Engl. J. Med.* 302: 1351-1353, 1980.
- 20.- SHAMONKY, I.M., FRUMAR, A.H., TATARYN, I.V., et al. Age-related changes of calcitonin secretion in females. *J. Clin. Endocr. Metab.* 50:437-439, 1980.
- 21.- MULDER, H., HACKENE, W.H., SILDERBUSH, J. Racial difference in serum calcitonin. *Lancet II*: 154-158, 1979.
- 22.- MONTROYA, M.J. Contribución al estudio etiopatogénico de la osteoporosis postmenopáusicas: Reserva hormonal de calcitonina. Tesis Doctoral. Sevilla, Mayo, 1988.
- 23.- RICO, H., y HERNANDEZ, R. Calcitonina: aspectos generales. *Rev. Iberoam. Invest. Clin.* 2: 129-143, 1983.
- 24.- AUSTIN, L.A., y HEATH, H. Calcitonin physiology and pathophysiology. *New. Engl. J. Med.* 304: 269-278, 1981.

- 25.- MILLYARD, C., COOKE, T.J., y cols. Normal plasma calcitonin: circadian variations and response to stimuli. *Endocrinology* 6: 291-298, 1977.
- 26.- STEVENSON, J.C., ABEYASEKERA, G., HILLYARD, C., y cols. Calcitonin and the calcium regulating hormones in postmenopausal women: effect of estrogens. *Lancet* II: 693-695, 1981.
- 27.- WEAKER, F., HERBERT, D.C., y SHERIDAN, P. Do ¹²⁵I cells of the thyroid gland of the baboon contain estrogen receptors? *Acta Anat.* 125:213-216, 1986.
- 28.- HOLTROP, M.E., RAISZ, L.G., y SIMMONS, H. The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclast in organ culture. *J. Cell. Biol.* 60:346-355, 1974.
- 29.- McINTYRE, J., EVANS, I.M., et al. Chemistry, Physiology and Therapeutic applications of Calcitonin. *Arthritis Rheum.* 23: 1139-1147, 1980.
- 30.- MUNSON, P.L. Physiology and pharmacology of thyrocalcitonin. In Aubach ed. *Handbook of physiology*. Vol 7. Baltimore, Waverly Press 443-464, 1976.

- 31.- ARDAILLOV, R. Kidney and calcitonin. *Nephron* 15: 250-260, 1975.
- 32.- HAEGER, P., JONES, W. y cols. Evidence that calcitonin stimulates 1,25 dihidroxy vitamin D production and intestinal absorption of calcium in vivo. *J. Clin. Invest.* 78: 456-461, 1986.
- 33.- BECKER, H.D., REEDER, D.D., SCURRY, M.T., y cols. Inhibition of gastrin release and gastric secretion by calcitonin in patients with peptic ulcer. *Am. J. Surg.* 127: 71-75, 1974.
- 34.- GRAY, T.K., BRAUNAN, P., y cols. Ion transport changes during calcitonin-induced intestinal secretion in man. *Gastroenterology* 71: 392-398, 1976.
- 35.- PUSCHETT, J.B., FERNANDEZ, P.C., BOYLE, I.T., y cols. The acute renal tubular effects of 1,25-dihidroxicolecalciferol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 141: 379-387, 1972.
- 36.- SZYMENDERA, J., GALLUS, K. Effect of 24, 25-dihidroxicolecalciferol on calcium absorption in proximal small intestine in uraemia. *Brit. Med. J.* 2:1465-1471, 1987.

- 37.- CANTERBURY, J.M., LERMAN, S., CLAFLIN, J. y HENERY, H.
Inhibition of parathyroid hormone secretion by 25-Hidroxicolecalciferol
and 24,25-dihidroxicolecalciferol in the dog. *J. Clin. Invest.* 21: 1375-
1379, 1978.
- 38.- RASMUSSEN, H., y BORDIER, P. Vitamin D and bone. *Metab. Bone.
Dis. Rel. Res.* 1: 7-11, 1978.
- 39.- STEVENSON, J.C., CUSP, M.P., LANGAR, K.F., et al. Effects of
transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in
spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet.* 335: 265-
269, 1990.
- 40.- Mc KENNA, M.J., y FRAME, B. Hormonal influences on osteoporosis.
Am. J. Med. 82:61-72, 1987.
- 41.- ERIKSEN, E.F., COLVARD, D.S., BERG, N.J., y cols. Evidence of
estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science.* 241: 84-
86, 1988.
- 42.- ERNST, M.C., SCHMID, C., FRANKENFOLDT, E.R., FROESCH,
E.R. Estradiol stimulation of osteoblast proliferation "in vitro": mediator
roles for TGFB, PGE2, IGF1. *Calcif. Tissue. Int.* 42 (suppl 1:117), 1988.

- 43.- OURSLER, M.J., PYFFEROEN, J., OSDOBY, P., RIGGS, B.L., SPELSBER, T.C. Osteoclast express mRNA for estrogen receptor. J. Bone. Miner. Res. 5 (suppl, 2: abstract 517), 1990.
- 44.- ARNETT, T.R., DEMPSTER, D.W., LINDSAY, R. Effect of estrogen and antiestrogen on osteoclasts activity "in vitro". J. Bone. Miner. Res. 1 (suppl 1: 99), 1986.
- 45.- PACIFICI, R., RIFAS, L., Mc CRACKEN, R., et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:2398-2402, 1989.
- 46.- LORENZO, J.A., SOUSA, S.L., ALANDER, C., et al. Endocrinology. 121:1164-1170, 1987.
- 47.- NOTELOVITZ, M. Postmenopausal osteoporosis. A practical approach to its prevention. Acta Obste. Gynec. Scand. 134: 67- 80, 1986.
- 48.- CHRISTIANSEN, C., RIIS, B.J. Bone metabolism. In postmenopausal osteoporosis. Pag. 27-32. Aalborg Denmark, 1990.
- 49.- RIGGS, B.L. and MELTON, L.J. Involutional osteoporosis. N. Engl.J. Med. 314: 1676- 1684, 1986.

- 50.- DE DEUXCHOISNES, C. The pathogenesis and treatment of involuntional osteoporosis. En osteoporosis: A multidisciplinary problem. The Royal Society. Dixon ASTJ, Rissel RGG, Stump. T.C.B. eds. Academic Press. Londres, 1983.
- 51.- STEVENSON, J.C., y cols. Determinants of bone density in normal women. Br. Med. J. 298: 924-928, 1989.
- 52.- LINDSAY, R., TOHME, J.F. Alterations in skeletal homeostasis with age and menopause. En Mishell R. (ed.) Menopause: physiology and pharmacology. Chicago YEAR BOOK medical publisher 77-89, 1987.
- 53.- KANSDEERS, B., LINDSAY, R., DEMPSTER et al. Determinants of bone mass in young healthy women. En Christiansen (ed.) Osteoporosis. Proceedings of Copenhagen International Symposium on osteoporosis. Copenhagen. Aalborg Stitsbogtrykkeri. 337, 1984.
- 54.- MATROVIL, V., KOSTIAL, K., y cols. Bone status and fracture rates in two regions in yugoslavie. Am. J. Clin. Nutr. 32: 540- 546, 1979.
- 55.- ALBANESE, A.A. Calcium nutrition throughout the life cicle. Bibliotheca Nutritio et Dieta. 33: 80-89, 1983.

- 56.- HEGSTED, D.M., LINDSWILER H.N. Long-term effects of level of protein intake on calcium metabolism in young adult women. J. Nutr. 111:120-126, 1981.
- 57.- HEANEY, R.P., BECKER, R.R. Effects of nitrogen, phosphorus and caffeine on calcium balance in women. J. Lab. Clin. Med. 99: 46-51, 1982.
- 58.- LALAR; B.; COUNIHAN; T.B. Metabolic bone disease in heavy drinkers. Clin. Sci. 63: 43-49, 1982.
- 59.- SANTORA, A.C. Role of nutrition and exercise in osteoporosis. Am. J. Med. 82: 73- 79, 1987.
- 60.- ALOIA, J.F., COHN, S.H., BABU, T.M, et al. Skeletal mass and body composition in marathon runners. Metabolism 27: 1793- 1796, 1978.
- 61.- KROLNER, B., TOFT, B. y cols. Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss: A controlled trial. Clin. Sca. 64: 537-540, 1983.
- 62.- SMITH, E.L., REDDAN, W., SMITH, P.E. Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women. Med. Sca.

- Sports Exercise.13: 60-64, 1981.
- 63.- CARTER, D.R. Mechanical loading histones and bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* 36: 519-523, 1984.
- 64.- KORLNER, B., TOFT, B. Vertebral bone loss: Anunheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin. Sci.* 64: 537-540, 1983.
- 65.- WHEDON, G.D., DIETRICK, J.E., SHORR, E. Modification of the effect of immobilization upon metabolic and physiologic funtions of normal men by the use of an oscillating bed. *Am. J. Med.* 6:684-711, 1949.
- 66.- RAMBAUT, P.C., GOODE, A.W. Skeletal changes during space flight. *Lancet* 2: 1050- 1052, 1985.
- 67.- WILLIAMS, A.R., WEISS, N.S., URE. C.L. et al. Effect of weight, smoking and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obst. Gynec.* 60: 695-699, 1982.
- 68.- DEQUEKER, A., RUTTEN, V., VERSTRAETEN, A., et al. Effect of menarche, parity, lactation and the use of oral contraception on periphe-
ral and axial bone mass. En *Internacional Symposium on osteoporosis* Jensen, Riis, Christiansen (ed.) Celos trup Hospital. Denmark. Abs. 119,30,

- 1987.
- 69.- MAZESS, R. Noninvasive methods for quantitating trabecular bone. En Avioli L.V. ed. Osteoporotic Syndrome. Detection, prevention and treatment. New York, Grune and Stratton 85-114, 1983.
- 70.- NILAS, L., BORG, J., GOTFREDSEN et al. Comparison of Single and Dual photon absorptiometry in post-menopausal bone mineral loss. 26: 1257-1262, 1985.
- 71.- GENANT, H.K., CANN, C.E., ETTINGER, B. Quantitative Computed Tomography of Vertebral spongiosa. A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. Ann. Intern. Med. 97: 699-705, 1982.
- 72.- COHN, S.H., ALOIA, J.F., VASWANI, A.N. et al. Women at risk for developing osteoporosis: Determination by Total Body Neutron Activation Analysis and Photon Absorptiometry. Calcif. Tissue. Int.38: 9-15, 1986.
- 73.- POMMER, G.: Untersuchungen uher osteomalacia und rachita. Leipzig, 1885.

- 74.- ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, E., SMITH, DN. Osteoporosis. Trans. Assoc. Am. Phys. 55: 292-305, 1940.
- 75.- AVIONI, L.V., RAISZ, LG.: Bone metabolism and disease. Eu. Metabolic Control and Disease. Bondy y Rosemberg eds. Pag. 1737- 1945. Saunders. Philadelphia, 1980.
- 76.- GORDAN, G.S.: Postmenopausal osteoporosis: cause, prevention and treatment. Clin. Obst. Gynec. 4: 169-179, 1977.
- 77.- NORDIN, B.E., HEYBURN, P.J., et al. Osteoporosis and osteomalacia. Clin. End. Me tab. 9: 117-208, 1980.
- 78.- RIGGS, B.L., WAHNER, H.W., SEEMAN, E. et al.: Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. Relationship to spinal osteoporosis. J. Clin. Invest. 67: 328-335, 1981.
- 79.- ALBRIGHT, F.: Osteoporosis. Ann. Int. Med. 27: 861-862, 1947.
- 80.- NORDIN, B.E.: Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis. Brit. Med. J. 1: 571-576, 1971.

- 81.- RIGGS, B.L., MELTON, L.J.: Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am. J. Med.* 75: 899-901, 1983.
- 82.- MELTON, L.J., RIGGS, B.L. Epidemiology of aged related fractures. In the osteoporotic Syndrome. Avioli ed. Grune and Stratton. New York, 1983.
- 83.- CUST, M.P., LESS, B. y STEVENSON, J. Comparative effect of menopause and aging on bone loss. Abstract n° 069. International Congress on the menopause. Bangkok, 1990.
- 84.- MELTON, L.J. Epidemiology of fractures. En Riggs Melton ed. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and management.* Raven Press. New York, 1988.
- 85.- CUMMINGS, S.R., KELSEY, J.L., NEVITT, M.C. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidem. Rev* 7: 178-188, 1985.
- 86.- JOHNSTON, C.C., MELTON, L.J., EDDY, D., et al. Clinical indications for bone mass measurement. *J. Bone. Miner. Res. Supp.* 1: 28-32, 1990.

- 87.- BAKER, S.P., HARVEY, A.M.: Fall injuries in the elderly. Symposium on falls in the elderly. Biological and behavioral aspects. Clin. Geriat. Med. 1:501-508, 1985.
- 88.- SOLOMON, L. Osteoporosis and fracture of the femoral neck in South African Bantu. J. Bone Joint Surg. 50: 2-13, 1968.
- 89.- MELTON, L.J., KAN, S.H., FRYE, M. Epidemiology of vertebral fractures in women. Am. J. Epidem. 129: 1000-1011, 1989.
- 90.- EASTELL, R., RIGGS, B., WAHNER, H., et al. Colles fracture and bone density of ultra distal radius. J. Bone Miner. Res. 4: 607-613, 1989.
- 91.- MAGAZINER, J., SIMONSICK, E., KASHNER et al. Survival experience of aged hip fracture patients. Am. J. Public Health 79 : 274-278, 1989.
- 92.- JENSEN, J.S., TONDEVOLD, E. Mortality after hip fractures. Acta Orthop. Scand. 50: 161-167, 1979.
- 93.- GALLAGHER, J.C., MELTON, L.J., RIGGS, B.L. Examination of prevalence rates of possible risk factors in a population with a fracture of the proximal femur. Clin. Orthop. 153: 158-165, 1980.

- 94.- MARTINEZ, E., PEREZ CANO, R., VAZQUEZ, M.A., y col. Niveles séricos de Calcitonina, Catacalcina y estrógenos en relación con el peso corporal. I Symposium de la Sociedad Española de Investigación Osea y Metabolismo Mineral. Reuniones y Congresos S.A. ed. Barcelona, pag. 51, 1987.
- 95.- AJAYI, G. The effect of estrogen therapy on plasma Calcitonin and magnesium levels in menopause. En Jensen, Riis y Christiansen ed. International Symposium on Osteoporosis. Denmark. Norhaven A/S. Viborg 47, 1987.
- 96.- RIGGS, B.L., GALLAGHER, J.C., DELUCA, H. Disordered systemic regulation of mineral homeostasis as a cause of osteoporosis. En Detma, Frost, Jee ed. Osteoporosis: Recents advances in pathogenesis and treatment. Baltimore, University Park Press 353-358, 1981.
- 97.- CHRISTIANSEN, C., RIIS, B.J. Postmenopausal osteoporosis. Pg. 53. Aalborg. Denmark, 1990.
- 98.- BACH, E. Follikelhormon und kalkstoffwechsel. Klin. Wochenschr. 16:230-238, 1937.

- in postmenopausal women. Br. Med. J. 297: 331-333, 1988.
- 105.- MUNK-JENSEN, N., NIELSEN, S.P., OBEL, E.B., et al. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and proestrogen: a double-blind placebo controlled study. Br. Med. J. 296: 1150-1152, 1988.
- 106.- ETTINGER, B., GENANT, H.K., CANN, C.E. Postmenopausal bone loss in prevented by treatment with low-dosage oestrogen with calcium. Ann. Intern. Med. 106:40-45, 1987.
- 107.- THOM, M., STUDD, J.W. Estrogens and endometrial carcinoma. En Stmed ed. Progress in Obstetrics and Gynaecology, Vol I. London: Churchill Livingstone. 182-198, 1981.
- 108.- NORDIN, B.E., NEED, A.G., MORRIS, H.A. et al.: New approaches to the problems of osteoporosis. Clin. Orthop. 181-197, 1985.
- 109.- DUEÑAS, J. L., NAVARRO, J. Síndrome climatérico: resultados de la terapéutica hormonal sustitutiva. Publicaciones Schering, 1990.
- 110.- DUEÑAS J. L., NAVARRO J. y PEREZ CANO, R. Utilidad de un baremo para la detección precoz de la osteoporosis en la mujer clima-

- térica. (Nota previa.) Clin. Invest. Gin. Obst. 17, 4,130-132, 1990.
- 111.- CRISTIENSEN, C, RIIS B. J., RODBRO, P. " Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women." The Lancet 1987; 1, 1105-1108.
- 112.- BUCHANAN, J.R.; MYERS C.; LLOYD T. y cols. Early vertebral trabecular bone loss in normal premenopausal women. J. Bone Miner. Res: 3, 583-587, 1988.
- 113.- CHESNUT CH. Is osteoporosis a pediatric disease ? Peak bone mass attainment in the adolescent female. Pub. Health Rep. : 104, 50-54, 1989.
- 114.- RODIN A.; MURBY B.; SMITH MA. y cols. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of the femur: a study of 225 caucasian women. Bone 11, 1-5, 1990.
- 115.- LICHTMAN R. Perimenopausal hormone replacement therapy. Review of the literature. J. Nurse Midwifery 36: 30-48, 1991.
- 116.- MASAHASHI T.; ASAI M.; OKAMOTO T.; y cols. Lumbar bone density and serum osteocalcin in pre and postmenopausal women. Nippon Sanka Fujō Gak. Zass. 42: 727-731, 1990.

- 117.- MAZESS R.B.; BARDEN H.S. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake physical activity, smoking and birth-control pills. *Am. J. Clin. Nut.* 53: 132-142, 1991.
- 118.- COX ML.; KHAN SA.; GAU DW. y cols. Determinants of forearm bone density in premenopausal women: a study in one general practice. *Brit. J. Gen. Pract.* 41: 194-196, 1991.
- 119.- LAITINEN, K.; VALIMAKI, M.; KETO, P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif. Tissue Int.* 48: 224-230, 1991.
- 120.- MELDRUM D.R.; TATARYN I.V.; FRUMAR A.M. y cols. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flash. *J. Clin. End. Met.* 50: 685-689, 1980.
- 121.- CARR, B.R.; MAC DONALD P.C. Estrogen treatment of postmenopausal women. In *Advances in Internal Medicine*, Stollerman GH y cols. ed. vol. 28. Year Book Medical publishers. Chicago, 1983.
- 122.- ACKERMAN, G.E.; SMITH, M.E.; MENDELSON C.R.; y cols. Aromatization of androstenodione by human adipose tissue steorial cells in monolager culture. *J. Clin. End. Met.* 412-417, 1981.

- 123.- TREVISAN, C.; ORTOLANI, S.; BLANCHI M.L.; y cols. Age, time since menopause and body parameters as determinants of female spinal bone mass: a mathematical model. *Calcif. Tissue Int.* 49 : 1-5, 1991.
- 124.- ROCKWELL, J.C.; SORENSEN, A.H.; BAKER, S.; y cols. Weight training decreases vertebral bone density in premenopausal women: a prospective study. *J. Clin. End. Met.* 71: 988-993, 1990.
- 125.- CARTER M.D.; LESTER, G.; DEMASI, R.; y cols. Bone mineral content at three sites in normal perimenopausal women. *Clin. Orthop.* 266: 295-300, 1991.
- 126.- BERESTEIJN E.C.; HOF M.A.; SCHAAFSMA G.; y cols. Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Calcif. Tissue Int.* 47: 338-344, 1990.
- 127.- PRIOR J.C.; VIGNA Y.M.; SCHECHTER M.T.; y cols. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N. Engl. J. Med.* 323: 1221-1227, 1990.
- 128.- DALSKY G.P.; Effect of exercise on bone: permissive influence of estrogen and calcium. *Med. Sei. Sports Exere.* 22: 281-285, 1990.

- 129.- ELDERS P.J.; NETELENBOS JC.; LIPS P.; y cols. Perimenopausal bone mass and risk factors. *Bone Miner.* 7: 289-299, 1989.
- 130.- SLEMENDA CW.; HUI SL.; LONGCOPE, C.; y cols. Predictors of bone mass in perimenopausal women: A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann. Intern. Med.* 112: 96-110, 1990.
- 131.- FALCH J.A.; SANVIK L. Perimenopausal appendicular bone loss: a 10 - year prospective study. *Bone*, 11: 425-428, 1990.
- 132.- FIROOZANIA, H.; GOLIMBU, C.; RAFII, M.; y cols. Rate of spinal trabecular bone loss in normal perimenopausal women: C.T. measurement. *Radiology* 161: 735-738, 1986.
- 133.- CUMMINGS, S.R.; BLACK, D. Should perimenopausal women be screened for osteoporosis? *Ann. Intern. Med.* 104: 817-823, 1986.
- 134.- TOSTESON A.N.; ROSENTHAL D.I.; MELTON L.J.; y cols. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis. bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann. Intern. Med.* 113: 594-560, 1990.

- 135.- MUNK-JENSEN, N.; NIELSEN, S.P.; OBEL E.B.; y cols. Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double-blind placebo controlled study. *Br. Med. J.* 296: 1150-1152, 1988.
- 136.- RIGGS, B.L. Overview of osteoporosis. *West J. Med.* 154: 63-77, 1991.
- 137.- DUEÑAS, J.L.; NAVARRO J.; PEREZ CANO R. Utilidad de un baremo de riesgo para la detección precoz de la osteoporosis en la mujer climática. *Clin.Invest. Gin. Obst.* 16: 191-194, 1989.
- 138.- BIRKHAUSER, M. Profilaxe der postmenopauselen osteoporose. *Ther Umsch* 48: 77-83, 1991.
- 139.- SMITH E.L.; GILLIGAN C.; Mc ADAM M. M.; y col. Deterring bone loss by exercise intervention in premenopausal and postmenopausal women. *Calcif. Tissue Int.* 44: 312-322, 1989.
- 140.- CUMMING R.G. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 47: 194-220, 1990.
- 141.- MATKOVIC, V.; FONTANA, D.; TOMINAC, C.; y cols. Factors that influence peak mass formation: a study of calcium balance and the

- inheritance of bone mass in adolescent females. *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 878-888, 1990.
- 142.- BARAN, D.; SORENSEN, A.; GRIMES, J.; y cols. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J. Clin. Endoc. Met.* 70: 264-270, 1990.
- 143.- DRAPER, J.; ROLAND, M. Perimenopausal women's views on taking hormone replacement therapy to prevent osteoporosis. *Brit. Med. J.* 300: 786-788, 1990.
- 144.- DOREN M.; MONTAG M.; SCHENEIDER HP. Prospektive perimenopausale Oestrogen - Gestagen - Substitu - troust herapien zuros teoporoseprevention. *Arch. Gynec. Obst.* 245: 963-964, 1989.
- 145.- LINDSAY. R. The effect of sex steroids on the skeleton in premenopausal women. *Am. J. Obst. Gyn.* 1993-1995. june, 1992.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Boletín

Reunido el Tribunal de Examinación de los Trabajos Firmantes en el día de la fecha, por el que se ha hecho la Tesis Doctoral de D. JOSE MANUEL NAVARRE PANDO

titulada EN UNO DE LA MANA OLIVA DURANTE EL CLIMATERRIO PRONUNCIADO: CONTRIBUCION A LA PREVENCIÓN DE LA CIRROSIS BILIAR PRONUNCIADA

con el título de Doctor en Farmacia APTD "CUM LAUDE" POR UNANIMIDAD.

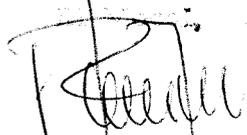
En el día 16 de DICIEMBRE

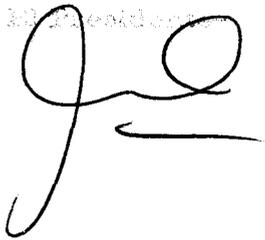
92

El Vocal

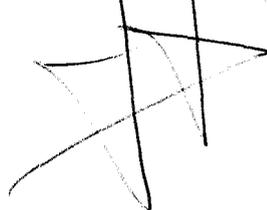
El Vocal

El Vocal



El Presidente


El Secretario



El Decano

