



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

*ESTUDIO DE MASA ÓSEA EN MUJERES JÓVENES HIJAS
DE PACIENTES CON FRACTURA DEL EXTREMO DISTAL
DEL RADIO.*

M^a del Rocío Fernández Ojeda

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctora en Medicina
y Cirugía, realizada bajo la dirección de los profesores Dr. D.
Ramón Pérez Cano y Dra. Dña. Rosa Moruno García.**

Sevilla, Septiembre de 2010

D. Ramón Pérez Cano, Catedrático de Universidad del Departamento de Medicina, y
Dña. Rosa Moruno García, profesora titular del Departamento de Medicina de la
Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN: que el trabajo titulado “**Estudio de masa ósea en mujeres jóvenes hijas de pacientes con fractura del extremo distal del radio**”, presentado por la Licenciada Dña. M^a del Rocío Fernández Ojeda para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección, en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla.

Y para que conste, expiden el presente en Sevilla, a diecisiete de Septiembre de dos mil diez.

Directores:

D. Ramón Pérez Cano.

Dña. Rosa Moruno García.

A todas las personas que han hecho posible que culmine este proyecto.

Agradecimientos.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible que este trabajo, iniciado hace unos años, hoy pueda verse culminado.

A mis directores de tesis, el Dr Pérez Cano, por abrirme camino en el mundo de la investigación y, con especial cariño, a la Dra Rosa Moruno, sin la que hoy no podría estar redactando estas líneas. Gracias Rosa por tu insuperable ayuda, por tu apoyo, por tu interés, dedicación y entrega. Espero que la amistad iniciada en estos años perdure en el tiempo y que nuestras vidas profesionales no se separen, para tener la suerte de seguir aprendiendo día a día de tu buen hacer.

A Salomé y a la Dra Miranda, por las cientos de analíticas y densitometrías realizadas sin condiciones.

A todos los internistas del hospital universitario Virgen Macarena (con especial cariño a los Dres Alfonso Cruz, José Mellado, Enrique Peral, Antonio Millán, Javier Arenas, Javier Venero, Jose María Rubio y Mariano Aguayo) con los que he tenido la suerte de compartir los primeros años de mi vida profesional. Gracias por haberme enseñado a buscar el diagnóstico alternativo, a caminar al lado del frágil y a amar la profesión.

A los motores de mi vida, mis padres, mi hermano, mi sobrino y mi marido. Gracias por ofrecerme tanto de lo que aprender a diario, por apoyarme en todo, por entender mis ausencias, por ayudarme sin límites, por estar siempre a mi lado. No tengo palabras para poder agradecer tanto.

INDICE

Página

I. INTRODUCCIÓN.	8
1.-CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS.	9
1.1. Resistencia ósea.	10
1.1.1. Cantidad ósea:	10
A. Adquisición del pico de masa ósea.	12
B. Pérdida de la masa ósea.	13
C. Importancia de los factores genéticos en la evolución de la masa ósea.	14
D. Métodos o técnicas de medición. Medida de la masa ósea.	17
1.1.2. Calidad ósea.	24
1.2. Remodelado óseo.	27
2.-ETIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS.	33
2.1. Factores de riesgo de osteoporosis.	36
2.1.1. Genéticos o constitucionales.	40
2.1.2. Estilo de vida y factores higiénico-dietéticos.	44
2.1.3. Déficits de hormonas sexuales.	48
2.1.4. Tratamientos farmacológicos prolongados.	48
2.1.5. Enfermedades que afectan al metabolismo óseo.	51

3.-EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS.	
FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.	52
3.1. Fractura de cadera.	54
3.2. Fractura vertebral.	59
3.3. Fractura del extremo distal del radio (EDR)	61
3.4. Otras fracturas.	66
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	68
III. SUJETOS Y MÉTODO.	70
1.-Tipo de estudio.	71
2.-Población estudiada.	71
3.-Variables registradas, carácter de las mismas y aspectos técnicos.	74
3.1. <u>Encuesta clínica.</u>	74
3.1.1. Datos de filiación y antropométricos.	74
3.1.2. Historia ginecológica.	74
3.1.3. Estilo de vida.	75
3.1.4. Toma de medicación de forma crónica.	76
3.1.5. Antecedentes personales de enfermedades crónicas.	76
3.1.6. Antecedentes personales y familiares de fracturas previas.	77
3.2. <u>Variables analíticas</u> (cuantitativas)	77
3.3. <u>Variables densitométricas</u> (cuantitativas)	80
4.-Análisis estadístico.	81

IV. RESULTADOS.	83
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE MADRES.	84
2. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.	88
A. Comparación de los niveles de masa ósea:	89
1.- Comparación de la masa ósea en todas las mujeres estudiadas con independencia de la edad.	90
2.- Comparación del pico de masa ósea.	92
3.- Comparación de los valores de masa ósea en hijas de mujeres con fractura del EDR en base a la existencia o no de otra fractura osteoporótica materna.	93
4.- Comparación de los valores de masa ósea entre controles e hijas de mujeres con fractura del EDR con o sin otra/s fractura/s añadida/s.	95
5.- Comparación de los valores de masa ósea en las hijas de mujeres con fractura del EDR en base a la masa ósea materna.	97
6.- Comparación de los valores de masa ósea entre controles e hijas de mujeres con fractura del EDR con o sin masa ósea baja.	99
7.- Análisis de correlaciones.	100
8.- Estudio multivariable.	103
B. Comparación de los valores de marcadores de remodelado óseo y parámetros del metabolismo fosfocálcico entre casos y controles.	108
C. Comparación de hábitos de estilo de vida, antecedentes patológicos y consumo de fármacos entre casos y controles.	108
V. DISCUSIÓN.	109
VI. CONCLUSIONES.	126
VII. RESUMEN.	129
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	133

I. INTRODUCCIÓN.

1. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS.

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del metabolismo mineral óseo y afecta hasta a un 40% de mujeres posmenopáusicas y a un 15% de hombres¹. Su carácter asintomático junto con su elevada prevalencia², y cada vez mayor incidencia, acorde con el envejecimiento poblacional, han hecho que se la considere como la epidemia silente del siglo XXI.

Supone un problema sanitario de gran trascendencia, derivado principalmente de la importancia de la morbilidad, mortalidad, reducción de la calidad de vida³ y elevados costes económicos atribuidos a las fracturas osteoporóticas^{4,5} que constituyen la expresión clínica de la enfermedad⁶.

La definición de osteoporosis se ha matizado progresivamente a medida que se han conocido más a fondo los aspectos fisiopatológicos y ultraestructurales de la arquitectura ósea. Se ha definido como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que conlleva a un aumento de la fragilidad del hueso y a una mayor susceptibilidad a las fracturas⁷. Más recientemente, y como fruto de un nuevo consenso del *NIH* (National Institute of Health) del año 2001, se considera que la osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea comprometida que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura, pudiendo ser ésta la definición más aceptada en la actualidad¹.

Con estas definiciones se pretende subrayar que esta enfermedad no es sólo un trastorno cuantitativo, como se había señalado tradicionalmente, sino también cualitativo⁸, siendo muchos los factores relacionados con ambos aspectos (cantidad y calidad), los implicados en el déficit de resistencia ósea que caracteriza a esta patología.

1.1 RESISTENCIA ÓSEA.

Se define como la fuerza necesaria para desencadenar el fracaso biomecánico del hueso bajo unas condiciones específicas de carga, siendo el resultado de la integración de la “*cantidad*” de hueso que depende directamente de la masa ósea y de la “*calidad*” del mismo, que viene determinada fundamentalmente por la composición y la estructura del tejido óseo^{9,10}.

Se estima que la cantidad de hueso podría ser la responsable del 60 al 80% de la resistencia biomecánica del mismo¹¹.

1.1.1 CANTIDAD ÓSEA

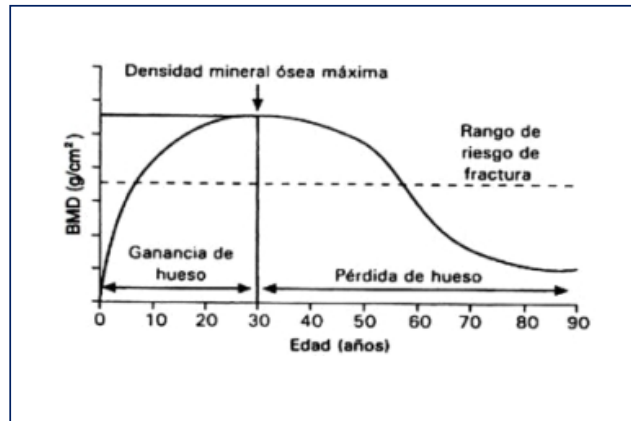
Está determinada por la masa ósea existente en el esqueleto, tal como hemos comentado anteriormente, y juega un papel fundamental en la resistencia del hueso, existiendo una relación entre la resistencia a la compresión del hueso y el cuadrado de la densidad ósea¹². Cualquiera que sea la fuerza a la que se somete el hueso (compresión, tensión, desplazamiento lateral y torsión), el módulo de elasticidad del tejido óseo es proporcional a la cantidad de tejido mineralizado. Ello supone que la carga necesaria para deformar el hueso será proporcional al grado de mineralización. Estudios *ex vivo* realizados en fémur y columna lumbar han demostrado que cuanto más elevada es la masa ósea, mayor es la tensión máxima que el hueso puede soportar antes de fracturarse. Sin embargo, la eficacia biomecánica del hueso es el resultado del equilibrio entre la rigidez y la elasticidad, y un hueso excesivamente mineralizado puede ser rígido y fácilmente quebradizo¹³.

Tradicionalmente, Riggs y Melton¹⁴ propusieron la siguiente fórmula para resumir los factores responsables de la masa ósea de un individuo en un momento de su vida:

$$Q = I - (\text{envejecimiento} + \text{menopausia} + \text{factores esporádicos})$$

donde Q representa la masa ósea actual e I el valor máximo de masa ósea. La fórmula subraya la importancia del envejecimiento y de la menopausia frente a los demás factores, que los autores califican de “esporádicos” u ocasionales. Además proporciona una idea clara de que la osteoporosis es el resultado de la actuación conjunta de diversos factores.

La cantidad de masa ósea (DMO) de un individuo viene determinada por dos hechos: el “pico de masa ósea” que la persona alcanza en su juventud y la pérdida progresiva de la misma que sufre posteriormente.



Gráfica 1. Evolución de la masa ósea
(BMD = Densidad Mineral Ósea)

A) ADQUISICIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA.

El capital óseo adquirido durante la fase de desarrollo y maduración esquelética del individuo alcanza su valor máximo aproximadamente entre la segunda y tercera décadas de la vida tanto en hombres como en mujeres¹⁵, generalmente, de manera más precoz en cadera que en columna (final de segunda y tercera décadas de la vida, respectivamente)^{16,17}. Existen, por tanto, diferencias en la adquisición del pico de masa ósea en relación al género y a la localización esquelética estudiada¹⁸ y lo mismo ocurre en cuanto al lugar geográfico de procedencia del individuo, por ello es fundamental llegar a obtener los valores de normalidad de la DMO de cada población.

En España, en base a los resultados de un estudio multicéntrico realizado a una muestra representativa en edad, sexo y distribución geográfica, se observó que los valores máximos de masa ósea en columna lumbar (L2-L4) fueron similares en ambos sexos, alcanzándose de forma más precoz en el hombre en una década (20-29 años), frente a 30-39 años en mujeres, mientras que el pico de masa ósea en cadera se evidenció en la misma década de vida para ambos sexos (entre los 20 y 29 años)¹⁹ (Tablas 1 y 2).

EDAD	L2-L4	CUELLO FEMORAL
20-29 años	1,039 +/- 0,119	0,927 +/- 0,124
30-39 años	1,021 +/- 0,134	0,869 +/- 0,123

Tabla 1. Valores de Masa Ósea (gHA / cm²) en Hombres (Media +/- desviación estándar)

EDAD	L2-L4	CUELLO FEMORAL
20-29 años	1,031 +/- 0,104	0,840 +/- 0,109
30-39 años	1,040 +/- 0,104	0,808 +/- 0,097

Tabla 2. Valores de Masa Ósea (gHA / cm²) en Mujeres (Media +/- desviación estándar)

B) PÉRDIDA DE LA MASA ÓSEA.

Una vez alcanzado el pico de masa ósea, comienza una pérdida progresiva del capital óseo en ambos sexos¹⁷. En la mujer, la pérdida de hueso se hace más importante a partir de la menopausia, debido al aumento de resorción ósea secundario al déficit estrogénico, que juega un papel crucial en la regulación de la actividad osteoclástica. Durante los 10 primeros años de la menopausia, el déficit de estrógenos mencionado puede dar lugar a pérdidas de hasta el 20-30% de hueso esponjoso y del 5-10% de hueso cortical²⁰. No obstante, las mujeres continúan perdiendo masa ósea el resto de su vida, obedeciendo a causas multifactoriales entre las que destacan la ingesta de calcio y vitamina D, la actividad física y el peso corporal. En el varón la pérdida de masa ósea es cuantitativamente inferior, y parece ser más una consecuencia de una disminución de la formación de hueso que de un aumento en la resorción¹⁰.

C) IMPORTANCIA DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA.

La consecución del pico de masa ósea se encuentra determinada principalmente por factores genéticos²¹, quedando demostrado por hechos tales como el que los hijos de mujeres con osteoporosis tengan menor masa ósea que los hijos de mujeres sin esta enfermedad^{22,23}, o que la concordancia de la masa ósea sea mayor en gemelos univitelinos que en bivitelinos²⁴. Estos factores pueden dar respuesta al 50-80% de la variabilidad interindividual de la masa ósea en adultos jóvenes^{25,26}.

En conjunto se considera que aproximadamente un 80% del pico de masa ósea está determinado genéticamente y el resto depende de influencias hormonales (esteroides gonadales, hormona de crecimiento), del momento de la pubertad, de la alimentación (ingesta de calcio durante la infancia) y del ejercicio físico²⁷, así como de la existencia de un bajo peso corporal en el momento de la madurez y al año de vida, entre otros factores²⁸.

En este sentido, se han evidenciado pequeñas variaciones en la secuencia genética del ADN, conocidas como polimorfismos genéticos, que podrían estar implicadas en la consecución de un mayor o menor pico de masa ósea, algunas de los cuáles son “sexo-específicas”, es decir, influyen en la menor o mayor adquisición de masa ósea pico según el género, algunas de ellas se encuentran en los cromosomas 12, 22, 10 y 7²⁹, otras se han evidenciado en el promotor del gen de la IL-6, siendo las diferencias encontradas “localización-específica”, es decir, manifestándose en diferentes valores de masa ósea según se valore cadera u otra localización²⁷ y en el gen de la miostatina en un estudio realizado recientemente en mujeres chinas³⁰. Algunos polimorfismos detectados en el gen del receptor de la vitamina D (*VDR*) y en el gen del receptor de Estrógenos (*RE*) unidos a factores ambientales, podrían explicar hasta el 18% de la variabilidad en el pico de masa ósea evidenciada en mujeres y hasta el 14% del evidenciado en hombres, según McGuigan y cols³¹.

Actualmente se conoce que, al igual que ocurre con la adquisición de la masa ósea durante la juventud, la pérdida posterior de la misma tiene una base poligénica con una participación porcentual muy pequeña de cada uno de los genes implicados³², destacando entre ellos el gen del receptor de estrógenos tipo 1 (*ESR1*) y el gen de la interleucina 6 (*IL6*)^{33,34,35}. Un reciente meta-análisis de más de 18.000 sujetos evidencia determinados polimorfismos en este gen relacionados con la aparición de fracturas osteoporóticas³⁶ mientras que otros, se asocian a los niveles de DMO lumbar y de cadera³⁷.

También se ha podido apreciar la asociación de la DMO de columna lumbar con otros polimorfismos, tales como los encontrados en el gen de la *LRP5* (gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad 5), en un reciente estudio realizado en mujeres suecas³⁸, así como los de la región promotora del gen *CYP19A1* (que codifica la proteína citocromo P450 aromatasas) en mujeres posmenopáusicas españolas³⁹. A nivel de cuello femoral, también se ha podido constatar la existencia de una asociación entre la DMO y ciertos polimorfismos como los encontrados en el gen *ITGAI* (integrina alfa-1)⁴⁰. En esta misma línea, en mujeres posmenopáusicas españolas se ha mostrado una asociación entre polimorfismos del gen de la cadena alfa-1 del colágeno tipo 1 (*COL1A1*) con la DMO tanto femoral como lumbar, así como la existencia de una interacción entre dichos polimorfismos y otros localizados en el gen *VDR3*⁴¹. Otras variaciones alélicas implicadas en la adquisición de una baja masa ósea a nivel de columna lumbar y cuello de fémur han sido evidenciadas a nivel del gen para el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF Beta-1), el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), la interleucina 4 (*IL-4*), el antagonista del receptor de la interleukina-1 (*IL-1ra*), los receptores para la calcitonina y PTH (CT y PTH R1) y para la apolipoproteína E (APOE). Un estudio familiar realizado en 1999 por Duncan y cols. valoró 23 genes candidatos en el control de la densidad mineral ósea, señalando una evidencia sugestiva de asociación entre la DMO de columna lumbar y cuello de fémur y el gen *PTH R1* y una evidencia moderada con los genes (*EGF* (factor de crecimiento epidérmico), *COL1A1*, *COL1A1/VDR* (asociación colágeno tipo 1 alfa / receptor de la vitamina D), *IL-1-alfa*, *IL-4* e *IL-6*)⁴².

Dentro de los polimorfismos relacionados con la aparición de osteoporosis, algunos de ellos se asocian más que con los niveles de DMO comentados anteriormente con la aparición de fractura, tales como los evidenciados en el gen de la osteoprotegerina (*OPG*), aunque también se ha evidenciado relación con los niveles de DMO lumbar en mujeres coreanas⁴³, así como los encontrados en el gen del *RANKL*³⁷, del *LRP5*⁴⁴, en los genes de la parathormona (*PTH*) y del receptor de la PTH (*PTHR*) (en mujeres caucásicas posmenopáusicas)⁴⁵ y en el gen de la integrina alfa1 (*ITGAI*) (asociados a la aparición de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas coreanas)⁴⁰.

Son escasos los trabajos que han relacionado directamente la genética con la masa ósea del antebrazo o con las fracturas del extremo distal del radio (EDR). En uno de ellos se demuestra que a nivel del cromosoma 2 se localizan genes para los que ya se había visto asociación con la DMO de columna, que también lo hacen con la DMO proximal y distal de antebrazo. Además, este trabajo muestra que en el cromosoma 13 existen genes con evidente asociación sólo con la DMO distal de antebrazo. Estos posibles genes candidatos incluyen *CALM2* (calmodulina 2), *COL4 A1* y *COL 4 A2* (subunidades del colágeno IV alfa-1 y alfa-2)⁴⁶. También se ha visto una asociación entre polimorfismos del gen de la *IL-6* y la DMO del radio en un estudio de mujeres japonesas⁴⁷. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Deng y cols en el que se valora la posible relación entre DMO radial y los polimorfismos del receptor de estrógenos y del receptor de la vitamina D, no se aprecia ninguna asociación a este nivel del esqueleto y sí entre polimorfismos del gen del receptor de estrógenos y la DMO de columna y cuerpo total⁴⁸. En relación a la posible asociación del polimorfismo del *COLIA1* y las fracturas del EDR Weichetova y cols estudian un grupo de mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea y antecedentes de fractura distal de radio comparándolas con otro grupo con baja masa ósea pero sin fractura, obteniéndose como resultados que el polimorfismo del *COLIA 1* se asocia con un riesgo incrementado de fracturas de Colles independientemente de la masa ósea en estas mujeres⁴⁹.

El hecho de que la influencia de diferentes polimorfismos genéticos pueda establecerse con los valores de DMO y/o con la aparición de fracturas osteoporóticas³³ es de gran coherencia ya que ambos parámetros, valor de masa ósea y fractura están estrechamente relacionados, existiendo la suficiente evidencia para afirmar que a medida que disminuye la masa ósea aumenta el riesgo de fractura, tanto vertebral como no vertebral⁵⁰, así como para establecer un gradiente de riesgo de fractura en la mujer posmenopáusicas, considerándose en la actualidad como el mejor factor pronóstico individual del riesgo de fractura osteoporótica⁵¹. En estudios prospectivos previos se sugiere que una disminución de 1 desviación estándar (DE) de la masa ósea en vértebras, cadera o muñeca, se asocia con un aumento del doble del riesgo de fractura (Tabla 3)⁵²⁻⁵³. De hecho, la media de densidad ósea de una población fracturada sólo se diferencia en 0,5-1 DE (un 5-10%) de la de una población no fracturada⁵⁴.

<i>Lugar</i>	<i>Fractura de Cadera</i>	<i>Fractura Vertebral</i>
Muñeca	1,8	1,7
Tercio proximal de radio	2,1	2,2
Calcáneo	2,0	2,4
Vértebras	1,6	2,3
Cuello femoral	2,6	1,8

Tabla 3. Riesgo Relativo de fractura por disminución de 1 DE de la DMO. Metaanálisis de 11 estudios prospectivos de cohortes con 90.000 personas / año de observación y más de 2.000 fracturas.

D) MÉTODOS O TÉCNICAS DE MEDICIÓN. MEDIDA DE LA MASA ÓSEA.

La DMO se expresa en gramos de mineral de hueso por unidad de superficie (gHA/cm²), y puede ser medida con varias técnicas. Los métodos de cuantificación de masa ósea más utilizados en la actualidad son los indirectos (Tabla 4).

DIRECTA:
<ul style="list-style-type: none">- Histología / Histomorfometría- Micro - Tomografía- Micro - Resonancia Magnética
INDIRECTA:
<ul style="list-style-type: none">- Cualitativa: Radiología simple- Semicuantitativa: Índices Radiológicos (Shing, Meunier)- Radiogrametría: Índices de Nordin-Barnet, Morgan- Cuantitativa: Técnicas densitométricas:<ul style="list-style-type: none">- AXIALES:<ul style="list-style-type: none">Densitometría fotónica dual (DPA)Tomografía axial cuantitativa (QCT)Densitometría radiológica de doble energía (DXA) (columna lumbar, cadera)- PERIFÉRICAS:<ul style="list-style-type: none">Densitometría radiológica monoenergética (SXA)Densitometría fotónica simple (SPA)DXA periférica (pDXA) (radio, calcáneo, falanges)Tomografía periférica cuantitativa (QCTp)Ultrasonidos cuantitativos (QUS)Radiogrametría digital cuantitativa (QDR)

Tabla 4. Métodos de evaluación de la masa ósea.

En la década de los sesenta, Cameron y Sorenson sentaron las bases del desarrollo de técnicas cuantitativas de determinación de la masa ósea con la densitometría fotónica simple (SPA, Spine Photon Absorptiometry) que permite la valoración del hueso periférico. Al ser necesario un espesor y densidad de tejidos blandos uniforme, esta técnica queda limitada a su uso en tejido óseo apendicular (radio

o calcáneo) en el que la homogeneidad del tejido blando se obtiene utilizando un manguito de goma relleno de agua, que rodea la zona de la exploración. Aunque se ha utilizado en diferentes sectores anatómicos, la SPA más común ha sido la densitometría radial, tanto en el tercio medio (para explorar fundamentalmente hueso cortical) como a nivel distal (2 cm de la extremidad distal) y ultradistal (5 mm de hiato interóseo radio-cubital) para explorar el hueso trabecular. Tiene una excelente exactitud (98 - 99%) siendo más problemática la reproducibilidad, ya que pequeñas variaciones en el posicionamiento cambian ostensiblemente la relación hueso cortical / trabecular y, consiguientemente, se producen grandes cambios de densidad. Los valores de masa ósea radial determinados mediante SPA se correlacionan con los valores axiales determinados con otras técnicas y permiten diferenciar poblaciones con y sin fracturas osteoporóticas, pero aunque se han elaborado gráficas de riesgo de fractura en función de sus determinaciones, el solapamiento respecto a la población normal limita su utilidad clínica. Es, sin embargo, un método excelente para realizar estudios poblacionales y de seguimiento de cohortes⁵⁵.

El desarrollo de la densitometría fotónica dual incorporó la posibilidad de determinar la masa ósea en cualquier sector esquelético, con independencia de la presencia de tejidos blandos heterogéneos, y por ende, en los sectores de mayor interés para determinar el riesgo de fractura. Los coeficientes de variación van del 1,5 al 4%, según las zonas exploradas, y su exactitud se sitúa en e 95%. El mayor inconveniente de esta técnica es la impureza de los haces de energía derivados de la utilización de isótopos radioactivos, así como la variación en la intensidad de los mismos a lo largo de su vida, lo que obliga a realizar correcciones en función del tiempo de utilización de la fuente⁵⁵.

La mejor precisión de la densitometría radiológica de doble energía (DXA), su menor exposición radiológica (diez veces menor que una radiografía de tórax) y la ausencia de radiación de dispersión la han convertido en el *patrón oro* actual en la evaluación de la masa ósea, habiéndose impuesto como técnica densitométrica diagnóstica por diferentes razones⁵⁶:

- Permite explorar los sectores anatómicos donde asientan las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes (columna vertebral y extremidad proximal del fémur)
- Tiene una excelente precisión (del 1 al 3%) que permite un control evolutivo en un plazo razonable.
- La evolución de la masa ósea en esos sectores con la edad es concordante con la epidemiología de la enfermedad.
- Permite observar la respuesta terapéutica de la masa ósea (en huesos periféricos puede no observarse cambios en enfermos con respuesta axial y disminución del riesgo de fractura)
- La exposición radiológica es razonablemente baja y predice el riesgo de fractura en cualquier sector anatómico de manera similar a la densitometría periférica.

La densitometría axial (o central) puede utilizar las mediciones en las regiones que cuentan con una mayor riqueza de hueso trabecular, que sólo constituye el 20% de la masa ósea del esqueleto, pero que justifica el 80% del metabolismo óseo, debido a su mayor vascularización, superficie y proximidad con la médula ósea. Se considera que el hueso trabecular es 10 veces más activo desde el punto de vista metabólico que el hueso cortical. La mayor calidad en la capacidad de predicción de fracturas por la densitometría se obtiene cuando las mediciones se efectúan en la misma región que se desea evaluar⁵³. La importancia clínica de las fracturas de columna y fémur proximal, y el hecho de disponer de una mayor proporción de hueso trabecular, convierten a estas regiones en las preferidas para el diagnóstico de osteoporosis mediante dicha técnica⁵⁷.

En columna lumbar, la región de interés preferida por su mayor reproductibilidad es aquella que abarca las cuatro primeras vértebras en la proyección

postero-anterior, así la mayoría de los estudios, incluidos los realizados en la población española para determinar los valores de normalidad, están referidos a la región comprendida entre L2-L4. Ocasionalmente pueden darse condiciones que afecten a los resultados de alguna vértebra, como ocurre ante acúñamientos o aplastamientos vertebrales, osteoartritis, escoliosis o artefactos de origen quirúrgico, debiendo ser excluidos de la valoración global. Por lo general la exclusión debe hacerse cuando exista una divergencia en los valores regionales superior a 1DE. Una exploración de columna puede estimarse como válida si se pueden utilizar al menos dos vértebras⁵⁸.

En cadera, los programas de análisis permiten la posibilidad de ofrecer las mediciones en varias subregiones (cuello del fémur, trocánter, triángulo de Ward) o globalmente (área total) El triángulo de Ward es la región de menor precisión y además probablemente requiera un umbral diagnóstico de osteoporosis distinto del T-score < -2,5 porque, utilizando este criterio, la prevalencia de la enfermedad excede al riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida, e incluso al de todas las fracturas osteoporóticas combinadas. Hoy se aconseja también prescindir del trocánter. Por ello, el diagnóstico se establecerá a expensas de la presencia de un valor patológico en cualquiera de las otras dos regiones: cuello de fémur o área total⁵⁹.

Otra de las regiones estándar es el antebrazo. Esta región debe ser medida cuando la cadera y la columna no puedan ser analizadas con exactitud (escoliosis severa, importante osteoartritis, amplia manipulación quirúrgica, múltiples fracturas, recambio protésico bilateral y obesidad) La medición del antebrazo está indicada en el hiperparatiroidismo primario, ya que esta enfermedad tiende a afectar más al hueso cortical que al trabecular⁵⁹.

En 1994, un informe técnico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó una definición clínica de osteoporosis posmenopáusica basada en mediciones de la DMO expresada en unidades de *desviación estándar* llamadas *T-score* que continúa en vigencia en la actualidad⁶⁰. La *T-score* se calcula considerando la

diferencia entre la medida de la DMO en el paciente y la media de la DMO en adultos jóvenes sanos ($T\text{-score} = \text{DMO medida} - \text{media DMO en adultos jóvenes} / \text{DE adultos jóvenes}$) Un resultado $T\text{-score}$ indica la diferencia entre la DMO del paciente y el pico ideal de masa ósea alcanzado en adultos jóvenes. Las categorías diagnósticas de osteoporosis se establecen aplicando este criterio, según se detalla en la *Tabla 5*. Otra forma de expresar la DMO es hacerlo en unidades $Z\text{-score}$. Como la $T\text{-score}$ es expresada en DE. Sin embargo, en vez de comparar la DMO de pacientes con la media en adultos jóvenes, se compara con la media de DMO esperada para un sujeto sano de la misma edad, género y grupo étnico ($Z\text{-score} = \text{DMO medida} - \text{media DMO en individuos de la misma edad} / \text{DE de la misma edad}$).

NORMAL $T\text{-score} \geq - 1.0 \text{ DE}$
OSTEOPENIA $- 2.5 < T\text{-score} < - 1.0$
OSTEOPOROSIS $T\text{-score} \leq - 2.5$
OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA $T\text{-score} \leq - 2.5 + \text{una o más fracturas osteoporóticas}$

Tabla 5. Categorías diagnósticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En los últimos años se han desarrollado densitómetros periféricos, unos por absorciometría de rayos X simple y otros por doble energía de rayos X, pudiendo con ello realizarse determinaciones en antebrazo, calcáneo, metacarpianos y falanges, y tienen la ventaja respecto al DXA que son de menor tamaño, emiten escasa radiación y no precisan de personal experto⁶¹, pero no valoran la masa ósea a nivel de columna y cadera que son las localizaciones esqueléticas más frecuentes para las fracturas osteoporóticas. Estas técnicas pueden usarse también para el cribado de osteoporosis y han demostrado ser buenos predictores de la fractura vertebral y de cadera⁶².

Los métodos de ultrasonidos cuantitativos (QUS) han surgido en los últimos años para la valoración del estado esquelético en la osteoporosis. Surgieron de la necesidad de disponer de un método económico, de fácil uso, de pequeñas dimensiones y transportable, como contraposición a la DXA. Aunque es un método cuantitativo, no mide realmente DMO; los parámetros de medición (velocidad de transmisión –SOS-, atenuación de la amplitud de onda –BUA-, índice de calidad –QUI o stiffness-, masa ósea estimada (expresada en g/cm², resultado de aplicar una regresión entre el QUI y la masa ósea en calcáneo por DXA)) reflejan las características estructurales del hueso y su influencia en la transmisión de la onda ultrasónica. Se necesita aplicar sobre sectores anatómicos accesibles, periféricos, con poco tejido blando circundante, utilizándose en la actualidad prácticamente sólo en calcáneo, falanges y tibia⁶³. La precisión de los QUS es aceptable pero, al considerar el estrecho rango de variabilidad biológica (rango en el que se sitúa la población), es inferior a la DXA y no permite su utilización en la monitorización. En la precisión de la técnica influye desde la colocación del paciente, la temperatura y la composición de los tejidos blandos, hasta la protección de silicona que llevan los transductores. Todo ello hace que sea necesario ser extraordinariamente meticuloso en el procedimiento operativo⁶⁴.

La utilidad de los QUS como método diagnóstico es limitada y, en cualquier caso, no se pueden utilizar los mismos criterios que con la DXA. En base a criterios epidemiológicos y de correlación con la DXA axial, el punto de corte a partir del cual es más probable el diagnóstico de osteoporosis se sitúa en una puntuación T entre -1,5 y -1,8, tanto en población americana como aplicando criterios similares en población española⁶⁵, pero sí constituye un método adecuado para estudios poblacionales y de identificación de factores de riesgo⁶⁶. En este sentido, en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, unos valores de DMO estimada en calcáneo por QUS de -2,5T o menos aseguraría el diagnóstico de osteoporosis en columna lumbar o cadera por DXA, mientras que valores por encima de -0,05T excluirían dicho diagnóstico, pero el 77,9% de la población de dicha edad precisaría la realización de DXA axial para asignar un diagnóstico correcto⁶⁷.

En la actualidad queda demostrada su validez para predecir el riesgo de fractura en circunstancias en las que no se dispone de DXA o para seleccionar aquellos sujetos que precisan de una medición de DMO⁶⁸.

La tomografía computarizada cuantitativa (TCC) es una técnica que mide la DMO a nivel axial (cadera y columna) y periférico (antebrazo y tibia) Se utiliza para evaluar el riesgo de fractura, determinar la pérdida de masa ósea que se produce con la edad y para realizar seguimiento del paciente⁶⁹. Es la única técnica que permite evaluar por separado los compartimentos trabecular y cortical. La TCC es más sensible que la DXA, aunque es menos precisa, más costosa y emite una mayor radiación⁶⁹ Una variante de la TCC, la TC volumétrica cuantitativa permite obtener imágenes en tres dimensiones, lo que permite medir la densidad volumétrica real del hueso trabecular y cortical, aportando información sobre la arquitectura y propiedades mecánicas del hueso. Otra variante de la TCC, el micro-TC, que obtiene imágenes de alta resolución de menos de 10 mcg, se ha mostrado, en un estudio preliminar, más efectivo que la DXA para identificar sujetos con alto riesgo de fractura⁷⁰ También se ha demostrado su utilidad en la evaluación de la microarquitectura vertebral en estudios experimentales⁷¹ y en humanos⁷². Se ha sugerido que una de las mayores utilidades del micro-TC radica en que puede ayudar al reconocimiento de los mecanismos que regulan el remodelado óseo⁶¹.

1.1.2 CALIDAD ÓSEA

El concepto de calidad ósea incluye todo lo que siendo ajeno a la cantidad de masa ósea, condiciona fragilidad. Podría definirse como el conjunto de factores causantes de fragilidad ósea no recogidos en la determinación densitométrica. Estos factores son numerosos y heterogéneos, englobando las características estructurales del hueso y las del tejido óseo en sí mismo⁷³, pudiendo destacar entre ellos el tamaño vertebral o la longitud del cuello femoral a nivel macroestructural y la actividad del remodelado, la mineralización secundaria, el estado de los enlaces de colágeno, la

porosidad cortical, la pérdida de conectividad trabecular y la acumulación de microlesiones que se producen con la edad, a nivel microestructural (Tabla 6)⁸.

COMPONENTES DE LA CALIDAD ÓSEA
<p>ASPECTOS ESTRUCTURALES:</p> <p>-- MACROESTRUCTURALES: Tamaño vertebral o longitud del cuello femoral.</p> <p>-- MICROESTRUCTURALES: Conectividad trabecular, porosidad cortical.</p>
<p>CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO:</p> <p>-- Mineralización secundaria.</p> <p>-- Microlesiones.</p> <p>-- Estado de los enlaces de colágeno.</p> <p>-- Viabilidad de los osteocitos.</p> <p>-- Cristalinidad.</p>

Tabla 6. Componentes de la calidad ósea.

Actualmente no existe un único método para valorar la calidad ósea. Se dispone de una serie de herramientas que permiten medir aspectos parciales y complementarios de lo que en conjunto representan la calidad ósea. Para la valoración de la microarquitectura se emplea la histomorfometría, la resonancia magnética de alta resolución⁷⁴ y la microtomografía computarizada cuantitativa (mencionada anteriormente) *in vivo* e *in vitro*, entre otros⁷⁵.

La histomorfometría ósea es útil para la valoración de las alteraciones del remodelado óseo, permitiendo el cálculo en una biopsia de numerosos parámetros estáticos y dinámicos. Los estáticos, como el espesor medio de las unidades estructurales, se obtienen midiendo las diferentes estructuras en los cortes teñidos. En el estudio de los parámetros dinámicos, tales como la velocidad de mineralización del osteoide, se emplea el marcaje con tetraciclinas, que permite la introducción del factor tiempo en la medición. Este antibiótico, que es fluorescente cuando se ilumina con azul-violeta, se une al fosfato cálcico amorfo de los frentes de mineralización⁷⁶.

La resonancia magnética nuclear (RMN) supone ventajas inmensas con respecto a las imágenes musculo-esqueléticas porque proporciona imágenes de estructura de tejido blando que no son visibles por la radiografía convencional o la TC⁷⁷. Se basa en el fenómeno de resonancia magnética nuclear de átomos con un electrón alterado, principalmente el hidrógeno. Se trata de una técnica compleja que implica modificación de la fuerza y la cronología de los gradientes de campo magnéticos, así como modificación de los pulsos de radiofrecuencia y con muestreo de la energía emitida. Ofrece la ventaja adicional de mostrar la anatomía en cualquier plano. La resolución espacial empleando el equipo RMN de última generación rivaliza con la TC y la resolución del contraste en los tejidos blandos es superior a la obtenida por cualquier otra modalidad. Por lo que se refiere al sistema óseo, la RMN posee un gran valor en la evaluación de los tumores sólidos, la infección y el infarto. Es más costosa económicamente que la mayoría de las otras modalidades de imagen debido en gran parte al equipo y al mantenimiento necesario. Esta técnica está exenta de riesgos de la radiación ionizante y se supone que no produce efectos biológicamente dañinos⁷⁸.

Tal como ya hemos comentado en el capítulo referido a los métodos de medición de la masa ósea, son numerosos los estudios que han demostrado que los QUS tienen capacidad para predecir el riesgo de fractura osteoporótica^{79,80,81}, y dado que los parámetros de los QUS no miden DMO como la DXA, es de suponer que al predecir riesgo de fractura, estén valorando otros aspectos determinantes de la resistencia ósea

que estén relacionados con la calidad del hueso y por esto ha sido considerada como una valoración indirecta de la misma. Algunos de ellos han demostrado, igualmente, que la efectividad de los QUS para identificar fractura osteoporótica es independiente de la DXA^{80,82}.

HISTOMORFOMETRÍA ÓSEA
RESONANCIA MAGNÉTICA DE ALTA RESOLUCIÓN
MICROTOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CUANTITATIVA
QUS

Tabla7. Métodos de valoración de la calidad ósea.

1.2 REMODELADO ÓSEO

Es el término con el que se describe el incesante fenómeno de renovación a que está sometido el hueso adulto normal. Se lleva a cabo en múltiples unidades microscópicas bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto. En cada una de ellas, el hueso es destruido y después sustituido por otro recién formado. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y otras células accesorias, que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones, constituye las denominadas “unidades de remodelado”⁸³.

A través de este fenómeno de sustitución del tejido óseo envejecido o lesionado por tejido nuevo, el remodelado óseo consigue llevar a cabo sus funciones, es decir adaptar el esqueleto a las necesidades mecánicas de cada momento y contribuir al mantenimiento de la homeostasis cálcica. Se ha señalado también la posible intervención del fenómeno de remodelación ósea en la regulación del equilibrio ácido-base, a través del comportamiento del hueso como una fuente de bicarbonato. Por otra parte, durante la resorción ósea se liberan factores de crecimiento y citoquinas que pueden estar al servicio del normal funcionamiento de la médula ósea.

El fenómeno de remodelado óseo consta de tres fases que son resorción, inversión y formación⁸⁴.

La resorción es la primera de estas fases y se inicia con el reclutamiento de los precursores de los osteoclastos, los cuales proliferan, se diferencian y se fusionan, para formar las grandes células multinucleadas que constituyen los osteoclastos maduros. Tras establecer contacto con la matriz ósea, las células osteoclásticas experimentan un proceso de polarización en virtud del cual la zona de su membrana por la que se realiza dicho contacto, adopta una conformación “rugosa”. Circundando a esta zona rugosa se desarrolla un anillo que sella el espacio que queda entre la zona rugosa y la matriz ósea, aislándolo del microambiente óseo. Los osteoclastos segregan al espacio sellado entre la zona rugosa y la matriz, protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas, de las que la más representativa es la catepsina K⁸³) La acidificación conlleva la disolución del componente mineral del hueso, y posteriormente el colágeno de esta matriz desmineralizada es degradado por la enzimas proteolíticas.

Una vez finalizado el fenómeno de resorción, cuya duración es de unas tres semanas, la superficie ósea queda libre de células, excepto por la presencia de algunos fagocitos mononucleares que, además de limpiar la cavidad, tienen la función de formar la línea de cementación sobre la que se depositará el hueso nuevo. Esta es la fase denominada de inversión, que dura aproximadamente una semana. Posteriormente a la

misma, los osteoblastos inician su actuación. A esta adecuación temporoespacial entre osteoclastos y osteoblastos se le denomina acoplamiento. Las señales responsables del mismo no se conocen bien, pero se piensan que podría tratarse de factores de crecimiento que, enterrados en la matriz ósea al formarse la misma, son liberados desde ella cuando es destruida, pudiendo contribuir a ello diversos elementos constituyentes de la propia matriz, igualmente liberados por la acción de los osteoclastos (osteocalcina y fragmentos de colágeno), aunque también se han propuesto otras hipótesis.

Los osteoblastos formadores de hueso proliferan, sufren un proceso de diferenciación, y finalmente depositan hueso nuevo, que queda organizado en forma de láminas. El hueso recién depositado inicialmente no está mineralizado (hueso osteoide), pero aproximadamente una semana después de formada la matriz ósea, precipita en ella la hidroxiapatita, dando lugar al proceso de mineralización. Las láminas se van mineralizando de la profundidad a la superficie, en el mismo orden en que fueron depositadas.

El grado de mineralización es una de las propiedades relevantes del tejido óseo⁸⁵. Normalmente el proceso de mineralización del hueso recién formado se produce en un 50-70% durante los dos o tres primeros meses, y se denomina mineralización primaria. La mineralización secundaria se produce a lo largo de años y completa el depósito mineral en la unidad básica de remodelado. El grado de mineralización está relacionado positivamente con la dureza del tejido óseo y negativamente con su fragilidad. La relación de la misma con la resistencia total del hueso es bifásica, siendo peor tanto a niveles extremadamente altos como bajos. La mineralización está vinculada a la homogeneidad del tejido, de manera que un exceso de homogeneidad actúa como un elemento favorecedor de la transmisión de vectores de fuerza que propenden a una más fácil y rápida propagación de líneas de fractura micro o macroscópicas. Así, tal como se ha comentado en el apartado anterior, los excesos de mineralización son negativos para la competencia mecánica del hueso, y el ejemplo claro es la osteopetrosis, mientras que una mineralización deficiente también disminuye la resistencia mecánica, como ocurre en la osteomalacia⁷⁵.

Todo este proceso de depósito de hueso y posterior mineralización es lo que constituye la fase de formación, cuya duración es aproximadamente de unos tres a cuatro meses. Se considera que cuando finaliza esta fase, aproximadamente la mitad de los osteoblastos mueren por apoptosis, mientras que la otra mitad, o bien se transforma en osteoblastos de superficie, recubriendo el hueso recién formado, o bien, a medida que forman hueso, quedan enterrados en él convirtiéndose en osteocitos.

Los osteocitos se mantienen en contacto entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red de prolongaciones citoplasmáticas alojada en un sistema canalicular existente en el seno del tejido óseo. Esta red parece guardar relación con la capacidad de los osteocitos para enviar a la superficie del hueso determinadas señales cuando detectan cambios en las características mecánicas del tejido circundante. Dichas señales, pueden determinar que se ponga en marcha un ciclo de remodelado. Se ha propuesto, que cuando los osteocitos sufren apoptosis, transmiten a través del sistema canalicular, señales de reclutamiento y activación osteoclástica.

Las unidades de remodelado renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1,5 y 2 millones de unidades, no sólo en distintos lugares, sino en distintos momentos funcionales⁸⁴.

En el hueso cortical y trabecular, la secuencia de remodelao óseo es similar²⁸, pero éste presenta algunas características propias de cada tipo de hueso. En el caso del hueso cortical, la actuación celular tiene lugar en el seno del mismo, de modo que los osteoclastos labran una cavidad cilíndrica, y los osteoblastos al cerrarla, dan lugar a un cilindro de láminas concéntricas (el sistema de Havers) que constituye la “unidad estructural ósea” u “osteona”. En el hueso trabecular, el fenómeno tiene lugar en la superficie, de modo que los osteoclastos labran un surco (no necesariamente rectilíneo), que al ser cerrado por los osteoblastos determina lo que se ha denominado por algunos autores “hemiosteona”, por ser comparable a un sistema de Havers dividido

longitudinalmente por la mitad. Las unidades de remodelado trabeculares están en contacto con la médula ósea, lo que no ocurre con las del hueso cortical.

El remodelado óseo puede medirse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea o bien, de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de constituyentes de la sangre y la orina, denominados marcadores bioquímicos del remodelado óseo, que son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoclastos u osteoblastos, o bien productos que se originan durante la formación o la degradación del colágeno tipo 1, la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso⁸⁶. Los marcadores relacionados con los osteoblastos y que reflejan la actividad osteoblástica se denominan marcadores de formación y se determinan en sangre. Los principales son:

1. Enzimas sintetizadas por los osteoblastos:
 - Fosfatasa alcalina total.
 - Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO)
2. Otras proteínas sintetizadas por los osteoblastos:
 - Osteocalcina.
 - Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1.
 - Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1.

A los marcadores relacionados con los osteoclastos o la degradación del colágeno se les denomina marcadores de resorción y la mayoría se determinan en la orina, siendo los principales:

1. Enzimas de los osteoclastos:
 - Fosfatasa ácida resistente a tartrato en suero.
2. Derivados de la degradación de la fase mineral del hueso:
 - Cociente calcio / creatinina.

3. Derivados de la degradación del colágeno óseo:

- Hidroxiprolina en orina.
- Pirodolina y deoxipirodolina libres en orina.
- Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 con puentes de piridolina en suero.
- Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 con puentes de piridolina en suero y en orina.
- Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno 1 en suero y en orina.

Los marcadores del remodelado óseo parecen ser especialmente útiles en la estimación precoz de la respuesta al tratamiento de la osteoporosis. En el caso de los marcadores de resorción el cambio suele ser evidente al cabo de 1-3 meses de iniciar el tratamiento, siendo más tardío en los marcadores de formación, generalmente a los 3-6 meses. La disminución del valor del marcador observada con el tratamiento suele ser del 10-80%, dependiendo del tipo de tratamiento y del marcador utilizado, pudiendo predecir la magnitud del cambio en el valor del marcador la variación en la densidad mineral ósea a largo plazo inducida por el tratamiento antirresortivo.

Se conoce en la actualidad el mecanismo molecular de regulación del remodelado óseo. Esto ha sido posible gracias a la identificación de varios miembros de la familia de los receptores y ligandos del factor de necrosis tumoral alfa, como la osteoprotegerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) y su ligando (RANKL) Inicialmente se identificó la OPG, una proteína sintetizada por células de linaje osteoblástico con potente actividad inhibitoria de la osteoclastogénesis y, posteriormente, el RANKL, un ligando transmembrana expresado en las células osteoblásticas, que se une al RANK, que es un receptor transmembrana localizado en los precursores osteoclasticos. La unión RANKL-RANK activaría la proliferación y diferenciación de los osteoclastos, mientras que la unión OPG-RANKL tendría un efecto inhibitor⁸⁷.

2. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS.

La osteoporosis es una patología multifactorial, pudiendo estar implicados en la misma tanto factores genéticos como ambientales. Su tipo más frecuente es la denominada osteoporosis primaria o idiopática y se encuentra ligada a dos procesos fisiológicos fundamentales, la menopausia y el envejecimiento.

La pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas tiene lugar en dos fases^{88,28}. Existe una primera fase de pérdida de masa ósea rápida que dura unos cinco años (aproximadamente 3% / año a nivel vertebral), habiéndose estimado que contribuye al 50% de la pérdida ósea vertebral a lo largo de la vida de la mujer⁸⁸. Más tarde se produce una menor pérdida ósea que es más generalizada (aproximadamente 0,5% / año en muchas localizaciones esqueléticas). Esta fase más lenta de pérdida ósea afecta a también a hombres, empezando aproximadamente a los 55 años de edad. El principal mecanismo de la fase rápida de pérdida ósea en mujeres es el déficit estrogénico, que puede hacerlo hasta en un 90% en el momento de la menopausia. El nivel residual de estrógenos en mujeres posmenopáusicas es importante en la regulación del remodelado óseo y unos niveles bajos predisponen a las fracturas⁸⁹. La deficiencia estrogénica origina un desequilibrio del remodelado óseo con predominio neto de la resorción. La pérdida ósea es más marcada en el hueso trabecular que en el cortical porque el primero tiene una superficie mucho mayor sobre la que puede darse la resorción ósea y su recambio puede ser hasta 10 veces más rápido que el del hueso cortical, entre otros factores; en este sentido, se estima que el hueso trabecular, como es el caso de los cuerpos vertebrales, es especialmente sensible a las alteraciones del remodelado óseo, aproximadamente un 25% es renovado al año⁹⁰. Así pues, las fracturas que suceden al principio de la menopausia se dan en zonas trabeculares como el antebrazo y la vértebra²⁸. En parte, los estrógenos podrían actuar a través de los osteoblastos (por ejemplo, aumentando la síntesis de IGF-I, osteoprotegerina y TGF-B y disminuyendo la síntesis del activador del receptor del ligando de NFkappaB (RANKL), y en parte a través de los monocitos en el medio de la médula ósea (por ejemplo, con una disminución de la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF-alfa)⁹¹. Esta modulación de los

factores de crecimiento y citocinas localmente activos media los efectos de los estrógenos sobre los osteoblastos y osteoclastos. Por lo tanto, un mayor aumento de las citocinas como respuesta al déficit de estrógenos podría explicar la pérdida de masa ósea más rápida observada en algunas mujeres. En este periodo, de 8-10 años de duración, una mujer puede llegar a perder el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de su masa ósea cortical⁸³.

La pérdida ósea relacionada con la edad, comienza en torno a la 4ª ó 5ª décadas de la vida y se prolonga a lo largo de la misma. En esta fase la pérdida se estima en un 20-30% de hueso cortical y trabecular y son de similar magnitud en hombres y mujeres⁹². La existencia de un balance negativo de calcio y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos ligados a la pérdida ósea asociada al envejecimiento⁹³. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica. Los estrógenos pueden favorecer la absorción intestinal de calcio y limitan su eliminación renal; así mismo, parece que influyen activamente en el metabolismo de la vitamina D y pueden disminuir la reserva secretora de PTH. En esta misma línea, Slemenda y cols en un estudio prospectivo observaron que tanto estrógenos como andrógenos eran predictores independientes de la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas ancianas⁹⁴. Este conjunto de datos han hecho surgir un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia estrogénica desempeña un papel central²⁰, incluso en la pérdida ósea que se puede observar en el hombre^{88,95}; en este sentido, en hombres con una mutación inactivadora de los genes del receptor de los estrógenos o de la aromatasa (enzima convertidora de andrógenos en estrógenos) se ha documentado una disminución de la DMO²⁸. Concretamente en hombres ancianos se ha observado una estrecha relación entre los niveles séricos de estradiol y la masa ósea en diversas zonas del esqueleto⁹⁶, así como la existencia de un incremento del riesgo de fractura asociado a bajos niveles de estradiol. En esta misma línea, Falahati y cols⁹⁷ demostraron que pequeñas cantidades de estradiol eran necesarios para prevenir la resorción ósea en hombres, en parte por favorecer la síntesis y actividad de la osteoprotegerina (OPG) En general parece probable que tanto andrógenos como estrógenos son importantes en hombres ancianos. De hecho, la

testosterona endógena tiene un papel fundamental en la regulación del remodelado óseo, posiblemente más en la formación que en la resorción. Los niveles de dicha hormona descienden con la edad, a un ritmo aproximado de 1,2% / año. Se ha podido apreciar cómo los hombres tratados con antagonistas androgénicos o agonistas de la gonadotropina, en casos de cáncer de próstata metastásicos, pierden rápidamente masa ósea y pueden presentar un riesgo elevado de fracturas osteoporóticas⁹⁸.

Otros factores circulantes pueden estar relacionados con la pérdida ósea en ancianos, como es el caso de la hormona del crecimiento (GH) La secreción de esta hormona disminuye un 14% por década y es la causa principal de las bajas concentraciones de IGF-1 sérico en personas ancianas, tanto en hombres como en mujeres⁹⁹, observándose una relación entre este parámetro (IGF-I) y la masa ósea, llegándose a mostrar que el descenso del mismo fue un predictor independiente de fractura de cadera¹⁰⁰. También pueden estar involucrados en el descenso de la masa ósea con la edad, los andrógenos suprarrenales, la DHEA y DHEAs, que descienden vertiginosamente con la edad, suponiendo el 10-20% de los niveles en adultos jóvenes¹⁰¹, así como la OPG, cuyos niveles son más bajos en mujeres postmenopáusicas ancianas que en jóvenes. Igualmente diversas citocinas pueden tener cierto papel, ya que en personas ancianas se han observado niveles mayores de IL-6 y TNF, además de PCR, sin poder precisar con exactitud si estos hallazgos podrían contribuir a la pérdida ósea del envejecimiento¹⁰¹.

Aunque numerosos estudios han mostrado una reducción progresiva de la DMO asociada al envejecimiento¹⁰¹, y es ampliamente conocido que esta reducción puede contribuir a aumentar el riesgo de futura fractura, también se ha podido apreciar que dicho riesgo se puede elevar con la edad independientemente de los valores de masa ósea y por tanto más posiblemente relacionada con cambios en la calidad del hueso¹⁰². Gracias a los avances recientes a nivel tecnológico y a la disponibilidad de estudios longitudinales, se han podido detectar cambios significativos en la arquitectura y conectividad trabecular que pueden estar relacionados con la fuerza ósea y con el riesgo de fractura en ancianos¹⁰³. Otros factores cualitativos sobre los que influye la edad son

el grado de mineralización, el número y frecuencia de microgrietas, la anisotropía, la geometría del esqueleto y la respuesta perióstica a la pérdida de hueso trabecular¹⁰⁴. También se ha prestado gran atención al hecho del aumento de adipogénesis que ocurre con la edad¹⁰⁵, apreciándose en el envejecimiento la existencia de un aumento considerable en la diferenciación de células estromales a adipocitos, lo que puede acompañarse de un menor número de células estromales derivadas a osteoblastos¹⁰¹.

A estos dos importantes procesos fisiológicos, menopausia y envejecimiento, se le suma la existencia de otros factores de riesgo de osteoporosis, considerándose como tal a aquella variable, estado o condición asociado a una mayor probabilidad de padecer la enfermedad y, por tanto, de sus consecuencias más inmediatas, las fracturas.

2.1 FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS.

Cuando se hace referencia a los factores de riesgo de la osteoporosis, se incluyen tanto a aquéllos que influyen en la aparición de fracturas como en la disminución de la DMO, o bien en ambos aspectos de la enfermedad, ya que como se ha comentado anteriormente, existe una estrecha relación entre estos dos parámetros. Sin embargo, los de mayor relevancia son aquellos factores de riesgo que se relacionan con la aparición de una fractura osteoporótica, ya que ésta es la principal manifestación clínica de la enfermedad, constituye uno de los pilares de su diagnóstico, y su importancia radica no sólo en ser una consecuencia de esta patología, sino también un potente factor predictor de nueva fractura^{106,107}.

En este sentido se conoce que además de la DMO existen numerosos factores de riesgo de fractura osteoporótica¹⁰⁸ incluyéndose entre los más estrechamente relacionados con la presencia de fractura, el antecedente personal de fractura por fragilidad¹⁰⁹, la presencia de fractura por fragilidad en al menos un familiar de primer grado (especialmente si existe historia maternal de fractura de fémur)¹¹⁰, la edad¹¹¹, el

tabaquismo¹¹², el consumo excesivo de alcohol,¹¹³ un bajo índice de masa corporal^{111,114, 115,116,117,118}, el consumo crónico de glucocorticoides^{119,120}, así como la presencia de artritis reumatoide¹¹¹. Dentro de todos los factores de riesgo barajados para la fracturas osteoporóticas los relacionados con el estilo de vida, como en consumo de tabaco, alcohol o cafeína, una ingesta baja de calcio, poco ejercicio físico y la edad de la menopausia han mostrado mayor variabilidad y menor uniformidad entre diferentes estudios^{120,121}.

Varios estudios han identificado factores independientes de la DMO asociados a la producción de fracturas y relacionados con un mayor riesgo de caídas. Destacan entre ellos, la inestabilidad postural, el caminar lentamente, el haber sufrido dos o más caídas durante el último año, la incapacidad para levantarse de una silla y la pérdida de capacidad visual^{108,111}.

Existen en la actualidad, modelos de medida de la probabilidad de fractura a 10 años, en hombres y mujeres, calibrados para Estados Unidos, en los que factores de riesgo clínicos (presencia de fractura previa por fragilidad, historia parental de fractura de cadera, tabaquismo, consumo de corticosteroides orales, presencia de artritis reumatoide, otras causas de osteoporosis secundaria, consumo de 3 ó más unidades diarias de alcohol) se añaden a la medida de la masa ósea para el cálculo de dicho riesgo¹²².

La asociación de varios factores de riesgo, con independencia de la DMO, cuenta con un efecto sinérgico sobre el riesgo de fractura. Las mujeres con 5 ó más factores de riesgo junto con una DMO baja tienen un riesgo de fractura 12 veces superior a las mujeres con DMO normal y sin factores de riesgo clínico¹⁰⁸.

Hemos clasificado los factores de riesgo asociados con la osteoporosis (se incluyen aquéllos que incrementan el riesgo de disminución de la DMO y/o el

incremento del riesgo de fractura) en cinco apartados, tal como figura en la tabla. A continuación procedemos a realizar un análisis básico de cada uno de ellos.

GENÉTICOS O CONSTITUCIONALES:

- EDAD
- RAZA
- ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)
- ANTECEDENTE DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA PREVIA
- ANTECEDENTE FAMILIAR DE FRACTURA POR FRAGILIDAD

ESTILO DE VIDA Y FACTORES HIGIÉNICO-DIETÉTICOS:

- BAJA INGESTA DE CALCIO
- DÉFICIT DE VITAMINA D
- HÁBITOS TÓXICOS
- FALTA DE EJERCICIO FÍSICO Y DIETA NO EQUILIBRADA

DÉFICITS DE HORMONAS SEXUALES:

- MENOPAUSIA, AMENORREA PROLONGADA, NULIPARIDAD, HIPOGONADISMO

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PROLONGADOS:

- GLUCOCORTICOSTEROIDES

- OTROS: LEVOTIROXINA, ANTICONVULSIVANTES, HEPARINA, ANTICOAGULANTES ORALES, METOTREXATE, LITIO

ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL METABOLISMO ÓSEO:

- ENDOCRINAS: HIPERPARATIROIDISMO, HIPERTIROIDISMO, HIPERCORTISOLISMO, MENOPAUSA PREMATURA, DIABETES MELLITUS TIPO 1

- HEPÁTICAS: CIRROSIS BILIAR PRIMARIA, HEMOCROMATOSIS

- INTESTINALES: ENFERMEDAD CELÍACA, ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, INTOLERANCIA A LA LACTOSA
 - RENALES: INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, GLOMERULOPATÍAS, TRASPLANTE RENAL

 - HEMATOLÓGICAS: LEUCEMIA, ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES, TALASEMIA

 - AUTOINMUNES: LUPUS ERITEMAROSO SISTÉMICO, ARTRITIS REUMATOIDE

Tabla 8. Factores de riesgo asociados a osteoporosis.

2.1.1 GENÉTICOS O CONSTITUCIONALES.

Ejemplos de la implicación genética en la osteoporosis, algunos comentados previamente, son los factores que se detallan a continuación:

A) EDAD

La pérdida ósea relacionada con la edad puede ser exagerada en algunos individuos, y este descenso no puede atribuirse exclusivamente a factores hormonales ni nutricionales. Varios investigadores han planteado la hipótesis de que existe un programa genético que cuando es activado por factores ambientales puede llevar a una pérdida ósea sobre todo en los ancianos. Algunos modelos animales han mostrado un componente hereditario de la pérdida ósea relacionada con la edad¹²³. Bouxsein y cols¹²⁴ han demostrado recientemente que, tras una ovariectomía, razas de ratones endogámicos perdían hueso a distintos ritmos. Esto sugería que el programa genético puede ser operativo para determinar el índice de masa ósea con privación de estrógenos. En humanos, la multiplicidad de factores ambientales complica la atribución de factores hereditarios a las fracturas, aunque existen publicaciones que también sugieren un componente genético¹²⁵.

La edad constituye un factor de riesgo relevante de fractura por fragilidad^{114,116,126}, pudiendo conllevar en personas mayores de 65 años un incremento de dicho riesgo del 20 al 40% por cada periodo de 5 años¹⁰⁸. Puede además considerarse un marcador subrogado de otros factores de riesgo, como la tendencia a las caídas.

Se ha podido comprobar en el estudio SOF que la edad es el principal marcador de riesgo de la fractura de cadera¹²⁷, apreciándose que por cada 10 años de incremento de edad el riesgo de fractura de cadera aumenta 2,4 veces. Igualmente, Kanis y cols¹¹¹

observan que el riesgo de esta fractura aumenta 4 veces entre los 50 y los 80 años si su predicción se hace basándose en la relación entre la DMO y el riesgo de dicha fractura, pero en realidad este riesgo aumenta 30 veces, lo que significa que los cambios en la edad son aproximadamente 7 veces más importantes que los cambios en la DMO. En España la incidencia de dicha fractura empieza a aumentar a partir de los 75 años, con una edad media de presentación alrededor de los 82 años¹²⁸.

La incidencia de la fractura vertebral también aumenta de forma clara con la edad, siendo la edad media de aparición de la misma unos 10 años menos que la de la fractura de cadera. Su riesgo es muy bajo en menores de 60 años, aumentando posteriormente, aunque en menor medida que el riesgo de fractura de cadera¹⁰⁶.

B) RAZA

Aunque Finkelstein y cols¹²⁹ han evidenciado mayor masa ósea a nivel lumbar y femoral en mujeres americanas, africanas, japonesas y chinas que en la mujer caucásica, la mayoría de los estudios que valoran la importancia de la raza en la aparición de osteoporosis, muestran que las mujeres caucásicas tienen una mayor DMO que las asiáticas¹³⁰, aunque a igualdad de DMO, estas últimas presentan una menor frecuencia de fractura de cadera¹³¹. En esta misma línea también se ha documentado que la mujer de raza negra es menos propensa a la osteoporosis que la mujer blanca de raza caucásica¹³².

C) ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

Múltiples estudios prospectivos describen que mayor edad y menor IMC son factores que de forma independiente incrementan el riesgo de fractura vertebral y de cadera^{133,134,135}. Varios estudios han señalado que un peso menor a 57 Kg y una talla baja

se asocian a un mayor riesgo de fractura, especialmente de cadera^{136,137}. Igualmente se ha demostrado que un bajo IMC constituye un importante factor de riesgo de este tipo de fractura suponiendo un riesgo relativo de 1,95¹¹¹. El gradiente de riesgo sin ajustar a la DMO no presenta una distribución lineal respecto a los valores del IMC, de modo que la contribución al riesgo de fractura es más acentuada con valores de IMC bajos, inferiores a 19 Kg /m²¹³⁵.

D) ANTECEDENTES DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA PREVIA

Independientemente del valor de la DMO medida por DXA, la presencia de una fractura por fragilidad previa aumenta el riesgo de nuevas fracturas^{109,138,139,140,141,142}, dependiendo este hecho de la edad del paciente, del número de fracturas y de la localización de la misma^{102,140,143}. El riesgo de padecer fractura prácticamente se duplica en pacientes que han padecido una fractura osteoporótica previa, siendo este riesgo incluso mayor en el caso de fractura vertebral en pacientes con antecedente personal de este mismo tipo de fractura¹³⁸, mostrándose en estudios clínicos epidemiológicos, que la presencia de una fractura vertebral previa además de la edad es el factor de riesgo más importante para futuras fracturas^{144,145}. La presencia de una fractura vertebral radiológica prevalente se asocia fuertemente con una fractura vertebral radiológica incidente, y en menor grado, con una fractura no vertebral incidente¹⁴⁶, como la de cadera.

Las fracturas periféricas previas que se han asociado de forma más clara, según algunos autores, con nuevas fracturas son las de la extremidad distal de radio, húmero, pelvis, fémur, tibia y tobillo^{141,147,148}. En este mismo sentido el antecedente de fractura de radio distal se asocia a un incremento del riesgo de padecer futuras fracturas^{147,149}, a nivel vertebral¹⁵⁰, de cadera^{102,151} y en antebrazo distal independientemente de la edad y de los valores de DMO¹⁵².

E) ANTECEDENTE FAMILIAR DE FRACTURA POR FRAGILIDAD

El antecedente familiar de fracturas por fragilidad es un importante factor de riesgo de fractura osteoporótica, independientemente del valor de la DMO^{110,138,139}, comprobándose en un metaanálisis de datos epidemiológicos a partir de 7 cohortes europeas, del Reino Unido, Canadá y Australia que incluyeron a casi 35.000 personas, hombres y mujeres, que los antecedentes familiares de fractura osteoporótica se asocian a un incremento del riesgo de aparición de dicha fractura (riesgo relativo (RR) = 1,18) y, en particular, de fractura de cadera (RR = 1,49)¹¹². En el análisis de *Cummings y cols* una historia de fractura de cadera materna se asoció significativamente con un incremento del riesgo de fractura de cadera, tanto antes (RR = 2,0, 95% IC: 1,2-3,6) como después (RR = 1,9, 95% IC:1,1-3,2) del ajuste de la DMO en el cuello femoral¹⁰². Igualmente varios estudios realizados en familias, entre los que destaca el llevado a cabo en más de 33.000 gemelos, han demostrado que la predisposición a la fractura osteoporótica presenta un carácter claramente hereditario¹⁵³. La importancia de la herencia como factor de riesgo se ha descrito fundamentalmente para la fractura de cadera y con el antecedente materno a edad inferior a los 80 años¹³⁸.

En el caso concreto de la fractura de muñeca son numerosos y extensos los estudios, incluidos algunos realizados en gemelos¹⁵³, que muestran al igual que para otras fracturas osteoporóticas, que el riesgo de padecer este tipo concreto de fractura en la mujer es significativamente hereditario^{154,155}. En este sentido, *Keen y cols* observan que las hijas o hermanas (con edades comprendidas entre 45 y 64 años) de mujeres que han padecido una fractura del EDR, presentan un incremento del riesgo de fractura en esta localización de hasta 4 veces superior de forma significativa respecto a mujeres sin dicho antecedente familiar de fractura¹⁵⁶. *Fox y cols.*, encuentran que el riesgo de fractura de muñeca es mayor en mujeres mayores de 65 años con antecedente paterno de fractura de muñeca (RR=2,41;IC95%:1,14-5,07) respecto a mujeres con antecedente materno de dicha fractura (RR=1,52;IC95%:1,10-2,11), siendo este incremento del riesgo independiente de los valores de masa ósea a nivel de radio¹⁵⁷. Las hijas, con edades comprendidas entre 40 y 80 años, de padres con antecedente de fractura de

cadera y/o de radio distal presentan un riesgo elevado de fractura de radio distal (RR=1,46;IC95%:1,01-2,11)¹⁵⁸.

En general se considera que la predisposición familiar a las fracturas es específica de cada localización y puede deberse, en parte, a factores relacionados con la herencia de una masa ósea baja¹⁵⁹.

2.1.2 ESTILO DE VIDA Y FACTORES HIGIÉNICO-DIETÉTICOS.

A) BAJA INGESTA DE CALCIO

El calcio es necesario para la fase de formación de hueso en el remodelado óseo. De modo característico, cada día se eliminan y se reponen 5 nmol (200 mg) de calcio del sistema óseo del adulto. La National Academy of Science recomienda un consumo mínimo diario de calcio, en personas mayores de 65 años, de 1500 mg/día¹.

Una ingesta inferior a 500 - 850 mg de calcio al día implica un riesgo moderado de padecer fractura osteoporótica¹⁰⁸. El aporte insuficiente de calcio se traduce en una disminución de su absorción, una menor concentración de calcio ionizado circulante y un aumento de la secreción de PTH que es un potente agente resorptivo. Una tasa de remodelado elevada da lugar a una pérdida de hueso, siendo un factor de riesgo independiente de fractura. El calcio dietético ingerido a un nivel suficiente, por lo general, de 1000 mg / día o más, disminuye la tasa de remodelado en un 10% a un 20% en hombres y mujeres de edad avanzada, y el grado de supresión parece relacionarse con la dosis¹⁶⁰. En los primeros estadios de la vida, una baja ingesta de calcio no sólo predispone a la osteoporosis en años posteriores sino que también implica una mayor fragilidad ósea en la infancia y la adolescencia¹⁶¹.

En un metaanálisis de ensayos clínicos sobre suplementos de calcio en mujeres posmenopáusicas, la DMO lumbar se mostró ligeramente más elevada en las que los tomaron¹⁶². En este mismo sentido, Heaney y cols muestran la existencia de una correlación positiva entre la ingesta de calcio y la masa ósea a todas las edades pero en particular a edad avanzada, cuando las necesidades aumentan y la ingesta tiene tendencia a disminuir. En los individuos de edad avanzada los suplementos de calcio reducen tanto la pérdida de masa ósea como la tasa de fracturas¹⁶³.

B) DÉFICIT DE VITAMINA D

La vitamina D se adquiere a través de la dieta y fundamentalmente de la síntesis en la piel con la exposición a los rayos ultravioleta B. La National Academy of Science recomienda un consumo mínimo diario, en personas mayores de 65 años, de 600 UI / día de vitamina D¹.

La vitamina D3 o colecalciferol se sintetiza en la piel y es la forma fisiológica de la vitamina en seres humanos. Si la exposición a la luz solar es óptima no se necesitan suplementos de vitamina D. La vitamina D y su metabolito hepático, el 25 hidroxivitamina D, son precursores de la síntesis de la 1,25(OH)₂-vitamina D o calcitriol, que es el metabolito activo¹⁶⁴.

La carencia de vitamina D provoca una deficiente absorción de calcio y fósforo intestinal junto a una pérdida de calcio y fósforo urinarios, con un balance negativo y un trastorno de la mineralización ósea¹⁶⁵.

Se ha descrito que tras la menopausia se produce un descenso en los niveles de calcitriol sérico e incluso óseo¹⁶⁶. Hay trabajos¹⁶⁷ que constatan una elevación de las cifras de PTH en invierno en mujeres posmenopáusicas con una ingesta baja de

vitamina D, revertiéndose con la suplementación de vitamina D; asimismo cuando se suplementa a un grupo semejante de mujeres con vitamina D se produce una pérdida menor de la masa ósea en invierno.

El mejor indicador clínico del estado de la vitamina D es la concentración sérica de 25 hidroxivitamina D. Su concentración sérica es menor en individuos que utilizan filtros solares y en aquéllos con la piel más pigmentada y también disminuye con el envejecimiento. La síntesis de vitamina D con el envejecimiento es menos eficiente como consecuencia de una disminución relacionada con la edad de la cantidad de 7-dihidrocolesterol, el precursor de la vitamina D, en la capa epidérmica de la piel. Sin embargo, no parece producirse un deterioro de la absorción intestinal de la misma¹⁶⁸. Algunos autores destacan el papel central del deterioro de la función renal con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario en el envejecimiento como una de las causas fundamentales de las perturbaciones en el metabolismo de la vitamina D¹⁶⁹. Se calcula que hasta el el 80% de mujeres postmenopausicas ancianas pueden tener deificiencia de vitamina D definida por un valor de 25-OH-D menor de 20 ng/ml¹⁷⁰.

Mayores concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D se han asociado a una mayor DMO de cadera en hombres adultos jóvenes y de mayor edad¹⁷¹.

Aunque continúa el debate de si la vitamina D sola, a dosis de 800 UI/día o más podría evitar las fracturas existen algunos datos que sugieren que la suplementación con vitamina D puede mejorar la función muscular, reduciendo así indirectamente el riesgo de fracturas¹⁷².

C) HÁBITOS TÓXICOS

El tabaquismo se asocia moderadamente con un incremento del riesgo de fractura¹¹², que puede deberse, al menos en parte, a una disminución de la DMO¹¹², posiblemente por un efecto tóxico directo sobre el osteoblasto, a una disminución de la absorción intestinal de calcio¹⁷³, así como al efecto antiestrogénico observado en la mujer¹⁷³. Estos efectos directos del tabaquismo en la disminución de la DMO y en el incremento del riesgo de fracturas han sido identificados en varios estudios prospectivos^{66,174}.

La relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de fractura es dosis-dependiente, habiéndose evidenciado un incremento del mismo con una ingesta superior o igual a 3 unidades / día^{113,138}. Una ingesta excesiva de alcohol tiene un efecto directo depresor sobre la actividad osteoblástica y se asocia con alteraciones del metabolismo fosfocálcico, pudiendo condicionar malnutrición, déficit de vitamina D, alteraciones de la función tubular renal e hipogonadismo secundario, lo que reduce la masa ósea y aumenta el riesgo de fractura¹⁷³.

D) FALTA DE EJERCICIO FÍSICO Y DIETA NO EQUILIBRADA

El ejercicio físico favorece la formación ósea e inhibe su resorción, quizá por el simple hecho de la sobrecarga mecánica y la contracción muscular. El sedentarismo y la inmovilización prolongada, sin embargo, como se ha demostrado con astronautas sometidos durante mucho tiempo a la falta de estímulo gravitatorio, desarrollan o agravan una osteoporosis¹⁷³.

Un estilo de vida sedentario, evaluado como permanecer de pie menos de 4 horas al día o dedicar poco tiempo a andar o a las tareas domésticas¹⁷⁵ también se asocian con un mayor riesgo de fractura.

Una nutrición no equilibrada, especialmente con exceso de proteínas, la dieta vegetariana y un consumo excesivo de café y de bebidas gaseosas favorecen la aparición de osteoporosis¹⁷³. Igualmente, la desnutrición calórico-proteica se asocia con fracturas tanto entre mujeres jóvenes con trastorno de la conducta alimentaria¹⁷⁶ como entre individuos de edad avanzada¹⁷⁷.

2.1.3. DÉFICITS DE HORMONAS SEXUALES.

Además del proceso fisiológico ampliamente comentado de la menopausia, la amenorrea prolongada, la nuliparidad¹⁷⁸ y el hipogonadismo^{179,180,181} se han asociado a un incremento del riesgo de fractura osteoporótica.

2.1.4. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PROLONGADOS.

A) GLUCOCORTICOIDES:

Los glucocorticoides son una importante causa de osteoporosis y fracturas¹¹⁹ tanto vertebrales como no vertebrales¹⁸², especialmente a dosis superiores a 5 mg de prednisolona diarios (o equivalente) durante 3 meses o más¹³⁸.

En un amplio estudio retrospectivo de un grupo de 244.236 individuos que habían recibido tratamiento glucocorticoideo y que se compararon con un grupo de control idéntico de 244.235 pacientes¹⁸³, se cifró el riesgo relativo de fracturas vertebrales clínicas durante el tratamiento oral en 2,6, con el riesgo relativo de fracturas de cadera en 1,6 y de fracturas no vertebrales en 1,3.

Los glucocorticoides afectan al hueso a través de diferentes vías, influyendo tanto en la formación como en la resorción ósea, pero los efectos más importantes parecen producirse por acción inhibitoria directa en la formación ósea, documentada ampliamente en estudios de histomorfometría¹⁸⁴. En la mayor parte de los casos, el descenso de la formación ósea está causado por efectos directos en las células de la línea osteoblástica¹⁸⁵. Los glucocorticoides ejercen efectos complejos en la expresión genética en las células óseas, dependiendo del estadio de crecimiento y diferenciación de los osteoblastos¹⁸⁶, concretamente reducen la replicación y reprimen la expresión de los genes colágenos tipo I por los osteoblastos, reduciendo las tasas de transcripción y desestabilizando el ARNm del colágeno tipo I¹⁸⁵. También se conoce que los glucocorticoides ejercen efectos complejos en la degradación colágena y regulan la síntesis de las metaloproteinasas de la matriz¹⁸⁵.

Además los glucocorticoides influyen en la síntesis, liberación, unión a receptores o proteínas de unión de los factores de crecimiento insulínico (IGF I y II) producidos a nivel local, dando lugar a efectos indirectos en las células del esqueleto¹⁸⁵. Ambos factores de crecimiento son importantes reguladores locales de la función de las células óseas, estimulando la actividad de los osteoblastos y en consecuencia la formación ósea. Los glucocorticoides reducen la síntesis de IGF-I e inhiben la expresión del receptor IGF-II en las células osteoblásticas^{186,187}.

Otro aspecto relevante de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es la acción que ejercen éstos sobre la apoptosis de osteoblastos y osteocitos¹⁸⁷, concretamente se ha demostrado que reducen la tasa de nacimiento de los mismos, provocan la muerte temprana de los osteoblastos¹⁸⁷ y reducen la viabilidad de los osteocitos¹⁸⁵.

Es probable que el aumento de la resorción ósea sea sólo un fenómeno temporal durante los primeros 6 o 12 meses de tratamiento con glucocorticoides y que, en parte, se deba a los efectos de los glucocorticoides en la osteoprotegerina y su ligando,

RANKL¹⁸⁸. Los glucocorticoides incrementan la expresión de RANKL y reducen la expresión de la osteoprotegerina en los osteoblastos, dando lugar a un retardo de la apoptosis de osteoclastos¹⁸⁵.

Otros efectos de los glucocorticoides son la reducción de la absorción intestinal del calcio¹⁸⁹, así como el incremento de la pérdida urinaria de fosfatos y calcio por una acción directa a nivel renal¹⁹⁰. La asociación de ambos efectos puede conllevar a un hiperparatiroidismo secundario¹⁹⁰ que juega un discreto papel en la etiopatogenia de la osteoporosis corticoidea¹⁹¹. También se ha referido que el exceso de glucocorticoides a largo plazo puede producir algún efecto en los metabolitos circulantes de la vitamina D (tanto 25-hidroxi-D como 1,25-dihidroxi-D) que podría estar implicado en la fisiopatología de la osteoporosis inducida por glucocorticoides¹⁹².

La pérdida de masa ósea asociada a la corticoterapia tiene lugar de forma más rápida en los primeros meses de tratamiento, y aunque afecta tanto al esqueleto axial como al apendicular, es más pronunciada en la columna vertebral donde predomina el hueso trabecular¹⁹³. Parece ser que la pérdida ósea puede evitarse con la terapia corticoidea inhalada, si bien existen estudios que evidencian que tratamientos prolongados aún por vía inhalada tienen efectos adversos en el hueso¹⁹⁴ y que la respuesta a la corticoterapia es muy variable entre los individuos.

B) OTROS FÁRMACOS:

Se han registrado trastornos del calcio y del metabolismo óseo en pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo tiroideo¹³⁸ con dosis iguales o superiores a 125 mcg/día de Levotiroxina, aunque no a dosis menores¹⁷³.

También se han barajado como factor de riesgo los anticonvulsivantes¹⁹⁵, aunque la respuesta esquelética es muy variable, oscilando desde disminuciones subclínicas de la masa ósea hasta una hipocalcemia marcada con múltiples fracturas óseas

recurrentes¹⁷³ Se ha evidenciado en un estudio reciente que hombres ancianos tratados con anticonvulsivantes presentan de forma significativa menor masa ósea en cadera¹⁹⁶.

La heparina (principalmente la no fraccionada)¹⁹⁷, los anticoagulantes orales dicumarínicos¹⁹⁸ así como los quimioterápicos citotóxicos, especialmente el metotrexate, aunque no a dosis bajas¹⁷³, pueden asociarse a una disminución de masa ósea en tratamientos prolongados^{199,200}.

El tratamiento con litio produce elevaciones de los niveles de parathormona (PTH) circulante, hipercalcemia y disminución del contenido mineral del hueso. Todas estas alteraciones pueden ocurrir ya a los 3 meses de tratamiento con dosis orales de litio de 28 mEq/día. A largo plazo el tratamiento con litio se asocia con una incidencia inusualmente alta de hiperparatiroidismo, que se puede confundir con osteoporosis en las mujeres de edad avanzada¹⁷³.

2.1.5 ENFERMEDADES QUE AFECTAN AL METABOLISMO ÓSEO.

Las enfermedades endocrinas que se asocian con mayor riesgo de fractura son, tal como cabía esperar por los datos ya comentados, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, el hipercortisolismo y la menopausia prematura¹⁷⁶. También se ha demostrado en hombres que la deficiencia de testosterona se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera, no apreciándose esta asociación en el caso de la fractura vertebral²⁰¹.

Se ha observado una disminución de la masa ósea en pacientes diabéticos tipo 1¹³⁸ más pronunciada en los casos de comienzo en la infancia o adolescencia, así como en aquéllos con mal control metabólico que precisan altas dosis insulínicas.

Existen otras muchas enfermedades que se asocian a la presencia de osteoporosis, destacando entre ellas: diversas patologías hepáticas como la cirrosis biliar primaria²⁰² y la hemocromatosis²⁰³, procesos intestinales como la enfermedad celiaca^{204,205}, la enfermedad inflamatoria intestinal²⁰⁶ y la intolerancia a la lactosa²⁰⁷. Igualmente se ha relacionado esta patología con enfermedades renales como la insuficiencia renal crónica²⁰⁸ y las glomerulopatías²⁰⁹, observándose su presencia en pacientes trasplantados renales¹³⁸. También se asocia a la aparición de osteoporosis la existencia de determinadas enfermedades hematológicas, tales como leucemia²¹⁰, linfoma, mieloma²¹¹ y anemia de células falciformes, talasemia; así como de algunas enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico²¹² y la artritis reumatoide²¹³.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS. FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS.

La osteoporosis, como enfermedad íntimamente ligada al envejecimiento, ha alcanzado proporciones de epidemia en los países occidentales como el nuestro y dadas las tendencias demográficas mundiales se prevee que su prevalencia seguirá incrementándose²¹⁴.

Se cree que en la actualidad existen en el mundo entre 150 y 200 millones de pacientes con osteoporosis y la mitad de todos los casos (unos 75 millones) se da en los países más industrializados (USA, Comunidad Europea y Japón) En USA la cifra de osteoporóticos asciende a 10 millones y se admite además que otros 18 millones de sus habitantes tendrían una DMO baja, por lo que casi 30 millones de personas (en torno al 80% mujeres) mostrarían de alguna manera alteraciones en la masa ósea. Se podría decir que el 30% de las mujeres americanas posmenopáusicas tienen osteoporosis^{2,215}, ascendiendo este porcentaje al 50% cuando se trata de mujeres mayores de 70 años. Igualmente en el Reino Unido el 23% de las mujeres mayores de 50 años sufren la enfermedad²¹⁶. En cuanto a la población española, se han realizado estudios

densitométricos en mujeres y en varones en relación con la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en diferentes periodos de edad, tanto a nivel de columna lumbar como de cuello femoral, destacando el marcado ascenso del porcentaje de osteoporosis en ambas localizaciones conforme aumenta la edad. En este sentido se ha estimado una prevalencia a nivel de columna lumbar del 0,3% en mujeres españolas entre 20 y 44 años y de hasta el 40% en mujeres entre 70 y 80 años, siendo estos porcentajes en cuello femoral del 12,6 y 57,3% en ambos rangos de edad, respectivamente². Actualmente se describe una prevalencia de osteoporosis determinada por medidas densitométricas en España del 35% en las mujeres mayores de 50 años, aumentando hasta el 52% en edades superiores a 70 años²¹⁷.

Tal como hemos comentado en varios de los apartados anteriores, otra forma de evaluación epidemiológica de la enfermedad es mediante el estudio de las fracturas no sólo en cuanto a sus cifras de incidencia sino también a las consecuencias clínicas y económicas que conllevan.

Clásicamente han sido las fracturas de cadera, columna vertebral y antebrazo distal las consideradas como marcadores de osteoporosis^{5,6}. Recientemente también se está prestando atención a otras fracturas, tales como las localizadas en pelvis, extremo proximal de húmero o zona supracondílea de fémur, que en algunos casos, como la fractura costal, tienen un valor similar al de la fractura vertebral como marcador de osteoporosis²¹⁸. Sin embargo, no se consideran fracturas osteoporóticas las localizadas a nivel vertebral cuando se localizan por encima de la cuarta dorsal (D4), las producidas en cualquier vértebra en lugares distintos al cuerpo vertebral, las de los huesos de la cara, las de los huesos de las manos, las del codo y, según algunos autores, las del tobillo. Por otra parte, y en términos generales, ninguna fractura estrictamente diafisaria podría considerarse típicamente osteoporótica²¹⁹.

3.1. FRACTURA DE CADERA.

A) PREVALENCIA / INCIDENCIA:

La incidencia de fractura de cadera muestra una amplia variabilidad entre países, llegando a ser esta diferencia de hasta 22 veces de unos a otros^{220,221}. Los datos absolutos pueden llevar a confusión, ya que dependen de muchas variables como son las características sociosanitarias específicas de cada país o región dentro de un mismo país, el sesgo de registro por la variabilidad en las fuentes de información, el género y la edad, entre otras^{214,222}.

Dicha incidencia se incrementa con la edad²²³ habiéndose descrito una incidencia global a nivel mundial de alrededor de 2/100.000 habitantes en personas menores de 35 años y de hasta 3.000/100.000 habitantes en mayores de 85²²⁴. A partir de los 60 años su incidencia, al menos, se duplica por cada década, y se ha estimado que aproximadamente un tercio de las mujeres mayores de 80 años sufrirá este tipo de fractura²²⁵.

En USA ha existido un incremento del riesgo de este tipo de fractura de un 31% en el periodo comprendido entre 1990 y 1996 y se considera que actualmente el número de fracturas del extremo proximal de fémur por año está por encima de las 350.000²²⁶. Considerando la incidencia de fracturas del extremo proximal de fémur en la población femenina mayor de 50 años de diferentes áreas geográficas a nivel mundial se puede comprobar que las tasas por 100.000 habitantes son muy variables, oscilando desde 1.193/100.000 en Noruega hasta 75/100.000 habitantes en Singapur²²⁶. En el clásico estudio MEDOS realizado en países de Europa del Sur (Portugal, España, Francia, Italia, Grecia y Turquía) se describe una incidencia de fractura de cadera en mayores de 50 años de 66/100.000 en hombres y de 168/100.000 en mujeres, ocurriendo el 52% de las mismas en población de edad superior a 80 años²²¹. Se estima que en la Comunidad

Europea se puede producir un incremento de estas fracturas hasta del 135% en los próximos 50 años; en 1998 se registraron unos 414.000 casos que ascendieron a 480.000 al año siguiente y para el año 2050 podría rondar los 972.000 casos²²⁷.

En España, según los resultados del estudio AFOE, durante el año 2002 se produjeron 60.000 fracturas de cadera. La estimación de la prevalencia anual de fractura proximal de fémur para el año 2003 fue de 63.500 fracturas²²⁸. Uno de los estudios más recientes realizados en España de incidencia de fractura de cadera es el realizado por Álvarez-Nebreda y colaboradores, en el que se evidencia una incidencia cruda anual de fractura de cadera de 511 casos/100.000 habitantes/año en mayores de 65 años; incidencia unas 3 veces superior en mujeres que en hombres. En este trabajo se encontraron notables variaciones entre las diferentes regiones autonómicas españolas, destacando la de menor incidencia de fractura en las Islas Canarias (312 casos/100.000 habitantes/año) y la de mayor en Melilla (679 casos/100.000 habitantes/año). La incidencia anual se incrementaba exponencialmente con la edad, desde 97 casos/100.000 habitantes/año en pacientes entre 65 y 69 años hasta 1.898 casos/100.000 habitantes/año en mayores de 85²²⁹. En comparación con otros países de elevada incidencia, como Estados Unidos y los países escandinavos, se podría decir que España se encuentra en una zona de relativa baja incidencia de este tipo de fractura^{221,222}.

Las mujeres presentan una incidencia casi 3 veces superior a la del hombre²²⁴, pudiendo ser debido este hecho a la mayor reducción de densidad mineral ósea y al mayor número de caídas en las mujeres, entre otros factores. Esta mayor aparición de osteoporosis en la mujer ya fue descrita en el emblemático estudio MEDOS, mencionado previamente, sobre la incidencia de fractura de cadera en países europeos, con una relación mujer / hombre variable, que oscila de 0,4 en países turcos a casi de 5 en Sevilla²²¹, y ha sido confirmada en estudios posteriores^{229,230}.

B) MORTALIDAD / MORBILIDAD:

Las tasas de mortalidad después de una fractura de cadera son altas, oscilando entre el 5 y el 8% durante el ingreso y entre el 12 y el 36% durante el primer año^{225,231}. Concretamente en Estados Unidos alrededor del 8% de hombres y del 3% de mujeres mayores de 50 años de edad fallecerán durante la hospitalización por su fractura²³². En el caso de Reino Unido la supervivencia a los 12 meses tras una fractura de cadera es del 63,3% en hombres comparado con una tasa predecible del 90% y de un 74,9% en mujeres, comparado con una tasa predecible del 91,1%²³⁰. En España la tasa de mortalidad intrahospitalaria se sitúa en torno a un 5,3% y, al igual que la incidencia, está condicionada por el género y por la edad, existiendo también una variabilidad geográfica. Globalmente el hombre tiene una mortalidad intrahospitalaria 2 veces superior a la de la mujer, siendo esta diferencia mínima en la década de los 60 años y de hasta 2,5 veces en la de los 90 años. Dicha diferencia de género es menos acusada cuando se trata de mortalidad anual. La edad, tal como se ha comentado, condiciona notablemente la tasa de mortalidad, de forma global (en ambos sexos) ésta pasa de un 2% en la 6ª década a un 30,5% en la 8ª década. Finalmente, la mortalidad anual está condicionada por la geografía, existiendo gran diferencia entre regiones autónomas; oscilando entre el 1,8% (1 de cada 55 pacientes) en Navarra y el 7,6% (1 de cada 13) en Aragón²²⁹. La causa de muerte no suele ser directamente atribuible a la fractura en sí sino a otras enfermedades crónicas, que dan lugar tanto a las fracturas como a una disminución de la esperanza de vida²³².

Existen discrepancias en los resultados obtenidos por distintos autores en cuanto a la mortalidad de este tipo de fractura a partir del año de haber sufrido la misma; así mientras que algunos estudios muestran que dicha mortalidad es similar en los pacientes con y sin fractura a partir de este periodo de tiempo²³³ otros muestran un incremento de la misma con respecto a un grupo control a los 3 años de seguimiento^{231,234}. Sin embargo, otros autores observan un incremento de la mortalidad atribuible a la fractura sólo en los 3 o en los 6 primeros meses posteriores a la misma^{235,236}.

Además del género, la edad y la ubicación geográfica, la mortalidad tras una fractura de cadera se ha relacionado con el número y naturaleza de las enfermedades

asociadas, densidad de la masa ósea del calcáneo y cadera, retraso de más de 24 horas en la intervención quirúrgica, baja puntuación en la clasificación de la Asociación de Anestesiólogos Americanos, distinto tratamiento de la fractura de cadera (que incluye, la profilaxis antitrombótica, la profilaxis antibiótica y la movilización temprana), estar institucionalizado en el momento de la fractura, dependencia de terceras personas para actividades de la vida diaria, presencia de demencia y haber padecido un accidente cerebrovascular previo a la fractura^{231,234}.

Los pacientes con fractura de cadera son propensos a desarrollar complicaciones agudas como úlceras por presión, bronconeumonía e infecciones del tracto urinario²³². El impacto de la fractura de cadera sobre los pacientes no puede ser evaluado exclusivamente mediante la cuantificación de indicadores clínicos, siendo necesario atender a la calidad de vida percibida por aquéllos. En esta percepción es preciso valorar variables de recuperación funcional y de integración social que permiten mostrarnos el verdadero impacto. Quizás el resultado a largo plazo más importante es el deterioro de la capacidad para deambular. Tras la fractura de cadera de los pacientes con independencia para la deambulación previa a la fractura, sólo entre el 50 y el 65% de éstos consiguen al año su nivel previo de deambulación, del 10 al 15% no consiguen salir del domicilio y más del 15 al 20% no deambula^{232,233}. Esta realidad de dependencia, hace que los pacientes con fractura de cadera refieran una notable reducción en su calidad de vida, de forma que la media de puntuación del cuestionario genérico SF-36 muestra una reducción de hasta 13 puntos en la esfera funcional cuando son comparados con pacientes de la misma edad que no han tenido una fractura. Esta reducción en la calidad de vida tiene una traducción objetiva en los años de vida ajustados por calidad (AVAC) de forma que las mujeres con fractura de cadera muestran una valoración media de AVAC de 0,63, frente a un valor de 0,91 para mujeres no fracturadas. A medida que avanza el tiempo tras la intervención, la percepción de la calidad de vida mejora, pasando de 0,48 AVAC a los 12 meses tras la cirugía a 0,79 a los 24 meses. Esta medida, expresada en días, traduce una reducción de entre 23 a 65 días de vida al año²³⁷.

C) PREDISPOSICIÓN A FUTURAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS:

Está ampliamente demostrado en la actualidad que el presentar una historia de fractura previa es un potente factor de riesgo de futuras fracturas^{141,238}. Así en el caso de fractura de cadera, el riesgo de padecer una fractura futura se incrementa en cualquier localización esquelética (con un riesgo relativo de hasta 2,4 veces superior a una población no fracturada), a nivel de cadera (riesgo relativo entre 1,6 y 2,3, según las series) y a nivel vertebral (riesgo relativo de hasta 2,5)¹⁴⁰. Una historia parental de fractura (y específicamente fractura de cadera en la mujer) confiere un riesgo moderado de futuras fracturas en las hijas, siendo este riesgo independiente del valor de la DMO¹¹⁰. Un estudio reciente demuestra que los pacientes con una fractura de cadera tienen un incremento del doble de riesgo de padecer una nueva fractura de cadera (fundamentalmente en la mujer), con un incremento de la mortalidad al año y a los 5 años tras la segunda fractura respecto a una población no fracturada²³⁹.

D) IMPACTO ECONÓMICO DE LA FRACTURA DE CADERA:

Los estudios de costes realizados para la fractura de cadera, se centran fundamentalmente en los tres primeros meses tras la fractura, describiéndose un incremento de hasta 3 veces más que los generados por personas sin fractura de similar edad y lugar de residencia (domicilio o residencia asistida). En España se estimó aproximadamente en 10.000 € los costes directos de una fractura de cadera, suponiendo éstos el 30% aproximadamente del total de costes, lo que supondría – añadiendo costes indirectos – un total aproximado de 33.000 €. Esto supone un coste incremental (diferencia de costes entre controles y fracturas de cadera) de un 110%²⁴⁰. La edad y el lugar de residencia antes de la fractura, son los determinantes más importantes en el incremento de costes tras el alta hospitalaria. Así, mientras que el coste anual en mujeres de 50-64 años a partir de los 12 meses de la fractura era de 527 €/año, llegaba a ser de 4.000 €/año en mujeres mayores de 85 años. Los pacientes que vivían en residencias antes de la fractura de cadera, generan menos costes (un 60% menos) que

los que viven en domicilio; probablemente debido al incremento de costes indirectos generados para adaptar el domicilio y los cuidados en estos últimos. En los hombres los costes son mayores globalmente²⁴¹.

3.2 FRACTURA VERTEBRAL.

A) PREVALENCIA / INCIDENCIA:

La fractura vertebral se puede considerar como la más difícil de confirmar con precisión como consecuencia de los problemas de indefinición que conlleva su diagnóstico. El hecho de no contar con la existencia de una línea de fractura para su diagnóstico y la falta frecuente de sintomatología aguda dificultan enormemente su estudio. Además, a diferencia de otras fracturas osteoporóticas, como la de cadera, en las que los estudios de incidencia y prevalencia pueden ser realizados tomando como base los ingresos y datos hospitalarios, los estudios de epidemiología de la fractura vertebral necesitan ser iniciados con técnicas de reclutamiento más complejas y costosas²⁴².

Se considera a las fracturas vertebrales como las complicaciones más comunes de forma global en los pacientes con osteoporosis en ambos géneros, calculándose que a lo largo de la vida cerca de un 25% de mujeres mayores de 50 años y de un 5,4% de hombres sufrirá una o más de dichas fracturas²²⁴.

En mujeres americanas mayores de 50 años se ha estimado una prevalencia ajustada por edad del 20,2% y una incidencia de 1.770 casos/100.000 personas/año²⁴³; siendo la prevalencia de hasta un 20-80% inferior a la descrita en mujeres en Hiroshima⁵. En mujeres latinoamericanas mayores de 50 años se ha estimado una prevalencia global de fracturas vertebrales de un 14,7%, oscilando según la edad desde

un 6,9% en mujeres entre 50-59 años hasta un 27,8% en mayores de 80 años²⁴⁴. Los datos del estudio European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) han permitido una evaluación precisa de las fracturas vertebrales determinadas radiológicamente en la población europea. Se evidenció una prevalencia global del 12% en ambos sexos que se incrementaba de forma significativa con la edad y se evidenciaron diferencias geográficas siendo los países escandinavos los de mayor prevalencia de fracturas²⁴⁵. En la fase prospectiva del estudio EVOS se realizó un seguimiento medio de los pacientes participantes de 3,8 años y se evidenció una incidencia global de fractura vertebral estandarizada por edad de 1.070/100.000 personas/año en mujeres (aproximadamente la mitad en hombres) con un incremento de incidencia conforme aumenta la edad en ambos géneros, aunque de forma más acentuada en la mujer²⁴⁶. Los datos en nuestro país han mostrado una incidencia anual de 985 casos/100.000 personas, 4 veces superior a la de la fractura de cadera, y el doble de la de Colles^{214,247}.

B) MORTALIDAD / MORBILIDAD:

Las fracturas vertebrales se asocian con un aumento de la mortalidad tras un año de la fractura^{232,248}, siendo este riesgo superior en hombres mayores de 60 años²⁴⁹. En un estudio realizado en Reino Unido, la supervivencia observada en mujeres un año después de una fractura vertebral fue del 86,5% comparado con el 93,6% predecible y a los 5 años del 56,5% frente al 69,9% predecible²³⁰.

Aproximadamente sólo un tercio de las fracturas vertebrales definidas radiológicamente recibe atención médica y menos de un 10% requiere hospitalización⁵. Las principales consecuencias clínicas de la fractura vertebral son el dolor, la cifosis y la pérdida de estatura. Se ha evidenciado que las puntuaciones de calidad de vida disminuyen a medida que aumenta el número de fracturas vertebrales²⁵⁰.

C) PREDISPOSICIÓN A FUTURAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS:

El riesgo de padecer una fractura vertebral está especialmente aumentando en pacientes que la han padecido con anterioridad¹⁴¹, con incrementos, según las características de las poblaciones estudiadas, desde 3,9 hasta 11,1 en mujeres ó de hasta 33 veces más en hombres¹⁴⁰, con un riesgo superior a mayor número de fracturas vertebrales previas, habiéndose descrito que el riesgo de presentar una fractura vertebral incidente en una mujer con antecedente de 5 fracturas vertebrales previas es de hasta 35 veces superior al de una mujer sin dicho antecedente de fracturas^{140,251}. La presencia de una fractura vertebral implica además un incremento del riesgo de padecer una fractura de cadera, con un riesgo relativo para la misma de hasta 3,8, y un ligero aumento del riesgo de padecer una fractura de antebrazo distal, con riesgos relativos descritos de 1,4 para mujeres y de 3,3 para hombres, según las series¹⁴⁰. Un estudio reciente describe una asociación entre la presencia de fractura vertebral y la aparición posterior de una fractura humeral y costal, con un incremento del tripe para las primeras y de hasta 5 veces más para las segundas respecto a una población no fracturada¹⁴⁸.

3.3 FRACTURA DEL EXTREMO DISTAL DEL RADIO (EDR).

Se define como la fractura del tercio distal del radio, situada a menos de 2,5 cm de la articulación radiocarpiana, siendo la más frecuente la que cursa con un desplazamiento dorsal del fragmento distal del radio también denominada fractura de Colles¹⁵¹. En general es el resultado de una caída sobre la palma de la mano con el antebrazo en pronación y la muñeca en flexión dorsal²⁵².

Estudios prospectivos recientes²⁵³ reconocen la baja densidad mineral ósea como un importante factor de riesgo para las fracturas del EDR por mecanismo de baja energía y la conveniencia de estudiar la densidad mineral ósea y tratar la osteoporosis para prevenir futuras fracturas. Los pacientes adultos y ancianos con fractura del EDR tienen una DMO disminuída, en comparación con los no fracturados de igual edad, en una cuantía aproximadamente de 0,5 Z, si la DMO se mide en columna o cadera, o de 1 Z si se mide en el antebrazo. Ello es equivalente a una *odds ratio* de fractura en torno a 2 por

cada disminución de $1 Z$ en la DMO²⁵⁴. Diversos estudios demuestran que las pacientes afectadas de fractura de EDR presentan una menor DMO comparada con controles tanto a nivel de columna vertebral, entre un 5 y un 7% menos^{255,256} como a nivel de cuello femoral, entre un 1 y un 8% menos²⁵⁶. Se ha descrito que hasta un 70% de las fracturas del EDR se relaciona con la osteoporosis y con la DMO reducida²⁵⁷. El estudio NOCOS (Nottingham Community Osteoporosis) demuestra que el 39 y el 36%, respectivamente, de las mujeres con fractura de antebrazo distal son osteoporóticas u osteopénicas frente a las mujeres sin dicha fractura (19,9% osteoporóticas y 28,4% osteopénicas)²⁵⁸. En un estudio realizado en nuestro país en el año 2002 se comprobó una mayor frecuencia de osteoporosis densitométrica en mujeres posmenopáusicas con fractura de Colles que en controles de igual edad, tanto a nivel de antebrazo (60% frente al 35%), como de columna lumbar (47 frente al 20%) y cadera (19 frente al 6%)²⁵⁹.

Varios estudios han observado un rápido aumento de la incidencia de fractura de antebrazo distal en la mujer en los 10 años posteriores a la menopausia¹⁵¹. Este fenómeno se ha atribuido a la reducción de la resistencia ósea debida al aumento de la porosidad cortical y de las perforaciones trabeculares, en el contexto de la acelerada pérdida ósea en la posmenopausia reciente y el aumento de probabilidad de caídas en este periodo de la vida¹⁴³. A pesar de ello, la disminución de la DMO por sí sola no justifica el marcado aumento a partir de los 50 años que se produce en la incidencia de la fractura de antebrazo distal. Se han evidenciado una disminución en la estabilidad postural¹⁵¹, una menor estatura y una edad más temprana de menarquía²⁶⁰ en los pacientes que la padecen.

A) PREVALENCIA / INCIDENCIA:

Entre las fracturas por fragilidad ósea la del extremo distal del radio es una de las más habituales y de más temprana aparición, siendo muy frecuente en la etapa posmenopáusica inmediata; ello le confiere un importante valor predictivo en cuanto al riesgo de sufrir nuevas fracturas osteoporóticas con el paso de los años, por lo que

deberían ser consideradas como “señal de alarma” de la osteoporosis. Su aparición podría constituir un punto de inflexión a partir del cual se debería establecer o confirmar el diagnóstico de la misma e iniciar un tratamiento farmacológico adecuado, así como instaurar las medidas preventivas necesarias²⁵². No siempre es fácil catalogarlas como tales, ya que en muchas ocasiones son precedidas por traumatismos de alta energía que pueden enmascarar una osteopenia de base.

La fractura del EDR es muy frecuente y hasta un 15% de las mujeres pueden presentarla a lo largo de su vida¹⁴³, mostrando una relación muy directa con la edad²²⁶, con un incremento en mujeres de tipo lineal entre los 40 y los 65 años. Este tipo de fractura incide por lo tanto en una población joven y activa, presentando un pico de frecuencia que se sitúa entre los 60 y 69 años (edad media de 65 años) para nivelarse después o aumentar discretamente a partir de los 70 según datos recientes^{248,261}. Sin embargo, en los hombres la incidencia permanece prácticamente constante entre los 20 y los 80 años²²⁶.

Se observan variaciones en su incidencia según las áreas geográficas estudiadas, por lo general de forma bastante paralela a lo que acontece con las fracturas del extremo proximal del fémur^{226,262}. Así la incidencia global de la fractura de antebrazo distal en Rochester, Minnesota (98% de origen caucásico) en el periodo de 1945-1994 fue de 105/100.000 varones/año y de 416/100.000 mujeres/año²⁶³, datos que son parecidos a los publicados en Reino Unido²⁶¹, mientras que en países como Noruega (Oslo) se describen incidencias de hasta 254/100.000 en varones y 1.098/100.000 en mujeres²⁶⁴.

En España datos recientes indican que es la segunda fractura osteoporótica más frecuente, por detrás de la vertebral, con una incidencia de 887 casos/100.000 en mujeres mayores de 65 años²⁶⁵, cifras que son similares a las publicadas previamente tanto en nuestro país como en el conjunto de países europeos incluidos en el estudio EPOS, si bien este último incluye un intervalo de edades más amplio que se inicia a partir de los 50 años²⁴⁸. La incidencia mensual de esta fractura en España por 1.000

habitantes mayores de 60 años es de 0,55 y la prevalencia anual en el año 2003 de 53.700²²⁸.

Como se puede observar la predilección de estas fracturas por el sexo femenino es más notable que para las de cadera y columna vertebral, llegando a ser la razón mujer-varón media de 4:1²²⁴ con pocas excepciones (por ejemplo, poblaciones de poco riesgo como las africanas). En este sentido en una cohorte española mayor de 50 años con un periodo de seguimiento de 6 años se aprecia una incidencia de fractura de Colles 5 veces superior en mujeres que en varones²⁴⁷. La causa de esta diferencia entre géneros no está elucidada, pudiendo estar implicado entre otros factores la existencia de una mayor pérdida ósea en radio a determinada edad en la mujer como variaciones en el riesgo de caídas entre ambos¹⁵¹.

Las tasas de incidencia de fractura de antebrazo distal varían según la raza: siendo mayores en caucásicos que en afroamericanos o africanos, lo que induce a sospechar un componente genético asociado a la presentación de dicha fractura. Así, en un estudio realizado en 96 familias chinas se evidencia una correlación positiva entre la DMO de antebrazo y algunas regiones de los cromosomas 2 y 13⁴⁶.

B) MORTALIDAD / MORBILIDAD:

La mortalidad en pacientes con fractura de antebrazo distal no es mayor que en la población general²³⁰. Estas fracturas ocasionan dolor y restricción de la movilidad durante el periodo agudo²⁶⁶ y complicaciones a largo plazo, tales como: deformidad y rigidez persistente, aumento de la sensibilidad local, rotura diferida del flexor largo del pulgar, distrofia simpática refleja y síndrome del túnel carpiano¹⁵¹. Aunque pueden producir un impacto en algunas actividades como la escritura o la preparación de las comidas, en conjunto, pocos pacientes experimentan una incapacidad completa, a pesar

de que más de la mitad refieren una capacidad funcional moderada o deficiente a los 6 meses de padecer la fractura²⁶⁷.

Sólo en determinadas ocasiones requiere hospitalización, si bien el porcentaje de mujeres que requiere ingreso es mayor a medida que aumenta la edad, incrementándose desde el 16% en las mujeres entre 45 y 54 años hasta el 75% en las mayores de 85 años²⁵⁷.

C) PREDISPOSICIÓN A FUTURAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS:

Acorde a la relación existente entre este tipo de fractura y una menor masa ósea, y al igual que ocurre en otros tipos de fracturas, el padecer una fractura de antebrazo distal supone un incremento del riesgo de aparición de futuras fracturas osteoporóticas (en cualquier localización o específicamente a nivel de antebrazo, vértebra o cadera) con una mayor fuerza de asociación a nivel de antebrazo (riesgo relativo de hasta 3,3 en mujeres y 24,1 en hombres) y de vértebra (riesgo relativo de hasta 5,2 en mujeres y 10,7 en hombres), según algunos estudios publicados recientemente¹⁴⁰. Barrett-Connor y cols. encuentran que en mujeres que han padecido una fractura de antebrazo distal se triplica el riesgo de sufrir una fractura en la misma localización, siendo este riesgo independiente de la edad de la mujer y de la DMO medida, y se dobla el riesgo de fractura osteoporótica en cualquier otra localización esquelética¹⁵². El riesgo de sufrir una fractura de cadera tras padecer una fractura de antebrazo distal es mayor en hombres (RR=3,26) que en mujeres posmenopáusicas (RR=1,53)¹⁰⁷.

Una historia familiar (en madres o hermanas) de fractura apendicular (aquella localizada en muñeca y/o cadera) supone un incremento del riesgo dos veces superior de padecer una fractura apendicular en las hijas, respecto a población no fracturada, y concretamente para la fractura de muñeca el riesgo en las hijas se multiplica por 4 al

existir el antecedente familiar de fractura de muñeca²⁶⁸, como hemos comentado en el apartado de etiopatogenia de la osteoporosis.

A pesar de la gran frecuencia de las fracturas de la epífisis distal del radio y su relación con la baja densidad mineral ósea, las mujeres no suelen recibir tratamiento antiosteoporótico. En un estudio de cohortes retrospectivo de 1162 mujeres postmenopáusicas con fractura de muñeca se comprobó que sólo un 2,8% fueron estudiadas, valorando su densidad mineral ósea, y sólo el 22,9% recibieron tratamiento para la osteoporosis dentro de los primeros 6 meses postfractura²⁶⁹. Dada su aparición precoz en el desarrollo evolutivo de la mujer y su asociación con la aparición de futuras fracturas osteoporóticas, su aparición debería suponer una “señal de alarma” de osteoporosis que obligue a confirmar el diagnóstico de la misma y a instaurar las medidas preventivas necesarias, como hemos comentado previamente.

3.4 OTRAS FRACTURAS.

A) PREVALENCIA / INCIDENCIA:

Los datos existentes sobre epidemiología de las otras fracturas osteoporóticas son escasos y casi inexistentes en nuestro país, sobre todo si se comparan con los datos publicados sobre la fractura de cadera²¹⁴. En España los conocimientos epidemiológicos del resto de las fracturas apendiculares se limitan prácticamente a los derivados del estudio EPOS²⁷⁰.

Aunque en menor porcentaje que las fracturas de cadera, las de húmero proximal, pelvis o costales se asocian a baja masa ósea, incluso si acontecen tras un traumatismo ostensible^{259,271}, y aumentan con la edad²³⁰. Otras, como las de tibia,

peroné, carpo, pie y tobillo, tienen una relación menos manifiesta con la masa ósea y son más frecuentes en mujeres más jóvenes²³⁰.

En nuestro país destacan por su incidencia la fractura de húmero (333 casos/100.000 mujeres/año) y las fracturas costales y de pelvis (180 y 113 casos/100.000 mujeres/año, respectivamente)²⁶⁵. En el caso de las fracturas costales los resultados obtenidos fueron aproximadamente un 35% inferior a los datos españoles del estudio EPOS²⁴⁷, pudiendo ser esta diferencia atribuible a la desigual distribución etaria del grupo de mayor edad con respecto a la población real, ya que las fracturas costales y de pelvis se incrementan de forma exponencial con la edad y presentan una tasa de incidencia particularmente acrecentada en mujeres de 80 años o más²⁷².

El resto de fracturas, como la de clavícula, se han visto asociadas a baja masa ósea, pero pocas veces se estudian de forma individualizada. Habitualmente se incluyen en el grupo de fracturas que, como las de los dedos, codo, tobillo o tibia, tienen una relación más débil con la masa ósea²¹⁴.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Ha sido ampliamente documentada la existencia de una predisposición familiar a las fracturas por fragilidad, así como a la presencia de una menor masa ósea en las hijas jóvenes de mujeres que padecen dicho tipo de fracturas. Ambos hechos reflejan, en gran medida, el importante papel que la herencia parece jugar en la determinación de la DMO de un sujeto. Como la fractura osteoporótica que primero acontece en el desarrollo madurativo de la mujer es la localizada en el extremo distal del radio, ésta puede ser considerada como una “señal de alarma” para el inicio de medidas de prevención secundaria de fractura tanto en la mujer que la padece, como en antecedentes familiares de primer grado. En base a estos hechos, nos hemos propuestos los siguientes objetivos:

(A) PRINCIPALES:

1. Valorar si las hijas, a edades jóvenes (20-41 años), de mujeres con fractura del EDR presentan menores niveles de masa ósea tanto en el esqueleto axial como periférico, respecto a un grupo control.
2. Analizar si el pico de masa ósea a nivel de columna y cadera se alcanza con normalidad en las hijas de mujeres con dicho antecedente materno de fractura.
3. Comprobar la existencia o no de diferencias en la masa ósea entre las hijas de mujeres con fractura del EDR, en base a la presencia de otra fractura materna por fragilidad previa y/o baja DMO materna, así como entre éstas y el grupo control.

(B) SECUNDARIOS:

4. Valorar los parámetros de remodelado óseo y datos analíticos relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico y analizar si existen diferencias entre ambas poblaciones.
5. Determinar los factores de riesgo que puedan contribuir en los niveles de masa ósea en esta población y si existen diferencias con respecto al grupo control.

III. SUJETOS Y MÉTODO.

1. TIPO DE ESTUDIO.

Diseñamos un estudio observacional de casos y controles (1:1), en el que seleccionamos a hijas de mujeres con fractura del EDR en edad de alcanzar el pico de masa ósea (20 – 41 años) y las comparamos con un grupo control de su misma edad.

Diseñamos un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de las mujeres con fractura del EDR, cuyas hijas constituían el grupo de casos del estudio observacional sobre el que se centra este trabajo. En él valoramos los porcentajes de mujeres con otras fracturas por fragilidad asociadas a la del EDR y los porcentajes de mujeres con masa ósea baja.

Todas las mujeres objeto de estudio fueron informadas del propósito del trabajo, obteniéndose de ellas el consentimiento previo para su realización y se respetaron los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

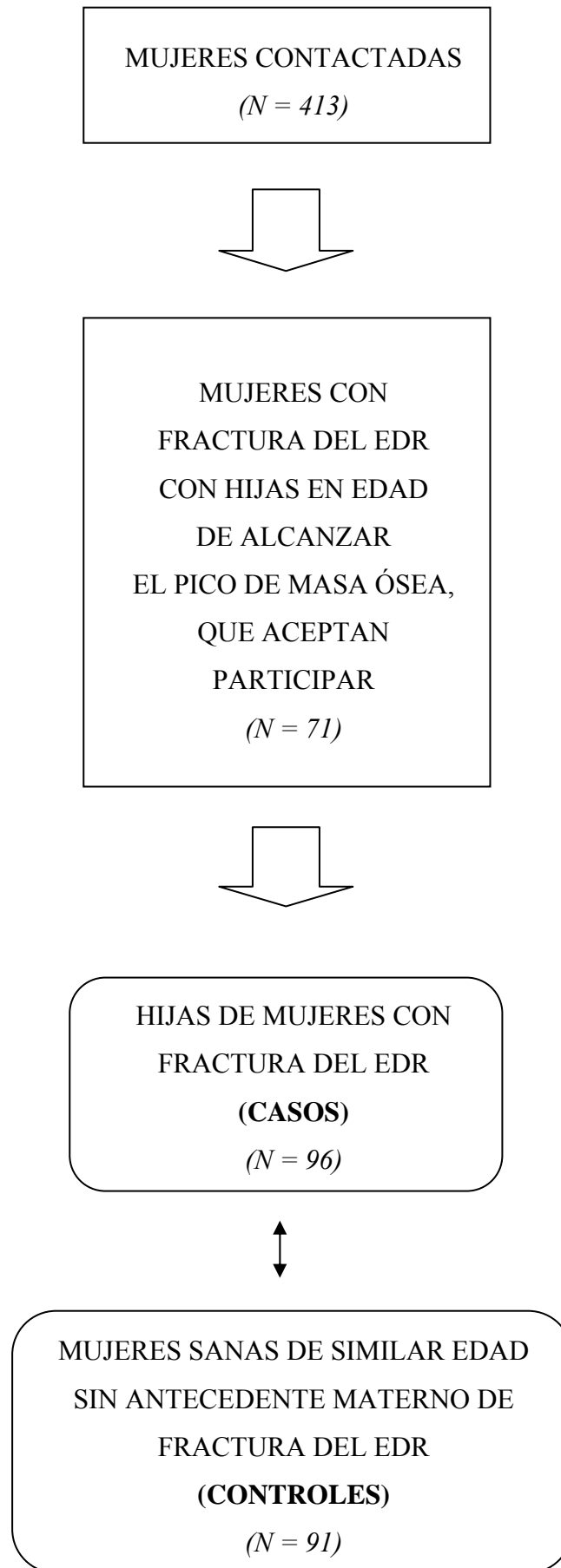
2. POBLACIÓN ESTUDIADA.

TAMAÑO MUESTRAL.

Para el cálculo del tamaño muestral utilizamos el programa *G*power 3.1.0*. Dicho programa nos indica a priori que al utilizar la prueba t de student en un contraste de dos colas se necesita 84 sujetos en cada grupos, 168 sujetos en total, para conseguir detectar como significativa una diferencia de medias estandarizadas de .5 (un tamaño de efecto medio) con una tasa de error tipo I del 5% ($\alpha=.05$) y una potencia del 90% ($1-\beta=.90$)

Para llevar a cabo nuestro estudio y basándonos en el tamaño muestral calculado, contactamos telefónicamente con un total de 413 mujeres seleccionadas del sistema centralizado informático de informes de alta (*MEDICX*), que habían sido atendidas en el Servicio de Urgencias de Traumatología de nuestro hospital (Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, de tercer nivel), por fractura del EDR no traumática, es decir, aquéllas que son consecuencia de traumatismos de intensidad leve o moderada (caída desde una altura igual o menor a la de la paciente y sin mecanismo de aceleración), entre Enero de 2003 y Junio de 2006. De ellas, 82 mujeres (19.8% del total), cumplieron el criterio de inclusión del estudio: Tener hijas sanas en edad de alcanzar el pico de masa ósea (entre 20 y 41 años de edad), y de las que cumplían el criterio de inclusión aceptaron la invitación a participar en el estudio 71 mujeres (86.5%). Se excluyeron aquéllas mujeres con fracturas traumáticas, con antecedentes de neoplasia, sin descendencia o con hijas en edad diferente a la de adquisición del pico de masa ósea.

En base a este primer grupo seleccionado, diseñamos un estudio de casos y controles (1:1) en el que incluimos un total de 187 mujeres (94% de las invitadas a participar en el estudio), de las cuáles 96 (51.3% del total) constituía nuestro grupo de Casos, es decir, eran las hijas, en edad de alcanzar el pico de masa ósea, de las mujeres con fractura del EDR, y 91 (48.7% del total) constituía nuestro grupo Control, es decir, eran mujeres sanas de la misma área sanitaria y misma edad, que no contaban con este antecedente familiar de fractura, que fueron reclutadas en centros de atención primaria, consultas del hospital y acompañantes de familiares. Se excluyeron aquéllas mujeres con enfermedades o tratamientos que pudieran influir en los valores de masa ósea.



3. VARIABLES REGISTRADAS, CARÁCTER DE LAS MISMAS Y ASPECTOS TÉCNICOS.

A continuación se indica el carácter de las variables recogidas en el estudio, la definición y los aspectos técnicos más relevantes de las mismas:

3.1. ENCUESTA CLÍNICA.

Realizamos a todas las mujeres del estudio una encuesta a modo de historia clínica y se valoraron los siguientes datos:

3.1.1 Datos de filiación y antropométricos:

- Nombre y Apellidos
- Dirección del domicilio habitual
- Teléfono de contacto
- Fecha de realización de la encuesta
- Actividad Laboral
- Fecha de nacimiento (edad en años)
- Peso en Kilogramos (variable cuantitativa)
- Talla en metros (variable cuantitativa)
- Índice de Masa Corporal (IMC) en Kg/m² (variable cuantitativa)

3.1.2 Historia Ginecológica:

- Edad de menarquia en años (variable cuantitativa)
- Edad de menopausia en años (variable cuantitativa)

- Periodo fértil, definida como años transcurridos desde la menarquia (variable cuantitativa)
- Número de embarazos (variable cuantitativa)
- Número de abortos, precisando trimestre en que acontece (variable cuantitativa)
- Periodo de lactancia, definido como la suma de los meses de lactancia de cada hijo (variable cuantitativa)

3.1.3 Estilo de Vida:

- Actividad física (variable cualitativa), precisando tipo de actividad deportiva en caso de realizarla (gimnasia de mantenimiento / práctica deportiva habitual) y el tiempo de realización de la actividad.
- Consumo de Alcohol, valorado en gramos de etanol / día (variable cuantitativa)

La OMS define el alcoholismo como una ingestión diaria de alcohol superior a 50 gramos en la mujer y 70 gramos en el hombre. Se cuantificó aplicando la fórmula: *Cantidad de bebida en ml x número de grados x 0.8 / 100*. Así, una copa de licor o un combinado equivaldrían a 40 gramos de alcohol, $\frac{1}{4}$ de litro de vino a 30 gramos y $\frac{1}{4}$ de litro de cerveza a 15 gramos.

- Consumo de tabaco (variable cualitativa), detallando:
 - Condición de ex - fumador
 - Fumador en el momento actual, indicando *número de cigarrillos / día* y especificando tiempo de inicio y de abandono.

- Consumo de café (variable cualitativa)
- Exposición solar (variable cualitativa)
- Hábitos en la alimentación sobre la ingesta de calcio en mg / día (variable cuantitativa)

A los datos obtenidos en la encuesta de ingesta de productos lácteos se les aplicó los siguientes valores aproximados de equivalencia:

Un vaso de leche de 200 ml (sin distinción entre entera, semidesnatada o desnatada), como equivalente a 200 mg de calcio.

Una porción de queso de 100 g (curado, semicurado, fresco), como equivalente a 200 mg de calcio.

Un postre lácteo (natillas, yogurt) como equivalente a 200 mg de calcio.

3.1.4 Toma de medicación de forma crónica:

- Corticoides orales durante un tiempo igual o superior a 6 meses a los largo de la vida (variable cualitativa)
- Antiepilépticos (variable cualitativa)
- Hipotensores (variable cualitativa)
- Anticonceptivos (variable cualitativa)
- Anticoagulantes (variable cualitativa)
- Hipnóticos (variable cualitativa)

3.1.5 Antecedentes personales de enfermedades crónicas:

- Inmovilización absoluta a lo largo de la vida, durante un periodo superior o inferior a 6 meses (variable cualitativa)
- Enfermedades endocrinas (hiperparatiroidismo / hipoparatiroidismo / hipertiroidismo) (variable cualitativa)
- Hipertensión arterial (variable cualitativa)
- Insuficiencia renal (variable cualitativa)
- Litiasis renal (variable cualitativa)
- Malabsorción (variable cualitativa)
- Hepatopatía crónica (variable cualitativa)
- Diabetes Mellitus (variable cualitativa)
- Enfermedades inflamatorias del aparato locomotor (variable cualitativa)

3.1.6 Antecedentes personales y familiares de fracturas previas:

- Se recogieron todas las fracturas previas que eran consideradas por fragilidad, esto es, aquéllas que acontecen tras traumatismos de intensidad leve o moderada (caída desde una altura igual o superior a la de la altura de la persona) Se consideraron por una parte las de localización típicamente osteoporótica: Cadera, vértebra y Colles, y se consideraron como otras las que afectaban a otras localizaciones esqueléticas, excluidas las de los dedos de las manos y de los pies, huesos del cráneo y huesos de la cara (variables cualitativas).

3.2. VARIABLES ANALÍTICAS (cuantitativas)

Las muestras de sangre recogidas se procesaron en el mismo día para obtener los datos de hemograma y datos bioquímicos generales y de remodelado óseo.

A) Bioquímica sérica: Las determinaciones de perfil bioquímico general, que incluían cifras de glucemia, creatinina, proteínas totales, calcio, fósforo y Fosfatasa alcalina total, se realizaron en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96.

- Glucosa: Se determinó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 70 y 100.
- Creatinina: Se cuantificó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 0.70 y 1.50.
- Proteínas totales: Se valoraron en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96 midiéndose en g/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 6 y 8.

B) Determinaciones analíticas relacionadas con el metabolismo fosfo-calcio y parámetros de remodelado óseo:

- Calcio: Se determinó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 8.5-10-5.
- Fósforo: Se cuantificó en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en mg/dl, cuyos valores de referencia normales son entre 2.5-4.5.
- Fosfatasa Alcalina total (FA): Se valoró en suero mediante análisis en autoanalizador DAX-96, midiéndose en UI/l, cuyos valores de referencia normales son entre 90-258.

- Hormona paratiroidea intacta (PTHi 1-84): Se analizó por método inmunoradiométrico (IRMA) Scantibodies, suministrado por Izasa, en pg/ml; con un rango de medidas de 10-2300 pg/ml. La sensibilidad fue de 1,35 pg/ml y el CV intraensayo e interensayo inferior a 4% y 7% respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 10-50 pg/ml.
- 25OHD3: Se cuantificó por RIA (25-OH-Vit.D3-ria-CT. Biosource Europe S.A.), en ng/ml; con un rango de medidas de 2.1 – 154 ng/ml. Su sensibilidad fue de 0,6 ng/ml y el CV intraensayo e interensayo inferior a 4.7% y 5,3% respectivamente. El rango de normalidad considerado fue de 9-45 ng/ml.
- B-CrossLaps/serum: El método por el que se determina el betacrosslaps es el mismo que en los casos anteriores, es decir, quimioluminiscencia. El intervalo de medición 0.010-6 ng/mL o 10-6000 pg/mL. Sensibilidad analítica (límite inferior de detección): 0.01 ng/mL. Especificidad analítica: Los anticuerpos monoclonales empleados reconocen todos los fragmentos de colágeno del tipo I que contienen el octapéptido β -8AA dos veces. No presenta reactividad cruzada con la osteocalcina, PTH o la ALP ósea. Sensibilidad funcional: 0.07 ng/mL (70 pg/mL)
- Osteocalcina (N-MID Osteocalcin): Se ha realizado mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “ECLIA” en un autoanalizador Modular Analytics E-170 de Roche®. Este test emplea dos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente a los epítomos del fragmento N-MID y del fragmento N-terminal, detectando con ello tanto el fragmento N-MID estable como la osteocalcina (aún) intacta. Por lo tanto el test no depende del inestable fragmento c-terminal (43-49 aminoácidos) de la molécula de osteocalcina, y garantiza así resultados de medición constantes

bajo circunstancias de laboratorio de rutina. El rango de medida definido por el límite de detección y el máximo de la curva principal es: 0.500-300 ng/mL (si bien, diluidos por el factor 5, puede llegar hasta 1500 ng/mL), (se debe utilizar el Elecsys Diluent Universal para realizar las diluciones) La sensibilidad analítica (límite inferior de detección): <0.50 ng/mL.

C) Otros parámetros:

- TSH se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en microUI/ml, con un rango de medidas de 0.005-100.0 microUI/ml, una sensibilidad de 0.014 microUI/ml y un CV intraensayo e interensayo inferior a 8.6% y 8.7% respectivamente. Los valores límites normales entre 0,200-5,000 microUI/ml.

- Tiroxina libre (T4I) se determina por técnica electroquimioluminiscencia ECLIA (Elecys Systems 1010/2010) de Roche, en ng/dl, con un rango de medidas de 0.023-7.77 ng/dl, una sensibilidad de 0.023 ng/dl y un CV intraensayo e interensayo inferior a 2.9% y 6.6% respectivamente. Los valores límites normales entre 0,60-1,40 ng/dl.

3.3. VARIABLES DENSITOMÉTRICAS (cuantitativas)

Se cuantificó la masa ósea a nivel de columna lumbar (L2-L4), cadera (cuello femoral y cuello total) y antebrazo no fracturado o no dominante en no fracturadas mediante densitometría radiológica de doble energía (DXA) siendo el modelo de aparato utilizado el *LUNAR EXPERT-XL*. Se ha demostrado de manera independiente que este densitómetro posee una precisión in vivo de 0,01 á 0,025 g/cm², dependiendo de la zona medida.

Calculamos el pico de masa ósea de nuestros casos en base a la masa ósea de las controles cuyas edades estuviesen comprendidas entre 20 y 30 años en el caso de la DMO de cadera y entre 31 y 41 años en la medición de columna lumbar, tal como se ha apreciado en estudios previos realizados en la población española. No se pudo hacer este cálculo en el caso del antebrazo, por ser la muestra menor y por no contar con datos de referencia en la población española validados para conocer la edad a la que se alcanza.

Los valores de masa ósea se expresaron en valor absoluto (gHA/cm²) y en Z-score que indica las desviaciones estándar de los niveles de masa ósea de los Casos respecto a los valores del grupo control, es decir de nuestras mujeres controles, calculando los datos en base a la década comparable.

El cálculo de la Z-score de los casos se hizo respecto a las mujeres controles, calculando los datos en base a la década comparable.

Se siguieron los criterios de la OMS para clasificar los resultados de la masa ósea materna en normal (T-score > -1), osteopenia (T-score < -1) y osteoporosis (T-score < - 2.5)

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 para windows. Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra para comprobar en cada variable cuantitativa si la distribución de la muestra era normal o no.

En caso de normalidad, se utilizó el test de la T-student para datos independientes cuando la comparación se llevó a cabo entre dos grupos, usándose el test de ANOVA al comparar más dos de grupos. Cuando la distribución fué no normal, utilizamos el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante el análisis de frecuencia y su comparación entre grupos se

realizó mediante el test de la chi cuadrado. Las correlaciones entre variables fueron valoradas mediante el coeficiente de correlación de Pearson (para las variables de distribución normal) y mediante el coeficiente de Spearman (para distribuciones no normales) Para analizar la fuerza de la asociación entre dos variables se utilizó el análisis de la regresión simple. Se utilizaron correlaciones parciales para controlar estadísticamente el peso de variables que pueden interferirse entre ellas y también con la masa ósea de las mujeres que constituían nuestro grupo de casos. Se estudió la influencia de cada variable sobre la masa ósea y, aquellas para las que se demostró una asociación, fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple con la intención de conocer las que se asociaban de una manera independiente, así como la variabilidad del modelo, sobre el total de la densidad mineral ósea. En todos los casos el nivel de significación exigido fue $p \leq .05$

IV. RESULTADOS.

Nos parece operativo realizar la exposición de los resultados en dos bloques consecutivos, iniciándolo por los datos obtenidos en las mujeres con fractura del EDR para posteriormente realizar la valoración de nuestros hallazgos en el estudio de casos y controles, que además de ser éste el eje central de nuestro trabajo es el que puede aportar resultados clínicos más relevantes.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE MADRES:

La edad media de las madres estudiadas fue de 61 años, con un rango comprendido entre 44 y 87 años. Se realizó un estudio densitométrico en columna lumbar, cadera y radio distal al 90,1% de las mujeres con fractura del EDR (N=64), observándose que el 89,1% (N=57) de las mismas presentaba una masa ósea baja (osteopenia u osteoporosis) en al menos una de las localizaciones esqueléticas estudiadas (*figura 1*) y, de ellas el 32% mostraba masa ósea baja en todas las localizaciones medidas (cadera, columna lumbar y radio), el 50% en dos de dichas regiones (fundamentalmente cadera y columna lumbar o columna lumbar y radio) y el 18% en sólo una de las localizaciones o regiones esqueléticas valoradas (más frecuentemente a nivel de radio), como se detalla en la *figura 2*.

Figura 1. PORCENTAJE DE MUJERES CON MASA ÓSEA BAJA.

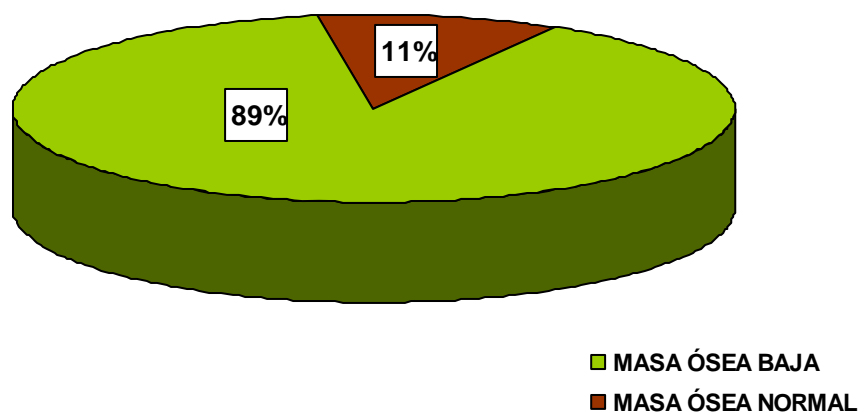
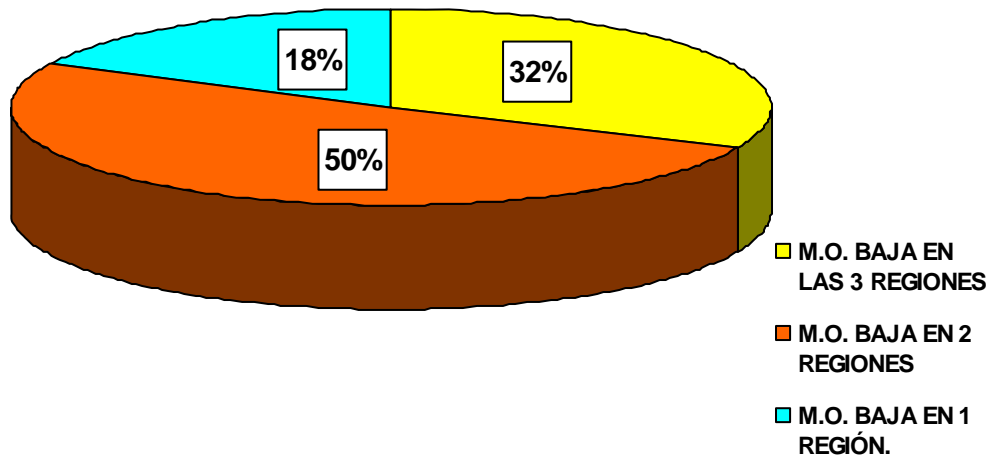
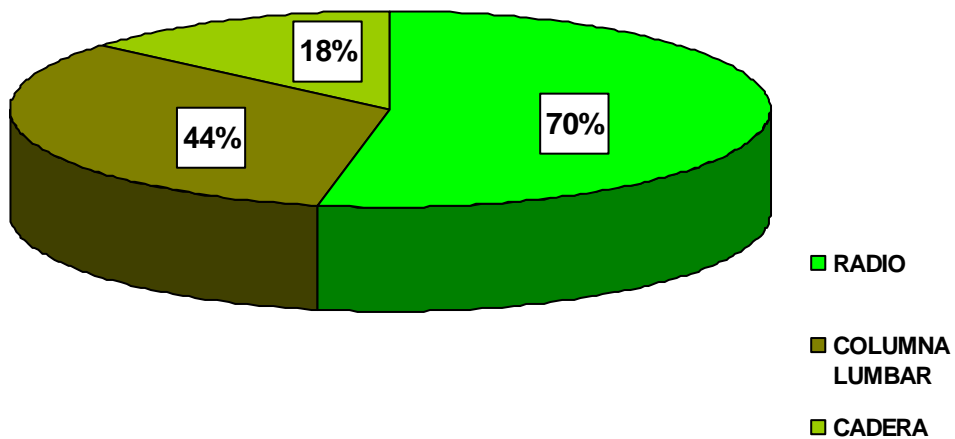


Figura 2. PORCENTAJE DE MUJERES CON MASA ÓSEA BAJA EN RELACIÓN AL NÚMERO DE LOCALIZACIONES ESQUELÉTICAS AFECTADAS



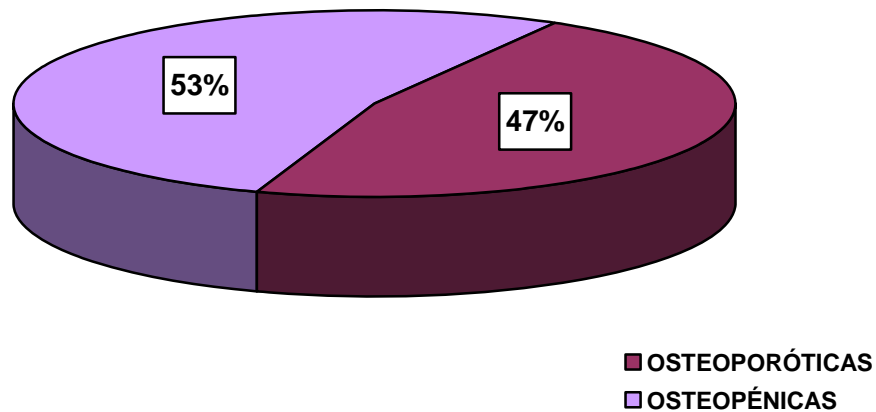
El porcentaje de mujeres que presentó una baja masa ósea fue del 70% a nivel de radio, del 44% en columna lumbar y del 18% en cadera (figura 3)

Figura 3. PORCENTAJE DE MUJERES CON MASA ÓSEA BAJA EN CUANTO A LA LOCALIZACIÓN ESQUELÉTICA ANALIZADA



El 47% (N=27) de las mujeres con masa ósea baja tenían criterios de osteoporosis en al menos una localización esquelética (siendo la localización más frecuente la de radio) y el 53% de las mismas (N=30) cumplían criterios de osteopenia (siendo las regiones afectadas más frecuentemente la de columna lumbar y radio) (figura 4)

Figura 4. PORCENTAJE DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA EN MUJERES CON MASA ÓSEA BAJA.



De las 71 mujeres con fractura del EDR incluidas en el estudio, 30 (42 %) presentaron otra fractura por fragilidad asociada a la del EDR (figura 5), y en ellas la localización es la que se detalla en la figura 6. Es importante destacar que de estas mujeres que padecieron otra fractura asociada, 17 de ellas (56.6%) presentaron una segunda fractura del EDR ipsilateral o contralateral, sólo 1 (3.3%) sufrió una fractura de cadera y en ninguna se evidenció una fractura vertebral sintomática.

Figura 5. PRESENCIA DE OTRA FRACTURA OSTEOPORÓTICA ASOCIADA A LA DEL EDR

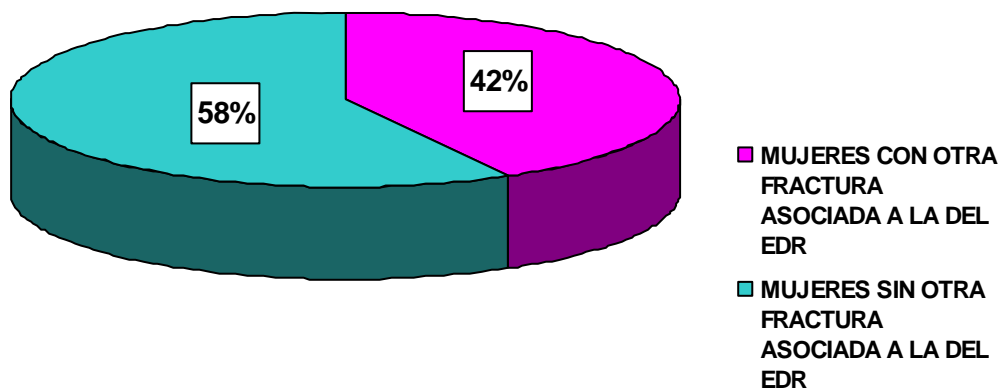
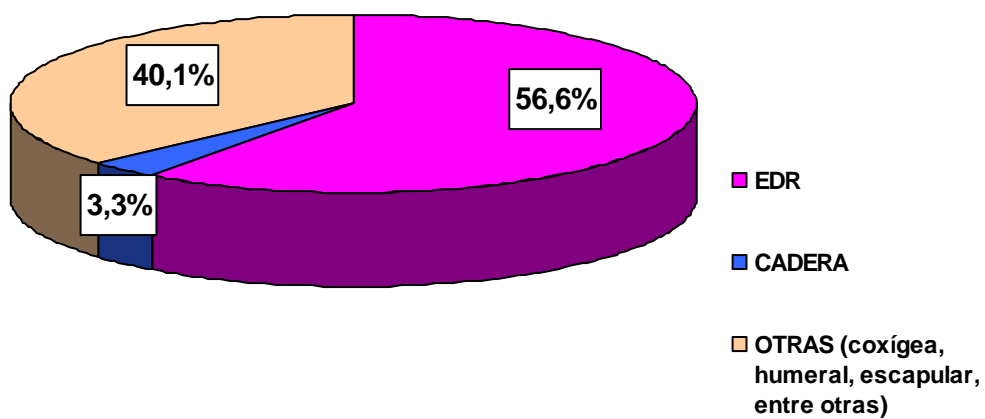


Figura 6. LOCALIZACIÓN DE LAS FRACTURAS ASOCIADAS A LA DEL EDR



ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES:

Las características antropométricas de las mujeres estudiadas se recogen en la *tabla 1* (valores expresados como *media +/- desviación típica*).

VARIABLE	CASOS (N = 96)	CONTROLES (N = 91)	p
EDAD (años)	31,13 +/- 5,0	29,44 +/- 5,8	.035
TALLA (m)	1,59 +/- 0,1	1,61 +/- 0,1	.026
PESO (Kg)	65,05 +/- 14,1	62,99 +/- 13,0	.157
IMC (Kg/m2)	30,75 +/- 6,5	28,45 +/- 5,9	.002

Tabla 1. Características antropométricas de las mujeres estudiadas.

A) COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE MASA ÓSEA:

Se establecieron varios niveles de comparación, tal como se especifica a continuación:

- A.** Casos y Controles en su conjunto **(1)** y en relación a la edad correspondiente al pico de masa ósea en columna y en cadera **(2)**

- B.** Hijas de mujeres con fractura del EDR y antecedentes de otra fractura por fragilidad añadida en relación a aquellas hijas de mujeres sin otra fractura añadida a la del EDR **(3)** y respecto al grupo control **(4)**

- C.** Hijas de mujeres con fractura del EDR y DMO baja en relación a las hijas de mujeres con dicha fractura y DMO normal **(5)** y respecto al grupo control **(6)**

1) COMPARACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN TODAS LAS MUJERES ESTUDIADAS CON INDEPENDENCIA DE LA EDAD.

Al comparar el grupo de casos con el control de forma global, es decir teniendo en cuenta la totalidad de las mujeres incluidas en cada uno de ellos, observamos la existencia de una diferencia significativa entre ambos grupos en varios de los parámetros antropométricos valorados, tal como se puede apreciar en la tabla 1, realizándose por tanto un ajuste de los datos obtenidos en base a los mismos. Tras dicho ajuste apreciamos unos valores de masa ósea inferiores de forma estadísticamente significativa en el grupo de casos respecto al grupo control, tanto a nivel de columna lumbar, $t(184)=2,65, p= .047$, como de cuello femoral, $t(185)=3,28, p= .006$ (figuras 7 y 8), con un tamaño de efecto medio en ambos casos. Los valores de DMO a nivel de cadera total y radio fueron igualmente inferiores en las hijas de mujeres con fractura del EDR respecto al grupo control, si bien estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($0,978 \pm 0,10$ vs $1,015 \pm 0,09$ en cadera total, $.324 \pm .07$ vs $.340 \pm .05$ en radio)

Figura 7. MASA ÓSEA EN COLUMNA LUMBAR (gHA/cm²)

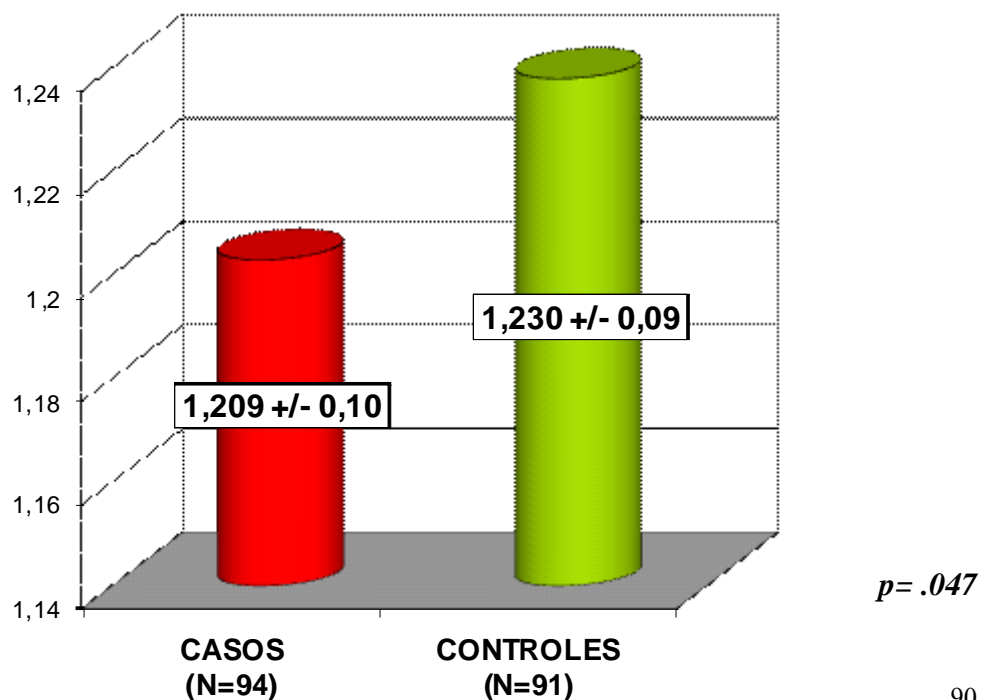
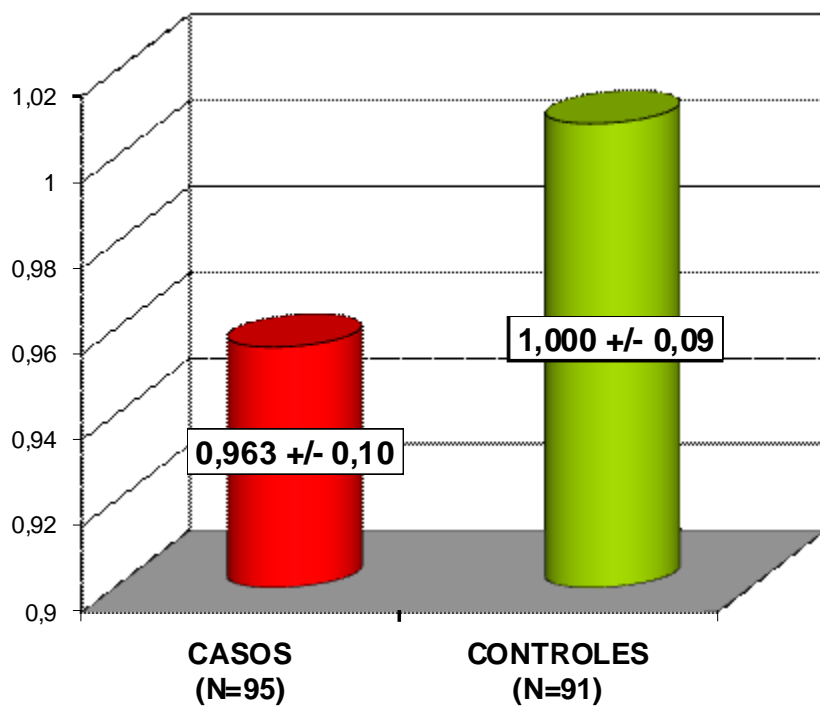


Figura 8. MASA ÓSEA EN CUELLO FEMORAL (gHA/cm²)



p = .006

2) COMPARACIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA:

Al no contar en nuestra población con datos de referencia del pico de masa ósea a nivel de radio, la comparación la hemos establecido sólo a nivel de columna y cadera, ya que en ambas localizaciones están claramente establecidas las cifras correspondientes al pico de masa ósea, así como las edades a las que se alcanza el mismo.

Cuando comparamos los valores de masa ósea en las mujeres cuya edad correspondía a la de la consecución del pico de masa ósea en columna lumbar no apreciamos diferencias significativas entre el grupo control y el de casos. Al establecer esta comparación a nivel de cadera tuvimos que hacer un ajuste de los resultados en base a la edad e IMC, ya que observamos diferencias en estos parámetros entre ambos grupos. Tras dicho ajuste no apreciamos diferencias en el pico de masa ósea de cadera, aunque hay que destacar que los valores obtenidos en todas las regiones estudiadas fueron inferiores en los casos con respecto al grupo control, como se detalla en la *tabla 2*.

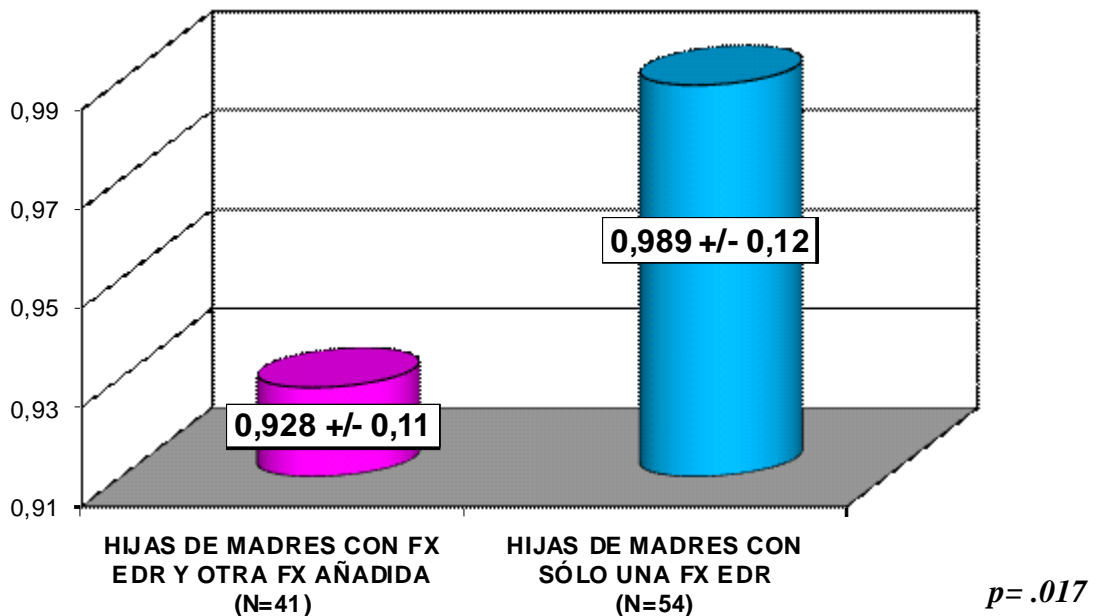
	CASOS	CONTROLES	<i>p</i>
<u>COLUMNA LUMBAR</u> (<i>EDAD: 31 – 41 años</i>)	(<i>N = 48</i>) 1,211 +/- 0,11	(<i>N = 41</i>) 1,255 +/- 0,14	<i>NS</i>
<u>CADERA</u> (<i>EDAD: 20 – 30 AÑOS</i>):	(<i>N = 47</i>)	(<i>N = 50</i>)	<i>NS</i>
-CUELLO FEMORAL	0,969 +/- 0,02	1,010 +/- 0,01	
-CADERA TOTAL	0,978 +/- 0,02	1,010 +/- 0,02	

Tabla 2. Valores del pico de masa ósea (gHA/cm²)

3) COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE MASA ÓSEA EN HIJAS DE MUJERES CON FRACTURA DEL EDR EN BASE A LA EXISTENCIA O NO DE OTRA FRACTURA OSTEOPORÓTICA MATERNA.

Establecimos otro nivel de comparación, dividiendo a las mujeres del grupo de Casos según la presencia o no de otra fractura añadida a la del EDR en sus madres. Observamos una menor masa ósea estadísticamente significativa a nivel de cuello femoral en hijas de mujeres con más de una fractura por fragilidad respecto a hijas cuyas madres sólo presentaban una fractura del EDR, $t(93)= 2,43, p = .017$ (figura 9), con un tamaño de efecto medio. En el resto de las localizaciones aunque los valores obtenidos también fueron inferiores en las primeras la diferencia no alcanzó significación estadística.

Figura 9. MASA ÓSEA EN CUELLO FEMORAL (gHA/cm²)



Al expresar los resultados de los valores de masa ósea obtenidos como **Z-score**, apreciamos que el 54% de las mujeres cuyas madres tenían otra fractura osteoporótica asociada a la del EDR presentaba una Z-score inferior a $-0,5$ a nivel de cuello femoral, siendo este porcentaje mucho menor (26%) en aquellas mujeres que contaban con el antecedente materno de sólo una fractura del EDR (figuras 10 y 11)

Figura 10. HIJAS DE MUJERES CON OTRAS FRACTURAS ASOCIADAS A LA DEL EDR

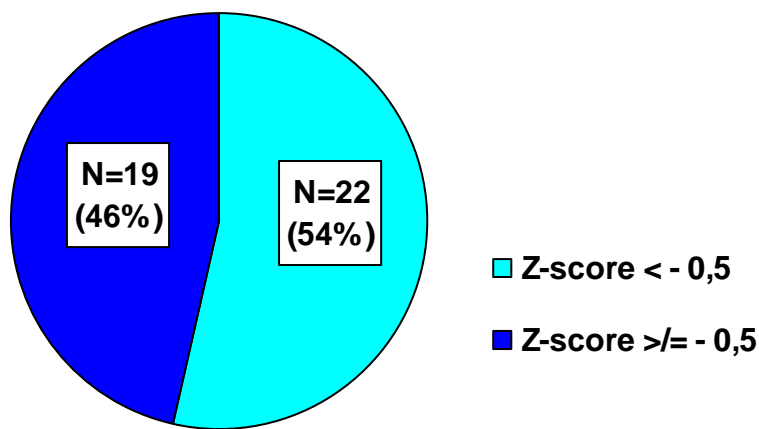
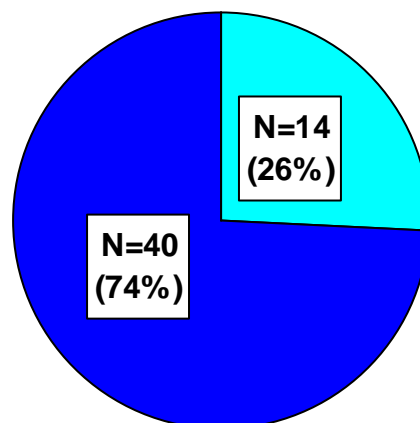


Figura 11. HIJAS DE MUJERES CON SÓLO FRACTURA DEL EDR

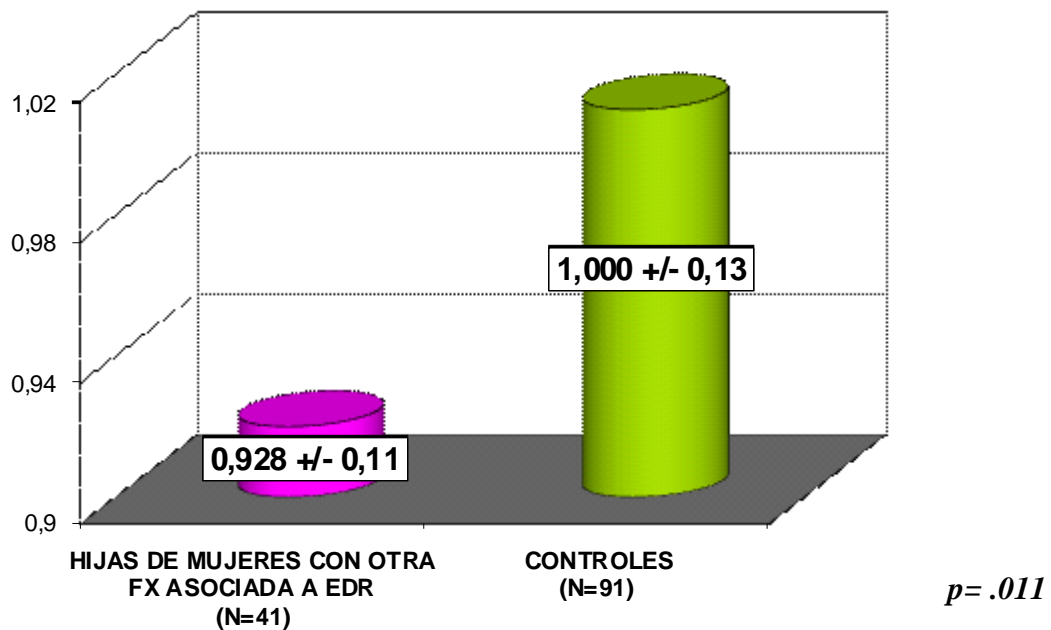


Así mismo, observamos que el antecedente materno de más de una fractura por fragilidad triplicaba el riesgo de presentar una menor masa ósea (Z -score < -0.5) a nivel de cuello femoral ($OR=3,308$; $IC\ 95\%: 1,39 - 7,85$; $p= .006$), no apreciándose este hallazgo en el resto de las localizaciones esqueléticas estudiadas.

4) COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE MASA ÓSEA ENTRE CONTROLES E HIJAS DE MUJERES CON FRACTURA DEL EDR CON O SIN OTRA/S FRACTURA/S AÑADIDA/S.

Apreciamos valores inferiores de masa ósea en las hijas de mujeres con otra fractura por fragilidad asociada a la del EDR con respecto al grupo control en todas las localizaciones esqueléticas medidas (*tabla 3*), existiendo una diferencia estadísticamente significativa sólo a nivel de cuello femoral (*figura 12*), $F(2,185)=4,45$, $p=.011$, con un tamaño de efecto pequeño-medio (.045).

Figura 12. MASA ÓSEA EN CUELLO FEMORAL (gHA/cm²)



Al comparar a las controles con el grupo de mujeres con antecedente de fractura del EDR sin otra fractura añadida a la misma y tras ajustar por el IMC, no apreciamos diferencias en ninguna de las localizaciones medidas (tabla 3)

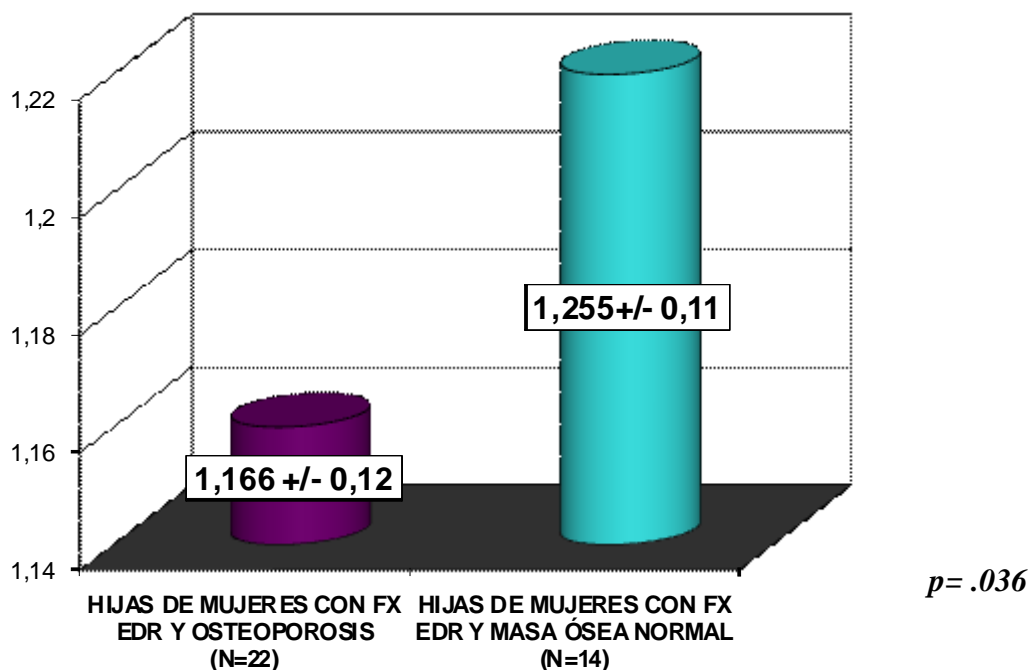
	CONTROLES	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR SIN OTRA/S FX/S AÑADIDA/S	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR CON OTRA/S FX/S AÑADIDA/S	p
<u>COLUMNA LUMBAR</u>	(N=91) 1,230 +/- 0,11	(N=53) 1,222 +/- 0,12	(N=41) 1,191 +/- 0,10	NS
<u>CADERA:</u>	(N=91)	(N=54)	(N=41)	
- CUELLO	*1,000 +/- 0,13	0,989 +/- 0,12	*0,928 +/- 0,11	*.011
- CADERA TOTAL	1,003 +/- 0,15	1,008 +/- 0,15	0,963 +/- 0,10	NS
<u>RADIO</u>	(N=32) 0,329 +/- 0,04	(N=32) 0,336 +/- 0,05	(N=16) 0,319 +/- 0,04	NS

Tabla 3. Valores de masa ósea en todas las localizaciones estudiadas (gHA/cm²)

5) COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE MASA ÓSEA EN LAS HIJAS DE MUJERES CON FRACTURA DEL EDR EN BASE A LA MASA ÓSEA MATERNA.

Realizamos un nuevo nivel de comparación, clasificando a las mujeres de nuestro grupo de casos en dos subgrupos en base a si la masa ósea de sus madres estaba disminuida o no. No observamos diferencias en los valores de DMO entre ambos subgrupos al considerar como masa ósea materna disminuida la presencia de osteopenia u osteoporosis. Sin embargo, al realizar la comparación estableciendo como criterio la existencia o no de osteoporosis en las madres, pudimos apreciar una cifra de DMO significativamente inferior en columna lumbar en las mujeres cuyas madres presentaban fractura del EDR y osteoporosis con respecto a aquéllas que contaban con los antecedentes maternos de fractura del EDR y masa ósea normal, $t(34)=2.18$, $p=.036$, según se detalla en la *figura 13*, con un tamaño de efecto medio. Los resultados en cadera y radio se detallan en la *tabla 4*.

Figura 13. MASA ÓSEA EN COLUMNA LUMBAR (gHA/cm²)



	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR Y OSTEOPOROSIS	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR Y DMO NORMAL	<i>p</i>
<u>CADERA:</u>	(N=22)	(N=14)	
-CUELLO FEMORAL	0,953 +/- 0,12	0,998 +/- 0,13	<i>NS</i>
-CADERA TOTAL	0,962 +/- 0,11	1,043 +/- 0,16	
<u>RADIO</u>	(N=12)	(N=5)	<i>NS</i>
	0,311 +/- 0,04	0,358 +/- 0,03	

Tabla 4. Valores de masa ósea en cadera y radio (gHA/cm²)

Al expresar los resultados de los valores de masa ósea obtenidos como Z-score con respecto al grupo control, observamos que el antecedente materno de una baja masa ósea (osteopenia u osteoporosis) no supuso un mayor riesgo de presentar bajos niveles de DMO en las mujeres estudiadas, en ninguna de las localizaciones medidas.

6) COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE MASA ÓSEA ENTRE CONTROLES E HIJAS DE MUJERES CON FRACTURA DEL EDR CON O SIN MASA ÓSEA BAJA.

Observamos valores inferiores de masa ósea en las hijas de mujeres con fractura del EDR y DMO baja con respecto al grupo control en todas las localizaciones esqueléticas medidas, excepto en radio, aunque sin llegar a alcanzar una significación estadística (tabla 5)

	CONTROLES	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR Y DMO NORMAL	HIJAS DE MUJERES CON FX DEL EDR Y DMO BAJA	p
<u>COLUMNA LUMBAR</u>	(N=91) 1,230 +/- 0,11	(N=14) 1,255 +/- 0,11	(N=71) 1,197 +/- 0,11	NS
<u>CADERA:</u>	(N=91)	(N=14)	(N=72)	
- CUELLO	1,000 +/- 0,13	0,998 +/- 0,13	0,951 +/- 0,12	NS
- CADERA TOTAL	1,003 +/- 0,15	1,043 +/- 0,16	0,976 +/- 0,13	
<u>RADIO</u>	(N=32) 0,329 +/- 0,04	(N=5) 0,358 +/- 0,03	(N=40) 0,329 +/- 0,05	NS

Tabla 5. Valores de masa ósea en todas las localizaciones estudiadas (gHA/cm²)

Al comparar las controles con las hijas de mujeres con fractura del EDR y DMO normal, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas tras ajustar por el IMC, en las cifras de masa ósea en ninguna localización estudiada

7) ANÁLISIS DE CORRELACIONES.

Valoramos las posibles correlaciones entre las distintas variables en un primer lugar teniendo en cuenta a todas las mujeres del estudio (A) y posteriormente sólo en las mujeres que constituían nuestro grupo de casos (B)

A) Grupo completo:

Encontramos una correlación positiva entre el IMC y la DMO de las mujeres en todas las localizaciones esqueléticas medidas, con un tamaño de efecto pequeño en columna y mediano en el resto de localizaciones, como detallamos en la *tabla 6*.

	DMO columna	DMO cuello	DMO cadera total	DMO radio
IMC	$r(185)=.216,$ $p=.003$	$r(186)=.32,$ $p=.000$	$r(186)=.416,$ $p=.000$	$r(80)=.48,$ $p=.000$

Tabla 6. Correlaciones entre el IMC y los niveles de DMO expresados en gHA/cm² en casos y controles.

Igualmente observamos una correlación positiva entre los valores de masa ósea de las distintas localizaciones medidas en las mujeres estudiadas (*tabla 7*), oscilando el tamaño de efecto encontrado entre medio en el caso del radio y grande en el resto de las mediciones.

	DMO columna	DMO cuello	DMO cadera total	DMO radio
DMO columna	---	r(185)=.622, <i>p</i> =.000	r(185)=.635, <i>p</i> =.000	r(78)=.409, <i>p</i> =.000
DMO cuello	r(185)=.622, <i>p</i> =.000	---	r(186)=.841, <i>p</i> =.000	r(79)=.462, <i>p</i> =.000
DMO cadera total	r(185)=.635, <i>p</i> =.000	r(186)=.841, <i>p</i> =.000	---	r(79)=.555, <i>p</i> =.000
DMO radio	r(78)=.409, <i>p</i> =.000	r(79)=.462, <i>p</i> =.000	r(79)=.555, <i>p</i> =.000	---

Tabla 7. Correlaciones entre los valores de DMO (expresados en gHA/cm²) en casos y controles.

No encontramos ninguna correlación entre los parámetros BQ y los valores de masa ósea de todas las mujeres incluidas en nuestro estudio.

B) Casos:

Al igual que ocurre con el grupo completo, en las mujeres con antecedente materno de fractura del EDR observamos una correlación positiva entre el IMC y la DMO en todas las localizaciones analizadas, así como una correlación también positiva entre los valores de masa ósea de dichas localizaciones (*tablas 8 y 9*)

	DMO columna	DMO cuello	DMO cadera total	DMO radio
IMC	r(94)=.294, <i>p</i> =.004	r(95)=.431, <i>p</i> =.000	r(95)=.504, <i>p</i> =.000	r(48)=.629, <i>p</i> =.000

Tabla 8. Correlaciones entre el IMC y los niveles de DMO expresados en gHA/cm² en las hijas de mujeres con fractura del EDR.

	DMO columna	DMO cuello	DMO cadera total	DMO radio
DMO columna	---	r(94)=.656, <i>p</i> =.000	r(94)=.736, <i>p</i> =.000	r(46)=.521, <i>p</i> =.000
DMO cuello	r(94)=.656, <i>p</i> =.000	---	r(95)=.861, <i>p</i> =.000	r(47)=.488, <i>p</i> =.000
DMO cadera total	r(94)=.736, <i>p</i> =.000	r(95)=.861, <i>p</i> =.000	---	r(47)=.585, <i>p</i> =.000
DMO radio	r(46)=.521, <i>p</i> =.000	r(47)=.488, <i>p</i> =.000	r(47)=.585, <i>p</i> =.000	---

Tabla 9. Correlaciones entre los valores de DMO (expresados en gHA/cm²) en las hijas de mujeres con fractura del EDR.

A nivel de los parámetros bioquímicos, apreciamos la existencia de una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y la DMO de columna lumbar, $r(89)=.218$, $p=,040$.

Igualmente, observamos la existencia de una correlación entre los niveles de masa ósea de las mujeres de este grupo y los de DMO de sus madres en varias de las regiones medidas, tal como detallamos en la *tabla 10*.

	DMO columna madres	DMO cuello madres	DMO radio madres
DMO columna hijas	r(85)=.290, p=.007*	r(83)=.248, p=.024*	r(35)=.406, p=.016*
DMO cuello hijas	r(86)=.159, p=.144	r(84)=.118, p=.285	r(36)=.182, p=.287
DMO cadera total hijas	r(86)=.190, p=.080	r(84)=.195, p=.075	r(36)=.304, p=.072
DMO radio hijas	r(45)=.311, p=.037*	r(45)=.151, p=.322	r(36)=.340, p=.042*

Tabla 10. Correlaciones entre los valores de DMO propios y maternos (expresados en gHA/cm²) en las hijas de mujeres con fractura del EDR.

* = Valores estadísticamente significativos.

8) ESTUDIO MULTIVARIABLE.

Correlaciones PARCIALES.

Para controlar estadísticamente el peso de las dos variables maternas (DMO y antecedente de segunda fractura) sobre la masa ósea de las mujeres que constituían nuestro grupo de casos, se utilizaron las correlaciones parciales, obteniendo los siguientes resultados:

La masa ósea en columna de las mujeres estudiadas puede predecirse a partir de la DMO materna a nivel de columna (Beta=.29), existiendo entre ambas variables una relación estadísticamente significativa y con un tamaño de efecto medio, t(85)=2.75, p=.007, R²=.084. El antecedente materno de una segunda fractura produjo un cambio en R²=.010, que no resultó estadísticamente significativo, p=.347 (tabla 11) Resultados similares encontramos al tener en cuenta la DMO materna en cuello y en radio (tablas 12 y 13, respectivamente)

Variables introducidas	B	Error típico	β	Correl. parciales	R2	Cambio en R2	Significación de cambio en F
<u>Modelo 1</u>							
<u>DMO materna columna</u>	.210	.076	.290	.290	.084	.084	.007
<u>Modelo 2</u>							
<u>DMO materna columna</u>	.189	.079	.262	.256	.094	.010	.347
<u>Fractura materna añadida</u>	-.025	.026	-.103	-.104			

Tabla 11. Correlaciones parciales entre la DMO de columna y los antecedentes de fractura materna con la masa ósea a nivel de columna de las mujeres que constituyen el grupo de casos.

Variables introducidas	B	Error típico	β	Correl. parciales	R2	Cambio en R2	Significación de cambio en F
<u>Modelo 1</u>							
<u>DMO materna cuello</u>	.248	.108	.248	.248	.061	.061	.024
<u>Modelo 2</u>							
<u>DMO materna cuello</u>	.226	.110	.226	.224	.072	.010	.354
<u>Fractura materna añadida</u>	-.025	.026	-.103	-.104			

Tabla 12. Correlaciones parciales entre la DMO de cuello y los antecedentes de fractura materna con la masa ósea a nivel de columna de las mujeres que constituyen el grupo de casos.

Variables introducidas	B	Error típico	β	Correl. parciales	R2	Cambio en R2	Significación de cambio en F
<u>Modelo 1</u> <u>DMO materna</u> <u>radio</u>	1.237	.485	.406	.406	.165	.165	.016
<u>Modelo 2</u> <u>DMO materna</u> <u>radio</u>	1.355	.521	.444	.417	.176	.011	.517
<u>Fractura materna</u> <u>añadida</u>	.035	.112	-.103	.115			

Tabla 13. Correlaciones parciales entre la DMO de radio y los antecedentes de fractura materna con la masa ósea a nivel de columna de las mujeres que constituyen el grupo de casos.

Teniendo en cuenta el principio de parsimonia, observamos que la DMO en columna se puede predecir utilizando sólo los valores de masa ósea materna de columna, de cuello o de radio, sin necesidad de añadir el antecedente materno de una segunda fractura, dado que este dato no produjo un cambio en R2 estadísticamente significativo.

Sin embargo, a nivel de la masa ósea en cuello de nuestras mujeres apreciamos que el antecedente materno de una segunda fractura puede explicar por sí solo los valores de DMO en esta localización (Beta=.118), existiendo entre ambas variables una relación estadísticamente significativa y con un tamaño de efecto medio $t(86)=-2.68$, $p=.009$, $R2=.079$), ya que la masa ósea materna en columna o cuello no produjo un cambio significativo en R2 (*tablas 14 y 15*, respectivamente)

Variables introducidas	B	Error típico	β	Correl. parciales	R2	Cambio en R2	Significación de cambio en F
<u>Modelo 1</u> <u>Fractura materna añadida</u>	-.073	.027	-.281	-.281	.079	.079	.009
<u>Modelo 2</u> <u>Fractura materna añadida</u>	-.066	.028	-.257	-.251	.086	.008	.409
<u>DMO materna columna</u>	.071	.085	.090	.091			

Tabla 14. Correlaciones parciales entre la DMO de columna y los antecedentes de fractura materna con la masa ósea a nivel de cuello femoral de las mujeres que constituyen el grupo de casos.

Variables introducidas	B	Error típico	β	Correl. parciales	R2	Cambio en R2	Significación de cambio en F
<u>Modelo 1</u> <u>Fractura materna añadida</u>	-.067	.028	-.259	-.259	.067	.067	.017
<u>Modelo 2</u> <u>Fractura materna añadida</u>	-.063	.029	-.245	-.240	.071	.004	.570
<u>DMO materna cuello</u>	.066	.116	.063	.063			

Tabla 15. Correlaciones parciales entre la DMO de cuello y los antecedentes de fractura materna con la masa ósea a nivel de cuello femoral de las mujeres que constituyen el grupo de casos.

A diferencia de lo que ocurre en las anteriores localizaciones, en la DMO de cadera total ninguna de las dos variables maternas por sí misma es capaz de predecir los valores de masa ósea de las mujeres estudiadas, ya que los cambios de R2 producidos por las mismas, no son significativos.

A nivel de radio, se observa que el añadir el antecedente de una segunda fractura a la masa ósea de las madres, no supone cambio significativo en la R2, pudiendo explicar la masa ósea materna a nivel de columna un 9% de la variabilidad de la DMO de las mujeres estudiadas y un 11% en el caso de la DMO materna en radio.

Regresión MÚLTIPLE.

Se analizó la influencia de cada variable sobre la masa ósea y aquéllas para las que se demostró una asociación, fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple con la intención de conocer las que se asociaban de una manera independiente, así como la variabilidad del modelo sobre el total de la densidad mineral ósea. En el caso de la DMO de columna las variables que se incluyeron en el análisis fueron el IMC, la DMO materna a nivel de columna y cuello, el antecedente de otra fractura añadida a la del EDR y los valores séricos de vitamina D y PTH. Las que produjeron un cambio significativo en R2 fueron el IMC y la DMO materna en columna, responsables de una variabilidad del 16.3% de la masa ósea de columna. En el caso de la DMO de cuello femoral las variables incluidas en el análisis fueron el IMC y el antecedente de otra fractura añadida a la del EDR, evidenciándose un cambio significativo en R2 para ambas variables, siendo éstas responsables de una variabilidad del 22.2% de la masa ósea de cuello. A nivel de DMO de cadera total, las variables incluidas fueron las mismas que en el caso anterior, apreciándose un cambio significativo en R2 sólo para el IMC, conllevando una variabilidad en la masa ósea de esta localización de un 25.4%. En el caso de la DMO de radio se introdujeron las siguientes variables: IMC, niveles séricos de PTH, y cifras de masa ósea materna a nivel de radio y columna lumbar, encontrándose un cambio en R2 significativo sólo para los dos primeras, que explicarían una variabilidad en la masa ósea de esta localización de un 48.2%.

B) COMPARACIÓN DE VALORES DE MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y PARÁMETROS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO ENTRE CASOS Y CONTROLES:

No apreciamos diferencias significativas en los parámetros analíticos generales y de remodelado óseo analizados, tales como fosfatasa alcalina, vitamina D, PTH, osteocalcina y crosslaps, entre el grupo de casos y el grupo control, excepto al comparar los niveles de fósforo y de creatinina, que fueron significativamente menores ($p = .000$, $p = .012$, respectivamente) en las hijas de mujeres con fractura del EDR.

Hemos encontrado una correlación positiva entre varios de los parámetros de remodelado óseo, concretamente fosfatasa alcalina, crosslaps y osteocalcina.

C) COMPARACIÓN DE HáBITOS DE ESTILO DE VIDA, ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y CONSUMO DE FÁRMACOS ENTRE CASOS Y CONTROLES:

No apreciamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la actividad física, el consumo de tabaco, en la ingesta de calcio ni en el consumo de alcohol.

Tampoco se aprecian diferencias entre casos y controles en el consumo de fármacos (incluidos anticonceptivos orales) y antecedentes patológicos de las mujeres estudiadas.

V. DISCUSIÓN.

Hemos llevado a cabo un estudio de casos y controles en el que incluimos un total de 187 mujeres, de las cuales 96 (51% del total) eran hijas, en edad de alcanzar el pico de masa ósea en columna y cadera, de mujeres con fractura del EDR y constituyeron nuestro grupo de casos, mientras que el grupo control ha estado formado por 91 mujeres sanas de la misma edad y área sanitaria que las anteriores, que no contaban con este antecedente materno de fractura. Así mismo, hemos realizado un estudio descriptivo de 71 mujeres peri o posmenopáusicas (86.5% del total de las invitadas a participar) con fractura del EDR, cuyas hijas constituían nuestro grupo de casos, con la intención de describir la prevalencia de baja masa ósea y de otra fractura osteoporótica previa en las mismas. Al igual que hemos comentado en el apartado de resultados iniciamos el análisis de la discusión por el estudio descriptivo de las mujeres con fractura del EDR para posteriormente centrarnos en los resultados obtenidos en el estudio de casos y controles.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE MADRES:

Numerosos estudios han examinado la asociación entre fractura del EDR y masa ósea baja, aunque las comparaciones entre ellos podrían hacerse dificultosas por diferencias en los criterios de inclusión, en el subanálisis de los grupos de edad y en los diversos métodos de medición de la masa ósea empleados (localizaciones axiales o periféricas).

La amplia mayoría de los mismos encuentra, según las categorías diagnósticas de osteoporosis u osteopenia recomendadas por la OMS en 1994⁶⁰, una masa ósea globalmente disminuida^{81,154,253,273}, acorde a lo evidenciado en nuestro estudio. En éste, encontramos una elevada prevalencia de masa ósea baja en mujeres con antecedente de fractura del EDR, llegando a apreciarse hasta en un 89% de las mismas, una masa ósea disminuída en al menos una de las tres regiones esqueléticas valoradas (columna, cadera y radio), cifra ésta que es similar a la obtenida por otros autores^{274,275}. Esta disminución de DMO se observó a nivel de radio en el 70% de las mujeres estudiadas, en columna

lumbar en el 44% y en cadera en el 18% de las mismas. Resultados concordantes, en cuanto a la localización más frecuentemente afectada, a los publicados por Kanterewicz y cols, que describen una prevalencia del 89.6% a nivel de radio, del 79.4% a nivel de columna lumbar y del 70.7% a nivel de cadera²⁵⁹.

Si se tiene en cuenta concretamente la presencia de osteoporosis asociada a la fractura de EDR, hay que destacar que en nuestro estudio, el 47% de las mujeres con baja masa ósea (27 de las 71 mujeres estudiadas) mostraban una osteoporosis en, al menos, una localización. Estos datos son similares a los obtenidos por Earnshaw y cols^{274,276}, que encuentran que un 50% de las mujeres posmenopáusicas con fractura de Colles que estudian, muestran osteoporosis en, al menos, una de las regiones analizadas, siendo éstas las mismas que se han valorado en nuestro trabajo.

Existe disparidad de resultados en cuanto a la región esquelética que presenta con mayor frecuencia criterios de osteoporosis en las mujeres con fractura de EDR. Mientras Earnshaw y cols²⁷⁴ consideran que es el cuello femoral, describiendo una prevalencia de un 22% en radio y de un 44% en cadera, en nuestro trabajo, al igual que sucede con los estudios llevados a cabo por Kanterewicz y otros investigadores^{259,256}, observamos que es el antebrazo la localización más afectada.

Estas diferencias respecto a la región esquelética que con mayor frecuencia cumple criterios de osteoporosis en las mujeres con fractura del EDR, podría justificarse por discrepancias en los rangos de referencia de normalidad de la masa ósea según el densitómetro utilizado^{277,278} y por la distinta edad de las mujeres incluidas en los estudios. Así, hay autores que describen una menor masa ósea en las regiones esqueléticas estudiadas sólo en las mujeres con fractura del EDR con edad inferior de 65 años^{259,274}. Nosotros hemos realizado la valoración de la masa ósea de las mujeres de forma global, sin estratificación por edad, ya que el tamaño muestral de este grupo (71 mujeres con antecedente de fractura de EDR, cuyas hijas constituían los casos del

estudio) no es grande, pero sí suficiente para la obtención y análisis de nuestro grupo de casos, que es la base de este trabajo.

La asociación de la fractura del EDR con una disminución de la DMO tanto a nivel axial como periférico, añadido a otros factores, confieren un elevado riesgo de aparición de otras fracturas osteoporóticas en estas mujeres. Nos parece interesante resaltar que el 42% de las mujeres con fractura del EDR de nuestro estudio tenía antecedente de otra fractura por fragilidad, resultados éstos similares a los obtenidos por Earnshaw y cols²⁷⁴ en su estudio de mujeres posmenopáusicas con fractura de Colles, en el que encuentran que el 51% de las mismas contaban con una historia previa de fractura. Otros autores también han valorado la presencia de otra fractura por fragilidad asociada a la de EDR, pero las cifras encontradas por ellos han sido inferiores a las ya referidas, oscilando entre un 28 a un 12%^{259,279}.

En cuanto al tipo de fractura asociada a la de EDR son numerosos los estudios que indican cierta especificidad en cuanto a la localización de las mismas, así el riesgo de aparición de una nueva fractura de EDR en los pacientes con este tipo de fractura es mayor que el de otras localizaciones, habiéndose evidenciado por distintos autores que dicho riesgo se multiplica por 3¹⁵² en mujeres y hasta por 24 en hombres¹⁴⁰, respecto a una población no fracturada. En nuestro estudio, concretamente el 57% de las mujeres previamente fracturadas presentaba una fractura anterior en similar localización (EDR ipsilateral o contralateral).

Igualmente se ha evidenciado que los pacientes con este tipo de fractura presentan un incremento del riesgo de padecer una futura fractura de cadera^{280,281}, llegando a ser, según Deng y cols, de hasta un 50% superior al esperado sin dicho antecedente¹⁵⁴. En esta misma línea, un metaanálisis reciente concluye que este incremento del riesgo es significativamente superior en el hombre que en la mujer postmenopáusica (RR=3.3 y RR=1.5, respectivamente, $p < .0001$)¹⁰⁷. Estos datos confieren a la fractura del EDR un importante valor pronóstico, habiéndose publicado

recientemente unas tasas de mortalidad en nuestro país nada despreciables (entre el 5 y el 8% durante el ingreso hospitalario, y entre el 12 y el 36% durante el primer año de seguimiento)^{225,231}, por lo tanto, las fracturas del EDR deberían ser consideradas como un signo precoz de osteoporosis, y los pacientes que las padecen una población de riesgo sobre la que iniciar medidas terapéuticas de prevención secundaria, estando en la actualidad estas fracturas infraestimadas, ya que a pesar de la gran frecuencia de las fracturas de la región distal del radio y su relación con la baja densidad mineral ósea, las mujeres no suelen recibir tratamiento. De hecho, en un estudio de cohortes retrospectivo de 1162 mujeres posmenopáusicas con fractura de muñeca se comprobó que sólo un 2,8% fueron estudiadas en su densidad mineral ósea y sólo el 22,9% recibieron tratamiento para la osteoporosis dentro de los primeros 6 meses postfractura²⁶⁹.

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES:

Observamos en nuestro trabajo que las hijas jóvenes (entre 20 y 41 años) de mujeres con antecedente de fractura del EDR presentan de forma significativa una menor masa ósea a nivel de esqueleto axial ($p=.047$) y periférico (cuello femoral, $p=.006$), respecto al grupo control, es decir, a las mujeres de su misma edad que no tenían el antecedente materno de este tipo de fractura.

Estudios previos realizados en mujeres entre 45 y 64 años de edad evidencian que aquéllas que cuentan con el antecedente familiar de una fractura apendicular, acontecida en cadera o muñeca, presentan una menor masa ósea en las regiones esqueléticas medidas (cadera y/o columna lumbar), al compararlas con mujeres de la misma población sin dicho antecedente familiar de fractura¹⁵⁶.

Igualmente, Danielson y cols encuentran que las hijas de mujeres con osteoporosis establecida (en base a la existencia de una fractura osteoporótica periférica o vertebral previa o en base a criterios densitométricos en cuello femoral, definidos como T-score $< -2,5$), presentan de forma significativa unos menores valores de masa ósea a nivel de cuello femoral al compararlas con hijas de mujeres con DMO normal y sin antecedentes de fractura por fragilidad, observándose una diferencia entre ambos grupos de hijas de 0.5-0.75 *desviaciones estándar*. Al dividir a las hijas del estudio en base al estado de pre o postmenopausia de las mismas, continúa apreciándose esta diferencia entre ambos grupos pero sólo en aquellas que son premenopáusicas, y no así en las postmenopáusicas. De hecho, la proporción de mujeres con una DMO en cuello femoral expresada como T-score inferior a -1 fue mayor en las hijas premenopáusicas de mujeres con osteoporosis con respecto a aquellas cuyas madres tenían una masa ósea normal (36% y 15% respectivamente)²⁸².

Algunos autores no encuentran diferencias en la DMO medida a nivel periférico ni axial en las hijas de mujeres con fractura osteoporótica clásica (antebrazo, cadera o vértebra), respecto a mujeres de similar edad pero sin dicho antecedente familiar de fractura²⁸³, atribuyéndose esta disparidad de resultados a las diferencias existentes en los criterios de selección de la muestra valorada, al rango de edad de las participantes incluidas en los estudios, al criterio empleado para la definición de fractura, al número de fracturas osteoporóticas previas y/o a la severidad de la osteoporosis diagnosticada previamente.

Acorde a lo descrito, Tylavsky y cols en un estudio clásico realizan una evaluación de la DMO a nivel de radio en 84 mujeres premenopáusicas, con edades comprendidas entre 35 y 51 años, y en sus hijas jóvenes, con edades comprendidas entre 18 y 22 años, observando que aquellas hijas con antecedente materno de osteoporosis presentaban unos menores niveles de masa ósea (sin diferencias estadísticamente significativas) en dicha localización respecto a las hijas de mujeres premenopáusicas no osteoporóticas, poniendo de manifiesto este hallazgo el importante papel que ejerce la genética materna sobre la masa ósea a nivel de radio de las hijas²⁸⁴. Estos resultados son

concordantes con los observados en nuestro trabajo, en el que apreciamos también a nivel de radio distal unos valores de DMO inferiores en el grupo de casos respecto al control, sin llegar a alcanzar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Son numerosos los estudios, algunos de ellos anteriormente comentados, que muestran que las mujeres, fundamentalmente premenopáusicas y/o jóvenes, con antecedentes maternos de fracturas o de osteoporosis en distintas localizaciones, presentan una menor masa ósea con respecto a mujeres de la misma población sin dichos antecedentes familiares^{23,156,282,284,285,286}. Datos éstos que, junto a nuestros resultados, confirman la importancia del papel de la herencia en la adquisición de la masa ósea en el desarrollo evolutivo de la mujer, tal como afirman Seeman y cols²².

La consecución del pico de masa ósea se encuentra determinada principalmente por factores genéticos, los cuáles podrían dar respuesta hasta al 50-80% de la variabilidad interindividual de la masa ósea en adultos jóvenes^{25,26}. Acorde con este hecho, se ha evidenciado que las hijas o hijos de mujeres con osteoporosis densitométrica y/o fractura osteoporótica tienen un menor pico de masa ósea que las hijas o hijos de mujeres sin esta enfermedad²⁸⁷. En el trabajo que hemos realizado, al subdividir nuestras mujeres casos y controles en grupos de edad según la consecución del pico de masa ósea a nivel de cadera o de columna (20-30 años y 31-41 años, respectivamente), apreciamos unos valores inferiores del pico de masa ósea en ambas localizaciones respecto a nuestro grupo control, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística. La ausencia de diferencias significativas en los valores absolutos de DMO pico entre casos y controles podría justificarse, al menos en parte, por la disminución en el número de mujeres al establecer esta subdivisión.

La diferencia en la DMO existente en las mujeres, en base al antecedente materno de osteoporosis, se ha podido comprobar incluso en edades menores a las correspondientes al pico de masa ósea, tal como se demuestra en un estudio clásico llevado a cabo por Tylavsky y cols, en el que se realiza una evaluación de la DMO a

nivel de radio en 84 mujeres premenopáusicas, con edades comprendidas entre 35 y 51 años, y en sus hijas jóvenes, con edades comprendidas entre 18 y 22 años, observando que aquellas hijas con antecedente materno de osteoporosis presentaban unos menores niveles de masa ósea (sin diferencias estadísticamente significativas) en dicha localización, respecto a las hijas de mujeres premenopáusicas no osteoporóticas²⁸⁴. Resultados éstos que son concordantes con los observados en nuestro trabajo, en el que apreciamos también a nivel de radio distal unos valores de DMO inferiores en el grupo de casos respecto al control, sin llegar a alcanzar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

Igualmente, Jones y cols, encuentran que tanto los hijos como las hijas de mujeres con una masa ósea baja (a una edad aproximada a la de consecución del pico de masa ósea, entre 22 y 45 años) tienen una menor masa ósea tanto a nivel de columna lumbar como en cuello femoral ya a edades prepuberales²⁸⁸, lo que refuerza la idea de la gran importancia o influencia que ejercen los factores genéticos sobre la DMO en edades tempranas. Se afirma que éstos tienen un papel fundamental en la obtención del pico de masa ósea y que, con la edad, dicho papel sobre la DMO va disminuyendo mientras que el de los factores ambientales va aumentando progresivamente^{25,282}.

La obtención de un adecuado pico de masa ósea es fundamental para la prevención de posteriores patologías relacionadas con el metabolismo óseo, así como de sus consecuencias. De hecho, se sabe que las personas que cuentan con un mayor pico de masa ósea tienen menor probabilidad de perder hueso suficiente durante la edad como para aumentar la fragilidad ósea de forma sustancial, sugiriéndose que un reducido pico de masa ósea puede tener un importante papel en la patogénesis de las fracturas relacionadas con la edad²².

Tal como hemos comentado previamente, son numerosos los autores que han observado la presencia de otra fractura por fragilidad asociada a la del EDR^{107,259,279}, llegándose a apreciar esta asociación, en algunos estudios, hasta en la mitad de las

mujeres valoradas²⁷⁴. Concretamente, en nuestro trabajo, el 42% de las mujeres con fractura del EDR contaba con el antecedente de otra fractura por fragilidad y casi el 60% de las mismas presentaba una fractura anterior en similar localización (EDR ipsilateral o contralateral).

También está ampliamente documentado que la presencia de una fractura del EDR aumenta el riesgo de disminución de la masa ósea^{81,253,273}, y que los antecedentes familiares de fractura por fragilidad y/o de osteoporosis ejercen una importante influencia sobre la masa ósea de un sujeto^{110,156,282,284,289,290}. También está ampliamente documentado, que la presencia de una fractura de EDR aumenta el riesgo de disminución de masa ósea y que los antecedentes familiares de fractura por fragilidad y/o de osteoporosis ejercen una importante influencia sobre la masa ósea de un sujeto. Por ello, en nuestro trabajo, hemos analizado si el comportamiento de la masa ósea de las hijas de mujeres con otra fractura asociada a la de EDR, difiere o no del resto de las mujeres estudiadas, ya que cabría esperar que este antecedente materno de dos fracturas por fragilidad tuviese una mayor repercusión sobre la masa ósea. A este respecto, apreciamos que el subgrupo de hijas de mujeres con otra fractura periférica por fragilidad asociada a la del EDR, presentaba una menor masa ósea en todas las localizaciones, aunque con significación estadística sólo a nivel de cuello femoral, al compararlas con hijas de mujeres con una fractura del EDR ($p=.017$). Este hecho podría poner de manifiesto que las regiones correspondientes al esqueleto apendicular (cadera y radio), debido a una mayor similitud en la composición del tipo de tejido óseo que constituye su microestructura, predominantemente hueso cortical, se comportarían de forma similar.

Esta idea de similitud entre las distintas regiones del esqueleto apendicular es apoyada por los estudios llevados a cabo por Kelly y cols, que realizan un seguimiento durante 3 años de la masa ósea de gemelos monocigotos y dicigotos a nivel de columna lumbar, cadera y radio, observándose un comportamiento semejante respecto a la evolución de los niveles de DMO en cadera y radio, que difería de lo observado en columna, si bien los cambios evolutivos en la DMO se observaron de forma más rápida

en localización axial, por ser metabólicamente más activo (predominantemente constituido por hueso trabecular), mientras que para apreciar cambios a nivel del esqueleto apendicular (predominio de hueso cortical), se requeriría un mayor periodo de observación^{24,291}.

En concordancia con lo expuesto, las diferencias existentes a nivel metabólico entre el hueso cortical y el trabecular, son muy manifiestas en la postmenopausia temprana, momento en el que el aumento de resorción ósea secundaria al déficit estrogénico acontecido en la mujer en este periodo de la vida, supone una pérdida de hasta el 20-30% de hueso trabecular (predominante en vértebras), metabólicamente de mayor actividad según lo descrito con anterioridad, y sólo del 5-10% del hueso cortical (predominante en cadera)²⁰, con el consecuente incremento del riesgo de fractura vertebral en la mujer postmenopáusicas. Este hecho explicaría que, a lo largo de la vida, aproximadamente un 25% de mujeres mayores de 50 años sufrirá una o más fracturas vertebrales y sólo un 5,4% de hombres, según datos publicados por Díaz Curiel y cols²²⁴.

En esta misma línea que apunta a la probable diferencia de comportamiento existente entre el esqueleto axial y el apendicular, se encuentran también diversos estudios, clásicos y actuales, que concluyen que la relación entre fractura osteoporótica y baja masa ósea en las mujeres fracturadas o en sus hijas tiene un comportamiento “sitio-específico”, habiéndose demostrado que las mujeres con fractura de cadera y sus hijas tienen una menor densidad ósea en cuello femoral que la predicha según su edad, edad de menopausia, altura o peso^{291,292}, o que las mujeres con fracturas vertebrales y sus hijas presentan una menor densidad ósea en columna vertebral que la esperada^{22,291}. Igualmente, Hansen y cols, aunque de forma global no encuentran diferencias en la DMO a nivel periférico ni axial en las hijas de mujeres con fractura osteoporótica respecto a controles (datos ya expuestos previamente), sí evidencian que el subgrupo específico de hijas de mujeres con fractura osteoporótica de localización periférica presentan un mayor riesgo, de forma significativa, de alcanzar una menor masa ósea a nivel femoral²⁸³. Es decir, que la asociación fractura osteoporótica y baja masa ósea

presenta un comportamiento, sino “sitio-específico” sí, al menos, “esqueleto-específico” (esqueleto axial o apendicular).

En este sentido, se ha comprobado que una historia familiar de fractura apendicular (muñeca o cadera) implica un mayor riesgo de fractura también apendicular y no vertebral^{102,157,268}, y que concretamente, la presencia de una fractura de la EDR, que es uno de los signos más precoces de fragilidad esquelética secundaria a osteoporosis, supone un incremento del riesgo de padecer futuras fracturas osteoporóticas en la misma localización¹⁵⁴, o en otras regiones esqueléticas como cadera^{268,293}, tanto en las mujeres que las presentan, como en descendientes de primer grado.

Seeman y cols, defensores a ultranza de la importancia del pico de masa ósea en la aparición posterior o no de una fractura, destacan igualmente la influencia del tipo de esqueleto para la aparición de la misma y llegan a afirmar que la edad en la que aparece fragilidad en una región dada puede estar determinada por el nivel del pico de masa ósea, por la relativa proporción de pérdida ósea cortical y trabecular, así como por la cantidad de hueso cortical y trabecular existente en dicha región²⁹². Aunque otros autores, en trabajos realizados posteriormente, aprecian incluso, que esta asociación historia familiar de fractura de muñeca y aumento del riesgo de fractura de muñeca o de cadera en la mujer, es independiente de los niveles de masa ósea^{110,268}.

Estos datos sobre la posible especificidad esquelética de las fracturas osteoporóticas, junto al hecho de que todas las mujeres (casos y controles) de nuestro estudio se encontraban en la premenopausia, estado éste en el que los niveles hormonales ejercen una importante influencia sobre el esqueleto axial, explicarían que en nuestro estudio la influencia sobre la DMO de los antecedentes familiares de otra fractura periférica asociada a la de EDR fuese más evidente a nivel del cuello femoral que en columna lumbar.. En este sentido, observamos que el antecedente materno de más de una fractura por fragilidad triplica el riesgo de presentar una menor masa ósea

(medida como Z-score $< - 0.5$) a nivel de cuello femoral (OR: 3,308; IC 95%: 1,39 – 7,85; $p = .006$), no apreciándose este hallazgo en el resto de las localizaciones esqueléticas estudiadas. Nuestros datos son concordantes con los de Seeman y cols, que observan que las hijas (a una edad media de 44 años) de mujeres con fractura de cadera presentan unos valores de masa ósea inferiores a nivel de cadera, expresados como Z-Score $< - 0,5$ respecto a una población control, resultados que no se observan a nivel de columna lumbar²⁹².

El hallazgo en nuestro trabajo de que el antecedente materno de más de una fractura por fragilidad, triplica el riesgo de presentar una menor masa ósea (medida como Z-score $< - 0.5$) a nivel de cuello femoral, nos parece de una gran importancia, ya que en estudios prospectivos previos se sugiere que una disminución de 1 desviación estándar (DE) de la masa ósea en vértebras, cadera o muñeca, se asocia con un aumento del doble del riesgo de fractura^{52,53}. De hecho, la media de densidad ósea de una población fracturada sólo se diferencia en 0,5-1 DE (un 5-10%) de la de una población no fracturada⁵⁴.

Como cabría esperar, apreciamos unos valores inferiores de masa ósea en las hijas de mujeres con otra fractura asociada a la del EDR con respecto a las controles, en todas las localizaciones esqueléticas, con una diferencia estadísticamente significativa a nivel de cuello femoral ($p = .011$). Sin embargo, cuando se compara la masa ósea de las controles con la de las hijas de mujeres con fractura del EDR sin otra fractura añadida, no se observan diferencias entre ambos grupos en ninguna de las zonas de medición. Si bien es cierto que al establecer la división del grupo de casos en base a la existencia o no de otra fractura añadida a la del EDR, el tamaño de la muestra disminuye, ésta no debe ser la razón de la falta de significación, ya que estas mismas circunstancias están presentes al establecer la comparación entre las controles y las hijas de mujeres con otra fractura asociada a la del EDR. Estos resultados resaltan la posible relevancia sobre la masa ósea de la mujer joven, concretamente a nivel de cuello femoral, del antecedente materno de otra fractura añadida a la de EDR, sin olvidar que con gran frecuencia se trata de una fractura materna de la misma localización (EDR ipsilateral o contralateral).

Es conocido que las hijas de mujeres con DMO normal, tienen unos valores de masa ósea en cadera total y cuello femoral superiores a los de las hijas de mujeres con osteoporosis²⁸². Así, sin tener en cuenta la presencia o no de otras fracturas osteoporóticas maternas, comparamos dentro de nuestro grupo de casos a las mujeres cuyas madres presentaban osteoporosis en alguna de las localizaciones medidas con las que no contaban con este antecedente materno, apreciando la existencia de una menor masa ósea en todas las regiones medidas, aunque sólo de forma significativa en columna lumbar ($p=.036$) en las primeras con respecto a las segundas. Es decir, que en nuestro estudio las hijas de mujeres con fractura del EDR y osteoporosis densitométrica presentaron una masa ósea significativamente inferior en columna lumbar, respecto a las hijas de mujeres con dicha fractura y DMO normal. Seeman y cols, en un estudio clásico, ya evidencian que las hijas de mujeres con osteoporosis severa (definida por la presencia de varias fracturas osteoporóticas) presentaban de forma significativa una menor masa ósea fundamentalmente a nivel axial, respecto a mujeres sin dicho antecedente materno²².

De forma concordante con lo expuesto, al realizar el análisis de las correlaciones simples entre la masa ósea de las hijas de mujeres con fractura del EDR (casos) y la de su madres, apreciamos una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la DMO de columna de las hijas y la DMO de sus madres en todas las regiones esqueléticas valoradas (columna, cuello femoral y radio), y entre la DMO de radio de las hijas y la de sus madres a nivel de columna y radio. Sin embargo no se evidenció esta correlación significativa entre la DMO de cuello femoral de las hijas y la DMO materna en ninguna localización. Estos hallazgos apuntan a la posible influencia genética que podría estar justificando este dato (valor de masa ósea de nuestras mujeres del grupo de casos), bien la DMO materna o bien el antecedente de una segunda fractura en las madres, según la localización que se esté valorando. Probablemente la obtención de datos dispares en cuanto a la localización (cuello femoral o columna) en la que se aprecia la disminución de masa ósea en las hijas de mujeres con fractura del EDR en base a si éstas tienen asociada la existencia de otra fractura o de osteoporosis, puede deberse al solapamiento entre dichas variables, ya que la masa ósea de una persona repercute en la presencia o no de fractura en la misma, y ambas (masa ósea y

fractura), influyen en el nivel de masa ósea de su descendencia. Por ello y para controlar estadísticamente el peso de las dos variables maternas (DMO y antecedente de una segunda fractura) sobre la masa ósea de las mujeres que constituían nuestro grupo de casos, realizamos correlaciones parciales. Observamos que en la masa ósea a nivel de columna es la DMO materna la que ejerce una mayor influencia (relación estadísticamente significativa, $p=.007$) en relación al antecedente de otra fractura asociada a la del EDR; mientras que a nivel de cuello femoral, es el antecedente materno de otra fractura además de la del EDR el que parece jugar un importante papel (relación estadísticamente significativa, $p=.009$), y no así la DMO de la madre. Esto justifica en gran medida nuestros resultados, es decir que apreciamos una diferencia de masa ósea en cuello femoral cuando se establece una comparación en el grupo de casos en base al antecedente materno de otra fractura además de la del EDR, mientras que cuando se hace en base a la masa ósea de la madre, la diferencia se observa a nivel de columna lumbar.

Al analizar los aspectos relacionados con el estilo de vida (actividad física realizada, consumo de tabaco o alcohol, ingesta de calcio, entre otros), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, así como tampoco en la presencia de antecedentes patológicos reseñables ni en el consumo de fármacos (incluidos los anticonceptivos orales). Existen resultados dispares en cuanto a la influencia del estilo de vida sobre la DMO o aparición de fracturas, y sobre todo cuando se intenta valorar la intensidad de dicha influencia; así el tabaquismo se asocia moderadamente con un mayor riesgo de fractura²⁹⁴, estando incluido, junto al consumo de alcohol de 3 o más unidades/día, como factor de riesgo en la escala FRAX de valoración del riesgo de fractura de cadera a los 10 años¹²², mientras que la ingesta actual de calcio sólo se asocia débilmente con el riesgo de fractura²⁹⁴. En cuanto a los antecedentes patológicos, no se aprecian diferencias en la prevalencia de enfermedades endocrinas o procesos crónicos cuando se comparan los sujetos controles con los presentan fracturas²⁵⁹. Hay que tener en cuenta que nuestro estudio se lleva a cabo en una población joven y sana, con una gran homogeneidad en cuanto al estilo de vida, entre las mujeres que constituyen los grupos de casos y controles, diferenciándose

ambos prácticamente sólo por el antecedente materno de fractura de EDR, y por lo tanto era esperable no observar diferencias en estos parámetros entre un grupo y otro.

Sin embargo, sí observamos diferencias significativas en la edad, la talla y el IMC en las mujeres estudiadas, de forma que las hijas de mujeres con fractura del EDR tenían una edad media algo mayor, un mayor IMC y una menor talla respecto al grupo control, motivo por el que fué preciso realizar un ajuste de los datos obtenidos en base a estos parámetros, tal como se ha especificado en el apartado de resultados. En relación a los parámetros antropométricos estudiados, nos parece interesante resaltar la existencia de una correlación positiva entre el IMC y la DMO en todas las regiones esqueléticas valoradas tanto en el grupo de casos (hijas de mujeres con fractura del EDR) como en la totalidad de las mujeres estudiadas (casos y controles), de forma que a mayor IMC mayores niveles de DMO en columna, cadera y radio. Estos resultados son concordantes con los observados en múltiples estudios en los que resalta la influencia del IMC sobre el desarrollo de osteoporosis, bien por su repercusión sobre la masa ósea, o sobre la aparición de fractura.

Se ha publicado²⁶⁶ que las mujeres que tienen un IMC bajo presentan una DMO más baja, concretamente Earnshaw y cols²⁷⁴ observan que un IMC inferior a 20Kg/m² se asocia con una disminución de DMO en la región ultradistal del radio, pero no así en columna o en cadera. En este mismo sentido, Van der Voort y cols²⁹⁵ realizan un estudio a 4.725 mujeres postmenopáusicas (entre 50 y 80 años de edad) con la finalidad de evaluar factores de riesgo de fractura osteoporótica, concluyendo que las mujeres con un IMC bajo presentaban una mayor prevalencia de osteoporosis lumbar (única localización esquelética medida en el estudio) y un mayor riesgo de fracturas en la senectud, por lo que podrían constituir una población de riesgo sobre la que establecer medidas de prevención primaria de fractura.

Múltiples estudios prospectivos describen que un IMC bajo es un factor de riesgo independiente de fractura osteoporótica^{134,135}, quedando reflejada la importancia

que el IMC puede tener sobre la aparición de dicho tipo de fractura, en el hecho de que es considerado como uno de los factores de riesgo que se incluyen en la escala FRAX anteriormente comentada¹²². Un mayor o menor IMC tiene un marcado efecto sobre la probabilidad de fractura, así en mujeres de 65 años, la probabilidad de fractura de cadera a los 10 años, en ausencia de factores de riesgo es de 2.3% con un IMC de 20 kg/m², pero disminuye a 0.6% con un IMC de 40 kg/m²¹²².

A nivel de radio distal, Rohde y cols han publicado recientemente los resultados de un estudio caso-control en el que se evalúan los factores de riesgo asociados a la presencia de fractura del EDR por fragilidad, concluyendo que en un bajo IMC fue uno de los factores de riesgo que de forma independiente se asoció a padecer una fractura del EDR²⁹⁶.

No apreciamos diferencias significativas reseñables en los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo fosfocálcico y de remodelado óseo analizados, tales como fosfatasa alcalina, vitamina D, PTH, osteocalcina y crosslaps, entre el grupo de casos y el grupo control, tal como era previsible debido a las mismas razones expuestas al comentar los parámetros de estilo de vida y antecedentes patológicos de las mujeres estudiadas, es decir, tratarse de una población muy joven, no fracturada y sin diferencias demográficas entre casos y controles. La determinación de marcadores de remodelado óseo en esta población no tendría utilidad, al menos de forma aislada, para valorar el riesgo futuro de fractura, según datos publicados por Miller y cols²⁹⁷.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral se reduce de forma considerable al constituir los diferentes subgrupos de comparación dentro del grupo de casos o entre el grupo de casos y el grupo control, según los diferentes aspectos maternos analizados (presencia o no de más fracturas por fragilidad y presencia de baja DMO u osteoporosis), lo que podría justificar la ausencia de significación estadística observada en los diferentes valores de DMO encontrados en las mujeres. En segundo lugar, contamos con escaso número total de mujeres con DMO

analizada a nivel de antebrazo distal, ya que al inicio del estudio pretendíamos establecer únicamente diferencias significativas a nivel de pico de DMO entre casos y controles, y por lo tanto las mediciones se realizaron sólo a nivel de columna y de cuello, ya que éstas son las localizaciones de las que se tienen datos validados referidos al pico de masa ósea en las mismas, mientras que para el radio no contamos en la actualidad con valores de referencia validados en nuestro medio.

VI. CONCLUSIONES.

1.- Las hijas jóvenes, entre 20 y 41 años de edad, de mujeres con fractura del EDR presentan de forma significativa, menores niveles de DMO tanto a nivel de columna lumbar ($p=.047$) como de cuello femoral ($p=.006$), al compararlas con un grupo control.

2.- Los valores de la masa ósea pico alcanzados en las hijas de mujeres con fractura del EDR son inferiores tanto en columna lumbar como en cadera respecto al grupo control, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas.

3.- Las hijas con antecedente materno de una ó más fracturas por fragilidad asociada a la del EDR, presentan menores niveles de DMO de forma significativa a nivel de cuello femoral, al compararlas con las hijas de mujeres con sólo fractura del EDR ($p=.017$) y con el grupo control ($p=.011$), no encontrándose diferencias significativas en el resto de localizaciones esqueléticas analizadas. El antecedente materno de más de una fractura por fragilidad triplica el riesgo de presentar una menor masa ósea (expresada como $Z\text{-score} < - 0,5 DS$ respecto al grupo control) a nivel de cuello femoral ($OR=3,308$; $IC95\%:1,39-7,85$; $p=.006$).

4.- Las hijas de mujeres con fractura del EDR y osteoporosis densitométrica presentan de forma significativa una menor DMO a nivel de columna lumbar, respecto a las hijas de mujeres con fractura del EDR y DMO normal ($p=.036$).

5.- Los valores de DMO en cuello femoral de las mujeres estudiadas, dependen en mayor medida de la existencia o no en sus madres de otra fractura por fragilidad añadida a la del EDR, que de los niveles de masa ósea materna. Sin embargo, a nivel de columna lumbar, es la DMO materna la que ejerce una mayor influencia sobre los valores de masa ósea de las hijas de mujeres con fractura del EDR.

6.- Las variables asociadas de forma independiente a los niveles de masa ósea en las diferentes regiones esqueléticas valoradas fueron:

-Columna lumbar: IMC y DMO materna en columna, responsables de una variabilidad del 16.3% de la masa ósea en esta localización.

-Cuello femoral: IMC y antecedente de otra fractura materna añadida a la del EDR, responsables de una variabilidad del 22.2% de la misma.

-Cuello total: IMC, conllevando una variabilidad en la masa ósea de esta localización de un 25.4%.

-Radio: IMC y niveles séricos de PTH, explicando ambas variables una variabilidad en la DMO en esta región de un 48.2%.

7.- No apreciamos diferencias significativas reseñables en los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo fosfocálcico y del remodelado óseo entre el grupo de casos y el control, así como tampoco en los hábitos relacionados con el estilo de vida de las mujeres (actividad física, consumo de tóxicos o ingesta de lácteos), la existencia de antecedentes patológicos relevantes o consumo de fármacos.

VII. RESUMEN.

La osteoporosis supone un problema sanitario de gran trascendencia, derivado principalmente de la importancia de la morbilidad, mortalidad, y elevados costes económicos atribuidos a las fracturas osteoporóticas, que constituyen la expresión clínica de la enfermedad. Se ha documentado ampliamente la existencia de una predisposición familiar a las fracturas por fragilidad, así como la presencia de una menor masa ósea (DMO) en las hijas, fundamentalmente premenopáusicas y/o jóvenes, de mujeres que padecen dicho tipo de fracturas. Ambos hechos pueden reflejar, en gran medida, el importante papel que la herencia parece jugar en la determinación de la DMO de un sujeto. La fractura osteoporótica que primero acontece en el desarrollo madurativo de la mujer es la localizada en el extremo distal del radio (EDR), significando una “señal de alarma” para el inicio de medidas de prevención secundaria de fractura tanto en la mujer que la padece, como en antecedentes familiares de primer grado. El riesgo de fractura, en esta localización, en hijas de mujeres con dicha fractura, es 4 veces superior al de mujeres sin dicho antecedente materno, según algunos autores.

En base a estos datos, los objetivos principales de nuestro estudio han sido, por un lado, valorar si las hijas, a edades jóvenes (20-41 años), de mujeres con fractura del EDR, presentan menores niveles de DMO tanto en el esqueleto axial como periférico, respecto a un grupo control, y si el pico de masa ósea a nivel de columna y cadera en dichas hijas se alcanza con normalidad. Por otro lado, comprobar la existencia o no de diferencias en la DMO entre las hijas de mujeres con fractura del EDR, en base a la presencia de otra fractura materna por fragilidad previa y/o baja DMO materna, así como entre éstas y el grupo control. Como objetivos secundarios, nos hemos propuesto analizar la presencia o no de diferencias entre ambas poblaciones en los parámetros analíticos de remodelado óseo y del metabolismo fosfocálcico, así como de aspectos relacionados con el estilo de vida, antecedentes patológicos y consumo de fármacos.

Para poder llevar a cabo dichos objetivos, diseñamos un estudio observacional de casos y controles (1:1), en el que seleccionamos a hijas de mujeres con fractura del EDR en edad de alcanzar el pico de masa ósea (20 – 41 años) y las comparamos con un grupo control de su misma edad. Realizamos, además, un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de las mujeres con fractura del EDR cuyas hijas constituían el grupo de casos del estudio observacional sobre el que se centra este trabajo. En este

último, valoramos los porcentajes de mujeres con otras fracturas por fragilidad asociadas a la del EDR y los porcentajes de mujeres con masa ósea baja. Todas las mujeres objeto de estudio fueron informadas del propósito del trabajo, obteniéndose de ellas el consentimiento previo para su realización.

En nuestro estudio, apreciamos unos valores de DMO inferiores de forma estadísticamente significativa en el grupo de casos respecto al grupo control, tanto a nivel de columna lumbar, como de cuello femoral. Al establecer esta comparación entre casos y controles, pero seleccionando sólo a las mujeres en edad correspondiente al pico de masa ósea a nivel de columna lumbar (31-41 años) y cadera (20-30 años), no observamos diferencias significativas entre ambos grupos, aunque los valores obtenidos en todas las regiones estudiadas fueron inferiores en el grupo de casos con respecto al control. Al comparar la DMO de hijas de mujeres con más de una fractura por fragilidad respecto a hijas cuyas madres sólo presentaban una fractura del EDR, observamos una menor masa ósea estadísticamente significativa a nivel de cuello femoral; así como, entre aquéllas y el grupo control. El antecedente materno de otra fractura por fragilidad asociada a la del EDR triplica el riesgo de presentar una menor masa ósea (expresada como $Z\text{-score} < - 0.5$) a nivel de cuello femoral, no apreciándose este hallazgo en el resto de las localizaciones esqueléticas estudiadas. Cuando realizamos la comparación estableciendo como criterio la existencia o no de osteoporosis en las madres, pudimos apreciar una cifra de DMO significativamente inferior en columna lumbar en las mujeres cuyas madres presentaban fractura del EDR y osteoporosis, con respecto a aquéllas que contaban con los antecedentes maternos de fractura del EDR y DMO normal

Al realizar correlaciones parciales para valorar cuál de las dos variables maternas, antecedente de otra fractura por fragilidad asociada a la del EDR y DMO, ejerce una mayor influencia sobre la masa ósea de las mujeres de nuestro grupo de casos, apreciamos que a nivel de columna lumbar, la masa ósea de las mujeres estudiadas puede predecirse a partir de la DMO materna de esta misma localización existiendo entre ambas variables una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, en el cuello femoral, es el antecedente materno de otra fractura por fragilidad añadida a la del EDR el que puede explicar por sí solo los valores de DMO de las

mujeres de nuestro grupo de casos, presentando también una relación estadísticamente significativa.

Las variables asociadas de forma independiente a los niveles de masa ósea en las diferentes regiones esqueléticas valoradas fueron: A) Columna lumbar: IMC y DMO materna en columna, B) Cuello femoral: IMC y antecedente de otra fractura materna añadida a la del EDR, C) Cadera total: IMC y D) Radio: IMC y niveles séricos de PTH, No apreciamos diferencias significativas reseñables entre el grupo de casos y el control en los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo fosfocálcico y el remodelado óseo, ni en los hábitos relacionados con el estilo de vida de las mujeres, la existencia de antecedentes patológicos relevantes o el consumo de fármacos

Ante estos resultados se puede afirmar que: Las hijas jóvenes, entre 20 y 41 años de edad, de mujeres con fractura del EDR presentan de forma significativa, menores niveles de DMO tanto a nivel de columna lumbar como de cuello femoral, al compararlas con un grupo control. Los valores del pico de masa ósea alcanzados en las mismas son inferiores, aunque sin diferencia estadística, en ambas localizaciones con respecto a las controles. Las hijas, con antecedente materno de otra/s fractura/s por fragilidad asociada a la del EDR, presentan menores niveles de DMO de forma significativa a nivel de cuello femoral, en relación a las hijas de mujeres con sólo fractura del EDR y con el grupo control, no encontrándose diferencias significativas en el resto de localizaciones esqueléticas analizadas. El antecedente materno de más de una fractura por fragilidad triplica el riesgo de presentar una menor DMO a nivel de cuello femoral. Las hijas de mujeres con fractura del EDR y osteoporosis presentan de forma significativa una menor DMO a nivel de columna lumbar, respecto a las hijas de mujeres con fractura del EDR y DMO normal. Los valores de DMO en cuello femoral de las mujeres estudiadas, dependen en mayor medida de la existencia o no en sus madres de otra fractura por fragilidad añadida a la del EDR, que de los niveles de masa ósea materna. Sin embargo, a nivel de columna lumbar, es la DMO materna la que ejerce una mayor influencia sobre los valores de masa ósea de las hijas de mujeres con fractura del EDR.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

¹ NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785-95

² Díez Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin (Barc). 2001;116(3):86-8

³ Delmas PD, Marin F, Marcus R, Misurski DA, Mitlak BH. Beyond hip: Importance of the Nonspinal fractures. Am J Med. 2007 May;120(5):381-7

⁴ Iqbal MM. Osteoporosis: Epidemiology, diagnosis and treatment. South Med J. 2000 Jan;93(1):2-19

⁵ Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7

⁶ Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada MJ. La medicina basada en la evidencia y los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Papel del calcio y la vitamina D. Rev Clin Esp. 2009 Jan;209(1):25-36

⁷ NIH consensus panel: Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993 Jun;94(6):646-50

⁸ Reaer RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2(3):97-100

⁹ Calvo Crespo E. “Resistencia ósea y fracturas osteoporóticas” En: Ferrández L, Herrera A. *Fracturas Osteoporóticas.* Ed. MMC, 2006; p. 61-74

¹⁰ Caeiro JR, Dapía S, Vaquero E, Roca L, Blanco MA. Factores determinantes de la resistencia ósea. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2005 Jul;14(4):67-74

¹¹ Faulkner KG. Bone Matters: Are Density Increase Necessary to Reduce Fracture Risk? *J Bone Miner Res.* 2000 Feb;15(2):183-7

¹² Bouxsein ML. “Biomechanics of age-related fractures” En: Marcus Re. *Osteoporosis.* Ed. Academic Press, 2001;p. 509-26

¹³ Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int.* 2002 Feb;13(2):97-104

¹⁴ Riggs BL, Melton III LJ. Involutional osteoporosis. *New Engl J Med.* 1986;314:1676-86

¹⁵ Nguyen TV, Maynard LM, Towne B, Roche AF, Wisemandle W, Li J, et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth: the Fels longitudinal Study. *J Clin Densitom.* 2001;4:147-57

¹⁶ Lin YC, Lyle RM, Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Johnston CC et al. Peak spine and femoral neck bone mass in young women. *Bone*. 2003 May;32(5):546-53

¹⁷ Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: Developmental origins of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006 Mar;17(3):337-47

¹⁸ Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2009 Mar;20(3):355-62

¹⁹ Gómez Alonso C. “Valores de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera de la población sana española”. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C. *Nuevas Fronteras en el estudio de la Densidad Ósea en la Población Española*. Ed. EDIMSA, 1996; p.73-94

²⁰ Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*. 1998 May;13(5):763-73

²¹ Jin H, Ralston SH. Genetics of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005 Feb;7(1):66-70

²² Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1989 Mar 2;320(9):554-8

²³ Van Potterlbergh I, Goemaere S, Zmierzak H, De Bacquer D, Kaufman JM. Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: Evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res.* 2003 Feb;18(2):303-11

²⁴ Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman J. Changes in axial bone density with age: A twin study. *J Bone Miner Res.* 1993 Jan;8(1):11-7

²⁵ Slemenda CW, Christian JC, Willians CJ, Norton JA, Johnston CC. Genetic determinants of bone mass in adult women: A re-evaluation of the twin model and potencial importante of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res.* 1991 Jun;6(6):561-7

²⁶ Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Jeffery R, Woo P, et al. Association between a functional Interleulin-6 gene polymorphism and peak bone mineral density and postmenopausal bone loss in women: The OFELY Study. *Bone.* 2002 Jul;31(1):43-50

²⁷ Pérez Cano R, Pérez Temprano R. Osteoporosis: Concepto, clasificación, fisiopatología, clínica. En: Sosa M. *Protocolos de Osteoporosis.* Ed. Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management, 2004;p. 17-37

²⁸ Eastell R. “Patogenia de la osteoporosis posmenopáusica” En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 313-6

²⁹ Zhang F, Xiao P, Yang F, Shen H, Xiong DH, Deng HY, et al. A whole genome linkage scan for QTLs underlying peak bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2008 Mar;19(3):303-10

³⁰ Zhang ZL, He JW, Qin YJ, Hu YQ, Li M, Zhang H, et al. Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families. *Osteoporos Int.* 2008 Jan;19(1):39-47

³¹ McGuigan F, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res.* 2002 Jul;17(7):1273-9

³² Hirschhorn JN, Gennari L. Bone Fide Genetic Associations with Bone Mineral Density. *New Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2403-5

³³ Ferrari S. Human genetic of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;22(5):723-35

³⁴ Ferrari SL, Karasik D, Liu J, Karamohamed S, Herbert AG, Cupples A, et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):552-9

³⁵ Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *J Clin Endocrin Metab.* 2003 Jul;88(7):3372-8

³⁶ Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Kerasson FB, et al, for the GENOMOS Study. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA.* 2004 Nov 3;292(17):2105-14

³⁷ Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Inguarsson T, et al. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2355-65

³⁸ Grundberg E, Lau EM, Lorentzson M, Karlsson M, Holmberg A, Groop L, et al. Large-scale association study between two coding LRP5 gene polymorphisms and bone phenotypes and fractures in men. *Osteoporos Int.* 2008 Jun;19(6):829-37

³⁹ Enjuanes A, García-Giralt N, Supervía A, Nogués X, Ruíz-Caspá S, Bustamante M, et al. A new SNP in a negative regulatory region of the CYP19A1 gene is associated with lumbar spine BMD in postmenopausal women. *Bone.* 2006 May;38(5):738-43

⁴⁰ Lee H, Kim S, Koh J, Bok J, Kim KJ, Kim KS, et al. Polymorphisms and haplotypes of integrin-alfa1 (ITGA1) are associated with bone mineral density and fracture risk in postmenopausal Koreans. *Bone.* 2007 Dec;41(6):979-86

⁴¹ Bustamante M, Nogués X, Enjuanes A, Elosua R, García-Giralt N, Pérez-Edo L, et al. COLIA1, ESR1, VDR and TGF1 polymorphisms and haplotypes in relation to BMD in Spanish postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007 Feb;18(2):235-43

⁴² Duncan EL, Brown MA, Sinsheimer J, Bell J, Carr AJ, Wordsworth BP, et al. Suggestive linkage of the parathyroid receptor type 1 to Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999 Dec;14(12):1993-9

⁴³ Kim JG, Kim JH, Kim JY, Ku SY, Jee BC, Suh CS, et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause.* 2007;14(5):913-8

⁴⁴ Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, Pastinen TM, Soranzo N, Wilson SG, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008 May 3;371(9623):1505-12

⁴⁵ Tenne M, McGuigan F, Jansson L, Gerdhem P, Obrant KJ, Luthman H, et al. Genetic variation in the PTH pathway and bone phenotypes in elderly women: Evaluation of PTH, PTHLH, PTHR1 and PTHR2 genes. *Bone.* 2008 Apr;42(4):719-27

⁴⁶ Niu T, Chen C, Cordell H, Yang J, Wang B, Wang Z, et al. A genome-wide scan for loci linked to forearm bone mineral density. *Hum Genet.* 1999 Apr;104(3):226-33

⁴⁷ Tsukamoto K, Yoshida H, Watanabe S, Suzuki T, Miyao M, Hosoi T, et al. Association of radial bone mineral density with CA repeat polymorphism at the interleukin 6 locus in postmenopausal Japanese women. *J Hum Genet.* 1999 May;44(3):148-51

⁴⁸ Deng HW, Li J, Li JL, Johnson M, Gong G, Recker RR. Association of VDR and estrogen receptor genotypes with bone mass in postmenopausal Caucasian women: Different conclusions with different analyses and the implications. *Osteoporos Int.* 1999 Jun;9(6):499-507

⁴⁹ Weichetová M, Stepan JJ, Michalska D, Haas T, Pols HAP, Uitterlinden AG. COLIA 1 polymorphism contributes to bone mineral density to assess prevalent wrist fractures. *Bone.* 2000 Mar;26(3):287-90

⁵⁰ Hui SL, Slemenda CW, Johnston PH. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med.* 1989 Sep 1;111(5):355-61

⁵¹ Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46

⁵² Marshall D, Johnell O, Bedel H. Meta-analysis of how well measurements of bone mineral density predict the occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18;312(7041):1254-9

⁵³ Greenspan SL, Luckey MM. “Evaluación de la osteoporosis posmenopáusica” En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 324-9

⁵⁴ González Macías, J. “Osteoporosis: definición y etiología” En: Riancho Moral JA, González Macías J. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Ed. MSD, 2004; p. 99-103

⁵⁵ Gómez Alonso C, Bernardino Díaz J, Cannata Andía JB. “Metodología de evaluación de la masa ósea”. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C. Nuevas Fronteras en el estudio de la Densidad Ósea en la Población Española. Ed. EDIMSA, 1996; p.11-55

⁵⁶ Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española Medicina Interna, Scientific Communications Management, Madrid 2004; p. 87-103

⁵⁷ Kanis JA, Glüer CC. An Uptodate on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors. International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis Int. 2000 Mar;11(3):192-202

⁵⁸ Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L. Wich central dual x-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest should be used to determine the diagnosis of osteoporosis? J Clin Densitom. 2002;5(Supp):S11-S17

⁵⁹ Del Rio L. “Densitometría ósea” En: Riancho Moral JA, González Macías J. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Ed. MSD, 2004; p. 83-7

⁶⁰ Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of Osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994 Aug;9(8):1137-41

⁶¹ Supervía Caparrós A, Díez Pérez A. “Métodos complementarios de diagnóstico” En: Ferrández L, Herrera A. Fracturas Osteoporóticas. Ed. MMC, 2006; p. 45-60

⁶² Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Anales Sist Sanit Nav. 2003;26 (Supl. 3):19-27

⁶³ Kauffman JJ, Einhorn TA. Perspectives: Ultrasound assessment of bone. J Bone Miner Res. 1993 May;8(5):517-25

⁶⁴ Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: Precision and hip fracture discrimination. Osteoporos Int. 2000 Dec;11(12):1051-62

⁶⁵ López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, De Dios Luna J, Escobar-Jiménez F, Muñoz-Torres M. Performance of quantitative ultrasound in the discrimination of prevalent osteoporotic fractures in a bone metabolic unit. Bone. 2003 May;32(5):571-8

⁶⁶ Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815-22

⁶⁷ Díez-Pérez A, Marín F, Vila J, Abizanda M, Cervera A, Carbonell C, et al. Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care setting as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Densitom*. 2003;6:237-45

⁶⁸ Suárez Cabrera MM, Sosa Henríquez M. Diagnóstico diferencial de osteoporosis. *Medicine*. 2006;9 Extr.1:27-34

⁶⁹ Theodorou SJ, Theodoru DJ, Sartorio DJ. Osteoporosis: a global assessment of clinical and imaging features. *Orthopedics*. 2005 Nov;28(11):1346-55

⁷⁰ Ito M. Assessment of bone quality using micro-computed tomography (micro-CT) and synchrotron micro-CT. *J Bone Miner Metab*. 2005 Jan;23(Suppl.1):115-21

⁷¹ Teo JC, Si-Hoe KM, Keh JE, Teoh SH. Relationship between CT intensity, micro-architecture and mechanical properties of porcine vertebral cancellous bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2006;21:235-44

⁷² Boutroy S, Bouxsein ML, Muñoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6508-15

⁷³ Rubin CD. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1049-56

⁷⁴ Majundar S, Kothari M, Augat P, Newitt NC, Link TM, Lin JC, et al. High resolution magnetic resonance (MR) Three dimensional trabecular bone architecture and biochemical properties. *Bone.* 1998 May;22(5):445-54

⁷⁵ Mellibovsky SL, Díez-Pérez A. ¿Qué supone la calidad ósea en la osteoporosis? *Medicine.* 2006;9(60):3892-8

⁷⁶ Mariñoso ML, Serrano S. “Biopsia ósea” En: Riancho Moral JA, González Macías J. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral.* Ed. MSD, 2004; p. 71-6

⁷⁷ Levin DC, Spettell CM, Rao VM, Sunshine J, Bansal S, Bushee GR. Impact of MR imaging on nationwide health care costs and comparison with other imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:557-60

⁷⁸ Gilsanz V. “Técnicas de imagen en niños y en adultos” En: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 162-80

⁷⁹ Maggi S, Noale M, Giannini S, Adami S, Defeo D, Isaia G, et al. Quantitative heel ultrasound in a population-based study in Italy and its relationship with fracture history: the ESOPPO study. *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):237-44

⁸⁰ Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Cafferalli C, Merlotti D, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):963-8

⁸¹ Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Pérez-Cano R, Martínez Guerra G, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured with Quantitative Ultrasound and Densitometry. *J Clin Densitom.* 2005;8:430-5

⁸² Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term Fracture prediction by DXA and QUS: A 10-year prospective study. *J Bone Miner Res.* 2006 Mar;21(3):413-8

⁸³ Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999;45:1353-8

⁸⁴ González Macías J, Olmos Martínez JM. "Etiopatogenia de la osteoporosis" En: Ferrández L, Herrera A. *Fracturas Osteoporóticas.* Ed. MMC, 2006; p. 11-29

⁸⁵ Follet H, Boivin G, Rumelhart C, Meunier PJ. The degree of mineralization is a determinant of bone strength: A study on human calcanei. *Bone.* 2004 May;34(5):783-9

⁸⁶ Álvarez L, Peris P. En: Riancho Moral JA, González Macías J. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral.* Ed. MSD, 2004; p. 65-9

⁸⁷ Guañabens N. Osteoporosis 2003. *Med Clin (Barc).* 2003;121(16):625-30

⁸⁸ Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):279-302

⁸⁹ Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;95: 151-4

⁹⁰ Arnett T. “Estructura y remodelado del hueso” En: Riancho Moral JA, González Macías J. *Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral.* Ed. MSD, 2004; p. 1-6

⁹¹ Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for NF (kappa) B ligand (RANKL): Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6323-31

⁹² Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002. May 25;359(9320):1841-50

⁹³ Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):1129-33

⁹⁴ Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest.* 1997 Oct 1;100(7):1755-9

⁹⁵ Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000 Sep;11(8):697-701

⁹⁶ Greendale GA, Edelstein S, Barret-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 1997 Nov;12(11):1833-43

⁹⁷ Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest.* 2000 Dec 15;106(12):1553-60

⁹⁸ Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgens deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):599-603

⁹⁹ Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insuline-like growth factors and bone: The osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;206:83-102

¹⁰⁰ Bauer DC, Rosen CJ, Cauley J, Cummings SR 1997 Low serum IGF-I but not IGFBP-3 predicts hip and spine fractures. *Bone.* 1998;23:S561

¹⁰¹ Clifford J. Rosen, Douglas P. Kiel. "Osteoporosis relacionada con la edad" En: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 86-90

¹⁰² Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in White women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73

¹⁰³ Bouxsein ML. Bone quality: Where do we go from here? *Osteoporos Int.* 2003 Sep; 14 Suppl 5:S118-27

¹⁰⁴ Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med.* 2003 Jul 24;349(4):327-34

¹⁰⁵ Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volumen in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology.* 2001;2:165-71

¹⁰⁶ Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al on behalf of the International Osteoporosis Foundation and the National Osteoporosis Foundation, USA. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2002 Jul;13(7):527-36

¹⁰⁷ Haentjens P, Autier P, Collins J, Welkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture and subsequent risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Oct;85(10):1936-43

¹⁰⁸ González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Bartuquero L, Muñoz Torres M. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica,

glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp. 2008;208(Supl 1):1-24

¹⁰⁹ Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. J Bone Miner Res. 2005 Jul;20(7):1185-94

¹¹⁰ Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004 Nov;35(5):1029-37

¹¹¹ Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assesment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005 Jun;16(6):581-9

¹¹² Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):155-62

¹¹³ Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):737-42

¹¹⁴ Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk for fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assesment (NORA). Osteoporos Int. 2006 Apr;17(4):565-74

¹¹⁵ Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Identification of high-risk individuals for hip fracture : A 14-year Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 2005 Nov;20(11):1921-8

¹¹⁶ Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age of diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors Study. *Osteoporos Int.* 2006 Mar;17(3):471-7

¹¹⁷ Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Orwoll for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2005 May;90(5):2787-93

¹¹⁸ Van Staa TP, Geusens P, Kanis JA, Leufkens HG, Gehlbach S, Cooper C. A simple clinical score for estimating the long-term risk of fracture in postmenopausal women. *QJM.* 2006 Oct;99(10):673-82

¹¹⁹ Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a Meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87

¹²⁰ Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9

¹²¹ Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the

European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19-26

¹²² Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAXtm and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Apr; 19(4):385-97

¹²³ Halloran BP, Ferguson VL, Simske SJ, Burghardt A, Venton LL, Majumdar S. Changes in bone structure and mass with advancing age in the male C57BL/6J Mouse. *J Bone Miner Res.* 2002 Jun;17(6):1044-50

¹²⁴ Bouxsein ML, Myers KS, Shultz KL, Donahue LR, Rosen CJ, Beamer WG. Ovariectomy-Induced bone loss varies among inbred strains of mice. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1085-92

¹²⁵ Deng HW, Mahaney MC, Willians JT, Li J, Conway T, Davies KM, et al. Relevance of the genes for bone mass variation to susceptibility to osteoporotic fractures and its implications to genes search for complex human diseases. *Genet Epidemiol.* 2002;22:12-25

¹²⁶ Sornay-Rendu E, Muñoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk for fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct;20(10):1813-9

¹²⁷ Glüer CC, Cummings SR, Pressman A, Li J, Glüer K, Faulkner KG, et al and the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Prediction of hip fractures from pelvis

radiographs: The Study of Osteoporotic Fractures Group. *J Bone Miner Res.* 1994 May;9(5):671-7

¹²⁸ Serra JA, Garrido G, Vidan M, Marañón E, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna.* 2002;19:389-95

¹²⁹ Finkelstein JS, Lee MLT, Sowers M, Ettinger B, Neer RM, Kelsey JL, et al. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3057-67

¹³⁰ Liang M, Bassin S, Dutto D, Braun W, Wong N. Bone Mineral Density and Leg Muscle Strength in Young Caucasian, Hispanic and Asian Women. *J Clin Densitom.* 2007;10(2):157-64

¹³¹ Russel-Aulet M, Wang J, Thornton JC, Colt E, Pierson R. Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of White and Asian Women. *J Bone Miner Res.* 1993 May;8(5):575-82

¹³² Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA.* 2005 May 4;293(17):2102-8

¹³³ LaFleur J, McAdam-Marx C, Kirkness C, Brixner DI. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. *Ann Pharmacother.* 2008 Mar;42(3):375-86

¹³⁴ Coin A, Perissinotto E, Enzi G, Zamboni M, Inelmen EM, Frigo AC, et al. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Jun;62(6):802-9

¹³⁵ De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8

¹³⁶ Nelson DT, Zhang Y, Hannan MY, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index bone mineral density in men and women: The Framingham Study. *J Bone Miner Res.* 1993 May;8(5):567-73

¹³⁷ May H, Murphy S, Khaw KT. Age-associated bone loss in men and women and its relationship to weight. *Age Ageing.* 1994 May;23(3):235-40

¹³⁸ Kanis JA, Burlet NC, Cooper CP, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al and on behalf of the European Society for clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 Jul;19(7):399-428

¹³⁹ Díez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Álvarez R, Gimeno A, et al for the ECOSAP study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int.* 2007 May;18(5):629-39

¹⁴⁰ Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott III TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39

¹⁴¹ Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82

¹⁴² Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM.* 2004 Sep;97(9):569-74

¹⁴³ Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med.* 1995 Mar 23;332(12):767-73

¹⁴⁴ Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: result from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone.* 2003 Oct;33(4):505-13

¹⁴⁵ Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001 Jan 17;285(3):320-3

¹⁴⁶ Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Prevalent vertebral deformities predict hip

fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res.* 1999 May;14(5):821-8

¹⁴⁷ Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 1999 Jun;9(6):469-75

¹⁴⁸ Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int.* 2002 Aug;13(8):624-9

¹⁴⁹ Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessen T, Krusemo UB, Bergstrom R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int.* 1993 Apr;52(4):269-72

¹⁵⁰ Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991 Jun 1;114(11):919-23

¹⁵¹ Pérez-García C, Blanch I Rubio J. Fractura distal de antebrazo: revisión sistemática. *Rev Esp Reumatol.* 2003;30(3):124-30

¹⁵² Barret-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):607-13

¹⁵³ Michaelsson K, Melhus H, Ferm H, Ahlbom A, Pedersen NL. Genetic liability to fractures in the elderly. *Arch Intern Med.* 2005 Sep 12;165(16):1825-30

¹⁵⁴ Deng HW, Chen WM, Recker S, Stegman MR, Li JL, Davies KM, et al. Genetic determination of Colle's fracture and differential bone mass in women with and without Colle's fracture. *J Bone Miner Res.* 2000 Jul;15(7):1243-52

¹⁵⁵ Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, Macgregor AJ, Spector TD. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):67-74

¹⁵⁶ Keen RW, Hart DJ, Arden NK. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: A Population-Based study. *Osteoporos Int.* 1999 Aug;10(2):161-6

¹⁵⁷ Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Family history and risk of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1998 Nov;8(6):557-62

¹⁵⁸ Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergström R. Risk factors for fractures of the distal forearm: A population-base Case-Control study. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):298-304

¹⁵⁹ Yoshihiro S, Takeshi A, Izumi K, Kei S. Vitamin D Deficiency and Risk of Hip Fractures Among Disabled Elderly Stroke Patients. *Stroke.* 2001 Jul;32(7):1673-7

¹⁶⁰ Dawson-Hughes B. “Calcio y Vitamina D” En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 310-2

¹⁶¹ Goulding A, Rockell JEP, Black RE, Grant AM, Jones IE, Willians SM. Children who avoid drinking cow’s milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. J Am Diet Assoc. 2004 Feb;104(2):250-3

¹⁶² Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):508-16

¹⁶³ Heaney RP. “Nutrición y Osteoporosis” En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 307-9

¹⁶⁴ Quesada JM. “Vitamina D” En: Riancho Moral JA, González Macías J. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Ed. MSD, 2004; p. 29-33

¹⁶⁵ Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. Endocr Rev. 1992 Nov;13(4):719-64

¹⁶⁶ Sagiv P, Lidor C, Hallel T, Edelstein S. Decrease in bone level of 1,25-Dihydroxyvitamin D in women over 45 years old. Calcif Tissue Int. 1992 Jul;51(1):24-6

¹⁶⁷ Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 1;115(7):505-12

¹⁶⁸ Harris SS, Dawson-Hughes B. Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *J Am Coll Nutr.* 2002;21:357-62

¹⁶⁹ Kanis JA. Causas de la osteoporosis. En: *Osteoporosis.* Blackwell Science ed. Londres 1996:93-129

¹⁷⁰ Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005 Aug 11;353(6):595-603

¹⁷¹ Bisschoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: A population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004 May;116(9):634-9

¹⁷² Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006

¹⁷³ Granero Siberta J. “Factores de riesgo de las fracturas osteoporóticas” En: Ferrández L, Herrera A. *Fracturas Osteoporóticas.* Ed. MMC, 2006; p. 87-112

¹⁷⁴ Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a mayor effect. *BMJ*. 1997 Oct 4;315(7112):841-6

¹⁷⁵ Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, et al. 2005. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women >/ 65 years of age: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2005 Jan;20(1):131-40

¹⁷⁶ Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453-68

¹⁷⁷ Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):537-45

¹⁷⁸ Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KJ, Stone KL, Cauley JA, Bauer DC, et al. Nulliparity and fracture risk in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003 May;18(5):893-9

¹⁷⁹ Melton III LJ, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral Oophorectomy in Elderly Women. *J Bone Miner Res*. 2003 May;18(5):900-5

¹⁸⁰ Melton III LJ, Alothman KI, Khosla S, Achanbach SJ, Oberg AL, Zinake H. Fracture risk following bilateral orchidectomy. *J Urol*. 2003;169:1747-50

¹⁸¹ Wuster C, Abs R, Bengtsson BA, Benmarker H, Feld B, Rasmussen U, et al on behalf of the Kims Study Group and the Kims International Board. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hipopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):398-405

¹⁸² Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res.* 2004 May;19(5):764-72

¹⁸³ Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000

¹⁸⁴ Carbonare DL, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001 Jan;16(1):97-103

¹⁸⁵ Sambrook PN. "Osteoporosis inducida por glucocorticoides" En: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 361-8

¹⁸⁶ Canalis E, Bilzekian JP, Angeli A, Giustina A. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004 Apr;34(4):593-8

¹⁸⁷ Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AF, Manalagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest.* 1998;102:272-82

¹⁸⁸ Hofbauer L, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Simulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoids-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999 Oct;140(10):4382-9

¹⁸⁹ Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BE. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1990 May;46(5):305-8

¹⁹⁰ Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res.* 1994 Jul;9(7):1097-105

¹⁹¹ Rubin MR, Bilzekian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis: A re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4033-41

¹⁹² Sambrook PN. "Glucocorticoids and vitamin D". In: Feldman D, Glorieux F, Pike JW Eds. *Vitamin D*, 2nd ed. Elsevier, USA, 2004; pp. 1239-51

¹⁹³ Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2008 Jul;31(7 Suppl):2-6

¹⁹⁴ Ieda Y, Nagasaka Y. Secondary osteoporosis: inhaled corticosteroids induced osteoporosis in respiratory diseases. *Clin Calcium*. 2007 Jun;17(6):955-62

¹⁹⁵ Weng MY, Lane NE. Medication-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2007 Dec;5(4):139-45

¹⁹⁶ Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):723-30

¹⁹⁷ Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res*. 2008;122(3):293-8

¹⁹⁸ Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 23;166(2):241-6

¹⁹⁹ Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab*. 2006 Mar;24(2):118-24

²⁰⁰ Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G. Effect of low dose methotrexate and bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1305-9

²⁰¹ Goderie-Plomp HW, Van der Klift M, De Ronde W, Hofman A, De Jong FH, Pols HA. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3261-9

²⁰² Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2008 May;12(2):407-24

²⁰³ Angelopoulos NG, Goula AK, Papanikolaou G, Tolis G. Osteoporosis in HFE2 juvenile hemochromatosis. A case report and review of the literature. *Osteoporos Int* 2006 Jan;17(1):150-5

²⁰⁴ Olmos M, Antelo M, Vázquez H, Smecuol E, Maurioño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2008 Jan;40(1):46-53

²⁰⁵ Stenson WF, Newberrry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2005 Feb 28;165(4):393-9

²⁰⁶ Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a Nationwide follow-up study of 16.416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1-10

²⁰⁷ Kudlacek S, Freudenthaler O, Weissböeck H, Schneider B, Willvonseder R. Lactose intolerance: a risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures? *J Gastroenterol.* 2002;37(12):1014-9

²⁰⁸ Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochbeg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007 Apr;22(4):503-8

²⁰⁹ Yoneumura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int.* 2000 Feb;66(2):123-8

²¹⁰ Jarfelt M, Fors H, Lannering B, Bjarnason R. Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol.* 2006 Feb;154(2):303-9

²¹¹ Melton III LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with Multiple Myeloma: A population-based study. *J Bone Miner Res.* 2005 Mar;20(3):487-93

²¹² Sánchez-Guerrero J, Fragoso-Loyo HE, Neuwelt CM, Wallace DJ. Effects of prasterone on bone mineral density in women with active systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1567-75

²¹³ Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Reumathoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2582-9

²¹⁴ Naves Díaz M. Fracturas por osteoporosis en la mujer española. *Med Clin (Barc).* 2006;127(11):413-4

²¹⁵ Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: How many women have Osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992 Sep;7(9):1005-10

²¹⁶ Woolf AD, Pfleger B. Burden of mayor musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-55

²¹⁷ Muñoz-Torres M, Jódar Jimeno E. Osteoporosis: Informe del Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la SEEN. *Endocrinol Nutr.* 2007 Jan;54(1):53-61

²¹⁸ Ismail AA, Silman AJ, Reeve J, Kaptoge S, O'Neill TW. Rib fractures predict incident limb fractures: results from European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):41-5

²¹⁹ González Macías J, Hernández Hernández JL, Valero Díaz C. Diagnóstico de la osteoporosis. *Protocolos Osteoporosis. Sociedad Española Medicina Interna, Scientific Communications Mangement, Madrid 2004; p. 103-19*

²²⁰ Kanis JA, Johnell O, De Laet CD, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: Implications for Risk Assessment. *J Bone Miner Res.* 2002 Jul;17(7):1237-44

²²¹ Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: The MEDOS study. *Osteoporos Int.* 1994 Sep;4(5):253-63

²²² Barbier S, Ecochard R, Schott AM, Colin C, Delmas PD, Jaglal SB, et al. Geographical variations in hip fracture risk for women: strong effects hidden in standardised ratios. *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):371-7

²²³ Cabasés JM, Carmona G, Hernández R. Incidencia, riesgo y evolución de las fracturas osteoporóticas de cuello en las mujeres en España, a partir de un modelo de Markov. *Med Clin (Barc).* 2000;114(Suppl 2): 63-67

²²⁴ Díaz Curiel M, Moro Álvarez MJ. Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas. *Medicine.* 2006;9 Extr.1:15-8

²²⁵ Formiga F, Pujol R. Mortalidad por fractura de fémur: analizando las causas de un viejo problema. *Med Clin (Barc)* 2005;124(2):55-6

²²⁶ Ferrández Portal L. "Epidemiología de las fracturas osteoporóticas" En: Ferrández L, Herrera A. *Fracturas Osteoporóticas.* Ed. MMC, 2006; p. 75-86

²²⁷ Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: A world wide projection. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9

²²⁸ Resultados AFOE. Acta de Fracturas Osteoporóticas en España. Grupo de estudio e Investigación en Osteoporosis SECOT. Medical & Marketing Communications. Madrid, 2003

²²⁹ Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008 Feb;42(2):278-85

²³⁰ Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone.* 2001 Dec;29(6):517-22

²³¹ Hindmarsh DM, Hayen A, Finch CF, Close CT. Relative survival after hospitalisation for hip fracture in older people in New South Wales, Australia. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):221-9

²³² Harvey N, Earl S, Cooper C. “Epidemiología de las fracturas osteoporóticas” En: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 228-33

²³³ Zuckerman JD. Hip fracture. *N Engl J Med.* 1996 Jun 6;334(23):1519-21

²³⁴ Brossa A, Tobias J, Zorrilla J, López E, Alabart A, Belmonte M. Mortalidad a los 3 años de los pacientes con fractura de fémur. *Med Clin (Barc).* 2005;124(2):53-4

²³⁵ Vidal EI, Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR. Mortality within 1 year after hip fracture surgical repair in the elderly according to postoperative period: a probabilistic record linkage in Brazil. *Osteoporos Int.* 2006 Oct;17(10):1569-76

²³⁶ Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int.* 2007 Nov; 18(11):1463-72

²³⁷ Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ III. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001 Dec;12(12):1042-9

²³⁸ Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2002 Aug;13(8):624-9

²³⁹ Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: A nationwide population-base cohort study of 169.145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res.* 2009 Jul;24(7):1299-307

²⁴⁰ Manzarbeitia J. Las fracturas de cadera suponen un coste de 25.000 millones de euros al año en la UE. *Rev Esp Econ Salud.* 2005;4(4):216-7

²⁴¹ Oskar S, Borgstrom F, Zethraeus N. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop.* 2008 Apr;79(2):269-80

²⁴² Naves ML, Díaz López JB, Virgos MJ. Índices de participación y aspectos metodológicos de interés en un estudio de prevalencia de fractura vertebral en Asturias. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 1995;2:29-32

²⁴³ Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, Eastell R, O'Fallon WM, Riggs BL. Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos Int*. 1993 May;3(3):113-9

²⁴⁴ Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock KL, Zanchetta JR et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis study (LAVOS) *Osteoporos Int*. 2009 Feb;20(2):275-82

²⁴⁵ O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, The European Vertebral Osteoporosis Study Group. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996 Jul;11(7):1010-8

²⁴⁶ Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD et al, The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) *J Bone Miner Res*. 2002 Apr;17(4):716-24

²⁴⁷ Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez C, Altadill A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(17):650-3

²⁴⁸ Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Sapanish population. *Osteoporos Int.* 2003 Jun;14(6):520-4

²⁴⁹ Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all mayor tipos of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999 Mar 13;353(9156):878-82

²⁵⁰ Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 Jul;15(7):1384-92

²⁵¹ Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RP. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1993 May;3(3):120-6

²⁵² Canales Cortés V, Mesa Lampré MP, Pnisello Sebastián JJ, Peguero Bona A. “Fractura del extremo distal del radio” En: Ferrández L, Herrera A. *Fracturas Osteoporóticas.* Ed. MMC, 2006; p. 245-60

²⁵³ Hung LK, Wu HY, Leung PC, Qin L. Low BMD is a Risk Factor for Low-Energy Colle’s Fractures in Women before and after menopause. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435:219-25

²⁵⁴ Riancho Moral, JA. “El paciente con fracturas periféricas” En: Riancho Moral JA, González Macías J. Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral. Ed. MSD, 2004; p. 123-6

²⁵⁵ Cogger H, Jurvelin J, Arnala I, Penttinen K, Rask A, Vainio P, et al. Ultrasound attenuation of the calcaneus in normal subjects and inpatients with wrist fractures. *Acta Orthop.* 1995;66(1):47-52

²⁵⁶ Mallmin H, Ljunghall S. Distal radius fracture is an early sign of osteoporosis: bone mass measurements in a population-based study. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):357-61

²⁵⁷ Díaz Curiel M. Las fracturas no vertebrales en la práctica clínica. En: Actualización de Osteoporosis. Ed. Manuel Díaz Curiel, FHOEMO, Madrid 2007;14-9

²⁵⁸ Masud T, Jordan D, Hosking DJ. Distal forearm fracture history in an older community-dwelling population: the Nottingham Community Osteoporosis (NOCOS) study. *Age Ageing.* 2001 May;30(3):255-8

²⁵⁹ Kanterewicz E, Yañez A, Pérez-Pons A, Codony I, Del Río L, Déz-Pérez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: Age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2002 Oct;13(10):824-8

²⁶⁰ Saavedra P, Sosa M, Torrijos E, Díaz-Curiel M, Pérez-Cano R, Mosquera J, et al. Características clínicas y factores de riesgo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas afectas de fracturas de Colles. El estudio GIUMO. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2005 Mar;14(2):23-8

²⁶¹ O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM et al and on behalf of the UK Colles' Fracture Study Group. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int.* 2001 Aug;12(7):555-8

²⁶² Zebaze RM, Seeman E. Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int.* 2003 Jun;14(4):301-5

²⁶³ Melton III LJ, Amadio PC, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term trends in the incidence of distal forearm fractures. *Osteoporos Int.* 1998 Aug;8(4):341-8

²⁶⁴ Lofthus CM, Frihagen F, Meyer HE, Nordsletten L, Melhuus K, Falch JA. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway. *Osteoporos Int.* 2008 Jun; 19(6):781-6

²⁶⁵ Marín F, González Macías J, Moya R, Onrubia C, Canelo C, Álvarez S, et al. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5.201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 2006;127(11):401-4

²⁶⁶ Roig Escofet. "Clínica de la osteoporosis: fracturas" En: D. Roig Escofet. *Osteoporosis en la práctica clínica.* Ed. Mayo, 2005; p. 45-56

²⁶⁷ Chrischilles EA, Butler CD, Davis DC, Wallace W. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med.* 1991 Oct 1;151(10):2026-32

²⁶⁸ Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of Appendicular fracture and risk of osteoporosis: A population-based study. *Osteoporos Int.* 1999 Aug;10(2):161-6

²⁶⁹ Freedman KB, Kaplan FS, Bilker WB, Strom BL, Lowe RA. Treatment of osteoporosis: are physician missing the opportunity?" *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Aug;82(8):1063-70

²⁷⁰ Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J et al. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2002 Jul;13(7):565-71

²⁷¹ Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Paterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 2003 Apr;85(3):423-5

²⁷² Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Jarvinen M. Epidemiology of osteoporotic pelvis fractures in elderly people in Finland: sharp increase in 1970-1997 and alarming projections for the new millennium. *Osteoporos Int.* 2000 May;11(5):443-8

²⁷³ Beringer TR, Finch M, Taggart H. A study of bone mineral density in women with forearm fracture in Northern Ireland. *Osteoporos Int.* 2005 Apr;16(4):430-4

²⁷⁴ Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int.* 1998 Feb;8(1):53-60

²⁷⁵ Abril MA, Ticó N, Calahorrano C, Chaler J, Durá MJ, Garreta R. Densitometría ósea mediante ultrasonidos en pacientes con fractura de Colles. *Rehabilitación (Madr).* 2003;37(3):123-8

²⁷⁶ Mulherin D, Willians S, Smith JA, Edwards J, Sheeran TP, Price T. Identification of risk factors for future fracture in patients following distal forearm fracture. *Osteoporos Int.* 2003 Sep;14(9):757-60

²⁷⁷ Laskey MA, Crisp AJ, Cole TJ, Compston JE. Comparison of the effect of different reference data on Lunar DPX and Hologic QDR-1000 dual-energy x-ray absorptiometers. *Br J Radiol.* 1992;65:1124-9

²⁷⁸ Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Hologic and Lunar systems. *Osteoporos Int.* 1996 Nov;6(6):432-6

²⁷⁹ Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007 Jan 24;297(4):387-94

²⁸⁰ Schousboe JT, Fink HA, Taylor CT, Stone KL, Hillier TA, Nevitt MC, et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: A prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005 Jan;20(1):100-6

²⁸¹ Haentjens P, Johnell O, Kanis J, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J Bone Miner Res.* 2004 Dec;19(12):1933-44

²⁸² Danielson M, Cauley J, Baker C, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, et al. Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: The BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res.* 1999 Jan;14(1):102-10

²⁸³ Hansen MA, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Miner Res.* 1992 Sep;7(9):1037-43

²⁸⁴ Tylavsky FA, Bortz AD, Hancock RL, Anderson JJB. Familial resemblance of radial bone mass between premenopausal mothers and their college-age daughters. *Calcif Tissue Int.* 1989 Mar;45(5):265-72

²⁸⁵ Parisi MS, Díaz AG, Oliveri MB, Di Gregorio S, Mautalen CA. Osteoporosis in all young daughters of a mother with multiple osteoporotic fractures. A case of familial osteoporosis. *Medicina (B Aires).* 2001;61(4):437-40

²⁸⁶ Picard D, Imbach A, Couturier M. Familial resemblance of bone mineral density between females 18 years and older and their mothers. *Can J Public Health.* 2001 Sep;92(5):353-8

²⁸⁷ Qin YJ, Zhang ZL, Huang QR, He JW, Hu YQ, Li M, et al. Do the premenopausal daughters of women with postmenopausal osteoporosis have lower peak bone mass? *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006 Feb 14;86(6):366-70

²⁸⁸ Jones G, Nguyen TV. Associations between maternal peak bone mass and bone mass in prepubertal male and female children. *J Bone Miner Res*. 2000 Oct;15(10):1998-2006

²⁸⁹ Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Association between a family history of fractures and bone mineral density in early postmenopausal women. *Bone*. 1999 May;24(5):507-12

²⁹⁰ Soroko SB, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Kritz-Silverstein D. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*. 1994 Jun;9(6):761-9

²⁹¹ Tabensky A, Duan Y, Edmonds J, Seeman E. The contribution of reduced peak accrual of bone and age-related bone loss to osteoporosis at the spine and hip: Insights from the daughters of women with vertebral or hip fractures. *J Bone Miner Res*. 2001 Jun;16(6):1101-7

²⁹² Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hopper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994 May;9(5):739-43

²⁹³ Khan S, de Geus C, Holroyd B, Russell AS. Colles' fracture and subsequent hip fracture risk. *Arch Intern Med*. 2001 May 28;161(19):1309-12

²⁹⁴ Schousboe JT, Brent C, Ensrud T, Ensrud KE. “Evaluación del riesgo de fractura: ¿qué individuos deben someterse a un cribado?”. En: Favus MJ. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, Spanish edition. Ed. Medical Trends SL, 2006; p. 317-23

²⁹⁵ Van der Voort DJM, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcomes: Fractures. *Osteoporos Int.* 2001 Sep;12(8):630-8

²⁹⁶ Rohde G, Mengshoel AM, Wahl AK, Moum T, Haugeberg G. Is health-related quality of life associated with the risk of low-energy wrist fracture: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Jul 3;10:80-8

²⁹⁷ Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin.* 2005 Apr;21(4):545-53.