

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

**DEPARTAMENTO DE
ANATOMÍA Y RADIOLOGÍA**



**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES EN LA
MASA ÓSEA MEDIANTE DENSITOMETRÍA:
PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN**

Paloma Cebrián Villar

2013

Agradecimientos

Quisiera en este apartado mostrar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una manera más directa han posibilitado la realización de este trabajo:

Al Profesor Carlos Paradinas Jiménez, director de este trabajo de tesis doctoral, por haberme brindado generosamente la posibilidad de realizar este trabajo basado en el análisis de la estupenda base de datos, fruto de su trabajo durante tantos años, por su disponibilidad absoluta para la orientación y consulta durante todos los momentos del trabajo, y por su amistad.

Al Profesor Alberto del Rey Poveda, del Departamento de Sociología de la Universidad de Salamanca, por su generosa ayuda en el análisis estadístico de nuestros datos durante tantas tardes, que ha sido imprescindible para que el trabajo haya podido desarrollarse.

A los compañeros de la clínica de radiología de Valladolid de los doctores Paradinas y García-Porrero, por haber recogido escrupulosamente los datos de cada uno de los pacientes.

A mi familia

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN:	1
1.1.- Composición y organización del hueso:	1
1.2.- Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: Definición y utilidad.	3
1.3.- Densitometría ósea	4
1.3.1.- Concepto.....	4
1.3.2.- Antecedentes de la densitometría ósea	5
1.3.3.- Principales técnicas morfométricas óseas (cualitativas y cuantitativas) basadas en la radiografía simple:.....	5
1.3.4.-Técnicas densitométricas.....	6
1.3.5.- Capacidad diagnóstica de la densitometría ósea	12
1.3.6.- Importancia de la región de medida:.....	13
1.3.7.- Indicações de la densitometría ósea con fines diagnósticos:	14
1.4.- Masa ósea: concepto y evolución natural.	16
1.4.1.- Medición de la masa ósea: parámetros y valores de referencia	18
1.5.- Osteoporosis.....	19
1.5.1.- Definición de osteoporosis.....	19
1.5.2. Patogénesis de la osteoporosis	21
1.5.3.- Clasificación de osteoporosis.....	23
1.5.4.- Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis	26
1.5. Diagnóstico de la osteoporosis:.....	27
1.5.6.- Manifestaciones clínicas de la osteoporosis:.....	28
1.5.7.- Epidemiología de la osteoporosis:.....	29
1.5.8.- Prevalencia densitométrica de osteoporosis en España:.....	29
1.5.9.- Consecuencias de la osteoporosis:.....	29
1.6.- Tratamiento:.....	33
1.6.1.- Tratamiento no farmacológico.....	33
1.6.2.- Tratamiento farmacológico:	34
1.6.3.- Tratamiento quirúrgico:.....	43
1.6.4.- Evaluación de la respuesta al tratamiento.	43
2.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	45
3.- OBJETIVOS	47
4.- ESTRATEGIA ANALÍTICA Y METODOLOGÍA.....	49
4.1.- Ámbito del estudio	49
4.2.- Diseño del estudio.	50
4.3.- Variables en el estudio.	52
4.3.1.- Variable dependiente.....	52
4.3.2.- Variables independientes.....	53
4.4.- Estrategia analítica y modelos.....	57

5.- RESULTADOS	59
5.1.- Análisis descriptivo de los factores asociados al desarrollo de la osteoporosis.....	59
5.1.1.- Edad y sexo.....	59
5.1.2.- Talla	62
5.1.3.- Peso.....	63
5.1.4.- Lugar de residencia.....	65
5.1.5.- Número de partos: nulíparas y multíparas	66
5.1.6.- Lactancia.....	68
5.1.7.- Enfermedad renal crónica.....	68
5.1.8.- Corticoides.....	69
5.1.9.- Hipertiroidismo	69
5.2.- Asociaciones entre fractura y factores de riesgo.....	70
5.2.1.- Edad y sexo.....	70
5.2.2.- Talla	71
5.2.3.- El peso	72
5.2.4.- Lugar de residencia.....	74
5.2.5.- Número de partos: nulíparas y multíparas	75
5.2.6.- Lactancia.....	76
5.2.7.- Corticoides.....	77
5.2.8.- Densitometría.....	78
5.2.9.- Edad y tipo de fractura	80
5.2.10.- Lugar de residencia y tipo de fractura	83
5.3.- Evolución de la densitometrías: osteoporosis y osteopenia	87
5.3.1.- Mujeres con Osteoporosis	87
5.3.2.- Mujeres con Osteopenia	92
5.4.- Modelo explicativo de la osteoporosis y de la osteopenia	97
5.4.1.- Riesgo de padecer Osteoporosis	98
5.4.2.- Riesgo de padecer Osteopenia.....	110
5.4.3.- Evolución de las densitometrías patológicas:.....	117
6.- DISCUSIÓN	121
7.- CONCLUSIONES	131
8.- REFERENCIAS	133

1.- INTRODUCCIÓN:

En este capítulo se hace una revisión del concepto y fisiopatología del hueso, así como de la densitometría ósea, masa ósea y osteoporosis.

Se estructura en los siguientes apartados: 1) fisiología del hueso; 2) Marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MBRO); 3) Densitometría: definición, técnicas e indicaciones; 4) Masa ósea: concepto, medición y valores de referencia; 5) Osteoporosis: definición, patogenia, clasificación, factores de riesgo, diagnóstico, manifestaciones clínicas, epidemiología, prevalencia densitométrica, consecuencias y tratamiento.

1.1.- Composición y organización del hueso:

El sistema esquelético tiene dos funciones principales en el organismo: a) servir de soporte y protección de los diferentes órganos, b) regular la homeostasis mineral al ser el reservorio iónico fundamental (calcio, fósforo, magnesio).

En el hueso, además del componente celular en el que destacan los osteoblastos (y sus progenitores las células mesenquimales¹), los osteoclastos (son células multinucleadas derivadas de células hematopoyéticas pluripotenciales²) y las células endoteliales y vasculares que los irrigan, además de las células hematopoyéticas en los lugares donde ésta se produce, existe un componente no celular que es la matriz ósea. En dicha matriz también podemos considerar a su vez dos componentes. Uno es la matriz orgánica, formada en el 90% por fibras de colágeno tipo I³ que se agrupan para formar el tejido osteoide, junto a otras proteínas reguladoras como la osteocalcina, la osteopontina o la osteonectina, cuya función no es del todo conocida. El otro es la matriz inorgánica, representada por cristales de calcio y fósforo conocidos como hidroxapatita. Estos cristales se depositan sobre la matriz orgánica, confiriendo a la estructura global la dureza típica del hueso.

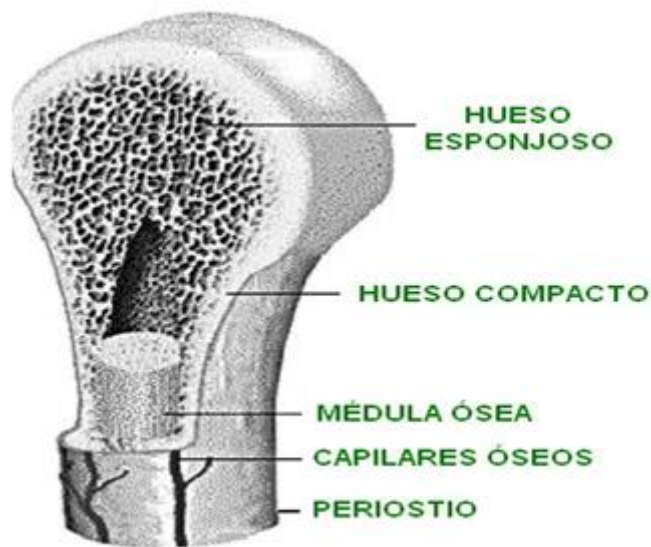
En la osteoporosis⁴ la masa ósea por unidad de volumen disminuye, pero la relación entre ambas fases, orgánica y mineral se mantiene. Esta relación puede alterarse en enfermedades metabólicas óseas como es el caso de la osteomalacia donde el osteoide está aumentado pero con una mineralización insuficiente.

El hueso es un tejido dinámico que está en continua formación y destrucción durante toda la vida. A este proceso se le denomina remodelado óseo y en él intervienen además, de los osteoblastos y osteoclastos, numerosas moléculas como hormonas y factores locales. Anualmente se renueva aproximadamente el 10% del esqueleto óseo.⁵ El remodelado óseo se lleva a cabo a través de unas células especializadas llamadas unidades de remodelado óseo. Están constituidas por un grupo de osteoclastos que van reabsorbiendo un pequeño volumen de hueso ($0,025\text{mm}^6$), y a continuación actúa un grupo de osteoblastos que crea nueva matriz ósea, que después se mineralizará.

Para la valoración de la estructura ósea, hay que tener en cuenta tanto el hueso trabecular (o esponjoso) como el cortical (o compacto). El hueso cortical es un hueso denso o compacto, con gruesas capas de osteoide calcificado, que se ubica en las diáfisis de los huesos largos y en los platillos vertebrales, así como en la parte externa de todos los huesos del cuerpo. Al contrario, el hueso trabecular está compuesto de numerosas espículas óseas, que atraviesan las cavidades medulares de los huesos planos y metafisis de huesos largos y abunda en los cuerpos vertebrales⁷. Aunque el 80% del esqueleto está formado por hueso cortical es el hueso trabecular el que determina más de la mitad de la actividad metabólica del esqueleto. Esto último se debe a que el recambio o actividad metabólica del hueso es un evento de superficie (interfaz entre la matriz y el espacio extracelular) y la razón superficie/volumen del hueso trabecular es mucho más alta que la del cortical. Como será discutido más adelante, la osteoporosis⁸ puede resultar de la pérdida de hueso cortical, trabecular o de ambos.

El hueso trabecular se remodela a mayor velocidad que el hueso cortical y es la principal diana de las herramientas terapéuticas actuales para el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis. El adelgazamiento cortical y el aumento de la porosidad cortical son importantes factores en la valoración de la osteoporosis⁹. Considerando la relación entre hueso cortical y trabecular en diversas regiones

óseas de interés para el estudio de la osteoporosis, podemos indicar que el cuerpo vertebral es principalmente trabecular (más del 90%), la región intertrocantérica de fémur proximal tiene un componente equivalente entre ambos tipos óseos, mientras que en el cuello femoral sólo el 25% de su composición es hueso trabecular¹⁰. A lo largo de la vida una mujer pierde un 50% de su masa ósea trabecular y un 35% de la cortical. En la osteoporosis⁴ el tejido óseo por unidad de volumen es menor de lo normal. No hay cambios bioquímicos pero histológicamente el hueso trabecular y la cortical son más delgados.



1.2.- Marcadores bioquímicos de remodelado óseo: Definición y utilidad.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo son enzimas u otras proteínas segregadas por los osteoblastos u osteoclastos o sustancias producidas durante la formación o degradación del colágeno tipo I (siendo ésta la principal proteína formadora de la matriz orgánica del hueso).

Estos MBRO son una ayuda útil para valorar la respuesta al tratamiento antiresortivo.

Tabla 1.1. Principales marcadores de remodelado óseo.

Formación (Suero)	Osteocalcina(OC) Propéptidos de colágeno tipo I carboxil-terminal (PICP) Propéptidos de colágeno tipo I amino-terminal (PINP)* Fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP)* Fosfatasa alcalina total
Resorción (Suero)	Enlaces unidos a C-telopéptidos de colágeno tipo I (ICTP) Fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)
Resorción (Orina)	Hidroxiprolina Piridinolinas totales y libres (Pyd) Deoxipiridinolinas totales y libres (Dpd) N-telopéptidos de los enlaces de colágeno (NTx)* C-telopéptidos de los enlaces de colágeno (CTX)*

*Reconocidos como los más sensibles de su clase

1.3.- Densitometría ósea

1.3.1.- Concepto

Bajo el término de densitometría ósea (DO) se engloban todas aquellas pruebas diagnósticas **no invasivas** que miden la masa ósea (MO) en distintas partes del cuerpo mediante técnicas ionizantes o no ionizantes.

La técnica invasiva de referencia que constituye el patrón oro o “gold standard” para la evaluación de la masa ósea es la biopsia. Pero tiene sus limitaciones, y al ser un método restringido, cruento, lento y costoso está prácticamente relegado a estudios de investigación.

1.3.2.- Antecedentes de la densitometría ósea

El empleo generalizado de la densitometría clínica es relativamente reciente, pero la técnica fue inicialmente descrita hace más de 100 años en el campo de la radiología dental para cuantificar la densidad ósea en la mandíbula^{11;12}. Los métodos de cuantificación de masa ósea que se han impuesto son indirectos.

El más común pero impreciso es la lectura cualitativa de una placa radiológica. La radiología ha sido y es la herramienta más utilizada para el diagnóstico de la osteoporosis. En la década de los 60 Cameron y Sorenson¹³ sentaron las bases del desarrollo de técnicas cuantitativas de determinación de masa ósea con la absorciometría fotónica simple (SPA) que permite la valoración del hueso periférico. El progreso tecnológico ha permitido el desarrollo de instrumentos capaces de cuantificar la masa ósea en diferentes áreas esqueléticas con mayor precisión y exactitud.

A continuación se resumen las principales técnicas para la evaluación de la densidad ósea.

1.3.3.- Principales técnicas morfométricas óseas (cualitativas y cuantitativas) basadas en la radiografía simple:

La radiología simple no puede ser utilizada como prueba inicial para valorar densidad ósea ya que sólo visualiza la desmineralización cuando existe una pérdida del 40% o más de densidad ósea¹⁴. Sin embargo, la radiología simple sirve para valorar cualitativa y cuantitativamente la morfometría ósea. Los principales hallazgos son: aumento de la radiolucencia (por resorción y adelgazamiento de las trabéculas) y adelgazamiento de la cortical (por resorción ósea en la cortical)¹⁵, alteración del patrón trabecular y fracturas o deformidades¹⁶. Hay 4 grados de alteración, de I al IV, en relación a que el patrón trabecular va haciéndose más pronunciado con pérdida de la trabeculación horizontal y disminución de grosor de la cortical.

Genant y colaboradores¹⁷ desarrollaron un sistema semicuantitativo para medir el grado de las fracturas vertebrales basado en cuatro categorías: grado 0: no

fractura, grado 1: del 20-25% de reducción de altura vertebral en comparación con la vértebra normal, grado 2 de un 25-40% de reducción de altura, grado 3 >40% de reducción de altura.

El “singh index” es otra técnica morfométrica cualitativa basada así mismo en el patrón trabecular pero esta vez en relación al fémur proximal¹⁸. Hay 6 grados de clasificación. Hay estudios que demuestran que valores de 3 o menos se asocian con la presencia de fracturas de cadera, columna o muñeca.

Sin embargo, ambas técnicas cualitativas morfométricas son altamente subjetivas.

Existen otras técnicas cuantitativas morfométricas, como la que mide el grosor del calcar femoral. El calcar femoral es la banda de hueso cortical situada inmediatamente por debajo del trocánter menor en el fémur proximal. En sujetos normales dicha banda es mayor de 5 mm. En los casos de fractura femoral es generalmente menos de 5 mm de grosor¹⁹.

El índice o “score” de osteoporosis radiológica combina aspectos tanto cuantitativos como cualitativos morfométricos²⁰. Un índice de 88 o menos indica osteoporosis periférica. Un índice de 80 o menos de biconcavidad indica osteoporosis espinal y una combinación de ambos índices periférico e índice de biconcavidad espinal de 168 o menos sugiere osteoporosis radiológica.

Todas estas técnicas son altamente subjetivas. De ahí que se desarrollaran otras técnicas con mayor precisión y fiabilidad para evaluar la masa y densidad óseas (técnicas densitométricas).

1.3.4.-Técnicas densitométricas

Entre las técnicas ionizantes se encuentran las que utilizan rayos gamma como la densitometría fotónica simple (SPA), la densitometría fotónica dual (DPA), el análisis de activación de neutrones (NAA) y el recuento de radiaciones Compton (CS). Las dos últimas se encuentran en fase experimental. Los rayos X son las radiaciones ionizantes que usan la radiogrametría (R), hoy obsoleta, la densitometría radiológica simple (SXA), la densitometría radiológica dual (DXA) y la tomografía computarizada cuantitativa (QCT).

Otras técnicas que no usan radiaciones ionizantes son los ultrasonidos (US) y la resonancia magnética (RM), incluyendo la tomografía por RM (MRT) y la RM cuantitativa (QMR).

A principios de la década de los 60 se introdujo la densitometría o absorciometría fotónica simple (SPA) descrita en Science 1963 por Cameron y Sorenson²¹. Esta técnica se basa en los rayos gamma monoenergéticos de baja energía generados a partir de una fuente isotópica, generalmente el yodo 125 (27.3 KeV) o el americio 241 (59.6KeV). El uso de los SPA queda limitado a localizaciones periféricas o apendiculares (radio o calcáneo) ya que es necesaria una homogeneidad en el grosor y densidad de los tejidos blandos. Para conseguir la uniformidad de los tejidos en localizaciones periféricas o apendiculares se utiliza un manguito de látex lleno de agua que envuelve la zona de exploración. La dosis de radiación de la piel tanto para el radio como para el calcáneo es de 50-100 μSv ²². El tiempo de exploración requerido es de aproximadamente 10 minutos²³. El SPA (medidas del radio) es capaz de predecir el riesgo de fracturas apendiculares^{24,25}. Los valores del radio así mismo son buenos predictores del riesgo de fractura de columna y del riesgo de fractura global^{26,27}. Las características monoenergéticas de su rayo no permiten discriminar la atenuación debida a los tejidos blandos de la originada por el hueso. Estas limitaciones condujeron a la introducción de variaciones en el funcionamiento de los SPA desarrollándose en el año 1965 el primer equipo con fuente isotópica dual, la densitometría o absorciometría fotónica dual (DPA). En estos el isótopo utilizado es el gadolinio 153 (44 y 100KeV) y la dualidad de sus rayos permiten la diferenciación de la atenuación originada por los tejidos óseos a la de los blandos²⁸⁻³⁰. Esto permite la medida de masa ósea en cualquier región incluso en la totalidad del esqueleto haciendo posible el conocimiento de la masa ósea de aquellas regiones frecuentemente afectadas por fracturas osteoporóticas como la columna y la cadera. Los estudios de DPA de columna duran aproximadamente 30 minutos, los de fémur proximal, de 30-45 minutos y los de todo el cuerpo aproximadamente 1 hora. La dosis de radiación de la piel en columna y fémur es aproximadamente de 150 μSv . Con DPA se puede predecir el riesgo de fractura de columna y cuello proximal^{26,31,32}. Los valores de exactitud o validez del DPA para la columna son del 3-6% y del 3-4% para el cuello femoral³³. La DPA tiene sus limitaciones: el

mantenimiento de los equipos tiene un elevado coste, y la variación de la intensidad del haz y el empeoramiento de la precisión a medida que la fuente radioactiva se agota limita la precisión de los resultados^{34;35}.

Estas limitaciones llevaron al desarrollo de equipos con fuentes de radiación más estables que las isotópicas, los densitómetros óseos radiológicos. Estos utilizan un tubo de rayos X como fuente radiactiva e incluyen la densitometría o absorciometría radiológica simple (SXA) y la dual (DXA) también denominada radiología digital cuantitativa (QDR), ésta última desarrollada a partir del año 1987. En DXA³⁶ el haz de fotones es dual (70 y 140 KeV) permitiendo la diferenciación de la atenuación de los tejidos blandos y la de los óseos. La exploración puede incluir el esqueleto periférico (columna y cadera) y el cuerpo entero. Los estudios de columna pueden realizarse tanto en anteroposterior como en proyección lateral. Estos últimos permiten eliminar los efectos producidos por las calcificaciones distróficas³⁷ así mismo permiten eliminar los elementos posteriores que contribuyen al 47% de la densidad ósea en proyección PA³⁸. Es mejor realizarla en decúbito lateral izquierdo que en supino para evitar la superposición de las costillas sobre L1 y L2 y de la pelvis sobre L5^{37;39}. Los estudios de columna o fémur proximal duran aproximadamente unos 4 minutos y los de cuerpo entero 20 minutos en modo “medio scan” y 10 minutos en “fast scan”. Los valores obtenidos del esqueleto con DXA se correlacionan altamente con los obtenidos con los DXA, con lo cual la eficacia es comparable⁴⁰⁻⁴³. Los valores DXA de la columna y del fémur proximal son considerablemente menores que los obtenidos previamente con DPA. Hay también diferencias entre los valores DXA de los diferentes equipos. Así, los valores generados por los sistemas Hologic® o Norland® DXA son considerablemente menores que los obtenidos con los sistemas LUNAR® DXA⁴⁴⁻⁴⁶. Aunque existen fórmulas para convertir los valores obtenidos de columna y cadera entre los diferentes sistemas, los resultados nunca son totalmente extrapolables⁴⁷. Por eso es recomendable realizar el seguimiento de cada enfermo en el mismo equipo.⁴⁸

Quizás la principal ventaja del DXA en relación al DPA es su mayor precisión⁴⁰. Expresada en coeficiente de variación, la precisión en sujetos normales es de 0,9% para la columna lumbar y 1,4% para el cuello femoral⁴⁰. La exposición a la radiación es extremadamente baja en todos los tipos de DXA scan. La dosis

de radiación de la piel durante un estudio de columna o de fémur proximal es de 20-50 μSv . La dosis efectiva biológicamente importante de cuerpo entero es sólo de 1 μSv ⁴⁹. La DXA ha desplazado definitivamente a la DPA además de por su mayor precisión y resolución de la imagen, por la disminución del tiempo de exploración, la menor dosis de radiación, la capacidad de explorar las regiones del esqueleto, y un menor coste.

También puede realizarse DXA periférica. Como utilizan energía dual no se necesita un baño de agua o gel equivalente al tejido rodeando la región del esqueleto a estudiar. Ejemplos de equipos de DXA periférica son: Lunar PIXI®, the Norland pDEXA® y el Norland Apollo®, entre otros.

La SXA, densitometría o absorciometría radiológica simple, genera un haz de fotones monoenergético y valora la masa ósea en el esqueleto periférico (radio distal, cúbito y calcáneo) sin diferenciar la atenuación de los tejidos blandos de la de los óseos. Requiere un baño de agua o gel equivalente al tejido rodeando la zona del esqueleto a estudio. La eficacia y la precisión de la SXA es comparable a la de SPA. Con el desarrollo de los DXA portátiles (que no requieren baño de agua o gel equivalente al tejido) la SXA ha quedado obsoleta.

La Tomografía Computarizada cuantitativa (QCT) utiliza rayos X y actualmente es la única técnica que permite diferenciar el hueso trabecular o esponjoso del hueso cortical, tanto en el esqueleto axial como en el periférico. Esta diferenciación es importante ya que variaciones en la cantidad de hueso trabecular (a pesar de que este sólo representa el 20% de la masa ósea total) pueden indicar de forma más exacta y precoz cambios óseos por su mayor actividad metabólica en relación con el hueso cortical^{50;51}.

En 1976, Ruegsegger y colaboradores⁵² desarrollaron los tomógrafos periféricos usando Yodo 125.

La medida de la masa ósea del esqueleto periférico se realiza con tomógrafos periféricos (pQCT) y en el caso del esqueleto axial (donde se encuentra principalmente el hueso trabecular), con tomógrafos computarizados convencionales (TC), monoenergéticos o duales. Los duales, introducidos en el año 1977, pueden discriminar la atenuación de los tejidos blandos de la del hueso, a diferencia de los monoenergéticos.

El estudio se realiza desde T12 a L3, con un grosor de corte de 8-10 mm. El estudio dura aproximadamente 30 minutos²³, y la dosis de radiación de la piel es generalmente 1-3 mSv. La dosis efectiva está en el rango de 30 μ Sv. La exactitud o validez de las medidas de QCT de la médula se ve afectada por la presencia de médula ósea grasa^{53;54}, cuyo porcentaje va aumentando con la edad, lo que incrementa el error en la exactitud de la QCT de la médula. Así, en personas mayores la presencia de médula grasa produce una infraestimación de la densidad ósea de más de 30mg/cm³, mientras que este es de 20mg/cm³ en sujetos jóvenes. El error introducido por la medula grasa puede ser corregido aplicando los valores de medula grasa en relación a la edad desarrollado por Dunnill y colaboradores⁵⁵ así como Genand and Boyd^{53;54}.

La QCT de columna se ha utilizado en estudios de prevalencia de fracturas osteoporóticas. Sus medidas pueden ayudar a diferenciar individuos normales de los osteoporóticos tan bien como DPA⁵⁶. Así, las fracturas son raras con valores de 110mg/cm³. y extremadamente frecuentes por debajo de 60 mg/cm³⁵⁷.

La tomografía computarizada cuantitativa de alta resolución (HS-QCT) es una nueva generación de QCT en la cual la resolución espacial ha sido aumentada para permitir la imagen de las trabéculas individuales^{58;59}.

La densitometría ósea cuantitativa con ultrasonidos (QUS) es también una técnica precisa. Mide fundamentalmente hueso trabecular. Al no usar radiación ionizante se puede repetir el estudio con una mayor frecuencia. Los equipos de QUS son rápidos (menos de un minuto por exploración), de bajo coste, y no requieren personal altamente especializado. Generalmente miden la densidad ósea del calcáneo y en ocasiones de la rótula. Los parámetros utilizados son SOS y BUA. Altos valores de SOS (velocidad del sonido) indican altos valores de densidad ósea. Igualmente valores altos de BUA (atenuación del ancho de banda del ultrasonido) indican mayor densidad ósea. Ambos, SOS y BUA, predicen el riesgo de fractura de cadera tan bien o mejor que las medidas de BMD de cuello femoral usando DXA^{60;61}. Similares hallazgos han sido descritos en los estudios de fracturas osteoporóticas de Bauer et al⁶¹. Ejemplos de estos equipos son, entre otros los siguientes: Lunar Achilles®, Lunar Insight® u Hologic Sahara®.

Sin embargo, la QUS no debe ser considerada para el diagnóstico de osteoporosis por los siguientes motivos: baja precisión (generalmente la precisión es del 0,4-4%^{62,63}), los cambios en el calcáneo pueden no reflejar los cambios en la columna dorsal o cadera, las medidas que ofrecen no están estandarizadas entre aparatos de QUS, y por último la T-score que proporciona no es equivalente a la T-score derivada de una DXA central a partir de la cual se establecieron los criterios diagnósticos de la OMS⁶⁴.

Como resumen de la valoración periférica de la densidad ósea, podemos indicar que un examen realizado en una ubicación periférica, como talón o muñeca, puede ayudar a predecir el riesgo de fractura en cadera o columna. Sin embargo, ningún aparato de medición de densidad en localizaciones óseas periféricas, es decir: pDXA, pQCT y QUS, son útiles para evaluar y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Tabla 1.2. Características de las técnicas de DO ionizantes.

	Rayos Gamma		Rayos X		
	SPA	DPA	SXA	DXA	QCT
Parámetros de medida	BMM o BMC (gr)	BMM o BMC(gr) BMA(g/cm ²)	BMM o BMC(gr/cm ²)	BMM o BMC(gr) BMA(gr/cm ²)	BMM o BMC(gr) BMA(gr/cm ²) BMD(gr/cm ³)
Región de medida	Huesos periféricos(radio y calcáneo)	Huesos periféricos(radio y calcáneo),axiales(columna y cadera) y cuerpo entero	Huesos periféricos(radio y calcáneo)	Huesos periféricos(radio y calcáneo), axiales(columna y cadera) y cuerpo entero	Huesos periféricos(radio y calcáneo), axiales(columna y cadera) y cuerpo entero
Discriminación entre hueso trabecular y cortical	No	No	No	No	Sí
Tiempo de exploración (minutos)	15-20	>20-60	3	5-20	30

SPA: Single- energy photon absorciometry

DPA: Dual- energy photon absorciometry

SXA: Single-energy X- ray absorciometry

DXA: Dual- energy X- ray absorciometry

QCT: Quantitative computed tomography

BMM: Bone mineral mass

BMC: Bone mineral content

BMA: Bone mineral area mass

BMD: Bone mineral density

1.3.5.- Capacidad diagnóstica de la densitometría ósea

Existen diversos parámetros que evalúan la capacidad diagnóstica de la densitometría ósea:

1.3.5.1.- Precisión o fiabilidad (*precision o reliability*)

Es el grado con que las medidas repetidas de un fenómeno relativamente estable (la MO en este caso) están próximas entre sí y por tanto indican la reproductibilidad de una prueba diagnóstica. La precisión de las técnicas ionizantes descritas es muy alta (95-99%) pero puede verse afectada por factores dependientes del propio sistema de medida, del técnico y del paciente. La precisión de una prueba diagnóstica se calcula a partir de su inverso, el error de precisión y éste habitualmente en forma de coeficiente de variación (CV), que en las técnicas ionizantes descritas oscila entre 1-5%. En 1994 la ISO definió dos subcategorías de precisión: repetibilidad (*repeatability*) y reproductibilidad⁶⁵

1.3.5.2.-Exactitud o validez (*accuracy o validity*)

Es el grado con que los resultados de una medida (valor de la MO, en este caso) se corresponden con los reales (habitualmente el peso seco de las cenizas óseas) y es la característica de mayor interés para una prueba diagnóstica. La exactitud de las técnicas densitométricas ionizantes descritas es bastante alta (85-97%). En 1994 la Organización Internacional de Estandarización (ISO) recomendó el uso del término *trueness* (veracidad) para describir lo que tradicionalmente se había definido como *accuracy*⁶⁵. La aplicación de la terminología ISO en densitometría ósea fue recomendada en 2006 por Engelke y Gluer⁶⁶, aunque esta terminología no ha sido totalmente adoptada en Norte América.

1.3.5.3.- Capacidad pronóstica del riesgo de fractura

A partir de la utilidad clínica de la DO como prueba diagnóstica (precisión y validez) ésta también se usa como prueba pronóstica y su utilidad radica entonces en la capacidad para la predicción de fracturas. A pesar de que una baja MO se ha asociado a un mayor riesgo de fractura, la DO tiene poca capacidad para discriminar, en personas que no tienen un riesgo alto de fractura, entre quién se fracturará finalmente y quién no⁶⁷.

1.3.6.- Importancia de la región de medida:

La DO puede ser realizada dependiendo de la técnica en diferentes zonas, como el esqueleto apendicular o periférico (radio o calcáneo), esqueleto axial (columna o cadera) y el esqueleto total o cuerpo entero. Se estudian las zonas con mayor incidencia de fracturas osteoporóticas: columna lumbar, fémur proximal o cadera (cuello, trocánter, región intertrocantérea y triángulo de Ward) y en menor grado el antebrazo distal. El triángulo de Ward es una región que se corresponde con la intersección de tres grupos de trabéculas óseas en el cuello femoral, y fue descrita por primera vez por F.O. Ward⁶⁸. En el caso de la columna la precisión de la DO en proyección lateral (decúbito lateral izquierdo) es superior a la proyección anteroposterior (donde existen artefactos debidos a la calcificación aórtica, esclerosis facetaria, y cambios degenerativos en la columna). La DO se suele realizar de L2 a L4 en decúbito lateral izquierdo para evitar la superposición de las costillas sobre L1³⁹ y de la pelvis sobre L5³⁹. La superposición de dichas estructuras es menor en decúbito lateral izquierdo que en decúbito supino^{37 69}. Las coordenadas del área de medida permiten repetir la exploración de una determinada área y son especialmente útiles en los estudios de seguimiento.

A la hora de la interpretación de los resultados densitométricos, hay que tener en consideración una serie de características particulares de cada región, que pueden influir en el valor final de la prueba. Así, la columna lumbar en AP es comúnmente afectada por la calcificación distrófica en adultos mayores, aumentando los valores de BMD y T-score. Por encima de 60 años el porcentaje de mujeres con osteofitos en columna lumbar es de

aproximadamente el 61%⁷⁰. La calcificación de la aorta, la esclerosis facetaria y la calcificación de los discos intervertebrales producen también efecto sobre las medidas de densidad ósea en la columna lumbar en AP⁷¹⁻⁷⁵. Como consecuencia columna lumbar en AP es menos usada en individuos de 60 o más años, mientras que por debajo de esta edad es la técnica apropiada para el diagnóstico de osteoporosis con densitometría ósea.

El fémur proximal, la cadera y el cuello femoral son otros sitios utilizados frecuentemente.

El fémur proximal es menos afectado por los cambios distróficos que la columna lumbar en AP, pero no está exento de otros artefactos. Así mismo la artrosis severa de cadera puede afectar a la densidad ósea del fémur proximal^{76;77}. En artrosis unilaterales, el fémur no afectado es el elegido para la densitometría. Si no es posible, la región trocantérea se convierte en la región preferible para el estudio.

La escoliosis también influye en los valores de densidad ósea. En un estudio de Hans *et al*⁷⁸ se observó que la densidad del cuello femoral fue 4,2% menor en el lado de la convexidad de la columna, que en el de la concavidad.

1.3.7.- Indicaciones de la densitometría ósea con fines diagnósticos:

Existen diversas recomendaciones para el empleo de la DO en estudios de cribado poblacional de alteraciones óseas. Las indicaciones actuales para la realización de DEXA son las realizadas por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), que se revisan cada 2 años. En ellas se recomienda la realización de DO en los siguientes grupos de población:

- Mujeres de 65 años o mayores.
- Mujeres postmenopáusicas, menores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- Mujeres premenopáusicas con factores de riesgo de fractura, como bajo peso (IMC<19kg/m² o <50kg), fractura previa, o alto riesgo secundario a tratamiento.
- Varones de 70 años o mayores.
- Varones menores de 70 años con factores de riesgo clínicos de fractura.

- Adultos con fracturas por fragilidad ósea.
- Adultos con enfermedad o condición asociada con baja MO o pérdida ósea.
- Adultos con tratamiento asociado con baja MO o pérdida ósea.
- Cualquier persona en la que se considere iniciar tratamiento farmacológico frente a la osteoporosis, o en los que la evidencia de una baja masa ósea conllevaría el inicio del tratamiento.

Existen posiciones enfrentadas sobre cuándo debe realizarse una densitometría. Así, en Estados Unidos la recomendación es realizarla a todas las mujeres mayores de 65 años y aquellas de más de 50, con algún factor de riesgo de osteoporosis significativo. Sin embargo, la tendencia en la Unión Europea es su realización en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo adecuados pero no a todas las mujeres de más de 65 años. La discrepancia entre ambas políticas responde, en buena parte, a una base económica.

Si el tratamiento de la osteoporosis fuera menos costoso y la técnica más barata y simple se adoptaría la postura más agresiva que consiste en la generalización del cribado.

Sin embargo, las indicaciones de la densitometría deben restringirse a situaciones clínico-terapéuticas de alto riesgo, signos radiológicos sugestivos de osteoporosis y monitorización de la respuesta terapeuta^{79;80}.

Según la Guía para el manejo de la osteoporosis en Castilla-León, 2004 están admitidas las indicaciones de la densitometría con fines diagnósticos:

1. Mujeres postmenopáusicas con 2 o más factores de riesgo de los siguientes:

Bajo peso: IMC < 19Kg/m² o < 50 Kg.^{81;82}

Tabaquismo: > 1 paquete/día.

Antecedente familiar de fractura osteoporótica.

Edad > 65 años.

Menopausia precoz > a 10 años de evolución.

Deterioro físico importante.

2. Sospecha radiológica de osteoporosis.

3. Antecedente personal de fractura previa por fragilidad.

4. Monitorización de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico de la osteoporosis (nunca inferior a los 2 años).

5. Tratamiento prolongado con: corticoides (>7,5mg de prednisona o dosis equivalente y más de 6 meses de duración), anticonvulsionantes (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos), heparina,^{83;84} antiandrógenos, citostáticos, tamoxifeno, análogos de gonadotropinas.

6. Enfermedades que afectan al metabolismo óseo: hipertiroidismo^{85;86}, hiperparatidoidismo^{87;88}, anorexia nerviosa⁸⁹, artritis reumatoide⁹⁰, Síndrome de malabsorción, insuficiencia renal crónica, Síndrome de Cushing, enfermedad hepática crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus tipo I, hipogonadismo.

Así mismo según esta guía de Castilla-León no debe solicitarse una densitometría ósea:

- Como método de cribado poblacional (por no estar demostrada su relación coste-efectividad positiva),
- cuando el resultado de la misma no vaya asociado a una decisión terapéutica.
- contraindicaciones de la técnica, tales como el embarazo, la administración de contraste oral en los 5 días previos, o la realización de estudio isotópico en los 2 días previos⁹¹.

1.4.- Masa ósea: concepto y evolución natural.

Definimos la masa ósea como la cantidad de hueso que posee un individuo en un momento dado de su vida. La máxima cantidad de hueso que alcanza un individuo en su desarrollo es lo que llamamos “pico de masa ósea”. El pico de masa ósea también se corresponde con la mayor cantidad de hueso por cm² (DMO) que alcanzamos en nuestra vida. Durante el crecimiento la masa ósea se incrementa progresivamente y alcanza el cenit en el adulto joven⁹², (a los 35 años), momento en que la tasa de síntesis es equivalente al de reabsorción. Pasada la etapa media del adulto, comienza una declinación progresiva de la masa ósea total en hombres y en mujeres, perdiendo anualmente entre el 0,5 y el 1% de la masa ósea y continúa durante toda la vida⁹³. En las mujeres la pérdida de hueso se acelera en la época de la menopausia por un lapso de alrededor de 10 años. En los primeros años de la menopausia la mujer pierde masa ósea a un ritmo medio del 3,5% anual. Un bajo pico de masa ósea predispone a la osteoporosis.⁹⁴ A mayor pico de masa ósea más tiempo se

necesita para alcanzar los niveles de osteopenia y osteoporosis. El pico de masa ósea en la mujer, es inferior al alcanzado por el hombre, lo que conjuntamente con el déficit estrogénico de la menopausia, explica la mayor incidencia de la osteoporosis en la mujer.

Los principales factores que condicionan el pico de masa ósea son:

Factores étnicos y genéticos: Los individuos de raza negra tienen más masa ósea que los de raza blanca.⁹⁵ y éstos últimos más que los asiáticos⁹⁶ (podría deberse a un factor endocrino de resistencia al 1,25 dihidrocolecalciferol⁹⁷).

Factores endocrinos: La PTH, la vitamina D, los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, las hormonas sexuales, la hormona de crecimiento y otros factores de crecimiento van a influir decisivamente en la regulación de la masa ósea y crecimiento óseo. La Parathormona (PTH) incrementa la resorción ósea por un aumento en el número de unidades de remodelamiento⁹⁸. La vitamina D, a través de sus metabolitos, activos, fundamentalmente 1,25 dihidrovitamina D3 tiene una participación primordial en el metabolismo normal del hueso⁹⁹. Los estrógenos estimulan la formación del hueso y disminuyen la resorción ósea. En la edad puberal, cuando se produce el "estirón" hay un aumento de la tasa estrogénica y una reducción de la fosfatasa ácida tartrato resistente que es un marcador directo de resorción ósea.¹⁰⁰ Los glucocorticoides inhiben el crecimiento óseo actuando directamente sobre la actividad de los osteoblastos, que se demuestra en la disminución de la osteocalcina circulante, proteína sintetizada por los osteoblastos.¹⁰¹

Factores nutricionales: Cuando el calcio que se absorbe con la dieta es insuficiente se emplea el calcio óseo, que representa el 99% de las reservas del organismo. La reducción de la ingesta de calcio conduce a una estimulación de la absorción gastrointestinal de calcio y a una estimulación de la resorción ósea restaurando así el calcio sérico. Las dietas ricas en proteínas aumentan la excreción de calcio en orina.

Factores mecánicos: El ejercicio es el principal estímulo mecánico del crecimiento óseo.¹⁰² La inmovilización prolongada disminuye la densidad ósea.

1.4.1.- Medición de la masa ósea: parámetros y valores de referencia

1.4.1.1- Parámetros de masa ósea:

Para estimar la masa ósea, los distintos equipos determinan una serie de parámetros que conviene conocer a la hora de interpretar los resultados. Los principales parámetros que se suelen considerar son los siguientes:

- *BMM (bone mineral mass) o BMC (bone mineral content)*: cantidad de hueso mineralizado expresado en gramos (gr).
- *BMA (bone mineral area mass)*: cantidad de hueso mineralizado por unidad de área expresado en gr/cm².
- *BMD (bone mineral density)*: cantidad de hueso mineralizado por unidad de volumen expresado en gr/cm³.

Con excepción de la QCT, las demás técnicas no pueden medir la BMD, pero en la práctica se utilizan las siglas BMD para expresar la BMA, también llamada BMD aparente.

1.4.1.2- Valores de referencia

Además de los valores absolutos de densidad ósea de un sujeto determinado, es preciso referir estos resultados en relación a los valores poblacionales, que es lo que se denominan valores de referencia. Existen dos tipos de valores o escalas, que se indican a continuación:

Escala T (T score): la comparación se establece entre la MO individual y la MO de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos de mismo sexo. Se expresa en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO de paciente menos el valor medio de la MO en los adultos jóvenes dividido por la desviación estándar de la MO de los adultos jóvenes del mismo sexo.

Escala Z (Z score): la comparación se establece entre la MO individual y la MO de individuos de la misma edad expresada en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO del paciente menos el valor medio de la MO de individuos de la misma edad y sexo dividido por la desviación estándar de la población de la misma edad y sexo.

Estas escalas las proporciona el propio densitómetro después de comparar el valor de la MO del paciente explorado con los valores de referencia introducidos por el fabricante en el programa informático (habitualmente de población americana). Si hay evidencia de discrepancia entre los valores de referencia de un equipo y la población a explorar, cabe la posibilidad de calcular la escala T o Z a partir de valores de referencia de la propia población u otros valores obtenidos en la propia unidad de densitometría que hace la exploración.

La sociedad internacional de densitometría clínica (ISCD) recomienda que Z y T score se expresen sólo con un decimal: por ejemplo 2,1 y no 2,13 ¹⁰³. Este aspecto fue reiterado por última vez en las guías de la ISCD de 2007, en el apéndice V ¹⁰⁴.

1.5.- Osteoporosis

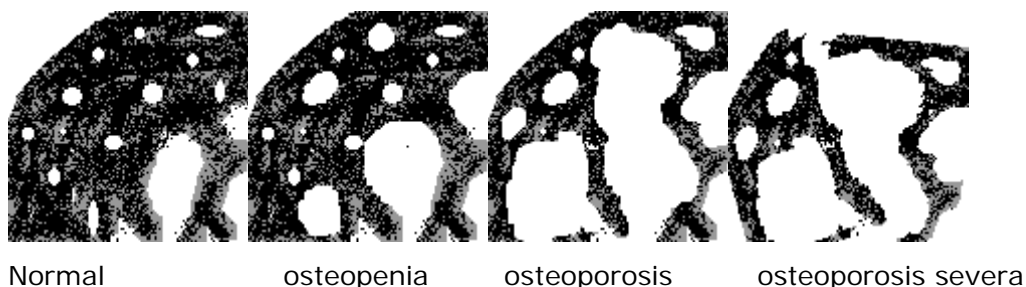
1.5.1.- Definición de osteoporosis

En los consensos de 1991 y 1993 la osteoporosis fue definida como una enfermedad sistémica ósea caracterizada por la pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con un consecuente aumento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad de fractura ^{105;106}. En el consenso de 2001, la osteoporosis pasó a definirse como un trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una alteración de la resistencia ósea que predispone a la persona a un mayor riesgo de fractura ¹⁰⁷. Se sustituye la “ baja masa ósea” por la “alteración de la resistencia”, añadiéndose que “la resistencia del hueso refleja la integración de la cantidad y de la calidad del mismo”.

En 1994 WHO, la Organización mundial de la salud estableció unos criterios para el diagnóstico de osteoporosis basados específicamente en el nivel de densidad ósea establecidos por DXA. Así, se consideran las siguientes posibilidades:

- *Normal*: menor o igual a 1 SD que el de un adulto joven ($T > -1$).
- *Osteopenia o baja masa ósea*: más de 1 SD pero menos de 2,5 SD que el de un adulto joven ($T > -1$ y $< -2,5$).
- *Osteoporosis*: 2,5 SD o más que el de un adulto joven ($T < -2,5$).
- *Osteoporosis grave o establecida*: 2,5 SD o más que el de un adulto joven pero con fracturas por fragilidad.

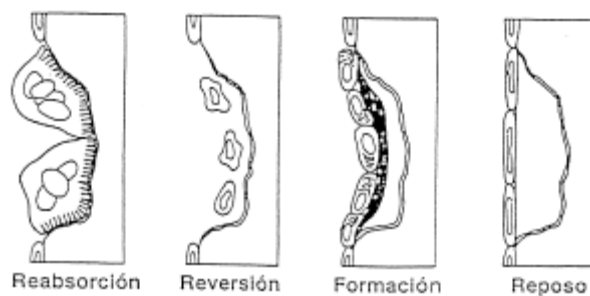
El diagnóstico de la osteoporosis depende de la medida de la masa esquelética, pues no hay herramientas clínicas satisfactorias disponibles para medir la calidad ósea. La masa ósea se mide bien por densitometría, más difícil es evaluar la calidad ósea. En la calidad intervienen características microscópicas, tales como: estado de los enlaces de colágeno, pérdida de conectividad del entramado trabecular, porosidad de la cortical, acúmulo de microlesiones secundarias a la edad, actividad del remodelado, mineralización secundaria y características macroscópicas: tales como tamaño vertebral o longitud femoral. La microtomografía computarizada cuantitativa y la RM de alta resolución permiten valorar la microarquitectura: porosidad cortical, conectividad trabecular y microlesiones.¹⁰⁸⁻¹¹⁰



La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente^{15;111} en los países occidentales y es la causa más frecuente de fracturas (que son su consecuencia clínica). El umbral de la fractura es un concepto teórico. Ocurre cuando la pérdida de hueso llega a un nivel en que éste se puede fracturar después de un trauma mínimo.

1.5.2. Patogénesis de la osteoporosis

En todos los tipos de osteoporosis la anomalía básica es una alteración de la secuencia de remodelación ósea normal a nivel tisular. El hueso está en constante renovación gracias a las unidades de remodelado óseo constituídas por osteoclastos (que inician el remodelado destruyendo pequeñas porciones de hueso) y los osteoblastos (que van a sustituir dichas pérdidas, formando hueso nuevo). En condiciones normales, la fase de resorción dura 2 semanas y la de formación ósea 3 meses.



Remodelación ósea normal.

Para que la masa ósea no disminuya, es necesario que la cantidad de hueso formada por los osteoblastos sea igual a la destruida por los osteoclastos, es lo que se conoce como balance cero. Si ésto no ocurre, como sucede a partir de los 40 años, (o incluso algo antes), donde la cantidad de hueso formada por los osteoblastos es menor que la destruida por los osteoclastos, se produce un balance negativo (con lo que la resorción excede a la formación).

El balance negativo que se produce con la edad se debe:

- por un lado a una disminución en la formación ósea: debido tanto a un descenso en el número de osteoblastos (por disminución de sus precursores, de su diferenciación y de su supervivencia) como a un descenso de su actividad individual. Ésto también se debe a que hay una disminución de factores estimulantes de estas células en el microambiente óseo, lo que se ha atribuído en algún caso al aumento de radicales ROS.
- y por otro lado a un incremento de la resorción ósea por aumento de la actividad osteoblástica. Este aumento de actividad de los osteoclastos se acompaña de un mayor número de unidades de remodelación ósea lo que da

lugar a lo que se conoce como “aumento del recambio”, potenciando la pérdida de masa ósea. Las formas de osteoporosis en que este factor juega el papel primordial, se denominan osteoporosis de recambio alto” El ejemplo más característico de aumento de recambio es la menopausia. La resorción ósea aumenta un 90% después de la menopausia (como puede ser valorado por los marcadores de resorción ósea) mientras que la formación ósea aumenta sólo un 45%(como puede ser valorado por los marcadores de formación ósea)¹¹². Existen algunas formas de osteoporosis, en las que el recambio óseo no está aumentado, como por ejemplo la “osteoporosis idiopática de varón”

El factor responsable de la mayor pérdida de masa ósea es el aumento del recambio y ésto es debido, a su vez, a la deficiencia de esteroides sexuales gonadales y a un hiperparatiroidismo fisiológico secundario¹¹³⁻¹¹⁵(con el envejecimiento se produce una disminución en la síntesis de 1,25(OH)2D en el riñón , lo que disminuye la absorción intestinal de calcio, con un aumento secundario en la secreción de PTH la cual estimula la actividad de los osteoclastos) como factores principales de pérdida de masa ósea.

Como consecuencia de todo ello, aumenta el riesgo de fractura, ya que la masa ósea es el determinante principal del riesgo de fractura. Se considera que el aumento de recambio óseo producido por la depleción estrogénica de la menopausia afecta sobre todo al hueso trabecular, por lo que predispone a la fractura vertebral. El aumento de recambio óseo debido al envejecimiento afecta tanto a hueso cortical como trabecular, lo que predispone a la fractura de cadera.

Hay que añadir así mismo que no todas las personas con la misma masa ósea tienen la misma incidencia de fracturas. En ello van a influir: las características del colágeno, el grosor de las partes blandas (que sirve de almohadilla), la tendencia a las caídas,...

1.5.3.- Clasificación de osteoporosis

Existen muchas clasificaciones de osteoporosis:

1.5.3.1- De acuerdo con la distribución de la enfermedad la osteoporosis se puede dividir en:

- **Osteoporosis generalizada:** la disminución de la densidad ósea afecta mayoritariamente a todo el esqueleto, especialmente al axial y al extremo distal de los huesos largos. Este grupo es al que pertenece la definición de osteoporosis de la WHO. Es secundario a la edad y pérdida del soporte hormonal. La osteoporosis juvenil y enfermedades congénitas como la osteoporosis imperfecta son causas raras de osteoporosis generalizada.

- **Osteoporosis regional:** la pérdida de densidad ósea está confinada a una región o a un segmento del cuerpo. Ejemplos clásicos de osteoporosis regional son la atrofia por desuso después de inmovilización prolongada o la atrofia de Sudeck (o distrofia simpáticorefleja).

- **Osteoporosis localizada:** la pérdida de densidad ósea se restringe a regiones focales del hueso como ocurre en las artritis inflamatorias e infecciosas.

1.5.3.2- De acuerdo con la clasificación de Riggs¹¹⁶ :

Hay dos subtipos (es la clasificación de la clínica Mayo):

- **Osteoporosis tipo 1** (causa: pérdida de estrógenos): vista en mujeres postmenopáusicas (M/V 8/1) de 55 a 65 años. Afecta al 10% de las mujeres durante los primeros 20 años después de la menopausia. Se produce en la mujer como consecuencia del cese de la función ovárica: la pérdida ósea se acelera y afecta especialmente al hueso trabecular¹¹⁷ siendo características las fracturas vertebrales por aplastamiento y las de la extremidad distal del antebrazo (fractura de Colles). En este caso la función paratiroidea está disminuida.

- **Osteoporosis tipo 2** (causa: envejecimiento): se produce en ambos sexos, en edades más avanzadas (>70años) como consecuencia de la pérdida de

cantidad y alteración de la calidad ósea que tiene lugar con el transcurso de los años. La velocidad de pérdida ósea en este caso no es tan acelerada. Afecta tanto al hueso trabecular como al cortical, siendo características las fracturas de cadera, de pelvis, húmero proximal y vértebras (cuñas múltiples). Afecta al menos a la mitad de las mujeres mayores y a la cuarta de los hombres en ese rango de edad. Este tipo de osteoporosis está asociada con un tipo de hiperparatiroidismo secundario donde está disminuida la absorción de vitamina D. Suplementos de calcio y vitamina D pueden disminuir los cambios en la cadera y fracturas no vertebrales de este grupo.¹¹⁸ La función paratiroidea está aumentada.

1.5.3.3- De acuerdo con la causa,

La osteoporosis se puede dividir en:

- **Osteoporosis idiopática:** esta rara entidad ha sido descrita en hombres de mediana edad. Se asocia a un rápido recambio óseo y es con frecuencia transitoria y reversible en pocos años. No se conoce la causa; se la relaciona con un aumento en la secreción de interleucina 1 por los monocitos y a una secreción pulsátil de hormona paratiroidea.^{118;118-120}
- **Osteoporosis juvenil¹²¹:** La osteoporosis idiopática juvenil (JIO) se caracteriza por un inicio prepuberal y remisión espontánea con progresión en la pubertad. No tiene predilección por sexo. La formación ósea es normal. La responsable parece ser un aumento de la actividad osteoclástica. Hay osteopenia generalizada con una calidad ósea normal. Son comunes las fracturas metafisarias de huesos largos y el colapso vertebral. Es de curso agudo, rápido y agresivo. Antes de hacer este diagnóstico hay que excluir primero con una investigación meticulosa la leucemia aguda y el linfoma.
- **Osteoporosis primaria o secundaria:** La osteoporosis senil e involutiva pertenece a la categoría de osteoporosis primaria.

Las osteoporosis secundarias (más del 40% en el caso de las mujeres y más del 60% de los casos de OP en varones¹²²) son aquellas asociadas con enfermedades hereditarias o adquiridas o a una alteración fisiológica. En la

osteoporosis secundaria hay una causa evidente de pérdida de masa ósea, por ejemplo tratamiento con corticosteroides o hipogonadismo con testosterona baja. La osteoporosis secundaria a corticoides afecta fundamentalmente a hueso trabecular y se correlaciona con la dosis y duración del tratamiento.¹²³ La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la inducida por glucocorticoides¹²⁴.

En la osteoporosis primaria la alteración básica no es tan clara. Son normales las actividades de las células óseas: osteoblastos responsables de la formación de hueso y los osteoclastos responsables de la reabsorción ósea. En la mayoría de los enfermos los niveles hormonales son normales; no hay exceso de hormona paratiroidea, ni déficit de vitamina D, estrógenos, andrógenos o de calcitonina. Todas las mujeres después de la menopausia son deficitarias en estrógenos, pero no todas desarrollan osteoporosis.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica recomendó en el 2003 hacer siempre una evaluación médica para descartar causas secundarias de baja densidad ósea¹²⁵. Como se ha indicado, el Z-score compara la densidad ósea del paciente con la densidad ósea esperada para un individuo de su misma edad y raza. Un Z-score por debajo de -2 sugiere la posibilidad de causa secundaria de baja densidad ósea. El 95% de los pacientes tiene un Z-score de -2 a 2. Sólo el 2,5% tendrá un Z-score por debajo de -2. En estos casos está justificado buscar una causa secundaria.¹²⁶

Uno de los primeros estudios de causas secundarias de osteoporosis fue publicado en 1989 en la Universidad de Kansas¹²⁷. En este estudio se consideraban las siguientes causas o factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis: endocrinas (menopausia precoz, DM, uso de glucocorticoides¹²⁸,...); gastrointestinales (malabsorción, enteropatía sensible al gluten,...); encamamiento prolongado, etc. En el caso de los hombres el 50% de los casos son osteoporosis secundarias: hipogonadismos¹²⁹, tratamiento con glucocorticoides¹³⁰, alcoholismo, inmovilización, etc.

Para descartar otras causas de osteoporosis se recomienda en mujeres postmenopáusicas realizar análisis de laboratorio de: calcio sérico, PTH, calcio en orina de 24 horas, y en mujeres con reemplazamiento de hormona tiroidea

la TSH. La asociación americana de endocrinología clínica AACE en el 2001 y 2003¹³¹ recomiendan que la evaluación inicial de la mujer con osteoporosis incluya analítica completa, bioquímica sérica (que incluya calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, creatinina y electrolitos) y la excreción de calcio en orina. Posteriormente han sido la Sociedad de Menopausia de Norte América en 2006 y la Fundación Nacional de Osteoporosis en el 2008¹³² los que recomiendan realizar estos test de laboratorio en mujeres postmenopáusicas previo al inicio del tratamiento para descartar causas secundarias de osteoporosis. En el caso de los hombres los test de laboratorio son similares añadiendo los niveles de testosterona^{133;134}.

1.5.4.- Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis

La edad¹³⁵⁻¹³⁹ y el sexo son los dos principales factores de riesgo. Desde la cuarta década en adelante, se destruye más hueso del que se forma y ese desbalance aumenta con la edad. El riesgo de osteoporosis es diez veces mayor en una mujer de 80 años que en una de 50 años y de aproximadamente 10 millones de personas osteoporóticas que hay en EEUU 8 millones son mujeres¹⁴⁰. A los 50 años la prevalencia es tres veces mayor en las mujeres que en los hombres.

La osteoporosis es más frecuente en la mujer que en el hombre por:

Tener menor pico de masa ósea; menor tamaño óseo, durante la menopausia se acelera la pérdida ósea y mayor longevidad.

Los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis según la National Osteoporosis Foundation¹⁴¹.

Factores mayores:

- Historia personal de fractura en etapa adulta⁸²
- Historia de fractura por fragilidad en familiar de primer grado¹⁴²
- Bajo peso corporal (50kg)^{143;144}
- IMC<19 en mujeres^{145;146}
- Tabaquismo actual^{147;148}

- Uso de corticoides: dosis iguales o mayores a 5 mg de prednisona

Factores adicionales:

- Deficiencia estrogénica temprana (antes de los 45 años de edad)¹⁴⁹.
- Problemas de visión.
- Demencia
- Fragilidad
- Caídas recientes
- Baja actividad física¹⁵⁰
- Baja ingesta de calcio¹⁵⁰
- Ingesta de alcohol

1.5. Diagnóstico de la osteoporosis:

En el diagnóstico de la osteoporosis cabe distinguir dos aspectos: por un lado la disminución de la masa ósea y por otro lado las fracturas. El diagnóstico, por tanto, puede hacerse por:

- **Biopsia ósea:** la biopsia de la cresta iliaca permite calcular la actividad celular y el contenido mineral óseo.^{151;152} Se reserva para los casos complicados, de etiología incierta, o no claros en los que es necesario un diagnóstico y tratamiento.

- **Pruebas de imagen:** incluyendo en este apartado: la radiología convencional, DXA, morfometría, tomografía computada cuantitativa (QCT), ultrasonido cuantitativo, y la resonancia magnética de alta resolución (MRI) con biopsia virtual.

-**Exámenes generales:** Historia clínica (registrar la altura: será muy útil en el siguiente seriado del paciente), examen físico, (cifosis, abdomen protuberante, dolor en la palpación, las costillas tocan el borde pélvico, espasmo de la musculatura paravertebral,...) y pruebas de laboratorio: perfil bioquímico,

hemograma y VHS, metabolismo de calcio y fósforo (para descartar osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipercalcemias secundarias a tumores o metabólicas), función hepática, creatinina, proteinograma (si se sospecha mieloma), hormonas tiroideas y TSH (hipertiroidismo), LH y testosterona(hipogonadismo).

Una vez confirmada la osteoporosis primaria, los marcadores ayudan a decidir si se trata de una osteoporosis de recambio alto. Niveles altos de marcadores de recambio óseo se asocian con futuras fracturas por fragilidad¹⁵³.

1.5.6.- Manifestaciones clínicas de la osteoporosis:

Es una enfermedad completamente asintomática¹⁵⁴, existe un periodo largo de latencia, epidemia silenciosa, dando sólo clínica cuando se producen las complicaciones: las fracturas, el dolor, la deformidad y sus consecuencias. Es por tanto fundamental valorar a las personas con riesgo para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz. Aunque la pérdida de masa ósea es generalizada, las principales manifestaciones aparecen en el esqueleto axial. Las manifestaciones clínicas son entonces típicas: las fracturas se producen en sitios característicos: columna lumbar (en los lugares de mayor carga y tensión: en la unión tóracolumbar D12-L1 y columna torácica media D7-D8¹⁵⁵, cadera, antebrazo, etc., ante traumatismos mínimos tales como elevar un peso pequeño, al toser, al levantarse (son fracturas por fragilidad).

Sólo la mitad de las fracturas presentan unas manifestaciones clínicas llamativas. El resto no tienen dolor o presentan pequeñas molestias. Como consecuencia de las fracturas se produce una disminución de altura que puede ser importante (entre 5 y 15 cm), aparece una cifosis bastante típica (o joroba de la viuda, de Dowager), abdomen protuberante, que los enfermos confunden con obesidad, hay espasmo de la musculatura paravertebral y la piel se adelgaza (signo de McConkey). El dolor, el miedo a nuevas fracturas, limita la actividad de los pacientes, disminuyendo su calidad de vida. La fractura de columna se confirma con una radiografía lateral de columna y suele producirse en vértebras dorsales bajas y lumbares, por lo que hay que pensar en otra etiología cuando aparece en la región dorsal alta.¹⁵⁶

1.5.7.- Epidemiología de la osteoporosis:

La osteoporosis es un factor de riesgo de fractura.

Podemos distinguir entre *osteoporosis sin fractura*: se diagnostica mediante densitometría ósea o ultrasonidos y *osteoporosis con fractura*, o también llamada *osteoporosis establecida*, más fácil de cuantificar.

En las fracturas osteoporóticas, ^{157;158} es característico que en los primeros años de la menopausia, alrededor de los 60 años, se produzcan las fracturas del extremo distal de radio (fractura de Colles), costillas y vértebras (afectan al hueso trabecular), con una proporción mujer: hombre de 8:1. A partir de los 70-75 años se producen las fracturas de fémur proximal (afectan al hueso cortical), con una proporción mujer: hombre de 2:1¹⁵⁹.

1.5.8.- Prevalencia densitométrica de osteoporosis en España:

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente. La prevalencia real de la osteoporosis es difícil de cuantificar, ya que se trata de una enfermedad sintomática hasta la aparición de las fracturas. Carbonell y cols la cifran en España en 3.700.000 personas, de las cuales 1.000.000 son hombres¹⁶⁰. A pesar de su elevada prevalencia, menos del 30% de los pacientes está diagnosticado y menos de 10% tiene tratamiento.

Según un estudio de Diaz-Curiel y col⁸⁰ la prevalencia de la osteoporosis en columna lumbar en mujeres postmenopáusicas de 70 a 79 años es del 40% y en las mujeres de 60 a 69 años es del 39% y la prevalencia de osteoporosis en cuello de fémur en el grupo de 70 a 79 años es de 24,2%. En el caso de los hombres la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar en el grupo de 70 a 79 años es de 11,3% y en el de 60 a 69 años es de 6% y en el cuello de fémur en el grupo de mayor edad es de 2,6%.^{79;80}

1.5.9.- Consecuencias de la osteoporosis:

La pérdida de masa ósea asociada a la edad es sintomática, por lo tanto la morbilidad de la osteoporosis es secundaria a las fracturas. Ya hemos que se trata de fracturas por fragilidad (se producen ante un traumatismo mínimo);

son la consecuencia clínica más importante, haciendo de la osteoporosis un problema internacional de salud pública, por el significativo aumento de la morbimortalidad¹⁶¹ que producen, con mayor incapacidad funcional y una importante pérdida de la calidad de vida de los pacientes¹⁶². Las fracturas de cadera son las que producen mayor morbimortalidad (provoca una mortalidad cercana al 30% el primer año y más de la mitad presentan algún grado de incapacidad) y las que más costes ocasionan a la sociedad. En Europa los costes directos de las fracturas osteoporóticas se estiman en 36 billones anuales.¹⁶³ Las fracturas del extremo distal del radio (o fracturas de Colles), suelen ser las más tempranas en aparecer, por lo que sus complicaciones (tales como rigidez, limitación funcional, compresiones, etc.) pueden sufrirse durante décadas. Dichas fracturas son cuatro veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres y muestran diferente comportamiento en relación al paso de tiempo según el sexo. Aumentan linealmente de los 45 a los 60 años y posteriormente se estabilizan en las mujeres y se mantienen constantes en los varones de los 20 a los 80 años¹⁶⁴. La probabilidad de fractura osteoporótica en mujeres de 50 años excede el 40% en países desarrollados. Para la fractura de cadera sola, excede el 20%. En el caso de los hombres es la mitad que en las mujeres. El número de fracturas osteoporóticas tanto en hombres como en mujeres va a aumentar debido al envejecimiento de la población (más del triple en los próximos 50 años). El mayor aumento va a ocurrir fuera de Europa y EEUU, particularmente en Asia y Latinoamérica¹⁶⁵.

Las fracturas osteoporóticas suponen una estancia en el hospital superior a la del infarto de miocardio, diabetes, cáncer de mama o próstata¹⁶⁶. La incidencia de fracturas de cadera aumenta exponencialmente con la edad. Las fracturas vertebrales originan una gran morbilidad, siendo las fracturas osteoporóticas más frecuentes¹⁶⁷ y llegan a afectar a casi el 50% de las mujeres mayores de 70 años. Las fracturas de pelvis están asociadas a larga hospitalización y mortalidad¹⁶⁸. Por lo tanto, la osteoporosis supone un problema de salud de gran magnitud debido a su elevada prevalencia⁸⁰ (afecta aproximadamente a 75 millones de personas en EEUU, Europa y Japón), morbimortalidad⁷⁹ y elevado coste socio-sanitario. El coste económico de las fracturas osteoporóticas incluye costes directos de hospitalización así como indirectos

relacionados con los días que se deja de trabajar. En Europa los costes directos de las fracturas osteoporóticas se estiman en 36 billones anuales.¹⁶³ El impacto clínico más importante de la osteoporosis son las fracturas, en primer lugar de cadera, seguidas de las vertebrales y las de antebrazo. El riesgo relativo de fractura aumenta 1,5-2 por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea.¹⁶⁹ La densidad mineral ósea (DMO) se ha demostrado que es el valor predictivo más fuerte de riesgo de fractura^{26;32;170}.

Es incuestionable que una densidad ósea baja es predictiva de fractura^{26;32;170;171}. Así, mujeres con *T score* menor o igual 2,5 tienen un riesgo de fractura de más del doble o del triple (de 2,15 a 3,94) comparado con mujeres con densidades óseas normales. Por debajo de este número el riesgo de fractura supera el nivel aceptable. A este nivel se le llama "*nivel de fractura*". Cada disminución de una desviación estándar representa un 12% de pérdida ósea¹⁷².

La predicción del riesgo de fractura usando los valores de densidad mineral ósea (BMD) tienen alta especificidad pero baja sensibilidad y las mujeres postmenopáusicas que presentan fracturas por fragilidad tienen un BMD *T score* > 2,5.¹⁷³⁻¹⁷⁷

Existen distintos algoritmos que predicen el riesgo de fractura tales como el FRAX, FORE, FRC, con o sin BMD. FRAX¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ expresa el riesgo de fractura como la probabilidad a los 10 años de tener una fractura de cadera y de una fractura osteoporótica mayor, es decir de cadera, muñeca columna o húmero. Hay que añadir que se utiliza sólo en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años¹⁷⁹. El índice FRAX no es un instrumento diagnóstico, sino que calcula la probabilidad de que ocurran las principales fracturas a los 10 años. Hay que iniciar tratamiento, aunque no tengamos la DMO, cuando la probabilidad de fractura de cadera es igual o mayor del 3% y de las otras principales fracturas igual al 20%.^{178;179} Se recomienda no utilizarla en quién ya está en tratamiento y en mujeres con fragilidad previa se debe de considerar el tratamiento sin necesidad de realizar ningún cálculo adicional.

Los factores de riesgo que utiliza la herramienta FRAX son: edad (40-90 años), sexo, peso (Kg), estatura (cm), fractura por fragilidad previa, antecedente de fractura de cadera en padres, fumador activo, toma de glucocorticoides

(actualmente o más de tres meses con una dosis de prednisona de 5 mg o equivalente) Artritis Reumatoide, alcohol (ingesta superior a 3 unidades/día, otras causas de osteoporosis secundaria, DMO de cuello femoral (si se conoce).

Entre las ventajas de esta herramienta se encuentran su disponibilidad en la web: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>, lo que permite el cálculo en pocos minutos del riesgo de fractura, y su utilidad a la hora de considerar inicio de tratamiento o solicitud de DEXA.

Las limitaciones¹⁸¹ que presenta son: no incluye todos los factores de riesgo (caídas, déficit de vitamina D, menopausia precoz, etc). Además sólo tiene en cuenta la DMO de cuello femoral por lo que el riesgo de fractura en columna puede estar infravalorado¹⁸². Así mismo infravalora el riesgo de fractura en diabéticos.¹⁸³

La predicción del riesgo de fractura usando los valores de densidad mineral ósea (DMO) tiene alta especificidad pero baja sensibilidad.

1.5.9.1.- Prevalencia e incidencia de las fracturas vertebrales:

Ambos valores son difíciles de cuantificar, ya que sólo un 30% de las fracturas vertebrales son sintomáticas y el resto pasan desapercibidas como una lumbalgia inespecífica sin llegar a diagnosticarse. Los estudios epidemiológicos como el European Vertebral Osteoporosis Survey (EVOS) han permitido realizar una aproximación de las mismas en Europa y España.¹⁵⁷ En Europa la fractura vertebral tiene una incidencia del 12% a los 60 años y se incrementa de forma progresiva según la edad¹⁵⁷ hasta alcanzar el 25% a los 75 años en mujeres y el 17% en varones. Según el trabajo de Cerdá por encima de los 65 años la mitad de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tienen fracturas vertebrales y alta prevalencia de niveles bajos de vitamina D.¹⁸⁴

1.5.9.2- Prevalencia e incidencia de las fracturas de cadera:

Son más fáciles de cuantificar. En los últimos años se observa una tendencia creciente, posiblemente debido al envejecimiento de la población¹⁸⁵. Como consecuencia del envejecimiento de la población se estima que en el 2020 el número de personas con osteoporosis llegue a 14 millones en todo el mundo,

según estimaciones de la National Osteoporosis Foundation (<http://www.nof.org>).

En España hay varios estudios que han recogido la incidencia de fracturas de cadera¹⁸⁶⁻¹⁸⁹.

Serra y cols¹⁹⁰ realizaron un estudio longitudinal de incidencia obtenido mediante el registro del Ministerio de Sanidad y Consumo de los años 1996 a 1999. Se registraron un total de 130.414 casos en pacientes mayores de 65 años. El 89 % de los pacientes con fractura de cadera tenía una edad media de 89 años, con una gran variabilidad en la incidencia entre las distintas partes de España, pero se aproximaba a los 270 casos por 100.000 habitantes en los varones y a 695 por 100.000 habitantes en las mujeres mayores de 64 años.

1.6.- Tratamiento:

1.6.1.- Tratamiento no farmacológico

1.6.1.1.- Prevención:

El objetivo fundamental del tratamiento es disminuir la incidencia de fracturas^{191;192}.

El riesgo individual de fracturas aumenta con la edad (85% en mayores de 65 años), la baja DMO, historia de fracturas previas (tener una fractura aumenta el riesgo en 5,4 veces de sufrir una nueva fractura vertebral y en 2,8 veces el riesgo de padecer una fractura de cadera)¹⁹³. Por otra parte se debe de tratar de mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor cuando aparezca.

1.6.1.2.- Medidas universales de promoción de la salud:

a) Ejercicio: se recomienda que sea moderado. El caminar al menos 4 horas a la semana o realizar un ejercicio físico equivalente ha demostrado reducir un 41% el riesgo de fractura de cadera¹⁹⁴. Está demostrado que la inactividad y el desuso disminuyen la DMO. El ejercicio y sobre todo el de resistencia aumentan la DMO y es una manera segura y efectiva de evitar la pérdida ósea en las mujeres postmenopáusicas¹⁹⁵.

b) Corrección de hábitos: Se recomienda dejar de fumar^{196;197}: el tabaco acelera la pérdida de masa ósea. Evitar el consumo excesivo de alcohol.¹⁹⁸

c) Dieta: Alimentación equilibrada: evitar dietas ricas en sodio, hiper o hipoproteicas.

d) Reducción del riesgo de caída: Evitar el riesgo de caídas^{192 199}(*personal*: déficits visuales, hipotensión,..., *vivienda*: suelos no resbaladizos, evitar alfombras,...).

e) Evitar el déficit de calcio y vitamina D: Exposición moderada al sol, comer pescados grasos o asegurar un aporte de 400-800 UI/ día de vitamina D3 o equivalente.

1.6.2.- Tratamiento farmacológico:

1.6.2.1.- Consideraciones previas:

Las mujeres cercanas a la menopausia, con factores de riesgo y valores densitométricos anteriormente definidos como osteopenia, en ausencia de fractura, son susceptibles de recibir un tratamiento preventivo^{200;201}.

Hay muchas mujeres con osteoporosis que permanecen sin tratamiento²⁰².

La efectividad de las drogas anti osteoporosis es igual en hombres que en mujeres.^{114;203}

Para la prevención de la pérdida de masa ósea: los estrógenos, el etidronato, el alendronato y el raloxifeno, entre otros, han demostrado ser eficaces.

Para la prevención primaria de fracturas vertebrales hay datos de eficacia para el raloxifeno y los estrógenos.

Para la prevención primaria de fractura de fémur tan sólo hay datos favorables para los estrógenos. Sin embargo se trata de mujeres sin enfermedad clínica y con riesgo bajo de fractura. Dados los potenciales efectos secundarios y el elevado número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento, su utilización se debe restringir a casos muy concretos, excepto que el tratamiento se justifique por otros factores diferentes al de la prevención de la osteoporosis. Los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis han demostrado eficacia tan sólo en ensayos clínicos con tratamientos prolongados, en general de al

menos dos o tres años. El médico y el paciente han de ser conscientes de la dudoso o nula utilidad de pautas inferiores a dicho periodo. Hay que establecer una buena relación médico-paciente para conseguir la continuidad del tratamiento por parte del paciente.

La eficacia de los diferentes fármacos no es comparable entre sí.

Para el tratamiento del dolor: fármacos analgésicos; tales como paracetamol, adolonta,...No se utilizan los AINES porque no hay inflamación.

1.6.2.2.- Fármacos anti-resortivos:

Ejercen un mecanismo de inhibición del remodelado óseo, frenando la resorción ósea. Todos ellos disminuyen el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas²⁰⁴.

a) Bisfosfonatos:

Los bisfosfonatos: son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica^{140;205}. Los bisfosfonatos orales son el tratamiento de elección en la osteoporosis inducida por glucocorticoides^{206;207}.

Tienen potencia anti-resortiva al disminuir la actividad osteoclástica. La absorción intestinal es muy baja (1-5%), por lo que hay que evitar su administración conjunta con alimentos. Un 80% se excreta por riñón y un 20% se une al hueso durante años. Todos aumentan la densidad mineral ósea. Existen tres generaciones de bisfosfonatos:

- *Primera generación:* clonodrato, etidronato.
- *Segunda generación:* alendronato, pamidronato, tiludronato.
- *Tercera generación:* risendronato, ibandronato, zolendronato.

El Risendronato disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 41-49% y en un 36% el de fracturas no vertebrales. El Alendronato consigue una reducción del 50% de fracturas de cadera y columna en pacientes con osteoporosis.

Los datos de Zolendronato (una dosis de 5mg i.v. administrado anualmente) disminuye los marcadores de turnover óseo y aumentan la DMO²⁰⁸. Así mismo disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en un 70%, de fracturas de cadera en un 41%, de fracturas no vertebrales en un 25%. Finalmente, el Ibandronato ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales a dosis de 2,5mg/día por vía oral (o 150mg oral una vez al mes²⁰⁹) en mujeres

postmenopáusicas con osteoporosis establecida. Disminuye el riesgo de fractura vertebral hasta en un 52%, no así en fracturas no vertebrales²¹⁰. Después de 2 años de su utilización se alcanza un incremento en la DMO del 1,9 % en columna lumbar y 1,2% en cadera.

Los efectos adversos de los bisfosfonatos son fundamentalmente gastrointestinales²¹¹ (acidez, pirosis, odinofagia, úlcera gástrica, etc.), por lo que se recomienda tomarlos por la mañana, acompañados de un vaso de agua no mineral, en bipedestación, evitando el decúbito. Una complicación referida a los bisfosfonatos es la osteonecrosis de mandíbula²¹²⁻²¹⁷. Esta complicación es más frecuente con el uso de los bisfosfonatos por vía endovenosa, lo que ocurre generalmente en pacientes con hipercalcemia por neoplasias malignas. Esta complicación es dosis dependiente y no tiene relación con la duración del tratamiento. La frecuencia de esta complicación es relativamente baja (1/10.000). Es más frecuente con zolendronato, en diabetes, hipotiroidismo, fumadores y en pacientes con antecedentes de extracciones dentales previas²¹⁸. Esta complicación debe sospecharse en pacientes con necrosis ósea, sin historia previa de radioterapia, y en tratamiento con bisfosfonatos. Los hallazgos radiológicos son: áreas difusas mal definidas de baja atenuación y esclerosis simétrica bilateral con múltiples interrupciones de la cortical ósea²¹⁷.

Otra complicación descrita de los bisfosfonatos debido a su alto poder anti-resortivo y al gran tiempo de permanencia en la matriz ósea, son las fracturas femorales subtrocantéreas y diafisarias atípicas^{219;220}, ante un traumatismo de baja energía. Suelen ser bilaterales, muchas veces acompañadas de pródromos (dolor en muslos y/o ingle). La mayor incidencia se ha descrito con el alendronato sódico, tras largos periodos de terapia²²¹⁻²²⁵ (más de 5 años). Los bisfosfonatos inhiben la actividad de los osteoclastos e inducen la apoptosis de los mismos reduciendo así la resorción ósea. Para su diagnóstico hay cuatro criterios de imagen: el engrosamiento cortical lateral focal, fractura transversa, medial femoral Spike, fractura conminuta. Los casos descritos son anecdóticos y tras terapias de más de 10 años.²²⁶

Otra complicación descrita después de la administración oral de los bisfosfonatos (alendronato) es un síndrome nefrótico.²²⁷

La terapia con bisfosfonatos se debe hacer acompañada de suplementos de calcio y vitamina D^{228;229}.

b) SERMs (Moduladores selectivos de los estrógenos):

Son compuestos que actúan sobre el receptor de estrógeno. Lo característico, es que su acción es diferente en distintos tejidos, otorgando la posibilidad, de forma selectiva, de inhibir o estimular los estrógenos²³⁰. Son una alternativa a la terapia hormonal. Pertenecen a este grupo: tamoxifeno y raloxifeno (segunda generación) y una nueva generación de SERM (los de tercera generación): bazedoxifeno, lasofoxifeno, ospemifeno. El SERM ideal sería aquel que protegiera el hueso sin estimular la mama o el endometrio²³¹. Los efectos adversos de todos ellos son la enfermedad tromboembólica y los sofocos²³¹. Son una alternativa de tratamiento para aquellas mujeres que no toleran los bisfosfonatos o aquellas mujeres jóvenes con alto riesgo de fractura²³¹.

b.1) Raloxifeno:

Es un modulador selectivo de los estrógenos (es agonista en hueso y antagonista de mama y de útero). Previene la pérdida ósea y disminuye las lipoproteínas de baja densidad y de colesterol sin producir hiperplasia endometrial ni hemorragia vaginal. Diversos estudios han comprobado que el raloxifeno reduce el riesgo de fracturas vertebrales si existen fracturas previas. Sin embargo, no ha demostrado eficacia sobre las fracturas de cadera.²³²⁻²³⁵. Por otra parte, este fármaco disminuye el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con receptores de estrógenos positivos sin aumentar el riesgo de cáncer de endometrio²³⁶. Los efectos adversos más frecuentes tras su empleo son la presencia de calambres y sofocos. Ocasionalmente se ha asociado a episodios tromboembólicos²³⁷ e infartos²³⁸ por lo que está contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. Su administración se debe de considerar en mujeres postmenopáusicas con disminución de masa ósea o mujeres postmenopáusicas jóvenes con osteoporosis con alto riesgo de fracturas de cuerpos vertebrales.

b.2) Bazedoxifeno:

Ha demostrado su acción protectora en la pérdida de DMO y la reducción de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusica²³⁹ ²⁴⁰y al

igual que el raloxifeno no presenta efectividad en la reducción de fracturas no vertebrales de forma significativa²³⁰ (aunque en un subgrupo de alto riesgo si demostró disminución de la incidencia de fracturas no vertebrales²⁴¹). Ha demostrado mayor seguridad endometrial que otros fármacos de su mismo grupo²⁴².

c) Calcitonina:

Es una hormona endógena secretada por las células C parafoliculares de la glándula tiroides. Inhibe la actividad resorptiva de los osteoclastos^{243;244}. Se le han atribuido cierta capacidad analgésica²⁴⁵, la cual es de interés principalmente en pacientes con fracturas vertebrales. Así mismo disminuye el dolor de las metástasis óseas y en la Enfermedad de Paget reduce el dolor y las complicaciones neurológicas. Previene la pérdida de DMO en la columna, reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales previas, pero no actúa sobre el riesgo en la prevención de las fracturas periféricas. Entre sus efectos adversos más frecuentes se incluyen las náuseas, rinitis, proceso inflamatorio regional, epistaxis.

La calcitonina está recomendada especialmente en pacientes con osteoporosis 5 años más allá de la menopausia, y se ha demostrado que su empleo reduce el riesgo de fractura vertebral²⁴⁶.

d) Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante. Simula la acción de la osteoprotegerina. Actúa a nivel del sistema RANK-RANKL. Reduce la incidencia del riesgo de fractura de cadera en un 40% y reduce la incidencia de fractura vertebral en un 69%²⁴⁷ y las no vertebrales en un 20%²⁴⁸ administrado por vía subcutánea semestralmente durante 3 años. Su eficacia es mayor cuando el riesgo de fractura valorado por FRAX es moderado o alto²⁴⁹. En mujeres postmenopáusicas con baja DMO aumenta la densidad mineral ósea (aumento significativo por año hasta 5 años) y reduce los marcadores de recambio (turnover) óseo²⁵⁰ más que el alendronato.²⁵¹ Reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en varones con cáncer de próstata no metastático que reciben terapia de deprivación androgénica^{252;253}. Se recomienda en

mujeres postmenopáusicas con aumento del riesgo de fractura que no toleran los bisfosfonatos por vía oral o los tienen contraindicados²⁵⁴. Entre sus efectos secundarios destaca el desarrollo de cataratas en 4,7% de los pacientes.

e) Terapia Hormonal Sustitutiva (THS)

La THS frena la pérdida ósea con una disminución del riesgo de fractura de cadera del 34%. Se utiliza para tratar síntomas de la menopausia por periodos cortos (menos de 5 años) y a bajas dosis en pacientes que presentan importantes síntomas perimenopáusicos²⁵⁵, ya que la THS tiene muchos efectos secundarios, entre los que se encuentran el aumento de la incidencia del cáncer de mama²⁵⁶, los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad coronaria y las tromboembolias pulmonares.^{257;258} Por lo tanto, la TSH no se debe de recomendar para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica por la evidencia de efectos secundarios graves que conlleva, especialmente el aumento de la incidencia de cáncer de mama.

Tibolona: es un esteroide sintético con propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas²⁵⁹. Se ha utilizado en Europa principalmente para el tratamiento de los síntomas climatéricos y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Carece de actividad biológica intrínseca y ejerce sus efectos farmacológicos a través de metabolitos activos. Induce acciones estrogénicas sobre el tejido óseo y vaginal, progestágenas sobre el tejido endometrial, actuando como andrógeno sobre el cerebro e hígado. Los efectos de la tibolona sobre la masa ósea en mujeres postmenopáusicas han sido evaluados en ensayos controlados pero no existen datos acerca del impacto sobre el riesgo de fractura osteoporótica. La dosis mayor (2,5 mg) se asocia con ganancia de masa ósea en el cuello femoral y en la cadera (de 1 a 2,6%)²⁶⁰.

1.6.2.3.- Fármacos formadores o anabólicos:

a) Esteroides anabólicos:

En este grupo se encuentran el estanozolol y la nandrolona, que incrementan la densidad mineral ósea así como la masa muscular y disminuyen la masa grasa en pacientes con osteoporosis^{261;262}. Su uso puede favorecer efectos

secundarios de tipo androgénico y retención de líquidos. Su administración prolongada puede producir alteraciones en la función hepática y tumores hepatocelulares.

b) Hormona paratiroidea (PTH 1-34), Teriparatide (forteo):

Administrada por vía subcutánea, a dosis de 20 microgramos/día, incrementa la actividad osteoblástica, estimulando la formación ósea.²⁶³ Aumenta la DMO de 8 a 9% en cuerpos vertebrales y 3% en fémur y se asocia con reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales²⁶⁴ y 54% en no vertebrales^{265;266}. No existe evidencia en cadera. Los efectos adversos observados son: hipercalcemia (hasta en un 3% de los pacientes), que se corrige ajustando la dosis de calcio y vitamina D. Está contraindicada en niños y adultos que cursen con hipercalcemia, enfermedad de Paget, metástasis óseas, o antecedentes de radioterapia previa en alguna región ósea ya que se ha relacionado con el desarrollo de osteosarcoma.²⁶⁷ Se usa para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura para disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales²⁶⁸. Así mismo, en hombres con osteoporosis y alto riesgo de fractura y osteoporosis asociada a glucocorticoides^{205;268} con alto riesgo de fractura.

La asociación de teriparatide y alendronato en osteoporosis inducida por glucocorticoides ha demostrado incrementar la DMO en cuerpos vertebrales a los 18 meses de su uso.

El tiempo recomendado de duración del tratamiento es variable, de 18 meses en Europa y 2 años en EEUU.

El teriparetide es el fármaco que más disminuye el riesgo de fracturas por fragilidad de todos los utilizados para el tratamiento de la osteoporosis²⁶⁹

1.6.2.4.- Fármacos de acción dual: Ranelato de estroncio:

Tiene un efecto mixto: anabólico y antirresortivo. Aumenta la formación y disminuye la resorción ósea de forma simultánea. Estudios basados en reportes de biopsia de tejido óseo demuestran únicamente reducción en la resorción sin evidenciar incremento en la formación ósea²⁷⁰. Reduce hasta en un 40% el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas administrado en dosis de 2 g diarios en un lapso de 3 años^{271;272}. Se puede

recomendar como fármaco de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas. Su acción en la prevención de fracturas, es independiente de la edad²⁷³ y de la severidad de la osteoporosis. La prevención se observa tanto en mujeres con osteopenia, con osteoporosis no establecida y con fracturas. Aumenta la DMO en la mujer postmenopáusica con o sin osteoporosis.²⁷⁴ Produce un aumento de la DMO en zona lumbar en 14% y cuello femoral, pero la mitad es estroncio (por lo que en densitometría puede disminuir a la mitad los valores del estudio²⁷⁵, ya que el elevado número atómico del estroncio atenúa los rayos X más que el calcio, produciéndose una sobrestimación de los valores de DMO)^{275;276}. Entre los efectos adversos; se ha observado un ligero incremento en el riesgo de trombosis venosa en extremidades inferiores y de tromboembolia pulmonar. También se ha descrito que produce el denominado Síndrome DRESS^{277;278}: erupción cutánea y reacción de hipersensibilidad grave (eosinofilia sistémica, fiebre, erupción cutánea, y afectación de órganos, principalmente riñón e hígado). Su incidencia es baja, < 1/10000 casos.

1.6.2.5.- Calcio y vitamina D

Son suplementos farmacológicos, pero por sí mismo no constituyen un tratamiento para la osteoporosis. La administración de calcio y vitamina D disminuye el riesgo de fractura²⁷⁹⁻²⁸² con pequeños incrementos en la DMO femoral (1,2- 2,7%) y lumbar (0,9%). Se recomienda en sujetos ancianos una ingesta diaria total de 1,2 mg /día de calcio y 400- 800 UI de vitamina D en la dieta o como suplemento²⁸³⁻²⁸⁶. Cuando la ingesta de calcio es inadecuada se moviliza calcio del esqueleto óseo para mantener los niveles de calcio en sangre normales. El calcio y la vitamina D aumentan la DMO²⁸⁷ y disminuyen los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Todos los tratamientos indicados para la osteoporosis deben administrarse con un suplemento de calcio y vitamina D²⁸⁸ ya que ambos, mejoran los 2 factores músculoesqueléticos que se han relacionado con la fractura osteoporótica: revierten el hiperparatiroidismo secundario, aumentando por tanto la DMO y mejoran la función muscular²⁸⁹ reduciendo las caídas.

Por lo tanto, como recomendaciones se deben de administrar suplementos de calcio y vitamina D ²⁹⁰

- A todos los individuos en los que se conoce o se sospecha una deficiencia de los mismos.
- Disminución de la síntesis y/o de la ingesta.
- Enfermedades de malabsorción, hepáticas o gastrointestinales.
- Tratamientos farmacológicos (glucocorticoides).
- Todos los individuos que reciben tratamiento antiosteoporótico.

Los pacientes con osteoporosis documentada deben de recibir tratamiento con otros fármacos, además del calcio y vitamina D.

A pesar de todo lo anterior, no se recomienda a la población general que reciba un suplemento externo de calcio y vitamina D, salvo en el contexto clínico indicado anteriormente.

Calcitriol:

Ayuda a la absorción de calcio y a la mineralización del esqueleto. Su eficacia en la osteoporosis es incierta.

1.6.2.7.- Nuevas dianas terapéuticas

Se están desarrollando nuevos agentes biológicos, tales como anticuerpos antiesclerostina y antidickkopf) que actúan sobre dianas que estimulan la formación ósea. Los inhibidores de la catepsina K tienen acción mixta antiresortiva y anabólica, inhiben una de las principales enzimas digestivas osteoclásticas, sin suprimir la formación ósea²⁹¹. Van a reducir los biomarcadores de reabsorción ósea. El odanacatib (en fase III²⁹² de estudios clínicos), pertenece a este último grupo (de inhibidores de la catepsina K). Entre los efectos adversos: cefalea.²⁹³

1.6.2.8.- Indicaciones de tratamiento y prevención de la osteoporosis

a) Pacientes con fracturas por fragilidad:

En la osteoporosis establecida está indicado iniciar el tratamiento sin necesidad de realización de DEXA.

- *Primera opción:* alendronato, risendronato, ibandronato, raloxifeno, bazedoxifeno, ranelato de estroncio²⁹⁴.
- *Segunda opción:* teriparatide, zolendronato²⁹⁴.
- *Alternativa:* ibandronato iv, etidronato, calcitonina nasal, THS.

b) Paciente sin fracturas con alto riesgo

Deben recibir tratamiento si DEXA menor o igual a -2,5 DE o de -1 a -2,5, con factores de riesgo asociados (cálculo por FRAX)

- *Primera opción:* alendronato, risendronato, ibandronato, raloxifeno, bazedoxifeno, ranelato de estroncio.
- *Alternativas:* teriparatide, zolendronato, ibandronato iv, etidronato, THS.

El zolendronato se utiliza cuando no se puedan usar los bisfosfonatos por vía oral, o haya intolerancia a los mismos, o si no es posible la posición erguida.

La teriparatide o la PTH en mujeres mayores de 65 años con T < 4 y 2 fracturas previas o ante fracaso de otros tratamientos.

El denosumab en postmenopáusica con alto riesgo de fractura.

No hay una recomendación establecida acerca de cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento, pues algunos autores indican que el tratamiento debe ser indefinido, y otros que debe mantenerse mientras persista el riesgo de fractura. Las últimas actualizaciones sobre el tratamiento de la osteoporosis recomiendan que sea durante 5 años²⁹⁵. Tampoco existe consenso acerca del denominado *tratamiento intermitente* o las también denominadas *vacaciones terapéuticas*: de 3 a 5 años de tratamiento con 1- 2 años de descanso.

1.6.3.- Tratamiento quirúrgico:

En casos de fracturas vertebrales con dolor severo de espalda hay que recurrir a vertebroplastias²⁹⁶ o cifoplastias.²⁹⁷

1.6.4.- Evaluación de la respuesta al tratamiento.

Las estrategias utilizadas para monitorizar la eficacia del tratamiento son:

- *La DMO:* DXA²⁹⁸ central o QCT de columna lumbar.

- Los *metabolitos del recambio óseo*²⁹⁹: a los 3.6 meses del tratamiento con fármacos antiresortivos se observa supresión de metabolitos del recambio óseo.
- Las *manifestaciones clínicas*: nuevas fracturas o disminución de altura (en las fracturas vertebrales)

Por el contrario, no se han mostrado útiles para la monitorización del tratamiento la pDXA, la pQCT ni los QUS.

2.- JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales.

La evaluación de la densidad mineral ósea mediante DEXA es el patrón estándar para el diagnóstico de osteoporosis en nuestro medio. Sin embargo, hay numerosos factores que se han relacionado con la aparición de la osteopenia y de la osteoporosis evaluada por esta estrategia diagnóstica.

La literatura señala la existencia de muy diferentes factores asociados: unos ligados a la propia condición biológica, como son el sexo o la edad; otros relacionados con cuestiones demográficas o parámetros morfométricos (lugar de residencia, así como ciertos aspectos relacionados con las condiciones de vida, como la talla y el peso) y con factores relacionados con el embarazo y la lactancia (en el caso de las mujeres se señala el número de hijos o los período de lactancia). Además existen factores asociados a la presencia de otras enfermedades (osteoporosis secundarias) y finalmente a la presencia de tratamientos específicos sobre la patología densitométrica. Diversos trabajos han puesto su énfasis en el estudio en profundidad de cada uno de estos aspectos, mientras que este trabajo se enfoca en el estudio del conjunto de los diferentes factores y de su interacción, adaptados a nuestro medio. No existen datos acerca de los resultados densitométricos y la influencia de estos factores en la población castellano-leonesa, por lo que este trabajo pretende abordar estos aspectos pero con datos reales adaptados a nuestra realidad local evaluando de forma multiparamétrica todos estos factores tomados de forma conjunta en una población estándar sometida a densitometría ósea en un período de 17 años (desde 1993 a 2010) en la Clínica Radiológica de los doctores García-Porrero y Paradinas, situada en Valladolid.

Tomando en consideración lo anteriormente indicado, este trabajo se articula en los siguientes objetivos.

3.- OBJETIVOS

Este trabajo se articula sobre dos grandes objetivos: uno, el análisis de la detección y dos, la evolución de las densitometrías patológicas en una muestra de la población castellano-leonesa de finales del siglo XX y comienzos del siglo XXI, en concreto la sometida a control densitométrico en la Clínica Radiológica de los doctores García-Porrero y Paradinas, en Valladolid, durante los años 1993-2010).

Los objetivos generales del estudio son:

- 1.- Determinar la prevalencia densitométrica de osteoporosis en pacientes varones y mujeres que acudieron a la clínica radiológica en los años 1993-2010.
- 2.- Determinar la incidencia de fracturas de columna, fémur, antebrazo (Colles) en la misma población.
- 3.- Determinar los factores de riesgo para osteoporosis tanto en pacientes varones como en mujeres en la serie evaluada.
- 4.- Determinar los factores de riesgo para fracturas en mujeres >60años: si existe asociación entre edad/fractura; bajopeso/fractura; multiparidad/fractura, corticoides/fractura.

Los objetivos específicos del estudio son:

- 1.- Describir los factores asociados a las diferentes densitometrías óseas. En particular, el análisis de los factores asociados a las patologías densitométricas, osteoporosis y osteopenia, del fémur y lumbar.

2.-Determinar la razón de probabilidad (odds ratio) y los intervalos de confianza al 95% para cada uno de los factores de riesgo significativos.

3.- Determinar si existen diferencias en el número de factores de riesgo entre los pacientes con osteoporosis o sin osteoporosis.

4.- Estimar y medir el efecto asociado a la evolución densitométrica de cada uno de los factores de riesgo considerados en el análisis descriptivo. Se trata tanto de comprobar la significación estadística como de medir la magnitud del efecto de cada uno las variables explicativas consideradas por la literatura y disponible en la base de datos.

5.- Evaluar la evolución de las densitometrías en función de la existencia o no de un tratamiento. Una vez detectada la patología ósea, se estudia su evolución en sucesivas densitometrías en función del uso de tratamientos específicos.

6.- Analizar de la efectividad de cada uno de los tratamientos en patologías densitométricas. En aquellos pacientes con patologías óseas y que han sido tratados se analiza la efectividad de los diferentes tratamientos.

4.- ESTRATEGIA ANALÍTICA Y METODOLOGÍA

4.1.- Ámbito del estudio

Este trabajo se base en el registro de hombres (130 registros, el 5%) y fundamentalmente de mujeres (2480 registros, el 95%) de Castilla y León sometidos a evaluación densitométrica en la Clínica Radiológica de los doctores García-Porrero y Paradinas desde 1993 a 2010. Esta base de datos registra para cada uno de los pacientes evaluados los registros densitométricos de fémur y/o lumbares, que son el objeto de este trabajo. Junto con los registros densitométricos la base de datos proporciona relevante información para el estudio de la situación y evolución del estado densitométrico que será especificada más adelante.

La población de estudio comprende un amplio rango de edad (Tabla 3.1), aunque el 98,4% de los pacientes tiene más de 50 años y el 80% más de 60 años. Se trata de pacientes residiendo en las distintas provincias de la comunidad de Castilla y León, aunque hay una sobre-representación de las mujeres viviendo en Valladolid y concretamente en la ciudad de Valladolid (41,5%). El 11,5% de la muestra vive en localidades rurales y el 88,5% en poblaciones urbanas. El registro cuenta con un número variable de densitometrías para cada uno de los pacientes, que van desde 1 hasta 11.

Tabla 4.1. Registros por edad y sexo de la base de datos de pacientes sometidos a densitometría ósea en la Clínica Radiológica García-Porrero y Paradinas

	Varon	Mujer	Total
<50	5.4%	1.4%	1.6%
50-59	15.4%	17.6%	17.5%
60-69	31.5%	43.1%	42.5%
70-79	26.9%	24.9%	25.0%
80+	20.8%	13.1%	13.5%
% Total	100.0%	100.0%	100.0%
Nº de Observaciones	130	2480	2610

4.2.- Diseño del estudio.

Como se ha mencionado previamente este estudio se basa en los registros densitométricos existentes en la base de datos de Porrero y Paradinas realizada entre 1993 y 2010.

Tomando por lo tanto las densitometrías de fémur (DFD) y lumbares (DL) se han construido unos indicadores *Z-score* y *T-score* por edad y sexo de acuerdo a los valores medios (*Media*), al punto medio (*Medio*) y desviaciones estándar (*D.S*) proporcionados para el sistema Lunar DXA³⁰⁰.

Siendo el *Z-score* por densitometría, edad y sexo,

$$Z_{iFDx} = \frac{D_iFD_x - Media_x}{D.S_x}$$

Esta fórmula nos proporciona un valor *Z* para cada una de una de las densitometrías realizadas al Fémur Derecho (D_iFD_x) según la edad. Siendo *i* el número de densitometrías realizadas (desde $i=1$ hasta $i=11$) y *x* el grupo de edad (20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85 y más).

Siendo el *T-score* por densitometría, edad y sexo,

$$T_{iFDx} = \frac{D_iFD_x - Medio_x}{D.S_x}$$

Esta fórmula nos proporciona un valor *T* para cada una de una de las densitometrías realizadas al Fémur Derecho (D_iFD_x) según la edad. Siendo *i* el número de densitometrías realizadas (desde $i=1$ hasta $i=11$) y *x* el grupo de edad (20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85 y más).

A partir de los valores *T* del fémur derecho obtenidos para hombres y mujeres se han clasificado cada una de las densitometrías en *normales* [$-1,00 > T \leq 1,00$], *osteopénicas* [$-2,49 > T \leq -1,00$] y *osteoporóticas* [$-4,64 > T \leq 2,50$].

A partir de los valores *T* lumbares obtenidos para hombres y mujeres se han clasificado cada una de las densitometrías en *normales* [$-1,10 > T \leq 4,88$], *osteopénicas* [$-2,49 > T \leq -1,10$] y *osteoporóticas* [$-9,15 > T \leq 2,50$].

Con estos valores y estados densitométricos se ha procedido al análisis descriptivo y causal de la población de estudio.

4.3.- Variables en el estudio.

La base de datos de la Clínica Radiológica de los doctores García-Porrero y Paradinas entre los años 1993-2010 cuenta con la siguiente información para construir la variable dependiente y las variables independientes del presente estudio.

4.3.1.- Variable dependiente

Para la variable dependiente se cuenta con el orden y el valor de la densitometría realizada a cada uno de los pacientes evaluados en la Clínica Radiológica entre 1993 y 2010. Existen densitometrías del fémur derecho y/o lumbares cuyo número varía entre 1 y 11. La base de datos cuenta con un mayor número de densitometrías lumbares que de fémur.

En unos casos el análisis se ha realizado tomando el valor densitométrico de cada una de las mediciones para analizar la evolución a lo largo del tiempo en función de la existencia o no de un tratamiento, así como del tipo de tratamiento. Esto nos permite analizar si la densitometría mejora o empeora sin que conlleve necesariamente un cambio de estado (es decir, sin que signifique cambiar entre normal, osteopenia u osteoporosis).

En otros casos el análisis se ha realizado a partir de los estados densitométricos, normal, osteopenia y osteoporosis, con el objetivo de identificar el momento del inicio de la patología y de las condiciones que afectan el cambio de estado. Por ejemplo, a partir del uso o no de diferentes

tratamientos nos interesa tanto ver si mejoran o no, como poder evaluar si dicha mejora conlleva cambiar de un estado a otro.

4.3.2.- Variables independientes

De acuerdo a la información disponible en la base de datos de la Clínica Radiológica de García-Porrero y Paradinas se han tomado como variables independientes y por lo tanto explicativas del estado densitométrico las siguientes:

- *Edad del paciente.* En determinados análisis se ha tomado la edad año a año y en otros se han hecho agrupaciones y se ha trabajado con grupos de edad debido a la falta de registros en determinados intervalos. Por ejemplo en numerosas ocasiones, dado el limitado número de registros de 50 años se ha agrupado en un intervalo mayor que engloba los menores de 60 años. En el caso del análisis de los tratamientos se han hecho diferentes agrupaciones en función de la edad de las observaciones.
- *Sexo del paciente.* Como se ha mencionado previamente la muestra cuenta con un 95% de registros femeninos y un 5% masculino. En principio se ha tratado de establecer análisis separados por sexo debido a las fuertes diferencias entre hombres y mujeres en el desarrollo de la osteoporosis. En determinados análisis descriptivos y explicativos la falta de un número suficiente de registros ha impedido realizar dicho análisis para los hombres.

- *Lugar de residencia.* Se diferencian entre aquellos viviendo en contextos urbanos (restringido a quienes viven en las capitales de Castilla y León) y rurales (resto de municipios y localidades).
- *Talla.* La talla de los pacientes cuando ha sido posible se ha tomado como variable continua, es decir, su valor numérico. En otras ocasiones se han establecido diferentes categorías para hombres y mujeres de acuerdo a los valores críticos establecidos en la literatura y asociados al riesgo de padecer osteoporosis (una talla inferior a 150 cm se asocia a un alto riesgo de padecer osteoporosis para las mujeres).
- *Peso.* El peso de los pacientes cuando ha sido posible se ha tomado como variable continua, es decir, su valor numérico. En otras ocasiones se han establecido diferentes categorías para hombres y mujeres de acuerdo a los valores críticos establecidos en la literatura y asociados al riesgo de padecer osteoporosis (un peso inferior a 50 kg se asocia a un alto riesgo de padecer osteoporosis).
- *Índice de masa corporal.* En determinados análisis donde el número de registros era muy escaso se ha optado por tomar el índice de masa corporal para hombres y mujeres en lugar de tomar la talla y peso evitando la dispersión de los casos y buscando la significación estadística del análisis.
- *Número de partos.* Se ha diferenciado en primer lugar entre las mujeres sin parto -*nulíparas*- y las mujeres con partos. Dentro de las mujeres que ha tenido algún parto se ha prestado especial atención a las mujeres *multíparas*, definidas como aquellas con más de 5 partos. Tanto las

mujeres *nulíparas* como *multíparas* de acuerdo a la literatura representan situaciones de riesgo de cara a registrar densitometrías patológicas.

- *Lactancia*. Dentro de las mujeres que ha tenido al menos un parto se ha categorizado su período de lactancia inferior o superior a los 6 meses por considerarse como el período crítico en el riesgo de desarrollar osteoporosis.
- *Tratamientos*. Dentro de las mujeres que fueron catalogadas en algunas de las densitometrías realizadas como patológicas se ha evaluado su evolución en función de si fueron o no tratadas. Además, dentro de las tratadas se ha diferenciado según el tipo de tratamiento aplicado:
 - THS o tratamiento hormonal sustitutorio
 - Calcitonina
 - Bisfosfonatos
 - Calcio y Vitamina D
 - Raloxifeno o tamoxifeno
- *Fracturas*. Se ha tomado la presencia o no de fracturas como un indicador de la presencia de densitometrías patológicas (si bien en muchos casos estas fracturas son en sí resultados de la situación densitométrica). De esta manera se han realizado diversos análisis para ver la asociación entre estados densitométricos y la presencia o no de fracturas. Cuando el número de observaciones lo ha permitido se ha diferenciado por el tipo de fractura:
 - Columna

- Fémur
 - Húmero
 - Pelvis
 - Antebrazo.
- *Enfermedad renal crónica.* Se han diferenciado los registros de la muestra entre aquellos que padecen enfermedades renales y quienes no debido a su alta asociación de acuerdo a la literatura con la osteoporosis³⁰¹⁻³⁰³.
 - *Corticoides.* El uso de corticoides es uno de los factores más fuertemente asociados a la osteoporosis³⁰⁴, de ahí que se haya diferenciado entre quienes han tomado y quienes no han tomado corticoides
 - *Hipertiroidismo.* La presencia o ausencia de la enfermedad tiroidea está fuertemente asociada al riesgo de padecer osteoporosis³⁰⁵.
 - *Hiperparatiroidismo.* La presencia o ausencia de la enfermedad hiperparatiroidea está fuertemente asociada al riesgo de padecer osteoporosis. El escaso número de registros (4 casos) ha impedido encontrar resultados estadísticamente valorables.
 - *Anticonvulsiantes.* Aunque su presencia está asociada al riesgo de padecer osteoporosis, el escaso número de registros (1 caso) ha impedido realizar dicho análisis.

4.4.- Estrategia analítica y modelos

En este trabajo se han realizado tanto análisis *descriptivos* como análisis *explicativos* de los parámetros densitométricos.

Una primera parte de análisis es fundamentalmente *descriptivo*. Se ha tratado de evaluar la existencia o no de asociaciones entre las variables explicativas anteriormente señaladas y los valores densitométricos y su evolución.

En la segunda parte se hace uso de modelos *explicativos-causales* sobre el desarrollo de la osteoporosis y de la evaluación de las patologías usando modelos estadísticos de regresión logística multinomial. Este modelo de regresión nos permite observar las variables que son estadísticamente significativas en el "riesgo o probabilidad" $-prob(Y)-$ de registrar cada uno de los 3 estados densitométricos definidos (normal, osteopenia y osteoporosis), así como la dirección de la relación entre estos estados y cada una de las variables independientes consideradas.

$$prob(Y = s) = \frac{e^{\beta'_s X}}{\sum_{p=0}^P e^{\beta'_p X}}, \quad [1]$$

Siendo s cada uno de los estados densitométricos: 0- densitometría normal (categoría de referencia); 1- osteoporosis; y 2-osteopenia; y $\beta'_s X$ el conjunto de variables explicativas de los estados densitométricos.

Los resultados del modelo para cada una de las variables consideradas (x) deben interpretarse en función del grado de significación estadística de los parámetros (p -value) y del valor del parámetro que señala la variación en el riesgo (β). El signo del parámetro (en el caso de un valor β positivo o negativo) o bien del valor del riesgo relativo (en el caso de que se trabaje con la $-\exp(\beta)-$

y este sea mayor o menor a 1)¹ nos indica el sentido del efecto de la variación de la variable independiente o explicativa en la evolución o el estado densitométrico. Un β negativo (y por lo tanto una exponencial de β inferior a 1) nos indica una relación inversa entre la variable independiente y la variable dependiente, es decir en la medida que la variable explicativa sea mayor conlleva una reducción del riesgo en la variable dependiente. Por el contrario, un β positivo (y por lo tanto una exponencial de β mayor a 1) nos indica una relación directa entre la variable independiente y la variable dependiente, es decir en la medida que la variable explicativa sea mayor conlleva un aumento en el riesgo en la variable dependiente. Finalmente un igual $\beta =0$ conlleva una $\exp(\beta)=1$ e indica que con independencia del valor de la variable explicativa no se afecta la variable dependiente, por lo cual dicha variable no es estadísticamente significativa.

¹ Un valor β negativo da como resultado una $\exp(\beta)$ inferior a 1 y a la inversa, un valor β positivo da como resultado una $\exp(\beta)$ superior a 1. Un $\beta=0$ equivale a una $\exp(\beta)=1$

5.- RESULTADOS

En este capítulo se analiza en primer lugar los factores asociados al desarrollo de la osteoporosis. En el punto 2 se analiza el riesgo de fractura como un indicador asociado a la enfermedad de la osteoporosis. En el punto 3 se describen la evolución de las densitometrías en pacientes con osteoporosis y con osteopenia. En el último punto se analiza a través de modelos multivariantes el riesgo de padecer la osteoporosis.

5.1.- Análisis descriptivo de los factores asociados al desarrollo de la osteoporosis

El desarrollo de la osteoporosis y de la osteopenia como se ha mencionado en el marco teórico está asociado a los siguientes factores que serán analizados transversalmente para hombres y para mujeres:

5.1.1.- Edad y sexo

Tabla 5.1. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal por **edad** y **sexo**.

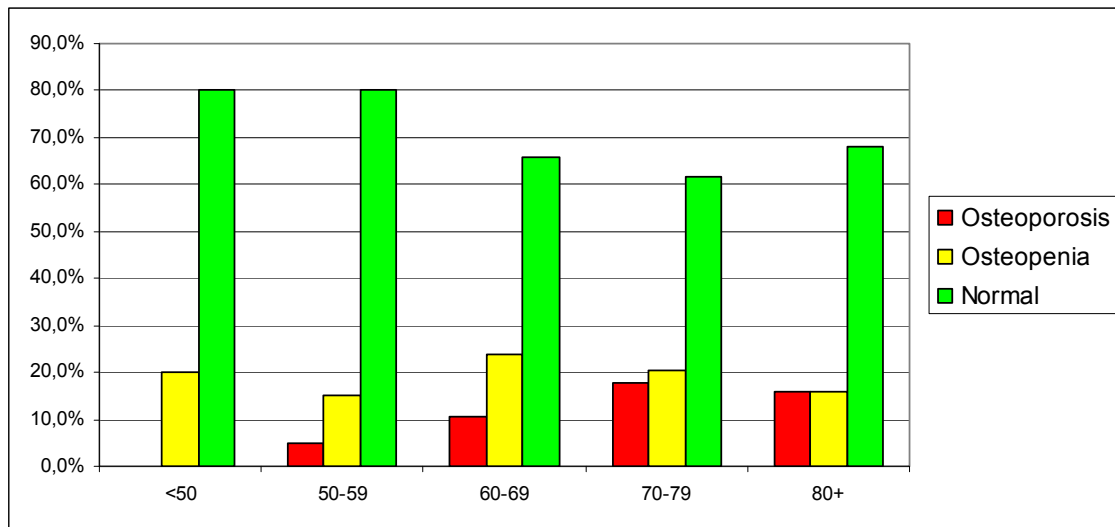
		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Varón	<50	0,0%	20,0%	80,0%	100,0%	5
	50-59	5,0%	15,0%	80,0%	100,0%	20
	60-69	10,5%	23,7%	65,8%	100,0%	38
	70-79	17,6%	20,6%	61,8%	100,0%	34
	80+	16,0%	16,0%	68,0%	100,0%	25
	Total		12,3%	19,7%	68,0%	100,0%
Mujer	<50	3,0%	24,2%	72,7%	100,0%	33
	50-59	7,2%	32,6%	60,1%	100,0%	429
	60-69	12,2%	37,9%	49,9%	100,0%	1054
	70-79	28,5%	39,2%	32,2%	100,0%	599
	80+	46,2%	34,1%	19,7%	100,0%	305
	Total		19,5%	36,6%	43,8%	100,0%

* Los totales de hombres y mujeres no coinciden con el tamaño total de la muestra debido a la existencia de registros sin densitometría.

La edad, es el más importante determinante empírico de la masa ósea. Cuando se conoce la edad de una mujer sana, se puede predecir la densidad ósea de su columna lumbar o cuello femoral con una desviación estándar de sólo el 10%. En el conjunto de las observaciones el porcentaje de mujeres con osteoporosis es superior al de los hombres (19,5% frente a 12,3%), diferencia que prácticamente se duplica cuando se comparan los casos con osteopenia 36,6% y 19,7% para mujeres y hombres respectivamente.

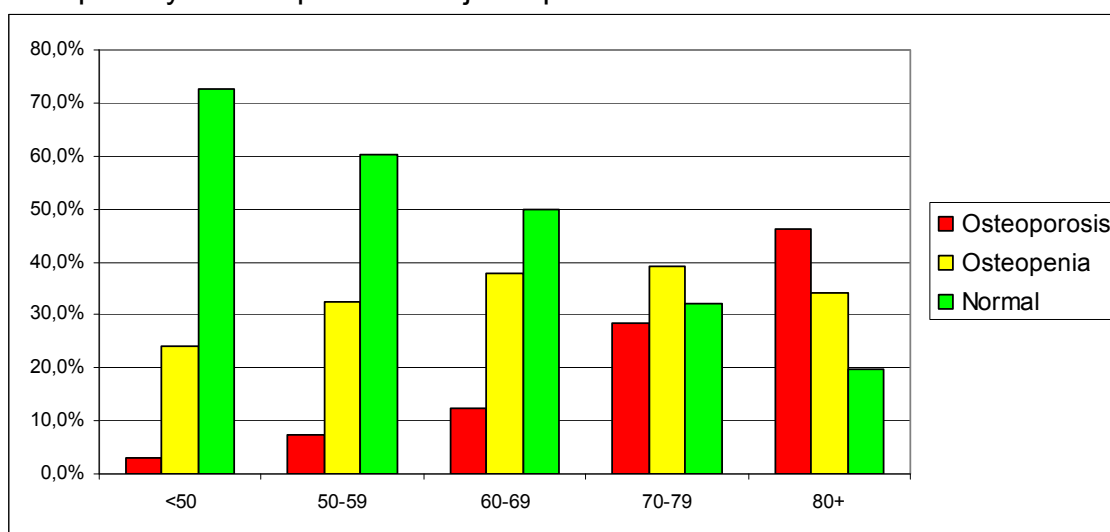
Al incorporar la edad en la distribución de las observaciones para hombres y mujeres se observa una estrecha relación entre osteoporosis y osteopenia con la edad. En el caso de los hombres el aumento es progresivo hasta los 80 años estabilizándose a partir de esa edad. Es necesario destacar la escasa incidencia de la osteoporosis entre los hombres menores de 60 años. En lo que respecta a la distribución de los casos de osteopenia entre los hombres no existe una relación con la edad, es decir, se registran porcentajes relativamente similares en todos los grupos de edad.

Figura 5.1. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para los hombres por edad



En el caso de las mujeres el porcentaje de osteoporosis aumenta progresivamente con la edad. Mientras que únicamente un 3% de las mujeres menores de 50 años tienen osteoporosis, el porcentaje prácticamente se duplica en cada grupo de edad hasta afectar a prácticamente el 50% de las mujeres de 80 años o más (46,2%). En el caso de la osteopenia, tiende a aumentar ligeramente con la edad, excepto en el último grupo de edad. Aunque por otro lado y con la excepción de las mujeres menores de 50 años, afecta a 1 de cada 3 mujeres.

Figura 5.2. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres por edad



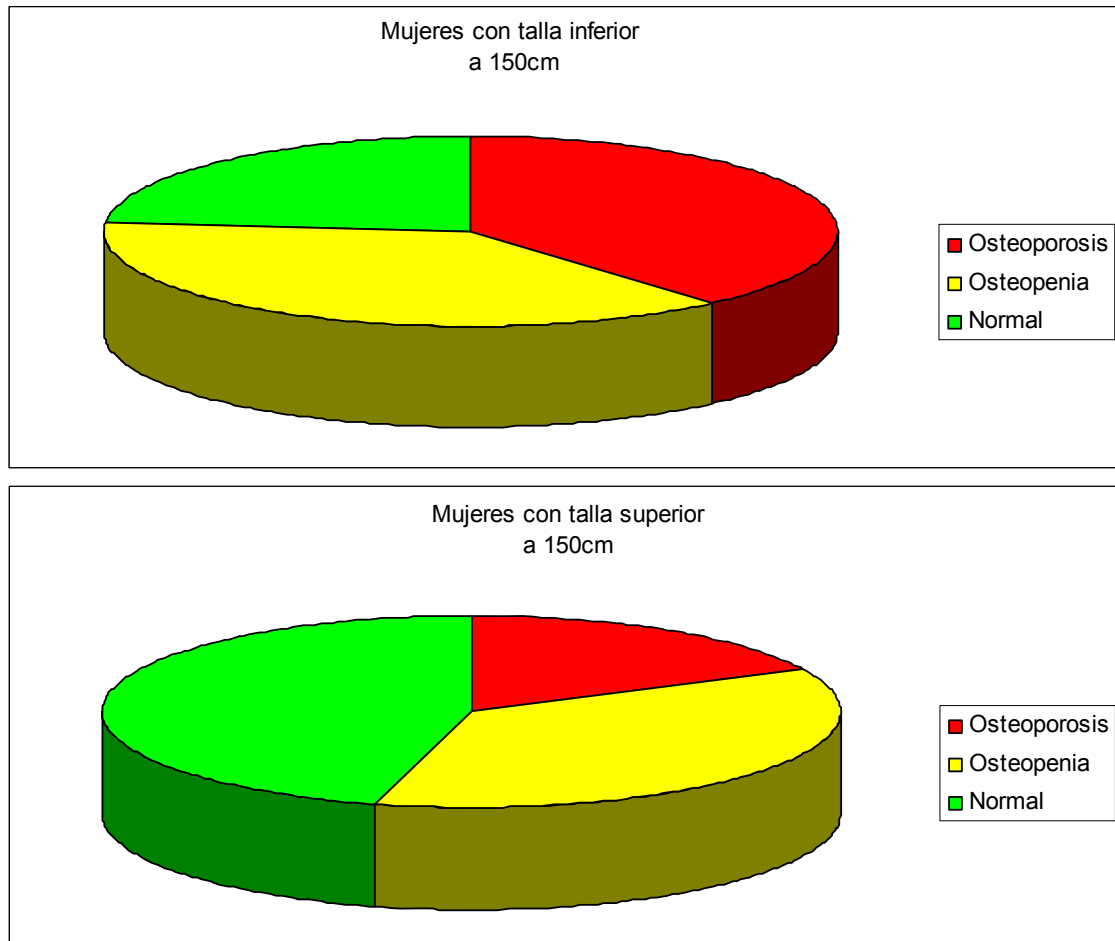
5.1.2.- Talla

En el análisis de la talla se han excluido los hombres dado que no existen casos en la base de datos en situación de riesgo, bajo el criterio de una talla inferior a 150 cm. Para las mujeres de nuestra serie, observamos que la talla es un factor de riesgo asociado, puesto que el hecho de medir menos de 150 cm incrementa en más del doble el porcentaje de observaciones con osteoporosis (38,5% frente a 17,7%). En el caso de la osteopenia, medir menos de 150 cm aumenta muy ligeramente el porcentaje de casos (38,0% frente a 36,5%)

Tabla 5.2. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal por **talla**.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
<150 cm	38,5%	38,0%	23,5%	100,0%	213
≥150 cm	17,7%	36,5%	45,8%	100,0%	2207
Total	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

Figura 5.3. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para mujeres por talla: inferior a 150 cm y superior a 150 cm.



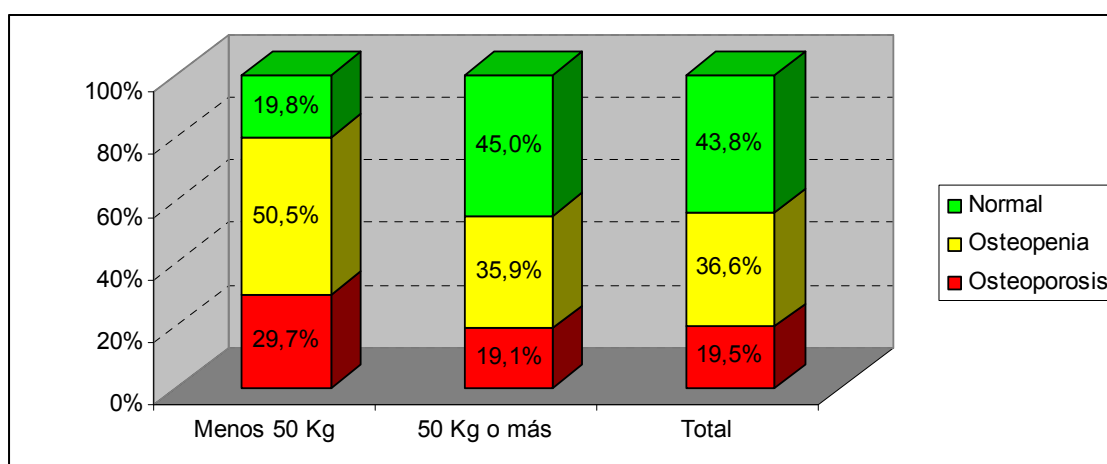
5.1.3.- Peso

En las mujeres existe una estrecha relación entre el peso y la osteoporosis. Mientras que las mujeres con un peso superior a 50 kilos se registra un porcentaje del 19,1% de osteoporosis, por debajo de ese peso el porcentaje asciende hasta el 29,7%. El riesgo de osteopenia sigue la misma relación, siendo de 35,9% para las mujeres con un peso superior a 50 kilos, porcentaje que se eleva a 50,5% para las mujeres que pesan menos de esa cifra.

Tabla 5.3. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según **su peso**.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
<50 Kg	29,7%	50,5%	19,8%	100,0%	111
≥ 50 Kg	19,1%	35,9%	45,0%	100,0%	2309
Total	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

Figura 5.4. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para mujeres por peso



Como cabía esperar, de acuerdo a lo visto arriba con el peso de las mujeres, un bajo índice de masa corporal (IMC) inferior a 19 se asocia a una incidencia de osteoporosis en nuestra serie del 27,9% frente a 19,4% para las mujeres con un IMC mayor a 19.

Tabla 5.4. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según índice de masa corporal.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Menos de 19	27,9%	39,5%	32,6%	100,0%	43
Más de 19	19,4%	36,6%	44,0%	100,0%	2377
Total	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

Aún con las reservas que conlleva el escaso número de registros, se observa que los hombres con un IMC menor de 20, la mitad de ellos presentan osteoporosis y la otra mitad osteopenia.

Tabla 5.5. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para los hombres según índice de masa corporal.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Menos de 20	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	2
Más de 20	11,7%	19,2%	69,2%	100,0%	120
Total	12,3%	19,7%	68,0%	100,0%	122

5.1.4.- Lugar de residencia

Al evaluar el lugar de residencia en varones y mujeres observamos de manera general que el vivir en una población rural o urbana va asociado con el porcentaje de casos registrados con osteoporosis. Así, mientras que la osteoporosis presenta una mayor incidencia en las zonas urbanas, la osteopenia es mayor en las zonas rurales.

No existen casos de hombres con osteoporosis en zonas rurales, mientras que 1 de cada 3 tienen osteopenia. Por el contrario, en zonas urbanas un 14% tienen osteoporosis y un 17,5% tienen osteopenia.

En las mujeres el porcentaje de osteoporosis y osteopenia es muy diferente según el lugar de residencia. Claramente en las zonas rurales el porcentaje de casos con osteoporosis es inferior al de las zonas urbanas (13,7 y 20,5% respectivamente) mientras que la osteopenia tiene una incidencia ligeramente superior en las zonas rurales (36,7% y 47,3% respectivamente).

Tabla 5.6. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal por **sexo y lugar de residencia**.

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Varón	Rural	0,0%	33,3%	66,7%	100,0%	6
	Urbana	14,0%	17,5%	68,4%	100,0%	57
	Total	12,7%	19,0%	68,3%	100,0%	63
Mujer	Rural	13,7%	47,3%	39,0%	100,0%	146
	Urbana	20,5%	36,7%	42,8%	100,0%	1120
	Total	19,7%	37,9%	42,3%	100,0%	1266

5.1.5.- Número de partos: nulíparas y multíparas

El número de partos que tiene una mujer se maneja como un indicador del riesgo de osteoporosis. Dos situaciones aglutinan el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, una, no tener ningún hijo, es decir, mujeres nulíparas y dos, tener más de 5 hijos, es decir mujeres multíparas.

5.1.5.1.- Nulíparas

La condición de nuliparidad de las mujeres es un factor asociado al riesgo de padecer osteoporosis como hemos comentado en el apartado anterior. Nuestros resultados corroboran este hecho: un 19,4% de las mujeres sin hijos presentan osteoporosis en nuestra serie, porcentaje que disminuye al 13,2% en las mujeres con al menos un hijo.

Tabla 5.7. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según condición de nuliparidad

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Nulíparas	19,4%	39,5%	41,1%	100,0%	263
No-nulíparas	13,2%	35,9%	50,8%	100,0%	1007
Total	14,5%	36,7%	48,8%	100,0%	1270

5.1.5.2.- Multíparas

Tabla 5.8. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según condición de multiparidad

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
No-multíparas	14,2%	36,4%	49,4%	100,0%	1198
Multíparas	19,4%	41,7%	38,9%	100,0%	72
Total	14,5%	36,7%	48,8%	100,0%	1270

Los datos de la tabla de arriba revelan una discreta asociación entre ser múltipara y padecer osteoporosis u osteopenia. Mientras que las mujeres no múltiparas presentan un porcentaje de osteoporosis del 14,2, en el caso de las múltiparas el porcentaje se eleva al 19,4. Por otro lado, un 36,4% de las mujeres no múltiparas presentan osteopenia, elevándose hasta el 41,7% en las múltiparas.

Al evaluar de forma desglosada la condición de paridad por número de hijos se observa que el riesgo de tener osteoporosis es el mismo para las categorías de mujeres nulíparas y múltiparas (19,4%) y por otro lado las mujeres con 1 y 2 hijos son las que presentan un menor riesgo de osteoporosis (11,4% y 10,3% respectivamente).

Tabla 5.9. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según el número de hijos

Nº de hijos	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
0	19,4%	39,5%	41,1%	100,0%	263
1	11,4%	30,1%	58,4%	100,0%	166
2	10,3%	38,4%	51,4%	100,0%	438
3	17,6%	32,4%	50,0%	100,0%	222
4	14,7%	38,5%	46,8%	100,0%	109
5	19,4%	41,7%	38,9%	100,0%	72
Total	14,5%	36,7%	48,8%	100,0%	1270

5.1.6.- Lactancia

En nuestros datos, las mujeres que han dado lactancia natural presentan una prevalencia de la osteoporosis del 13,5%, mientras que las que no lo han hecho, prácticamente doblan la prevalencia de osteoporosis, 22,9%. Por el contrario no se observan diferencias en la prevalencia de osteopenia según la práctica de lactancia natural.

Tabla 5.10. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según lactancia natural.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
NO	22,9%	36,5%	40,6%	100,0%	1561
SI	13,5%	36,6%	49,8%	100,0%	857
Total	19,6%	36,6%	43,9%	100,0%	2418

Con respecto a la influencia de la lactancia prolongada (mayor de 6 meses) nuestros resultados muestran una ligera relación entre este período de lactancia y la enfermedad: un 12,7% de las mujeres con lactancia inferior a los 6 meses padecen osteoporosis, elevándose a un 16% para las mujeres con una lactancia superior.

Tabla 5.11. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres según período de lactancia

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
<6 meses	12,7%	37,5%	49,7%	100,0%	738
>6 meses	16,0%	31,1%	52,9%	100,0%	119
Total	13,2%	36,6%	50,2%	100,0%	857

5.1.7.- Enfermedad renal crónica

Con respecto a la influencia de la enfermedad renal crónica en nuestra serie, hemos observado que, mientras que el porcentaje de mujeres con osteoporosis

sin enfermedad renal es del 19,5%, en el caso de las mujeres que tienen enfermedad renal el porcentaje de osteoporosis llega a prácticamente el 39%.

Tabla 5.12. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para las mujeres con enfermedad renal

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Enfermedad Renal	38,9%	33,3%	27,8%	100,0%	18
TOTAL	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

5.1.8.- Corticoides

Los resultados de nuestra serie de pacientes estudiados muestran que la mitad de los hombres que han tomado corticoides tienen osteoporosis, siendo el porcentaje aún mayor en el caso de las mujeres (58,3%). Tan sólo el 25% de las mujeres queda exento de afectación ósea con el uso de corticoides.

Tabla 5.13. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal según sexo y tratamiento de corticoides

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Varón	Corticoides	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	2
	Total	12,3%	19,7%	68,0%	100,0%	122
Mujer	Corticoides	58,3%	16,7%	25,0%	100,0%	12
	Total	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

5.1.9.- Hipertiroidismo

En los sujetos estudiados en la Clínica Radiológica de García-Porrero y Paradinas observamos que frente al 19,5% de mujeres que padecen osteoporosis sin sufrir enfermedad tiroidea, en el caso de las mujeres con hipertiroidismo el porcentaje se eleva al 22,7%.

Tabla 5.14. Distribución de las observaciones según situación de osteoporosis, osteopenia y normal para mujeres e hipertiroidismo

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº casos
Hipertiroidismo	22,7%	22,7%	54,5%	100,0%	22
Total	19,5%	36,6%	43,8%	100,0%	2420

5.2.- Asociaciones entre fractura y factores de riesgo

En este punto vamos a analizar la relación entre la presencia de fracturas con los distintos factores de riesgo de la osteoporosis.

5.2.1.- Edad y sexo

Existe una clara asociación entre la presencia de fracturas y la edad, tanto en los hombres como en las mujeres evaluadas en el presente trabajo. De los 130 hombres registrados, un 8,5% han sufrido fracturas, mientras que en las 2480 mujeres, el porcentaje es del 7,6%.

Tabla 5.15. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por **edad** y sexo.

		NO	SI	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	92,7%	7,3%	100,0%	41
	70-79	85,7%	14,3%	100,0%	35
	80+	88,9%	11,1%	100,0%	27
	Total	91,5%	8,5%	100,0%	130
Mujer	<50	91,2%	8,8%	100,0%	34
	50-59	95,0%	5,0%	100,0%	436
	60-69	94,6%	5,4%	100,0%	1068
	70-79	94,2%	5,8%	100,0%	617
	80+	78,8%	21,2%	100,0%	325
	Total	92,4%	7,6%	100,0%	2480

En el caso de los hombres no se registra ningún caso de fracturas entre los menores de 60 años, y por el contrario los mayores porcentajes de fracturas se registran a partir de los 70 años. En el caso de las mujeres las fracturas aparecen a una menor edad, puesto que entre las menores de 50 años casi un 9% han tenido fracturas. Sin embargo el porcentaje más elevado de fracturas se encuentra entre las mayores de 80 años, donde 1 de cada 5 han registrado fracturas.

5.2.2.- Talla

En este caso sólo fueron consideradas únicamente las mujeres en el análisis, puesto que ningún hombre en nuestra serie presentaba una talla inferior a 150 cm que es el límite asociado al riesgo de osteoporosis.

Tabla 5.16. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por **talla entre las mujeres**.

	NO	SI	Total	Nº Casos
< 150 cm	90,4%	9,6%	100,0%	218
≥ 150 cm	92,6%	7,4%	100,0%	2262
Total	92,4%	7,6%	100,0%	2480

En la tabla de arriba podemos observar una ligera asociación entre las fracturas y la talla baja de las mujeres. Las mujeres que miden menos de 150 cm tienen un porcentaje de casi el 10% con fracturas, frente al 7,4% de fracturas en las mujeres por encima de esa talla.

5.2.3.- El peso

En el cuadro siguiente podemos observar una muy ligera asociación entre las fracturas y el peso de las mujeres. El porcentaje de fracturas es del 7,9% para las mujeres con un peso inferior a 50 kg y del 7,6% con un peso superior.

Tabla 5.17. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por **peso entre las mujeres**.

	NO	SI	Total	Nº Casos
< 50 Kg	92,1%	7,9%	100,0%	114
≥ 50 Kg	92,4%	7,6%	100,0%	2366
Total	92,4%	7,6%	100,0%	2480

Con respecto a la asociación entre fracturas y el índice de masa corporal, en el caso de los hombres no se observa ninguna asociación entre el índice de masa corporal de 20 y la presencia de fracturas. La distribución de los casos va en sentido opuesto a lo esperado, aunque es necesario matizar que únicamente hay dos hombres con un IMC por debajo de 20 y ahí puede estar la explicación a este resultado.

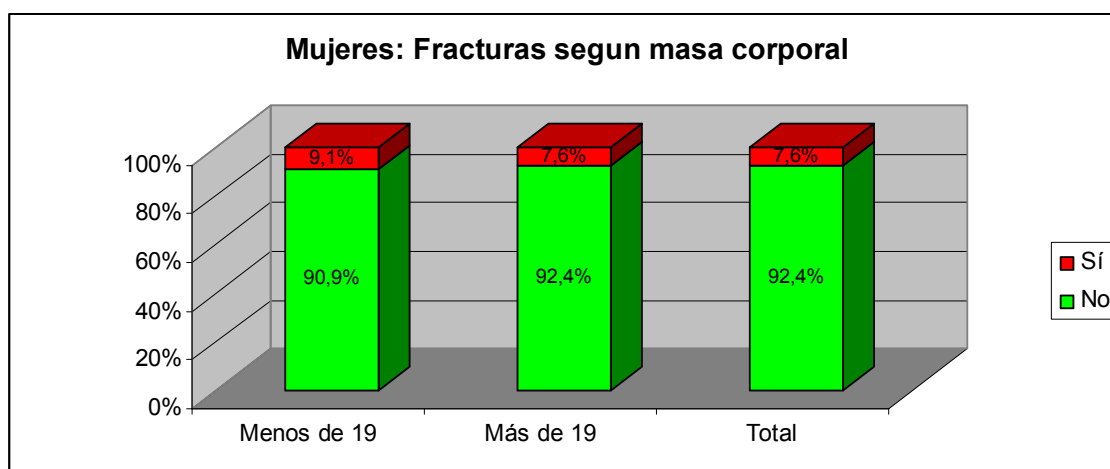
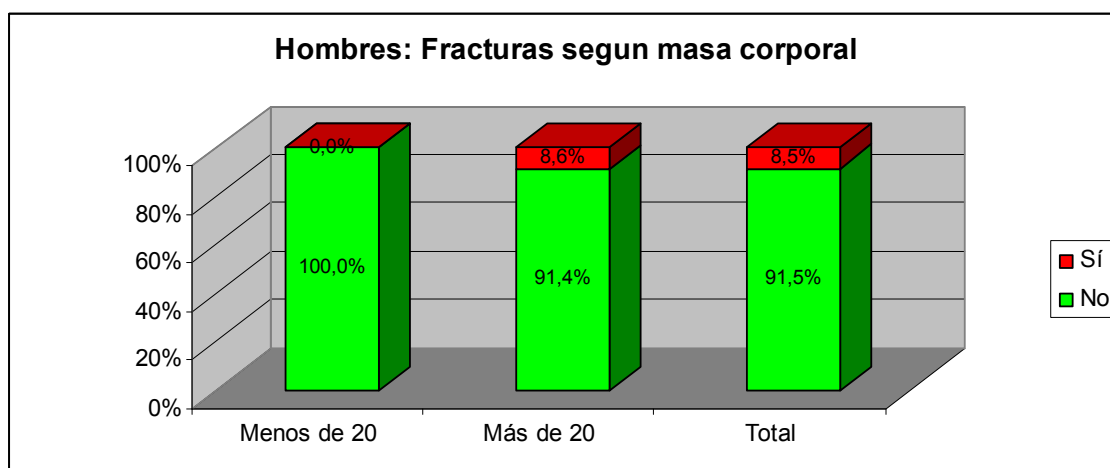
En las mujeres, al considerar en lugar del peso el IMC, se observa una mayor asociación con la presencia de fracturas. Aquellas con un IMC menor de 19 presentan un porcentaje de fracturas superior al 9%, mientras que quienes tienen un IMC superior a 19 el porcentaje es inferior, del 7,6%.

Tabla 5.18. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por **índice de masa corporal y sexo**.

Hombres				
	No	Sí	Total	Nº Casos
Menos de 20	100,0%	0,0%	100,0%	2
Más de 20	91,4%	8,6%	100,0%	128
Total	91,5%	8,5%	100,0%	130

Mujeres				
	No	Sí	No	Nº Casos
Menos de 19	90,9%	9,1%	100,0%	44
Más de 19	92,4%	7,6%	100,0%	2436
Total	92,4%	7,6%	100,0%	2480

Figura 5.5. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por índice de masa corporal y sexo.



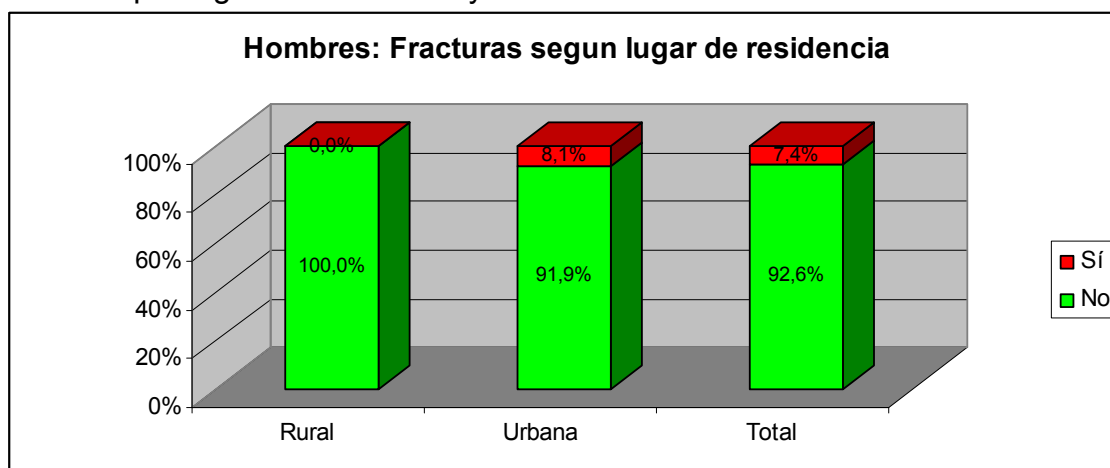
5.2.4.- Lugar de residencia

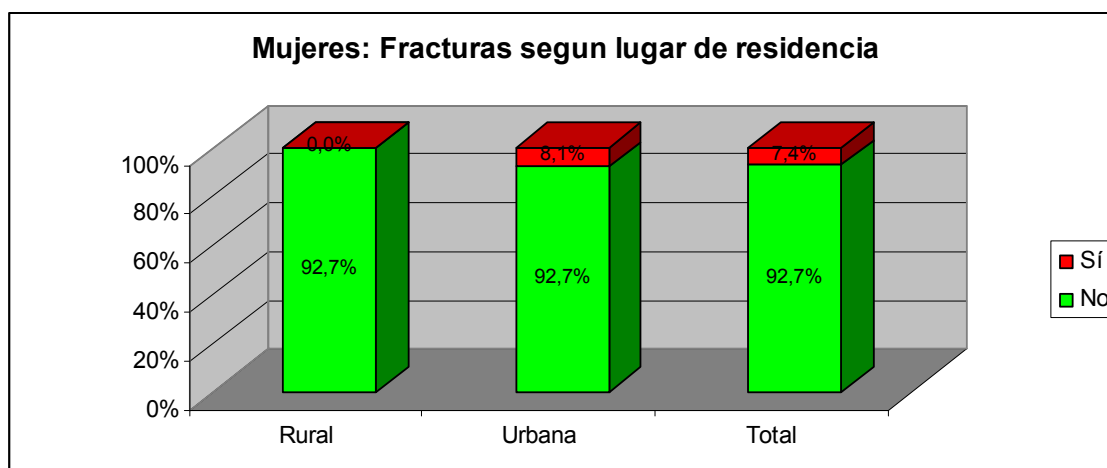
Observando la tabla siguiente se puede apreciar una pequeña diferencia en la presencia de fracturas entre hombres y mujeres por lugar de residencia. En los hombres que viven en zonas rurales no se registra ningún caso con fracturas, mientras que en los que viven en zonas urbanas hay un 8% de los casos con fracturas. En las mujeres es idéntico el porcentaje de fracturas entre aquellas que viven en zonas rurales y zonas urbanas (7,3%).

Tabla 5.19. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por **lugar de residencia y sexo**.

		No	Sí	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	91,9%	8,1%	100,0%	62
	Total	92,6%	7,4%	100,0%	68
Mujer	Rural	92,7%	7,3%	100,0%	150
	Urbana	92,7%	7,3%	100,0%	1143
	Total	92,7%	7,3%	100,0%	1293

Figura 5.6. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas por lugar de residencia y sexo.





5.2.5.- Número de partos: nulíparas y multíparas

Tanto la ausencia de partos, nulíparas, como un número superior a 5 partos (multíparas), son factores de riesgo en la presencia de fracturas en las mujeres.

5.2.5.1.- Nulíparas

En las mujeres nulíparas el porcentaje de fracturas es superior al 10%, mientras que las mujeres con algún parto el porcentaje de fracturas es del 7,7%.

Tabla 5.20. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y **condición de nuliparidad de las mujeres.**

	No	Sí	Total	Nº Casos
Nulíparas	89,6%	10,4%	100,0%	268
No-nulíparas	92,3%	7,7%	100,0%	1026
Total	91,7%	8,3%	100,0%	1294

5.2.5.2.- Multíparas

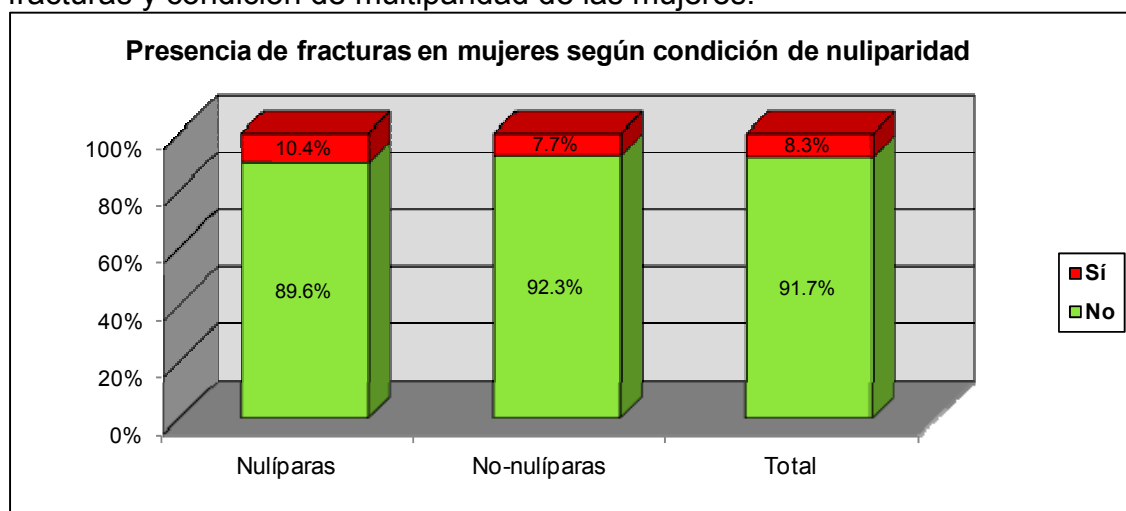
Al considerar un número de partos superior a 5, se puede apreciar una fuerte asociación con la presencia de fracturas. En las mujeres no multíparas el

porcentaje de fracturas es inferior al 8%, en el caso de las multíparas es casi el doble, 15, 1%.

Tabla 5.21. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y **condición de multiparidad de las mujeres.**

	NO	SI	Total	Nº Casos
No-Multíparas	92,1%	7,9%	100,0%	1221
Multíparas	84,9%	15,1%	100,0%	73
Total	91,7%	8,3%	100,0%	1294

Figura 5.7. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y condición de multiparidad de las mujeres.



5.2.6.- Lactancia

Al considerar el período crítico de 6 meses de lactancia se observa que en las mujeres con períodos de lactancia inferiores a este tiempo el porcentaje de fracturas es del 8,5%, mientras que cuando la lactancia supera los 6 meses el porcentaje de fracturas se reduce a menos de la mitad, 4%³⁰⁶. Esto demuestra que también en nuestra serie la lactancia protege del riesgo de fracturas en la etapa postmenopáusicas.

Tabla 5.22. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y **período de lactancia de las mujeres**.

	NO	SI	Total	Nº Casos
<6 meses	91,5%	8,5%	100,0%	750
>6 meses	96,0%	4,0%	100,0%	125
Total	92,1%	7,9%	100,0%	875

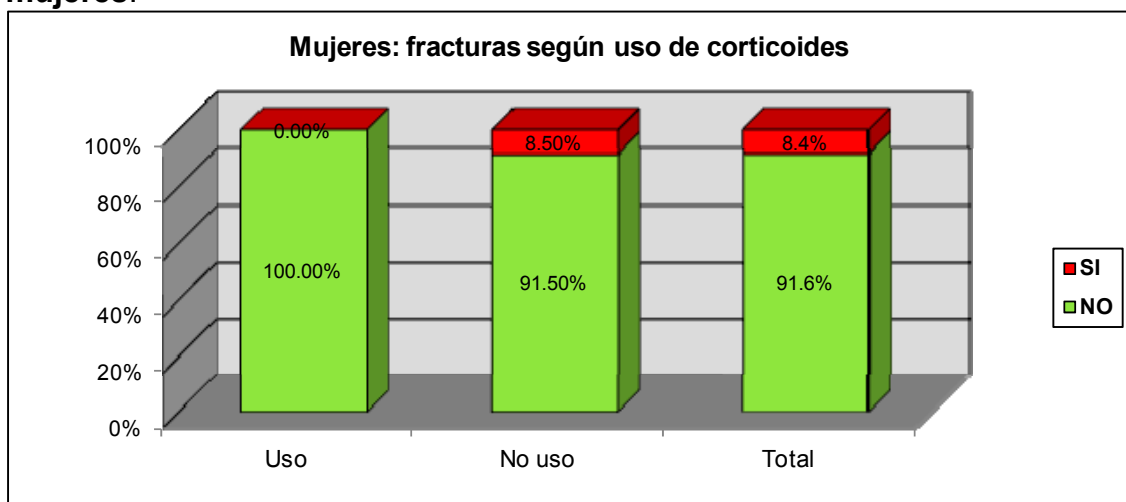
5.2.7.- Corticoides

En los hombres, únicamente contamos con dos observaciones en la muestra que han recibido corticoides y en ambos casos no se registran fracturas. En el caso de las mujeres el número de las que han recibido tratamiento con corticoides es algo más numeroso (13 pacientes), observándose una clara asociación con la presencia de fracturas: quienes recibieron tratamiento esteroideo tuvieron fractura en un 15,4%, porcentaje que duplica a las que no tomaron corticoides (7,6%).

Tabla 5.23. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y **uso de corticoides por sexo**.

		NO	SI	Total	Nº Casos
Varón	CORTICOIDES	100,0%	0,0%	100,0%	2
	Total	91,5%	8,5%	100,0%	130
Mujer	CORTICOIDES	84,6%	15,4%	100,0%	13
	Total	92,4%	7,6%	100,0%	2480

Figura 5.8. Distribución las fracturas según el **uso de corticoides en las mujeres.**



5.2.8.- Densitometría

En general se señala en diferentes trabajos que con la osteoporosis existe un mayor riesgo de fracturas. Sin embargo pueden existir fracturas con densitometrías dentro de la normalidad.

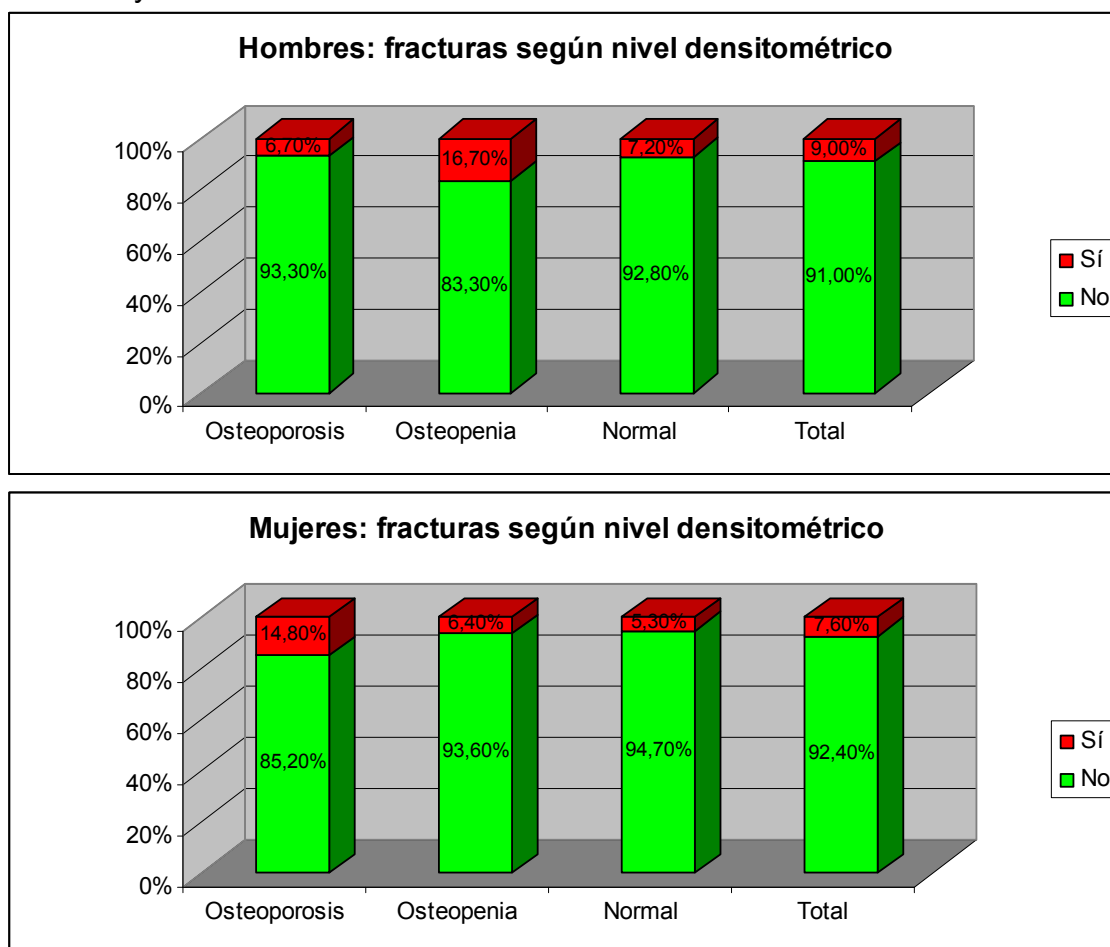
En la tabla siguiente donde se presenta la distribución de fracturas según el nivel densitométrico para hombres y mujeres se observa la siguiente distribución. En los hombres el mayor porcentaje de fracturas se encuentra en los casos de osteopenia (16,7%), mientras que el porcentaje de fracturas en hombres osteoporóticos es del 6,7%, muy similar a los casos con densitometría normal (7,2%). En el caso de las mujeres, donde contamos con una muestra mucho mayor, se observa una estrecha relación entre la presencia de fracturas y el nivel densitométrico. En las mujeres con osteoporosis el porcentaje de fracturas asciende a casi el 15%, reduciéndose al 6,4% y 5,3% para los casos de osteopenia y normalidad respectivamente.

Tabla 5.24. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y estado densitométrico.

		No	Sí	Total	Nº Casos
Varón	Osteoporosis	93,3%	6,7%	100,0%	15
	Osteopenia	83,3%	16,7%	100,0%	24
	Normal	92,8%	7,2%	100,0%	83
	Total	91,0%	9,0%	100,0%	122
Mujer	Osteoporosis	85,2%	14,8%	100,0%	473
	Osteopenia	93,6%	6,4%	100,0%	886
	Normal	94,7%	5,3%	100,0%	1061
	Total	92,4%	7,6%	100,0%	2420

Este cuadro muestra claramente que hay más factores de riesgo asociados a las fracturas que la osteoporosis cuantificada por densitometría (DEXA).

Figura 5.9. Distribución de las observaciones según presencia o no de fracturas y estado densitométrico.



5.2.9.- Edad y tipo de fractura

En las tablas siguientes se presentan diferentes tipos de fractura por edad y sexo. De manera general, en el caso de los hombres las fracturas se concentran en las edades más avanzadas, aunque existen ciertas variaciones atendiendo al tipo de fractura. Así podemos observar que las fracturas de columna aparecen concentradas en el grupo de edad de más de 80 años (7,4%); las fracturas de fémur aparece en el grupo de 70-79 años, representando el 5,7%; las fracturas de húmero aparecen en el grupo 60-69 (2,4%); no se registra ningún caso de fractura de pelvis entre los varones de la muestra; y por último, las fracturas de antebrazo, son las más frecuentes entre los varones, afectando al 4,6% de la muestra y se distribuyen de la siguiente forma de acuerdo a la edad: en el grupo de 60-69 años hay un 5% de casos con fracturas, en el de 70-79 años aumenta hasta 8,6% y en el grupo de 80 y más es del 3,7%.

En el caso de las mujeres se observa la siguiente distribución de los diferentes tipos de fracturas por la edad: se registran fracturas de columna en todos los grupos de edad mayores de 50 años, aunque el mayor porcentaje se observa en el grupo de 80 años y más (5.8%); lo mismo ocurre con las fracturas de fémur, concentrándose el mayor porcentaje en el grupo de edad de 80 años y más (6,2%); se registran fracturas de húmero en todos los grupos de edad, incluido el grupo de menos de 50 años, que es por otro lado el que registra el segundo mayor porcentaje (2,9%) solamente por detrás del grupo de 80 años y más (5,5%); las fracturas de pelvis se registran también en todos los grupos de edad, con la particularidad de que el mayor porcentaje se encuentra en las mujeres de menos de 50 años (2,9%) seguido de las mayores de 80 años

(2,5%); por último, como en el caso de los hombres, las fracturas de antebrazo son también las más frecuentes entre las mujeres (2,5%), aunque tienen una menor incidencia en nuestra muestra. Por edad se registran fracturas en todos los grupos de edad, con porcentajes entre el 2-3%, subiendo hasta el 4,3% en el grupo de 80 años y más.

Figura 5.10. Porcentaje de fracturas por edad y tipo en hombres.

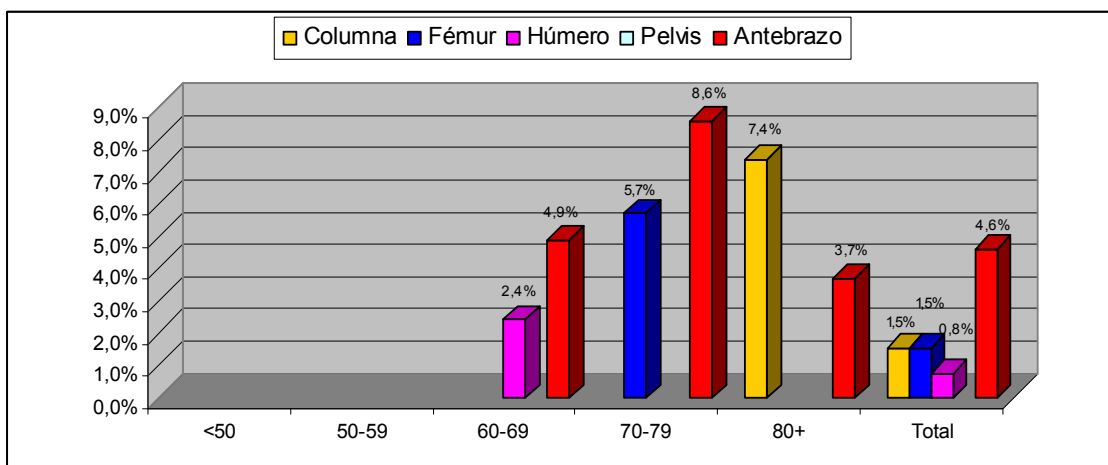


Figura 5.11. Porcentaje de fracturas por edad y tipo en mujeres.

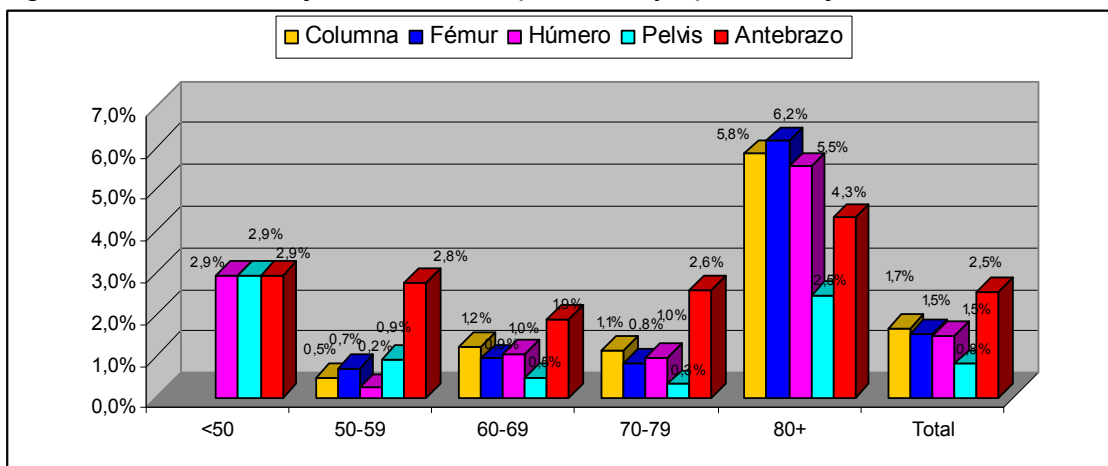


Tabla 5.25. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de columna** por **edad y sexo**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	100,0%	0,0%	100,0%	41
	70-79	100,0%	0,0%	100,0%	35
	80+	92,6%	7,4%	100,0%	27
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	130
Mujer	<50	100,0%	0,0%	100,0%	34
	50-59	99,5%	0,5%	100,0%	436
	60-69	98,8%	1,2%	100,0%	1068
	70-79	98,9%	1,1%	100,0%	617
	80+	94,2%	5,8%	100,0%	325
	Total	98,3%	1,7%	100,0%	2480

Tabla 5.26. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de fémur** por **edad y sexo**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	100,0%	0,0%	100,0%	41
	70-79	94,3%	5,7%	100,0%	35
	80+	100,0%	0,0%	100,0%	27
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	130
Mujer	<50	100,0%	0,0%	100,0%	34
	50-59	99,3%	0,7%	100,0%	436
	60-69	99,1%	0,9%	100,0%	1068
	70-79	99,2%	0,8%	100,0%	617
	80+	93,8%	6,2%	100,0%	325
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	2480

Tabla 5.27. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de húmero** por **edad y sexo**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	97,6%	2,4%	100,0%	41
	70-79	100,0%	0,0%	100,0%	35
	80+	100,0%	0,0%	100,0%	27
	Total	99,2%	0,8%	100,0%	130
Mujer	<50	97,1%	2,9%	100,0%	34
	50-59	99,8%	0,2%	100,0%	436
	60-69	99,0%	1,0%	100,0%	1068
	70-79	99,0%	1,0%	100,0%	617
	80+	94,5%	5,5%	100,0%	325
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	2480

Tabla 5.28. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de pelvis** por **edad y sexo**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	100,0%	0,0%	100,0%	41
	70-79	100,0%	0,0%	100,0%	35
	80+	100,0%	0,0%	100,0%	27
	Total	100,0%	0,0%	100,0%	130
Mujer	<50	97,1%	2,9%	100,0%	34
	50-59	99,1%	0,9%	100,0%	436
	60-69	99,5%	0,5%	100,0%	1068
	70-79	99,7%	0,3%	100,0%	617
	80+	97,5%	2,5%	100,0%	325
	Total	99,2%	0,8%	100,0%	2480

Tabla 5.29. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de antebrazo** por **edad y sexo**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	<50	100,0%	0,0%	100,0%	7
	50-59	100,0%	0,0%	100,0%	20
	60-69	95,1%	4,9%	100,0%	41
	70-79	91,4%	8,6%	100,0%	35
	80+	96,3%	3,7%	100,0%	27
	Total	95,4%	4,6%	100,0%	130
Mujer	<50	97,1%	2,9%	100,0%	34
	50-59	97,2%	2,8%	100,0%	436
	60-69	98,1%	1,9%	100,0%	1068
	70-79	97,4%	2,6%	100,0%	617
	80+	95,7%	4,3%	100,0%	325
	Total	97,5%	2,5%	100,0%	2480

5.2.10.- Lugar de residencia y tipo de fractura

En este punto se analiza la presencia del tipo de fracturas según el lugar de residencia, rural o urbano, para hombres y mujeres. En la primera tabla se presenta la distribución de fracturas para hombres y mujeres sin diferenciar el tipo.

Tabla 5.30. Distribución de las observaciones según presencia o no de cualquier tipo de fractura según lugar de residencia.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	91,9%	8,1%	100,0%	62
	Total	92,6%	7,4%	100,0%	68
Mujer	Rural	92,7%	7,3%	100,0%	150
	Urbana	92,7%	7,3%	100,0%	1143
	Total	92,7%	7,3%	100,0%	1293

En el caso de los hombres que viven en zonas rurales no hay ningún registro de fracturas. Mientras que en los hombres que viven en zonas urbanas se observa que un 8% de los casos presentan algún tipo de fracturas. En el caso de las mujeres no existen diferencias en la presencia de fracturas según el lugar de residencia, 7,3%.

A raíz de estos datos, para los hombres sí cabría establecer una relación entre la presencia de fracturas y el lugar de residencia, mientras que para las mujeres, el lugar de residencia no parece incidir en la presencia de fracturas.

Tabla 5.31. Distribución de las observaciones según presencia o no de fractura de columna según lugar de residencia.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	98,4%	1,6%	100,0%	62
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	68
Mujer	Rural	99,3%	0,7%	100,0%	150
	Urbana	98,3%	1,7%	100,0%	1143
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	1293

Obviando el caso de los hombres, puesto que como hemos señalado en la tabla anterior no existen registros de fracturas en zonas rurales, nos centraremos en analizar el posible efecto del lugar de residencia únicamente para las mujeres.

En las fracturas de columnas, cuya incidencia es muy baja, se observa escasas diferencias entre las mujeres que viven en zonas rurales (0,7%) y urbanas (1,7%).

Tabla 5.32. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de fémur** según **lugar de residencia**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	98,4%	1,6%	100,0%	62
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	68
Mujer	Rural	98,0%	2,0%	100,0%	150
	Urbana	98,5%	1,5%	100,0%	1143
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	1293

En las fracturas de fémur tampoco existen diferencias significativas entre las mujeres que viven en zonas rurales o en zonas urbanas, aunque la incidencia es ligeramente superior en las zonas rurales (2% frente a 1,5%).

Tabla 5.33. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de húmero** según **lugar de residencia**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	98,4%	1,6%	100,0%	62
	Total	98,5%	1,5%	100,0%	68
Mujer	Rural	98,7%	1,3%	100,0%	150
	Urbana	98,6%	1,4%	100,0%	1143
	Total	98,6%	1,4%	100,0%	1293

En el caso de las fracturas de húmero no se observa ninguna diferencia según el lugar de residencia.

Tabla 5.34. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de pelvis** según **lugar de residencia**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	100,0%	0,0%	100,0%	62
	Total	100,0%	0,0%	100,0%	68
Mujer	Rural	99,3%	0,7%	100,0%	150
	Urbana	99,0%	1,0%	100,0%	1143
	Total	99,0%	1,0%	100,0%	1293

Como en los casos anteriores se observan mínimas diferencias en relación a la presencia de fracturas de pelvis entre las mujeres que viven en las ciudades (1%) con respecto a las que viven en las zonas rurales (0,7%).

Tabla 5.35. Distribución de las observaciones según presencia o no de **fractura de antebrazo** según **lugar de residencia**.

		No	Si	Total	Nº Casos
Varón	Rural	100,0%	0,0%	100,0%	6
	Urbana	96,8%	3,2%	100,0%	62
	Total	97,1%	2,9%	100,0%	68
Mujer	Rural	97,3%	2,7%	100,0%	150
	Urbana	97,7%	2,3%	100,0%	1143
	Total	97,7%	2,3%	100,0%	1293

Las fracturas de antebrazo son las que presentan una mayor prevalencia entre los tipos de fracturas consideradas, siendo el 2,3% para mujeres y 2,9% para los hombres. Diferenciando por lugar de residencia de nuevo se registran mínimas diferencias en relación a la presencia de fracturas de antebrazo, aunque tal vez la pequeña novedad es que es ligeramente superior en las zonas rurales.

5.3.- Evolución de la densitometrías: osteoporosis y osteopenia

En este apartado hemos considerado dos tipos de pacientes de acuerdo a la primera densitometría. Por un lado analizamos la situación de las mujeres con osteoporosis y por otro lado las mujeres con osteopenia.

5.3.1.- Mujeres con Osteoporosis

Considerando únicamente las mujeres cuya densitometría detectó la osteoporosis se puede analizar en primer lugar la evolución de la enfermedad en función de si fueron o no tratadas, y en segundo lugar la evolución según el tipo de tratamiento que recibieron.

De manera agregada se observa que las mujeres que recibieron algún tratamiento tuvieron una mejor evolución que las mujeres que no fueron tratadas contra la osteoporosis, puesto que las mujeres que mejoraron o se mantuvieron estables superan el 70% en el caso de las tratadas y es alrededor del 63% en el caso de las no tratadas. Además, si observamos el caso de las mujeres que tuvieron un empeoramiento de su enfermedad, en el caso de las no tratadas el porcentaje es superior al 36%, mientras que en las tratadas se reduce a menos del 30%.

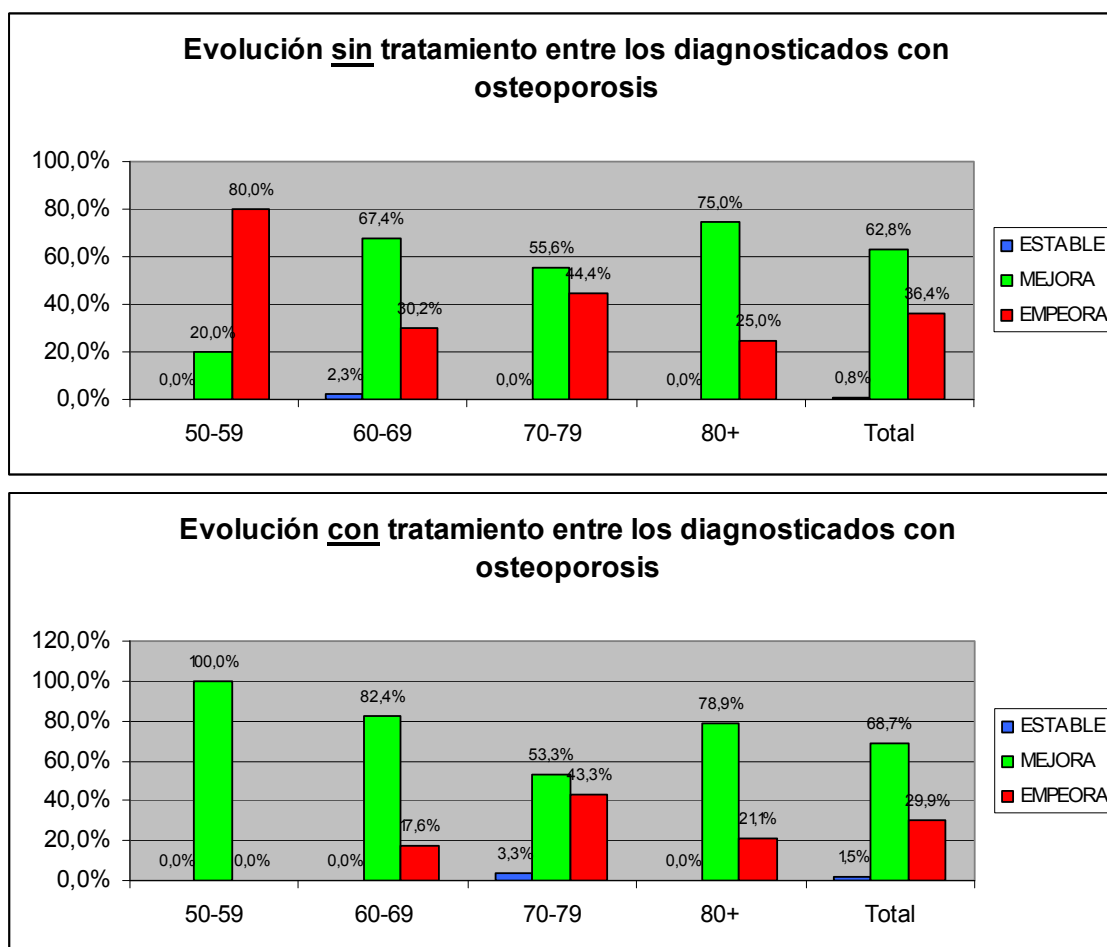
Analizando la evolución por edad de las mujeres se observa un comportamiento dispar entre las tratadas y no tratadas. Mientras que las mujeres tratadas tuvieron en general una evolución más favorable en aquellas de menor edad, por el contrario no existe un claro patrón en la evolución de la osteoporosis en función de la edad de las mujeres que no recibieron tratamiento. Es decir, de estos datos parece extraerse que los tratamientos resultan más efectivos a una menor edad de las pacientes, puesto que como

observamos en la tabla, en las mujeres de menos de 70 años que fueron tratadas presentan una mejoría superior al 80% de los casos. Por el contrario, es llamativo que las mujeres de menos de 60 años con un diagnóstico de osteoporosis y que no recibieron tratamiento, el 80% de los casos experimentan un empeoramiento de su enfermedad.

Tabla 5.36. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteoporosis dependiendo de si fueron o no tratadas y edad

		ESTABLE	MEJORA	EMPEORA	Total	Nº Casos
Sin tratamiento	50-59	0,0%	20,0%	80,0%	100,0%	5
	60-69	2,3%	67,4%	30,2%	100,0%	43
	70-79	0,0%	55,6%	44,4%	100,0%	45
	80+	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%	28
	Total	0,8%	62,8%	36,4%	100,0%	121
Con tratamiento	50-59	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	1
	60-69	0,0%	82,4%	17,6%	100,0%	17
	70-79	3,3%	53,3%	43,3%	100,0%	30
	80+	0,0%	78,9%	21,1%	100,0%	19
	Total	1,5%	68,7%	29,9%	100,0%	67

Figura 5.12. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteoporosis dependiendo de si fueron o no tratadas y edad

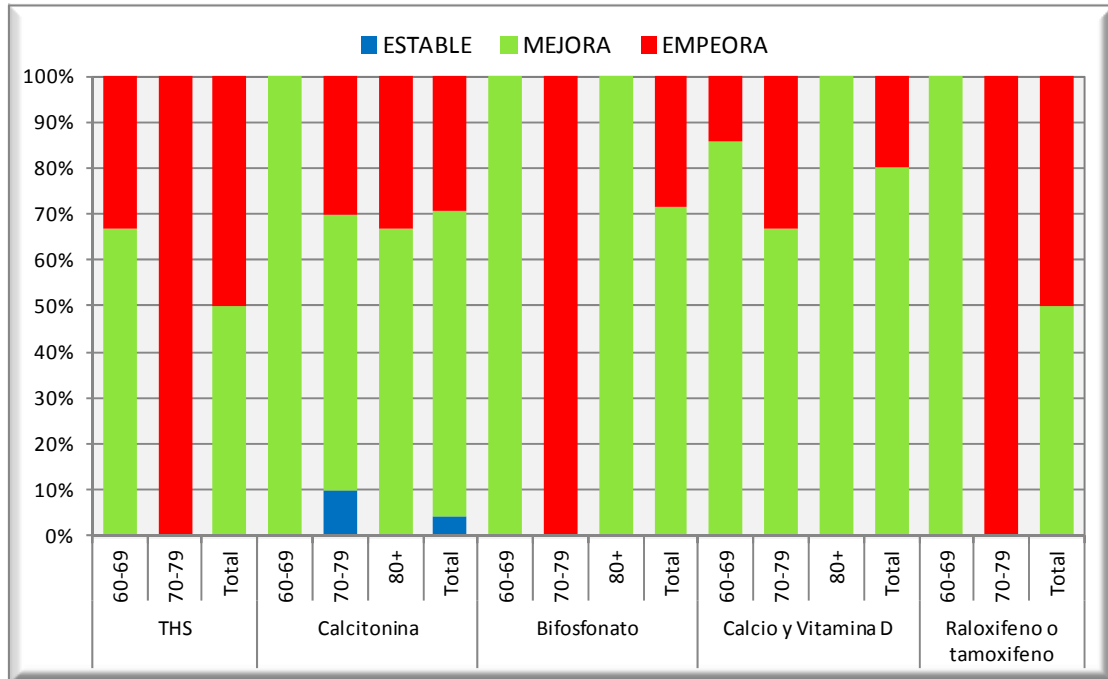


Considerando el tipo de tratamiento contra la osteoporosis recibida se observan muy diferentes resultados. Los tratamientos más efectivos fueron el calcio y vitamina D que conllevaron una mejoría del 80% de los pacientes y los bisfosfonatos con un efectividad del 71,4%. Los tratamientos que aparecen con una menor efectividad son el THS y el raloxifeno, puesto que únicamente la mitad de las pacientes mejoraron su densidad ósea. Por último cabe decir que la calcitonina queda en una situación intermedia con una mejoría alrededor del 60%.

Tabla 5.37. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteoporosis según el tipo de tratamiento y edad

		ESTABLE	MEJORA	EMPEORA	Total	Nº Casos
THS	60-69	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	3
	70-79	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	1
	Total	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	4
Calcitonina	60-69	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	2
	70-79	10,0%	60,0%	30,0%	100,0%	10
	80+	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	12
	Total	4,2%	66,7%	29,2%	100,0%	24
Bisfosfonato	60-69	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	2
	70-79	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	2
	80+	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	3
	Total	0,0%	71,4%	28,6%	100,0%	7
Calcio y Vitamina D	60-69	0,0%	85,7%	14,3%	100,0%	7
	70-79	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	9
	80+	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	4
	Total	0,0%	80,0%	20,0%	100,0%	20
Raloxifeno o tamoxifeno	60-69	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	1
	70-79	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	1
	Total	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	2

Figura 5.13. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteoporosis según el tipo de tratamiento y edad



5.3.2.- Mujeres con Osteopenia

Al igual que en el caso anterior hemos separado en el análisis la evolución de las densitometrías primero, en función de si recibieron o no un tratamiento y en segundo lugar en función del tipo de tratamiento.

Tabla 5.38. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteopenia según si fueron o no tratadas y edad

		ESTABLE	MEJORA	EMPEORA	Total	Nº Casos
Sin tratamiento	50-59	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%	20
	60-69	0,9%	44,3%	54,7%	100,0%	106
	70-79	1,4%	47,8%	50,7%	100,0%	69
	80+	0,0%	46,7%	53,3%	100,0%	15
	Total	1,0%	43,8%	55,2%	100,0%	210
Con tratamiento	50-59	0,0%	27,3%	72,7%	100,0%	11
	60-69	1,5%	52,9%	45,6%	100,0%	68
	70-79	6,5%	45,2%	48,4%	100,0%	31
	80+	0,0%	70,0%	30,0%	100,0%	10
	Total	2,5%	50,0%	47,5%	100,0%	120

De nuevo, como cabía esperar, la evolución de las densitometrías es más favorable en aquellas mujeres que recibieron tratamiento (50% y 2,5% permanecieron estables frente al 43,8 y 1% respectivamente de las no tratadas).

Con respecto a la evolución de las densitometrías en función del tipo de tratamiento se observa igualmente que el calcio y la vitamina D son el tratamiento más efectivo al experimentar el 64% de las mujeres una mejoría, a lo que hay que añadir un 4% que se mantienen estables. En segundo lugar aparece el raloxifeno, ya que un 57% de las mujeres tratadas mejoran y un 14% se mantienen estables. El tercer tratamiento con mejores resultados es bisfosfonatos con una efectividad de prácticamente el 53%. Los tratamientos menos efectivos son la calcitonina con una efectividad del 50% y en especial el

THS en el que la efectividad es de únicamente 35,7% y además más del 60% registran un empeoramiento de las densitometrías.

Figura 5.14. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteopenia dependiendo de si fueron o no tratadas y edad

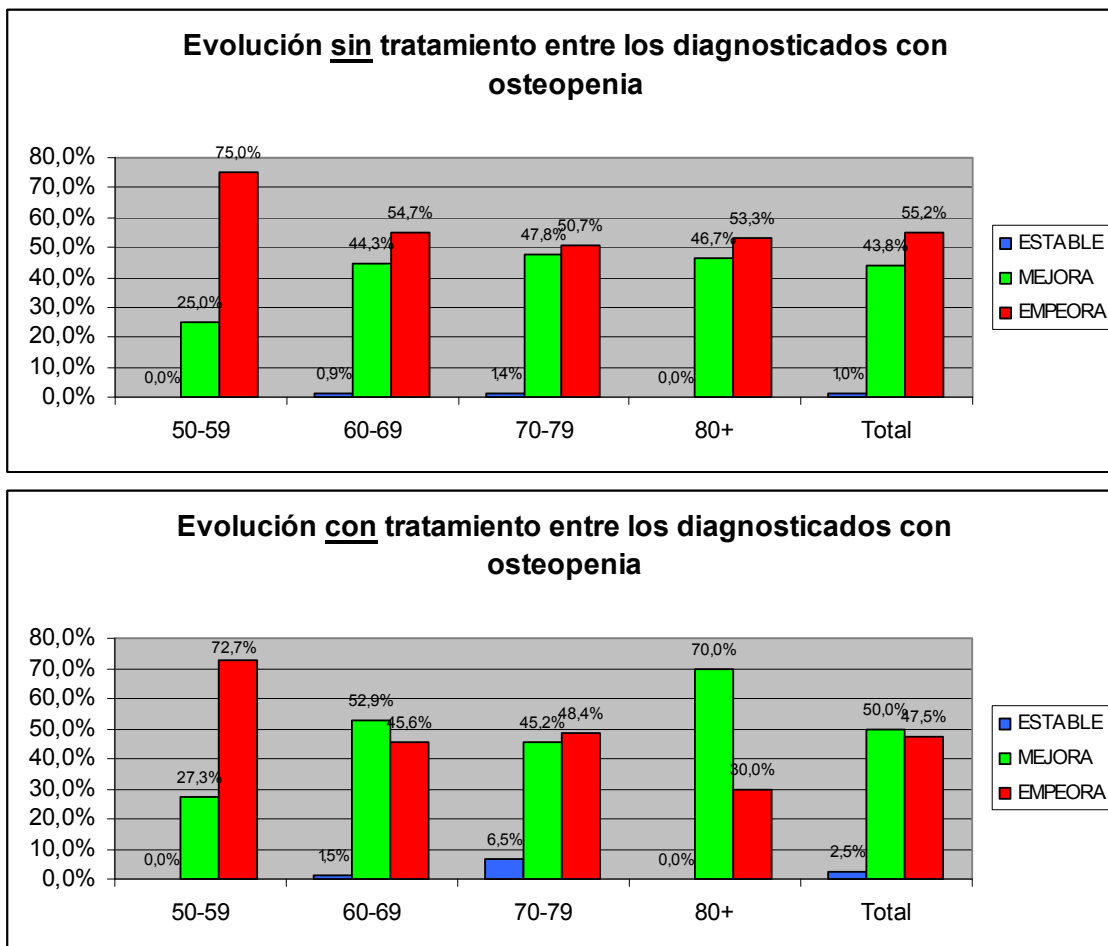
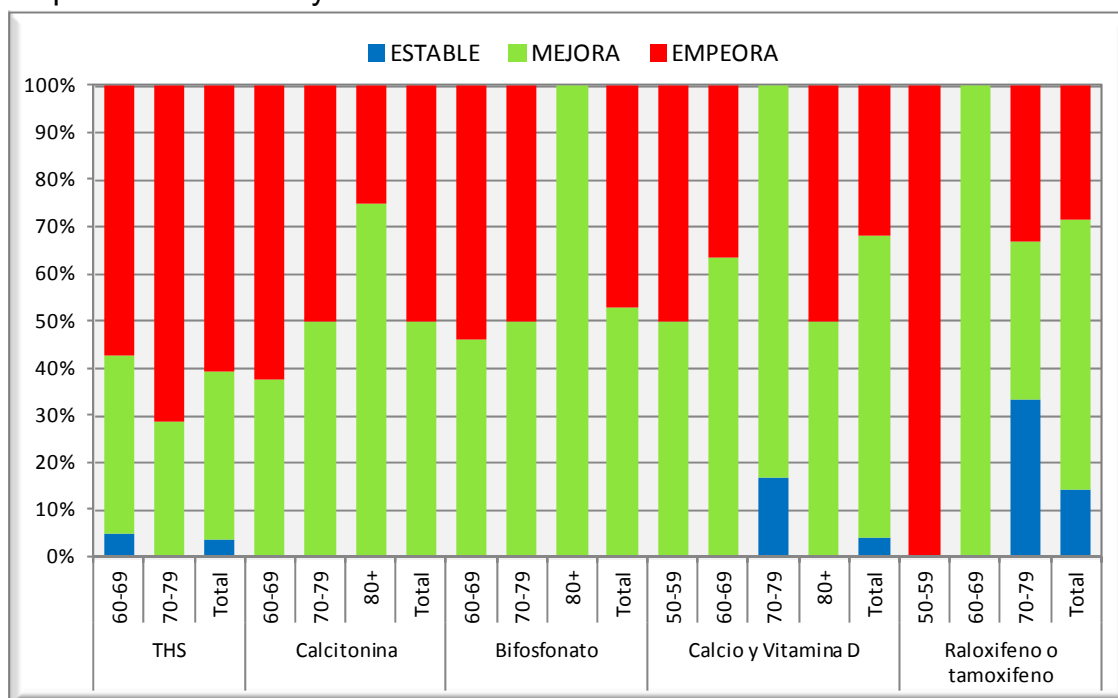


Tabla 5.39. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteopenia según el tipo de tratamiento y edad: estables, mejora y empeora

		ESTABLE	MEJORA	EMPEORA	Total	Nº Casos
THS	60-69	4,8%	38,1%	57,1%	100,0%	21
	70-79	0,0%	28,6%	71,4%	100,0%	7
	Total	3,6%	35,7%	60,7%	100,0%	28
Calcitonina	60-69	0,0%	37,5%	62,5%	100,0%	8
	70-79	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	8
	80+	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%	4
	Total	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	20
Bifosfonato	60-69	0,0%	46,2%	53,8%	100,0%	13
	70-79	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	2
	80+	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	2
	Total	0,0%	52,9%	47,1%	100,0%	17
Calcio y Vitamina D	50-59	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	4
	60-69	0,0%	63,6%	36,4%	100,0%	11
	70-79	16,7%	83,3%	0,0%	100,0%	6
	80+	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	4
	Total	4,0%	64,0%	32,0%	100,0%	25
Raloxifeno o tamoxifeno	50-59	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%	1
	60-69	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	3
	70-79	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	3
	Total	14,3%	57,1%	28,6%	100,0%	7

Figura 5.15. Evolución de las densitometrías de mujeres con osteopenia según el tipo de tratamiento y edad



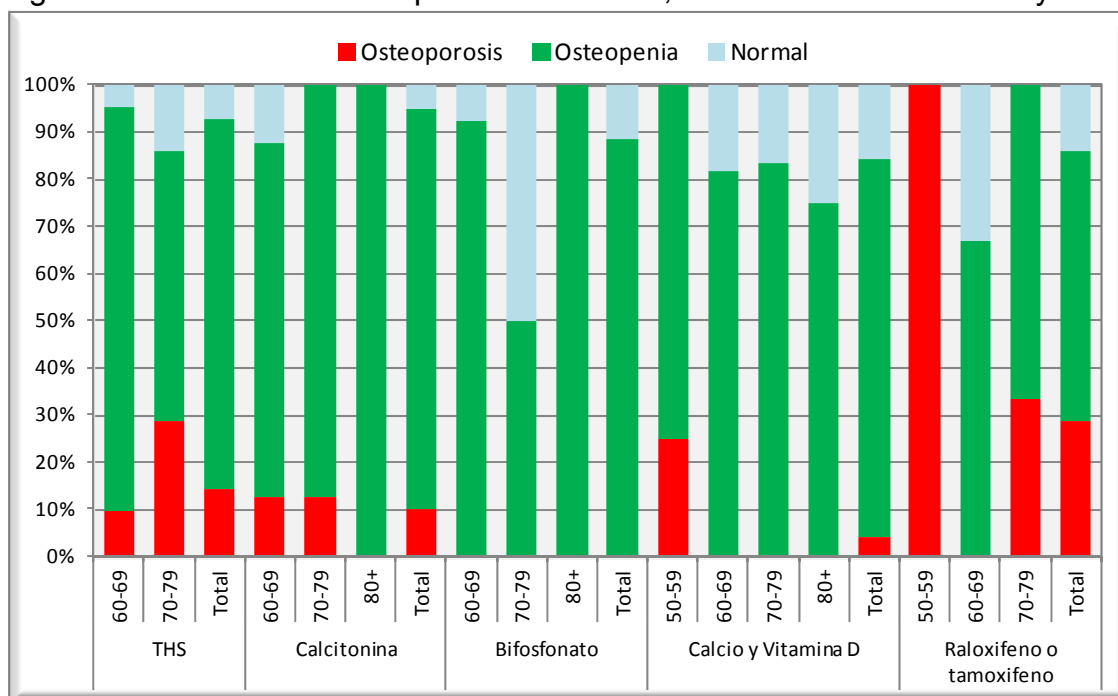
Además de analizar la evolución de las densitometrías en las mujeres con osteopenia, es importante considerar el estado de los cambios, es decir, cuántas mujeres con osteopenia acabaron desarrollando osteoporosis, cuántas se mantuvieron estables con osteopenia e incluso cuantas pasaron a situación de normalidad densitométrica.

De manera general la mayor parte de las mujeres con osteopenia tratadas se mantuvieron estables, aunque se observan importantes diferencias según el tratamiento, como de hecho hemos comentado en el cuadro anterior. Entre las mujeres tratadas con bisfosfonatos no se registró ningún caso que desarrollara osteoporosis, puesto que un 88% se mantuvieron en situación densitométrica de osteopenia y un 12% pasaron a situación de normalidad densitométrica. El calcio-vitamina D registró igualmente buenos resultados en la medida que únicamente un 4% de las tratadas desarrollaron osteoporosis. Además un 16% pasaron a situación de normalidad densitométrica. El siguiente tratamiento en efectividad es la calcitonina, manteniéndose el 85% estables, un 10% de las tratadas desarrollaron osteoporosis y el 5% restante pasaron a normalidad densitométrica. Los tratamientos menos efectivos fueron el THS y el raloxifeno, aunque con importantes diferencias entre ellos. Mientras que con el THS, el 75% se mantuvieron estables y únicamente un 14% desarrollaron osteoporosis, con el raloxifeno solamente un 57% permanecieron estables y por encima del 28% de las tratadas desarrollaron osteoporosis.

Tabla 5.40. Relación entre tipo de tratamiento, situación densitométrías y edad

		Osteoporosis	Osteopenia	Normal	Total	Nº Casos
THS	60-69	9,5%	85,7%	4,8%	100,0%	21
	70-79	28,6%	57,1%	14,3%	100,0%	7
	Total	14,3%	78,6%	7,1%	100,0%	28
Calcitonina	60-69	12,5%	75,0%	12,5%	100,0%	8
	70-79	12,5%	87,5%	0,0%	100,0%	8
	80+	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	4
	Total	10,0%	85,0%	5,0%	100,0%	20
Bisfosfonatos	60-69	0,0%	92,3%	7,7%	100,0%	13
	70-79	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%	2
	80+	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	2
	Total	0,0%	88,2%	11,8%	100,0%	17
Calcio y Vitamina D	50-59	25,0%	75,0%	0,0%	100,0%	4
	60-69	0,0%	81,8%	18,2%	100,0%	11
	70-79	0,0%	83,3%	16,7%	100,0%	6
	80+	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%	4
	Total	4,0%	80,0%	16,0%	100,0%	25
Raloxifeno o tamoxifeno	50-59	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	1
	60-69	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%	3
	70-79	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%	3
	Total	28,6%	57,1%	14,3%	100,0%	7

Figura 5.16. Relación entre tipo de tratamiento, situación densitométrías y edad



5.4.- Modelo explicativo de la osteoporosis y de la osteopenia

En este último punto se han aplicado varios modelos para predecir la osteoporosis considerando diferentes variables. Se han utilizado modelos de regresión multinomial en los cuales la variable dependiente tiene tres categorías: densitometría normal (categoría de referencia), osteopenia (categoría 1) y osteoporosis (categoría 2). Estos modelos explicativos nos permiten medir la relación de cada una de las variables consideradas con la situación densitométrica controlando el resto de los factores. Se han estimado los siguientes modelos:

1. un modelo para hombres y mujeres. Variables: edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, índice de masa corporal
2. un modelo para hombres y mujeres. Variables: edad, sexo, lugar de residencia, índice de masa corporal + tipo de fracturas y corticoides
3. un modelo para mujeres. Variables: edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, peso, talla, número de partos
4. un modelo para mujeres con al menos 1 hijo. Variables: edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, peso, talla, número de partos + período de lactancia

Tomando como categoría de referencia las mujeres en situación de normalidad densitométrica se han obtenido los parámetros para las variables con respecto a desarrollar osteoporosis y los parámetros con respecto a padecer osteopenia (sea tanto osteoporosis registrada en columna lumbar o fémur).

5.4.1.- Riesgo de padecer Osteoporosis

En el **primer modelo** estimado incluye tanto los hombres como las mujeres de la muestra en relación a la osteoporosis y presenta una alta robustez estadística dado que todas las variables son significativas. En primer lugar podemos observar la significación de la variable sexo. El hecho de ser hombre conlleva una reducción en el riesgo de padecer osteoporosis del 70% en relación al hecho de ser mujer [$(exp(B)=0,299)$].

TABLA 5.41. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros para la categoría de **osteoporosis** (categoría de referencia personas con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Nivel Sigf.	P (Sign)	Exp(B)
Intercepto	2,109	0,337	39,135	***	p<0,000	8,241
SEXO						
Hombres	-1,207	0,400	9,087	***	p<0,003	0,299
Mujeres	0,000
EDAD:						
Menos de 50	-2,632	0,811	10,523	**	p<0,001	0,072
50-59	-3,377	0,369	83,823	***	p<0,000	0,034
60-69	-2,286	0,251	82,810	***	p<0,000	0,102
70-79	-0,993	0,256	15,037	***	p<0,000	0,370
80 y más (c.r.)	0,000
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,479	0,286	2,798	.	p<0,094	0,620
Urbana (c.r.)	0,000
FRACTURA						
No	-1,183	0,296	15,957	***	p<0,000	0,306
Si (c.r.)	0,000
INDICE DE MASA CORPORAL*						
Bajo la media	1,756	0,619	8,040	**	p<0,005	5,788
Sobre la media	0,000

c.r.: categoría de referencia; * IMC de referencia para hombres es 20 y 19 para mujeres;
P: nivel de significatividad: *** Significativa al 99.9; ** Significativa al 99%; * Significativa al 95%; · Significativa al 90%

La segunda variable significativa es la edad. Siendo la categoría de referencia tener 80 años y más, los parámetros nos indican que el riesgo de padecer

osteoporosis se reduce conforme disminuye la edad: un 63% en el grupo de edad 70-79; un 89,8% en el grupo de edad 60-69; un 96,6% en el grupo 50-59, y finalmente 92,8% entre los menores de 50 años.

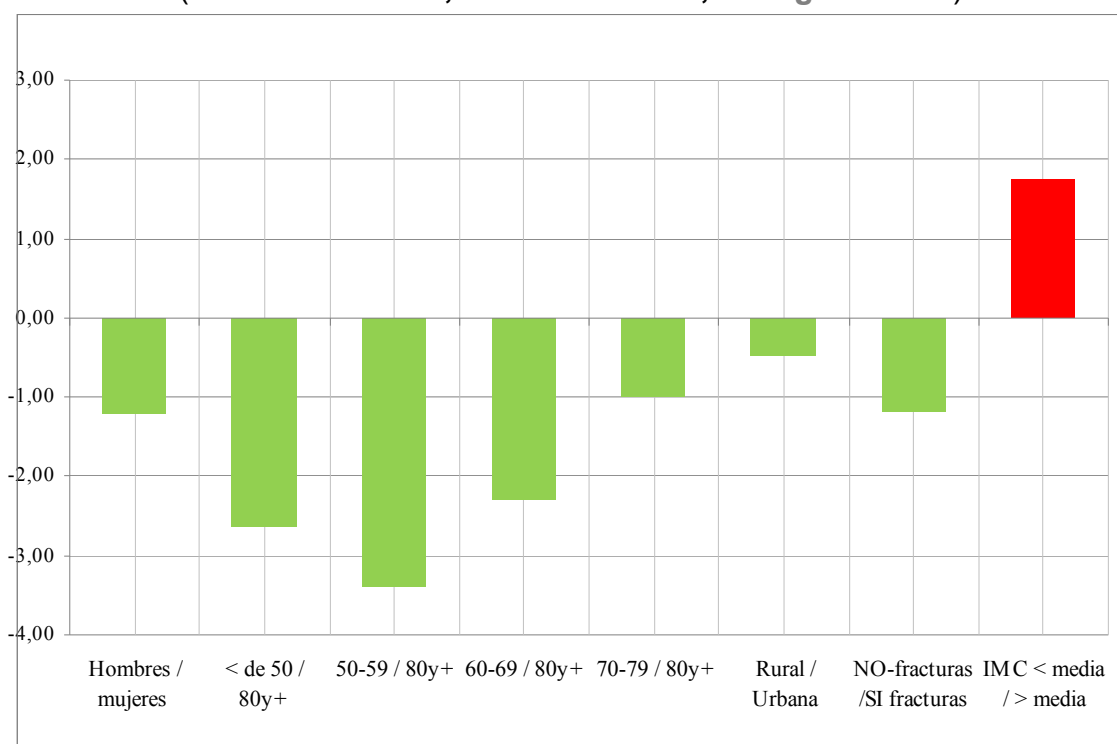
El lugar de residencia es igualmente una variable significativa al 90% de nivel de confianza (sig. 0,094) y el parámetro de la variable nos indica que el vivir en una población rural supone una reducción en el riesgo de padecer osteoporosis del 38% en relación a vivir en una población urbana.

El hecho de haber tenido una fractura aparece como un indicador muy significativo estadísticamente relacionado con el desarrollo de osteoporosis. Las personas que no han registrado fracturas tienen un riesgo 69,4% inferior de tener osteoporosis.

Por último, el índice de masa corporal es igualmente significativo. El estar por debajo de la medida de dicho índice conlleva que el riesgo de padecer osteoporosis se incremente en 5,788 veces en relación a quienes presentan un índice de masa corporal superior a la media.

Figura 5.17. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteoporosis** (referencia densitometría normal)

(-relación inversa; relación directa; no significativa).



Un **segundo modelo** con hombres y mujeres hemos desagregado las fracturas según los tipos y hemos incorporado el uso de corticoides. Con respecto al modelo anterior, repiten el nivel de significación estadística el sexo, la edad, el lugar de residencia e índice de masa corporal. Los valores de los parámetros de estas variables son prácticamente idénticos a lo visto anteriormente. Con respecto a las nuevas variables incorporadas hay que destacar lo siguiente: tomando de manera aislada cada tipo de fractura, únicamente son estadísticamente significativas en el riesgo de padecer osteoporosis las fracturas de fémur y antebrazo. En el caso de la fractura de fémur, siendo la categoría de referencia la presencia de la fractura, la ausencia de la misma conlleva una reducción en el riesgo de padecer osteoporosis del 97,6%. En el

caso de la fractura de antebrazo, la ausencia de dicha fractura conlleva una reducción del riesgo de osteoporosis de 69,7%.

Por último, el uso de corticoides no aparece asociado estadísticamente al riesgo de padecer osteoporosis, muy posiblemente debido al escaso número de registros de la muestra (15 casos).

Figura 5.18. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteoporosis** (referencia densitometría normal) (-relación inversa; relación directa; no significativa).

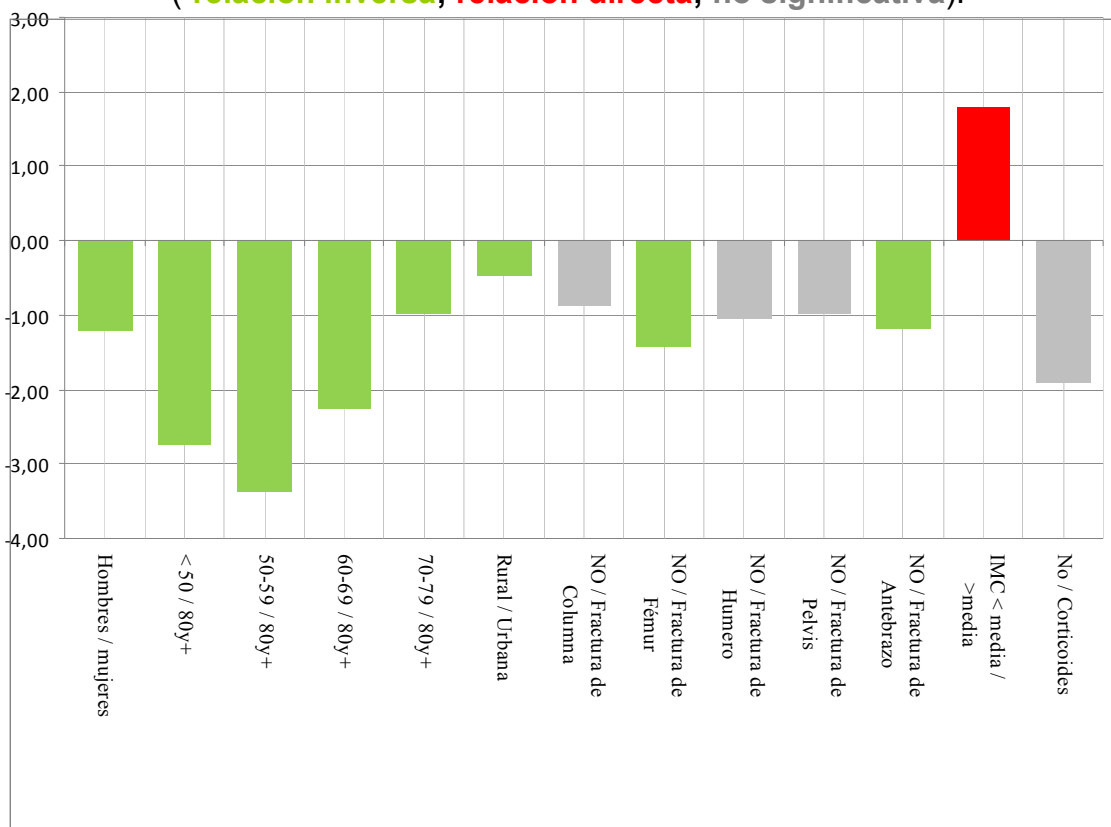


TABLA 5.42. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros para la categoría de **osteoporosis** (categoría de referencia personas con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	8,35	1,98	17,89	1	p<0,000	
SEXO						
Hombres	-1,21	0,40	9,20	1	p<0,002	0,297
Mujeres	0,00	.	.	0	.	.
EDAD:						
Menos de 50	-2,73	0,82	10,97	1	p<0,001	0,065
50-59	-3,36	0,37	81,88	1	p<0,000	0,035
60-69	-2,27	0,25	80,37	1	p<0,000	0,104
70-79	-0,98	0,26	14,27	1	p<0,000	0,377
80 y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,48	0,29	2,79	1	p<0,095	0,621
Urbana (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA COLUMNA						
No	-0,88	0,61	2,03	1	p<0,154	0,416
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA FÉMUR						
No	-1,43	0,72	3,91	1	p<0,048	0,239
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA HÚMERO						
No	-1,06	0,72	2,16	1	p<0,142	0,347
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA PELVIS						
No	-0,99	0,82	1,44	1	p<0,230	0,372
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA ANTEBRAZO						
No	-1,19	0,47	6,36	1	p<0,012	0,303
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
INDICE DE MASA CORPORAL*						
Bajo la media	1,78	0,62	8,24	1	p<0,004	5,909
Sobre la media	0,00	.	.	0	.	.
CORTICOIDES						
No	-1,90	1,30	2,13	1	p<0,14	0,15
Si (c.r.)	0	.	.	0	.	.

c.r.: categoría de referencia; * IMC de referencia para hombres es 20 y 19 para mujeres;

En el **siguiente modelo** hemos separado por sexo, aunque únicamente es posible estimar el modelo de regresión logística multinomial para las mujeres.

El escaso número de registros masculinos no nos permite estimar un modelo sólo para los hombres.

En el modelo que contiene las mujeres hemos incorporado como variables explicativas de la situación densitométrica el número de partos, teniendo como

categorías las mujeres nulíparas, multíparas y otros, y en lugar del índice de masa corporal hemos introducido las variables talla y peso. De nuevo hemos obtenido una primera tabla de resultados donde podemos observar los parámetros de las variables que nos indican el efecto y la significación de tener osteoporosis en relación a las mujeres en situación de normalidad densitométrica. En el siguiente punto sobre osteopenia se presentarán los resultados de este modelo que permiten ver el efecto de las variables y comparar las mujeres normales frente a las mujeres que registran osteopenia.

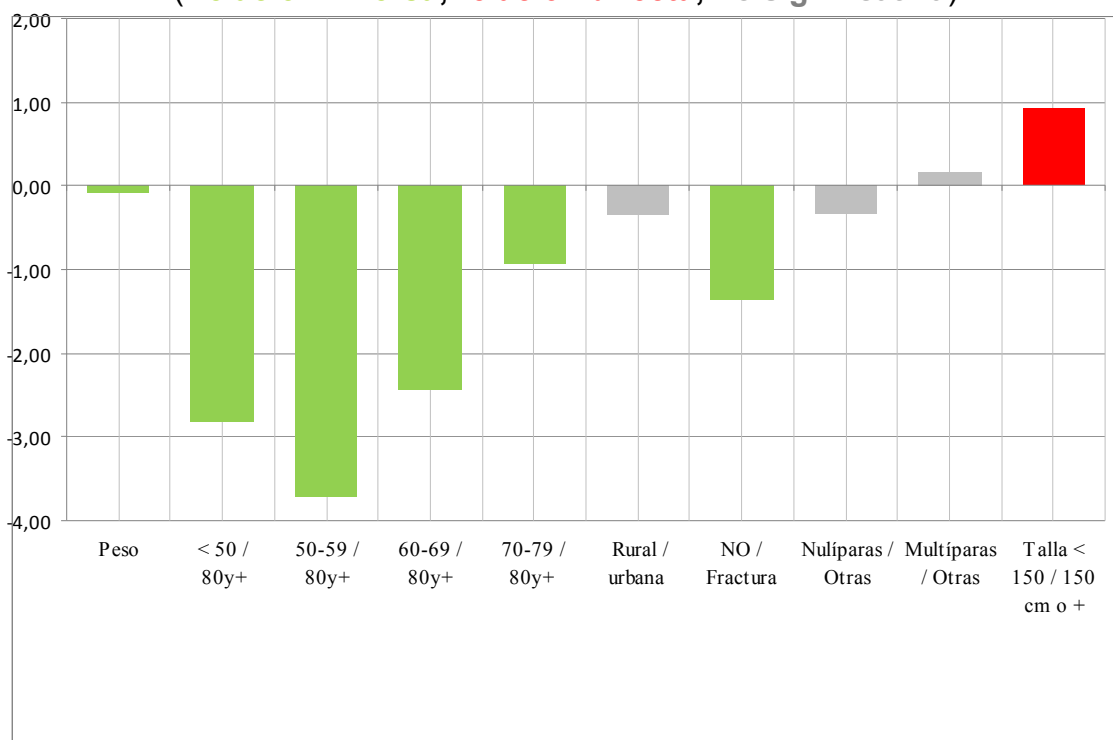
TABLA 5.43. Resultados del modelo de regresión logística Multinomial para mujeres: Parámetros para la categoría de **osteoporosis** (categoría de referencia mujeres con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	7,99	0,81	96,72	1	p<0,000	
PESO	-0,09	0,01	70,56	1	p<0,000	0,914
EDAD:						
Menos de 50	-2,82	0,86	10,82	1	p<0,001	0,060
50-59	-3,72	0,40	87,49	1	p<0,000	0,024
60-69	-2,44	0,28	73,79	1	p<0,000	0,087
70-79	-0,94	0,29	10,58	1	p<0,001	0,392
80 y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,35	0,30	1,38	1	p<0,241	0,702
Urbana (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA						
No	-1,35	0,32	18,14	1	p<0,000	0,258
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
NUMERO DE PARTOS						
Nulíparas	-0,32	0,55	0,34	1	p<0,560	0,727
Multíparas	0,16	0,28	0,35	1	p<0,557	1,176
Otra situación (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
TALLA						
Menos de 150 cm	0,92	0,35	6,99	1	p<0,008	2,511
Mayor de 150 cm (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.

c.r.: categoría de referencia

Figura 5.19. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteoporosis** (referencia densitometría normal)

(-relación inversa; relación directa; no significativa).



Los resultados del modelo permiten observar el efecto de cada variable en el riesgo de padecer osteoporosis controlando el resto de las variables. Considerando un nivel de significación del 95%, es decir, sig. <0.005, el peso, la edad, la presencia de fracturas y la talla afectan estadísticamente al riesgo de padecer osteoporosis.

El *peso* es una variable altamente significativa para el riesgo de desarrollar osteoporosis. Al ser una variable numérica, el parámetro estimado nos informa del incremento o decremento porcentual en el riesgo al variar en una unidad el peso. Así observamos que un incremento en una unidad en el peso, es decir un kilogramo, conlleva una disminución en el riesgo de desarrollar osteoporosis del 8,6% (resultado de restar $1-\exp(B)=1-0,914=0.086$) y a la inversa, una

disminución en una unidad en el peso conlleva un incremento de 8,6% en el riesgo de padecer osteoporosis.

La *edad* es otra variable estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar osteoporosis. Teniendo las mujeres mayores de 80 años como categoría de referencia, el riesgo de osteoporosis disminuye de manera progresiva en las mujeres de menor edad. Las mujeres entre 70 y 79 años tienen un 60,8% menor de riesgo de padecer osteoporosis en relación a las mujeres de 80 años y más ($\exp(B)=0.392$). Este riesgo disminuye drásticamente entre las mujeres de menos de 70 años: un 91,3% entre las mujeres de 60 a 69 años, un 97,6% para las de edades comprendidas entre 50 y 59 años y por último un 94% para las menores de 50 años. Por lo tanto y de manera general, el aumento en la edad se constituye en un factor que incrementa de manera considerable el riesgo de osteoporosis.

Las *fracturas* presentan también una relación estadísticamente significativa con el estado de osteoporosis. Siendo la categoría de referencia tener fractura, se observa que aquellas mujeres que no tienen fractura presentan un riesgo de tener osteoporosis 74,2% menor ($\exp(B)=0,258$). Aunque la fractura aparece como un indicador de osteoporosis en el modelo, generalmente es la consecuencia última de la enfermedad. En un gran número de casos la aparición de la fractura permite el diagnóstico de la enfermedad, aunque debe de quedar claro que no es la fractura lo que genera la enfermedad, sino a la inversa.

La última variable significativa en el riesgo de padecer osteoporosis es la *talla* de las mujeres. Siendo la categoría de referencia medir más de 150 cm, el

$\exp(B) = 2,511$ indica que el riesgo de osteoporosis para las mujeres con una talla inferior se multiplica por 2,5 veces.

Las dos variables restantes incluidas en el modelo, *lugar de residencia* y *número de partos*, no son estadísticamente significativas. A diferencia del primer modelo que incluía hombres y mujeres en el cual el riesgo de padecer osteoporosis se veía afectado por el lugar de residencia, en este segundo modelo donde sólo se han considerado las mujeres, el hecho de vivir en una zona rural o en una zona urbana no está asociado estadísticamente con el riesgo de osteoporosis. Al comparar los resultados de estos dos modelos se intuiría que el efecto del lugar de residencia es mayor en el caso de los hombres que en el caso de las mujeres desde el punto de vista estadístico². Por último, la condición de multípara o nulípara tampoco está asociado estadísticamente con el riesgo de tener osteoporosis a pesar de que la literatura señala la importancia de un número de partos superior a 5 o de la ausencia de partos.

En el **cuarto modelo** hemos incluido únicamente las mujeres que han tenido al menos un parto para poder incorporar como variable explicativa el efecto del período de lactancia. Con respecto a los modelos anteriores hemos recodificado la variable edad, juntando en una misma categoría las mujeres de 50-59 años y las menores de 50 años.

Los resultados de este modelo presentan un menor grado de significación con respecto a los modelos precedentes. Las variables significativas para las mujeres con al menos 1 parto son: peso, edad y fractura.

² También es necesario aclarar la posible existencia de un efecto selección asociado al escaso número de registros masculinos que puede afectar la significación del modelo.

El peso como en el modelo anterior es una variable significativa al 99%, y la variación en una unidad en el peso conlleva una modificación en el riesgo del 7,6%. El peso y la osteoporosis presentan una relación inversa, puesto que el incremento del peso conlleva una reducción de la osteoporosis y al contrario, una disminución del peso en una unidad supone un incremento en un 7,6% en el riesgo de padecer osteoporosis.

La variable edad es de nuevo significativa como no cabía esperar de otra manera. Sin embargo en la medida que hemos reducido el número de casos incluidos en nuestro modelo se observan algunas particularidades entre los diferentes grupos de edad. Siendo la categoría de referencia las mujeres de 80 años y más, ahora no existen diferencias significativas en el riesgo de padecer osteoporosis con respecto a las mujeres de entre 70-79 años. Las diferencias significativas se encuentran entre las mayores de 80 años con respecto a las mujeres menores de 70 años. Las que tienen entre 60 y 69 tienen un 85,2% menor riesgo de padecer osteoporosis y en el caso de las mujeres de menos de 60 años el riesgo disminuye en un 96,1%.

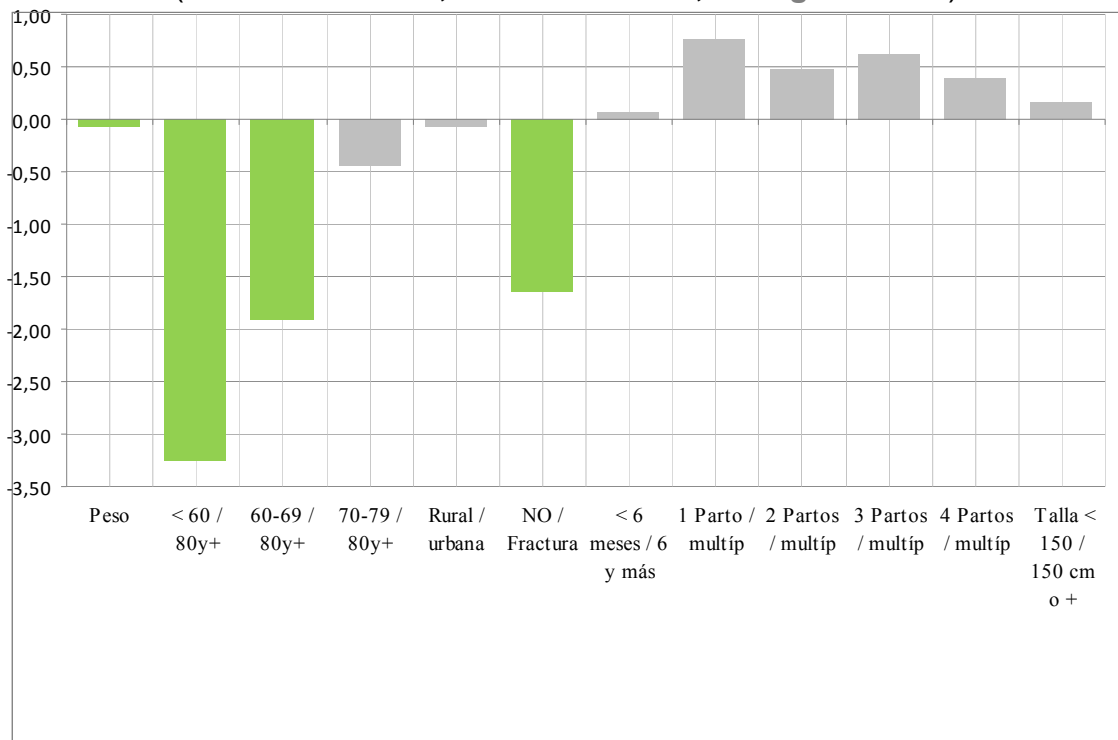
La presencia de fracturas de nuevo aparece como un indicador consistente en el desarrollo de la osteoporosis. Al comparar las mujeres que no presentan fracturas con respecto a las mujeres que si registran fracturas el riesgo de desarrollar la osteoporosis disminuye en un 80,6%.

TABLA 5.44. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres con al menos 1 parto: Parámetros para la categoría de osteoporosis (categoría de referencia mujeres con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	6,43	1,64	15,455	1	p<0,000	
PESO	-0,08	0,02	15,983	1	p<0,000	0,924
EDAD:						
Menos de 60	-3,25	0,70	21,706	1	p<0,000	0,039
60-69	-1,91	0,57	11,282	1	p<0,001	0,148
70-79	-0,44	0,60	0,537	1	p<0,464	0,644
80 y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,07	0,55	0,0153	1	p<0,902	0,934
Urbana (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA						
No	-1,64	0,48	11,457	1	p<0,001	0,194
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LACTANCIA						
Menos de 6 meses	0,07	0,49	0,0181	1	p<0,893	1,069
6 meses y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
NUMERO DE PARTOS						
1 Parto	0,76	0,78	0,9305	1	p<0,335	2,131
2 Partos	0,49	0,69	0,4996	1	p<0,480	1,628
3 Partos	0,63	0,70	0,8159	1	p<0,366	1,874
4 Partos	0,39	0,77	0,2537	1	p<0,614	1,473
5 o más partos (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
TALLA						
Menos de 150 cm	0,16	0,71	0,0537	1	p<0,817	1,178
Mayor de 150 cm (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.

El resto de las variables, número de partos, período de lactancia, talla y lugar de residencia, no son estadísticamente significativas en el riesgo de padecer osteoporosis en las mujeres con al menos un parto.

Figura 5.20. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres con al menos 1 parto: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteoporosis** (referencia densitometría normal)
 (-relación inversa; relación directa; no significativa).



5.4.2.- Riesgo de padecer Osteopenia

En este segundo apartado presentamos los resultados de los diferentes modelos estimados para la categoría de osteopenia en relación a la categoría de densitometría normal.

Los resultados del primer modelo para las personas catalogadas con osteopenia de acuerdo a su densitometría ósea muestran como variables estadísticamente significativas el sexo, la edad y el índice de masa corporal.

TABLA 5.45. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: Parámetros para la categoría de **osteopenia** (categoría de referencia personas con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	1,029	0,340	9,129	1	p<0,003	2,797
SEXO						
Hombres	-1,421	0,355	16,021	1	p<0,000	0,242
Mujeres	0,000	.	.	0	.	.
EDAD:						
Menos de 50	-1,361	0,557	5,962	1	p<0,015	0,256
50-59	-1,355	0,265	26,253	1	p<0,000	0,258
60-69	-0,989	0,237	17,350	1	p<0,000	0,372
70-79	-0,515	0,255	4,066	1	p<0,044	0,598
80 y más (c.r.)	0,000	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	0,306	0,191	2,562	1	p<0,109	1,358
Urbana (c.r.)	0,000	.	.	0	.	.
FRACTURA						
No	-0,284	0,289	0,966	1	p<0,326	0,753
Si (c.r.)	0,000	.	.	0	.	.
INDICE DE MASA CORPORAL*						
Bajo la media	0,925	0,528	3,067	1	p<0,080	2,522
Sobre la media	0,000	.	.	0	.	.

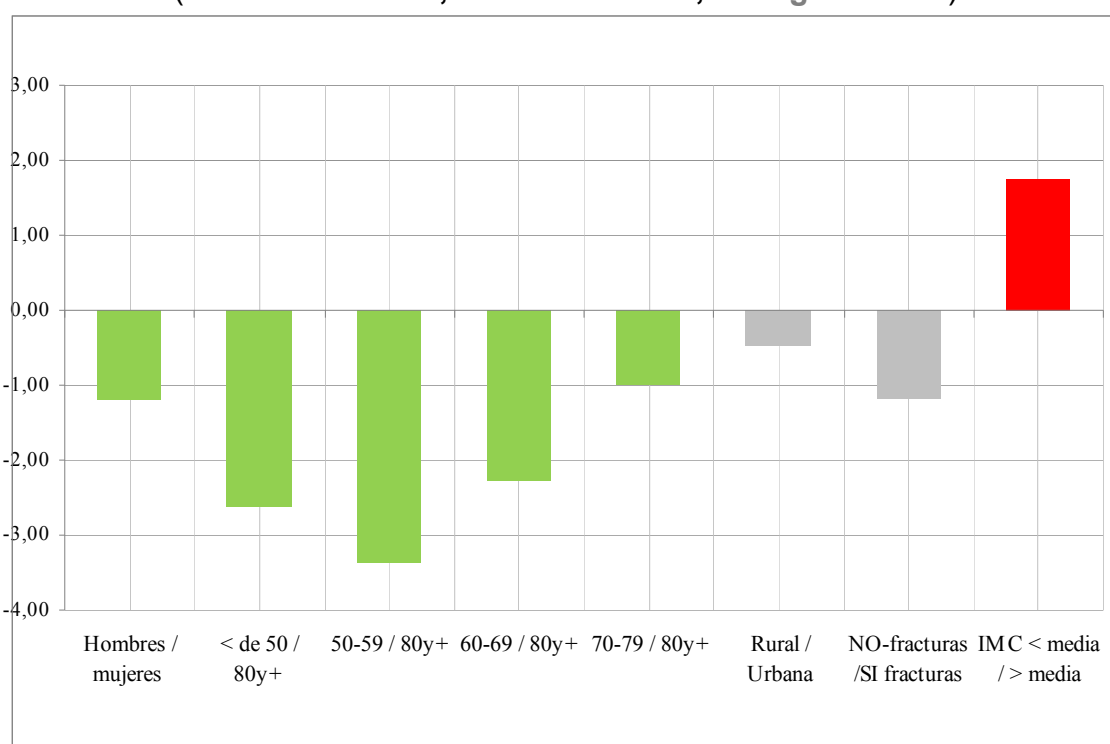
c.r.: categoría de referencia; * IMC de referencia para hombres es 20 y 19 para mujeres;

Por lo que respecta al sexo los parámetros indican que el ser hombre conlleva un 75,8% de menor riesgo de registrar osteopenia con respecto a las mujeres. Es decir, como en el caso de la osteoporosis, el sexo es una variable altamente significativa en la condición densitométrica. La edad es igualmente significativa

y los parámetros señalan que cuanto menor es la edad más se reduce el riesgo de disminuir la densidad mineral ósea hasta la categoría de osteopenia. El riesgo disminuye con respecto a las de 80 años y más en 40,2% para las personas de 70-79 años, en un 62,8% para las de 60-69 años, en un 74,2% para las de 50-59 años y en un 74,4 para las menores de 50 años.

Por último, el índice de masa corporal también afecta significativamente a la osteopenia. El estar por debajo de la media, aumenta el riesgo de osteopenia en 2,5 veces con respecto a las que superan la media. Las dos variables restantes, lugar de residencia y fractura, no son estadísticamente significativas.

Figura 5.21. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteopenia** (referencia densitometría normal) (-relación inversa; relación directa; no significativa).



En el siguiente modelo se añade el tipo de fractura y los corticoides para el conjunto de la muestra. Sin embargo los resultados son prácticamente idénticos al modelo anterior, es decir sólo aparecen como variables

estadísticamente significativas el sexo, la edad y el índice de masa corporal. Con respecto a la fracturas, como cabía esperar, no guardan ninguna relación con la situación densitométrica de osteopenia, al contrario de lo visto con la osteoporosis. Tampoco se registra relación significativa entre el uso de corticoides con la osteopenia, aunque de acuerdo a la literatura si podría esperarse dicha relación (una posible explicación podría deberse a la composición o tamaño de la muestra).

Figura 5.22. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteopenia** (referencia densitometría normal)

(-relación inversa; relación directa; no significativa).

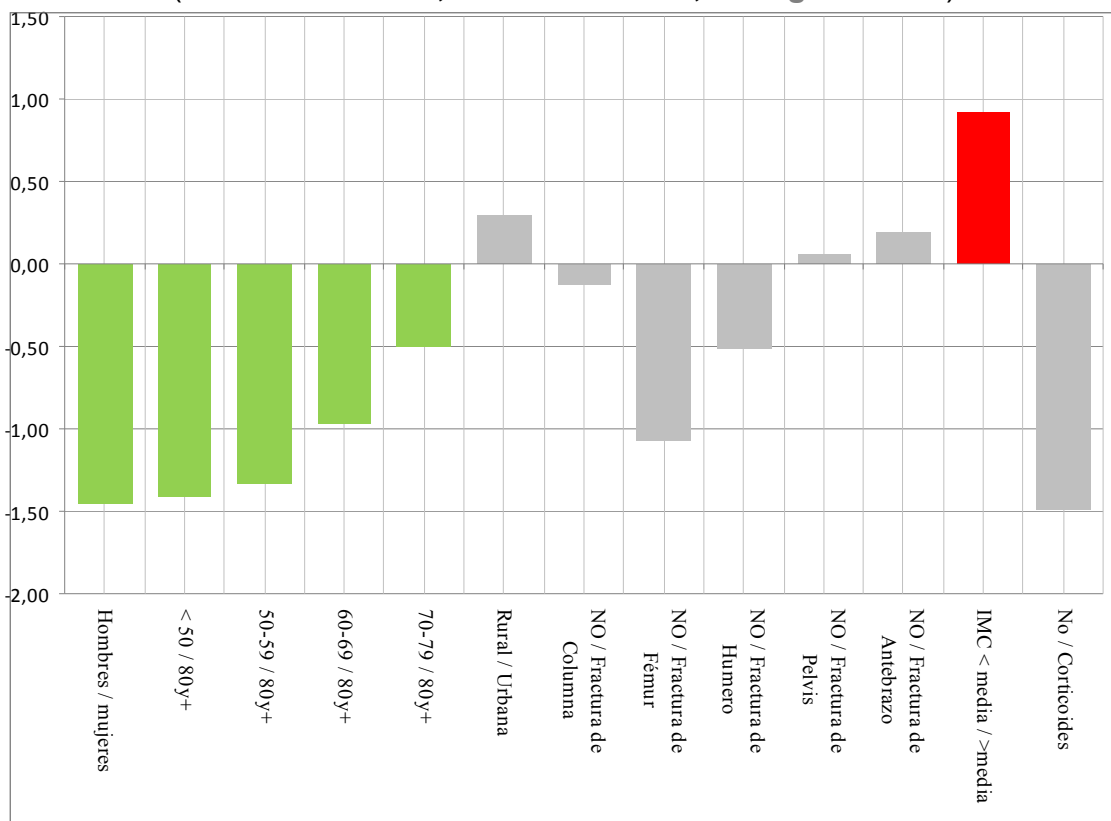


TABLA 5.46. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para hombres y mujeres: parámetros para la categoría de **osteopenia** (categoría de referencia personas con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	3,67	1,92	3,67	1	p<0,055	
SEXO						
Hombres	-1,45	0,36	16,47	1	p<0,000	0,234
Mujeres	0,00	.	.	0	.	.
EDAD:						
Menos de 50	-1,41	0,56	6,25	1	p<0,012	0,244
50-59	-1,33	0,27	24,95	1	p<0,000	0,265
60-69	-0,97	0,24	16,61	1	p<0,000	0,378
70-79	-0,50	0,26	3,75	1	p<0,053	0,608
80 y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	0,30	0,19	2,42	1	p<0,119	1,347
Urbana (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA COLUMNA						
No	-0,13	0,62	0,04	1	p<0,839	0,881
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA FÉMUR						
No	-1,07	0,68	2,45	1	p<0,118	0,343
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA HÚMERO						
No	-0,51	0,67	0,56	1	p<0,453	0,603
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA PELVIS						
No	0,06	0,84	0,00	1	p<0,945	1,060
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA ANTEBRAZO						
No	0,19	0,51	0,14	1	p<0,704	1,211
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
INDICE DE MASA CORPORAL*						
Bajo la media	0,92	0,53	3,01	1	p<0,083	2,504
Sobre la media	0,00	.	.	0	.	.
CORTICOIDES						
No	-1,49	1,22	1,50	1	p<0,221	0,226
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.

c.r.: categoría de referencia; * IMC de referencia para hombres es 20 y 19 para mujeres;

Los dos siguientes modelos sólo incluyen las mujeres, con el objetivo de medir el impacto del número de partos en el primero y en el segundo, el efecto de la lactancia para las mujeres con al menos un nacimiento.

TABLA 5.47. Resultados del modelo de regresión logística Multinomial para mujeres: Parámetros para la **categoría de osteopenia** (categoría de referencia mujeres con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	3,78	0,62	36,97	1	p<0,000	
PESO	-0,04	0,01	32,43	1	p<0,000	0,959
EDAD:						
Menos de 50	-1,53	0,60	6,48	1	p<0,011	0,216
50-59	-1,59	0,29	29,87	1	p<0,000	0,204
60-69	-1,12	0,26	18,53	1	p<0,000	0,328
70-79	-0,55	0,28	3,96	1	p<0,047	0,577
80 y más (c.r.)	0,00			0		
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,36	0,20	3,11	1	p<0,078	0,701
Urbana (c.r.)	0,00			0		
FRACTURA						
No	-0,28	0,30	0,86	1	p<0,354	0,756
Si (c.r.)	0,00			0		
NUMERO DE PARTOS						
Nulíparas	-0,02	0,43	0,00	1	p<0,957	0,977
Múltiparas	0,15	0,21	0,50	1	p<0,479	1,157
Otra situación (c.r.)	0,00			0		
TALLA						
Menos de 150 cm	0,93	0,31	8,79	1	p<0,003	2,527
Mayor de 150 cm (c.r.)	0,00			0		

Los resultados del modelo para la categoría de osteopenia en relación a las mujeres normales son los siguientes. Al igual que para el caso de la osteoporosis el peso es un factor de riesgo; el incremento en una unidad en el peso de las mujeres conlleva una reducción del 4,1% en el riesgo de tener osteopenia. Por lo tanto el peso tiene un mayor efecto en la osteoporosis que en la osteopenia de acuerdo a los resultados estadísticos del modelo.

La edad es también estadísticamente significativa en desarrollar osteopenia al igual que en el caso de la osteoporosis. Teniendo como categoría de referencia las mujeres de 80 años y más, las mujeres más jóvenes presentan un menor riesgo de tener osteopenia: un 78,4% menor para las menores de 50 años, un 79,6% para las mujeres entre 50-59 años, un 67,2% para las mujeres entre 60-69 años y un 42,3% para las de 70-79 años.

La principal diferencia en el riesgo de generar osteopenia con respecto a osteoporosis es la condición de residencia. A diferencia de los resultados para la categoría de osteoporosis en las mujeres, en el caso de la osteopenia la residencia en una población rural supone una reducción de aproximadamente un 30% en el riesgo de osteopenia con respecto a las mujeres que viven en las ciudades.

La talla es de nuevo una variable significativa, confirmando la relación de que una altura inferior al nivel crítico de metro y medio incrementa considerablemente el riesgo de registrar densitometría patológica (2,52 veces).

Las fracturas y el número de partos no guardan ninguna relación estadística con la osteopenia.

Figura 5.23. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteopenia** (referencia densitometría normal)

(-relación inversa; relación directa; no significativa).

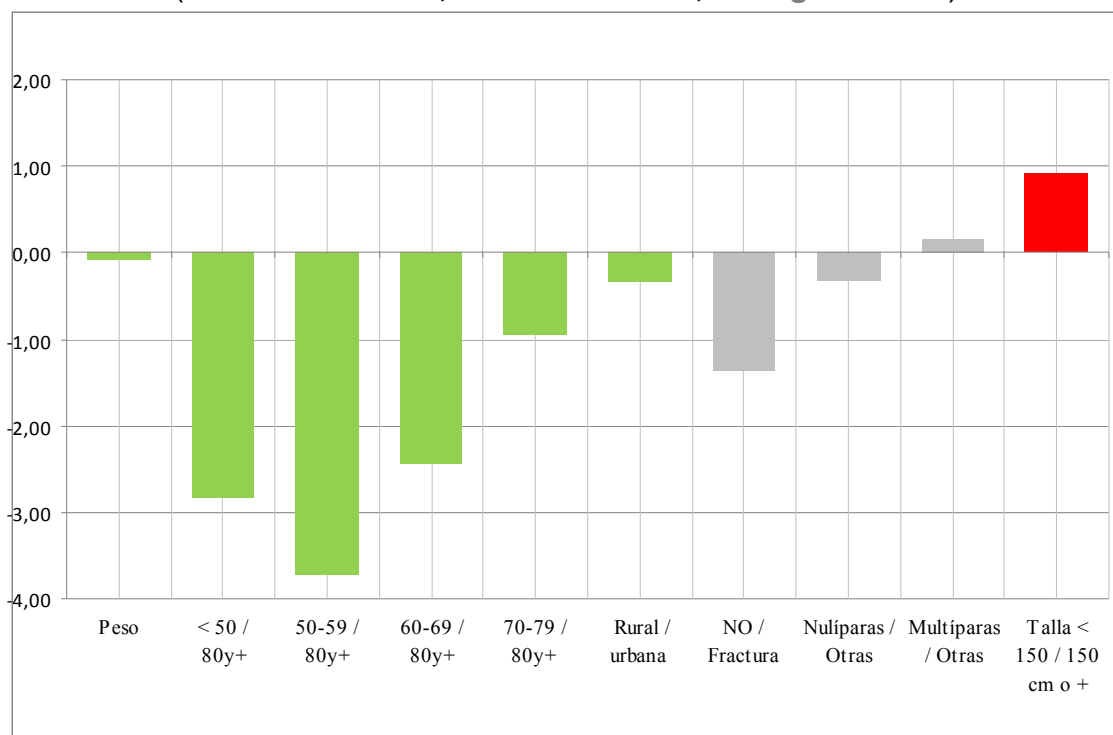


TABLA 5.48. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres con al menos 1 parto: Parámetros para la categoría de osteopenia (categoría de referencia mujeres con densitometría normal).

	B	S. E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)
Intercepto	2,54	1,11	5,2117	1	p<0,022	
PESO	-0,03	0,01	8,6819	1	p<0,003	0,966
EDAD:						
Menos de 60	-1,71	0,52	10,966	1	p<0,001	0,180
60-69	-1,04	0,47	4,8234	1	p<0,028	0,354
70-79	-0,28	0,53	0,2737	1	p<0,601	0,759
80 y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	-0,61	0,32	3,5368	1	p<0,060	0,546
Urbana (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
FRACTURA						
No	-0,14	0,45	0,0911	1	p<0,763	0,873
Si (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
LACTANCIA						
Menos de 6 meses	0,54	0,36	2,213	1	p<0,137	1,720
6 meses y más (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
NUMERO DE PARTOS						
1 Parto	0,03	0,56	0,0026	1	p<0,959	1,029
2 Partos	0,24	0,49	0,236	1	p<0,627	1,269
3 Partos	0,13	0,50	0,0705	1	p<0,791	1,142
4 Partos	0,19	0,55	0,1178	1	p<0,731	1,206
5 o más partos (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.
TALLA						
Menos de 150 cm	0,53	0,54	0,9698	1	p<0,325	1,697
Mayor de 150 cm (c.r.)	0,00	.	.	0	.	.

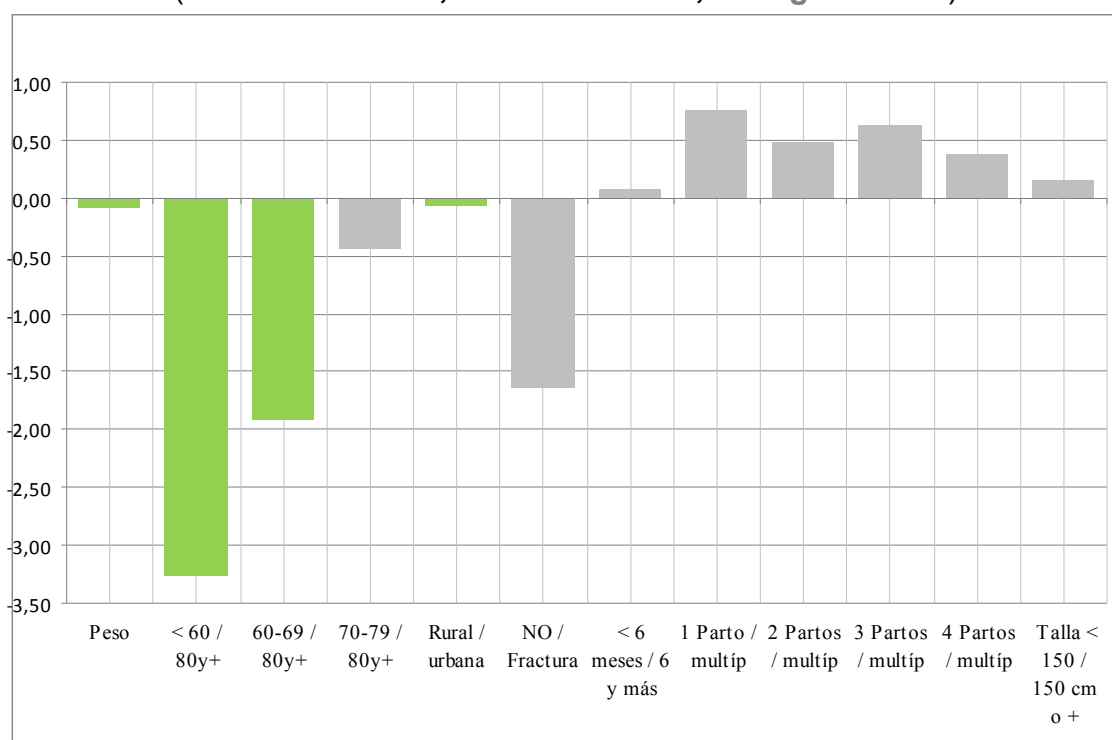
Los resultados de este modelo en relación a lo observado en la categoría de osteoporosis de las mujeres con al menos 1 parto, muestran como principal diferencia que la talla no es significativa estadísticamente en padecer osteopenia y por el contrario si lo es la el lugar de residencia. El vivir en una población rural disminuye el riesgo de osteopenia un 55,4%, confirmando lo visto en el modelo anterior.

El peso y la edad repiten como variables significativas en la condición densitométrica. Un incremento en una unidad en el peso reduce un 3,4% el riesgo de registrar osteopenia ($\text{Exp}(B)=0.966$). Con respecto a la edad de las mujeres, siendo la categoría de referencia 80 años y más, no existe diferencia

significativa estadísticamente con las mujeres entre los 70 y 80 años, pero por el contrario el riesgo de padecer osteopenia se reduce progresivamente entre las mujeres de menor edad (un 64,6% para las mujeres entre 60-69, un 82% para las mujeres menores de 60 años).

Finalmente, la presencia de fracturas, el número de partos, el período de lactancia y la talla no aparece como variables estadísticamente significativa en el riesgo de registrar osteopenia.

Figura 5.24. Resultados del modelo de regresión logística multinomial para mujeres con al menos 1 parto: parámetros β para las variables explicativas y para la categoría de **osteopenia** (referencia densitometría normal)
(-relación inversa; relación directa; no significativa).



5.4.3.- Evolución de las densitometrías patológicas:

Por último hemos considerado las mujeres que en su primera densitometría fueron diagnosticadas por DXA osteoporosis u osteopenia. Analizando la evolución respecto a la última DXA se han dividido entre aquellas que mejoran

y empeoran. Aplicando un modelo de regresión logística binomial se analiza el efecto de cada una de las variables que pueden afectar a su evolución.

Los resultados indican que únicamente la edad y la introducción del tratamiento son factores estadísticamente significativos en la evolución de la densitometría. Aunque la variable edad en su conjunto es significativa, observando las diferentes categorías de edad sólo es significativo el grupo de edad 60-69 con respecto al grupo de 80 años y más (una mejoría de 2,88 veces). Esta falta de significación de todos los grupos de edad es un indicador de la ausencia de una relación directa y unívoca entre la evolución de la patología con la edad, aunque la presencia de exponentes positivos apuntaría a una tendencia a mejorar en las personas de menor edad.

La otra variable significativa en la evolución de la densitometría es el tratamiento. Siendo la categoría de referencia el tratamiento, la ausencia del mismo conlleva un empeoramiento estadísticamente significativo en la evolución de la densitometría del 37%. Por lo tanto, el tratamiento se convierte en la variable fundamental en la evolución de la DMO, aumentando la misma.

El sexo, el lugar de residencia y el índice de masa corporal que en modelos anteriores aparecían como factores significativos en la aparición de la patología dejan de serlo en la evolución de la misma.

TABLA 5.49. Resultados del modelo de regresión logística binomial para hombres y mujeres con osteoporosis y osteopenia en la primera densitometría (V.D. 0- empeoran; 1-mejoran).

	B	S. E.	Wald	Nivel Signf.	P (Sign)	Exp(B)
Constante	-0,050	0,363	0,019	1	p<0,891	0,95
SEXO						
Hombres (c.r.)						
Mujeres	0,353	0,741	0,227	1	p<0,634	1,42
EDAD:					p<0,028	
Menos de 60	0,962	0,625	2,367	1	p<0,124	2,62
60-69	1,058	0,378	7,824	1	p<0,005	2,88
70-79	0,509	0,392	1,691	1	p<0,193	1,66
80 y más (c.r.)	0,000
LUGAR DE RESIDENCIA						
Rural	0,683	0,553	1,525	1	p<0,217	1,98
Urbana (c.r.)	0,000
INDICE DE MASA CORPORAL*						
Bajo la media	-0,396	0,707	0,313	1	p<0,576	0,67
Sobre la media (c.r.)	0,000
TRATAMIENTO						
No	-0,464	0,265	3,062	1	p<0,080	0,63
Si (c.r.)	0,000

6.- DISCUSIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente. Supone un importante problema de salud pública por su alta prevalencia y sus altos costes.

El 50% de las mujeres de 50 años y el 20% de los hombres sufrirán una fractura por insuficiencia. En el caso de las fracturas de cadera un 20% morirá a lo largo del primer año y otro 20% requerirá asistencia domiciliaria permanente.

En el caso de la osteopenia, debemos de decir que es mucho más frecuente que la osteoporosis. Podríamos decir que la osteopenia es el umbral de la osteoporosis, pero no todas las mujeres que tienen osteopenia acaban desarrollando osteoporosis. Si se detecta precozmente puede controlarse e incluso revertirse. Está presente en el 50% de las mujeres mayores de 60 años³⁰⁷; según la OMS, afecta al 15% de las mujeres entre 30 y 40 años. Una persona con osteopenia tiene 4 veces más riesgo de fractura que aquella con un DMO normal³⁰⁸. En el caso de osteopenia, no se aconseja tratamiento sistemático con fármacos anti-resortivos ya que el riesgo de fractura es bajo. Aunque este tema es controvertido, unos autores recomiendan medidas profilácticas de promoción de la salud como el ejercicio, vitamina D y otros sugieren tratamientos como zolendronato iv anual²⁰¹, dependiendo de la existencia o no de factores de riesgo asociados. Hay que tratar cada caso individualmente. En nuestro estudio, la osteopenia, afecta al 24% de las mujeres de menos de 50 años, porcentaje que asciende al 38% en las mayores

de 60 años. De ahí la importancia de su diagnóstico para controlarlo e incluso revertirlo.

Por lo que respecta al primer objetivo, como señala la literatura, se demuestra que los dos principales factores de riesgo de osteoporosis son el sexo: mujer¹⁴⁰ y la edad^{135;136;140;140}. La osteoporosis afecta al 19% de las mujeres frente al 12% de los hombres, diferencia que se duplica en el caso de la osteopenia (del 37% al 20%). A mayor edad, mayor riesgo, sobre todo en mayores de 80 años donde afecta a prácticamente el 50%. En nuestra muestra, el riesgo que tiene una mujer de padecer osteoporosis a los 80 años respecto a una de 50 años es 7 veces mayor (del 7% al 46%) frente a la literatura que señala 10 veces mayor. El porcentaje de osteoporosis se duplica en cada grupo de edad afectando al 50% de las mujeres mayores de 80 años y siendo de tan sólo el 3% en las menores de 50 años. Así mismo, se demuestra mayor incidencia de osteopenia en mujeres a mayor edad. En el caso de los hombres se registran porcentajes similares en todos los grupos de edad.

Por lo que respecta al IMC, está demostrado que los pacientes con obesidad y sobrepeso, cargan más los huesos y tienen una densidad ósea mayor por lo que tienen menor riesgo de osteoporosis. Así como demuestra la literatura^{81;82;144} en nuestro estudio se comprueba que el riesgo de osteoporosis y osteopenia es mayor cuando el IMC es inferior a 20 en varones o a 19 en mujeres. La prevalencia de osteoporosis y osteopenia es mayor: 27,9% de osteoporosis y 39,5% de osteopenia en mujeres por debajo de este punto frente al 19,4% de osteoporosis y 36,6% de osteopenia de las que superan este límite. En el caso de los hombres el riesgo de osteoporosis y

osteopenia es del 50% por debajo del punto de corte mientras que por encima disminuye al 11,7% de osteoporosis y 19,2% de osteopenia.

Por lo que respecta al lugar de residencia, existe mayor prevalencia de osteoporosis en las zonas urbanas que en las rurales. En el caso de la osteopenia, en nuestro trabajo, ocurre lo contrario: hay más osteopenia en las zonas rurales que osteoporosis lo que podría arrojar la idea que en el mundo rural probablemente la prevalencia de fracturas sea menor, como demuestra el trabajo de Sanders³⁰⁹ y como ocurre en nuestro trabajo en el caso de los hombres. En el caso de las mujeres no se observan diferencias en la prevalencia de fracturas entre quienes vivan en la ciudad o en el campo. La fractura de cadera, en el trabajo de Madhok es menor en el medio rural³¹⁰. En nuestro caso ocurre lo contrario, es ligeramente superior en el medio rural (2% frente a 1,5% en el medio urbano).

Por lo que respecta a la lactancia, de nuestros resultados se desprende que la lactancia natural protege de la osteoporosis a la mujer postmenopáusicas³¹¹, observándose menor prevalencia de osteoporosis entre las que han lactado (13,5%) respecto a las no lactantes (22,9%). Como señala la literatura existe una relación entre la duración de la lactancia y el riesgo de fractura de cadera³⁰⁶. La lactancia disminuye el riesgo de fracturas de cadera, observándose además que el riesgo es menor en aquellas con largos periodos de lactancia: superior a los 6 meses que en aquellas con periodos más cortos de lactancia. Por último se observa mayor prevalencia de osteoporosis en

aquellas con periodos prolongados de lactancia, superiores a los 6 meses, que aquellas que han lactado periodos cortos: inferior a 6 meses.

Así mismo también en nuestro trabajo se demuestra que tanto las pacientes que tiene 5 o más hijos así como las que no tienen ninguno^{312;313} tienen un mayor riesgo de padecer osteoporosis que aquellas que tiene al menos un hijo.

Por lo que respecta al tratamiento con corticoides, está demostrado previamente^{314;315}, que aumenta el riesgo de osteoporosis, al estimular la resorción ósea y disminuir la formación ósea, por lo que los pacientes que vayan a tener tratamientos prolongados (más de 7,5 mg de prednisona o dosis equivalente y más de 6 meses de duración) deben de recibir tratamientos anti-resortivos (bisfosfonatos). En nuestro estudio la prevalencia de la osteoporosis en pacientes tratados con corticoides llega al 58,3% en las mujeres y al 50 % en los hombres.

Por lo que respecta a las fracturas, en nuestro trabajo, en discrepancia con la literatura donde las fracturas más frecuentes son las vertebrales (44%) seguidas de las de cadera (20%) (2-3/1), las más frecuentes son las de Colles (14%) tanto en hombres como en mujeres. En el caso de las mujeres, son más frecuentes en los grupos extremos de edad. Las fracturas vertebrales más frecuentes, se dan en el grupo de 80 o más años y en el caso de las fracturas de cadera, que son las de mayor morbimortalidad, también son más frecuentes en este mismo grupo de edad.

Los tratamientos más efectivos en cuanto al incremento de densidad mineral ósea y mejoría de la densitometría resulta la combinación de calcio y vitamina D, seguida de los bisfosfonatos. Pero, hay que tener en cuanto que ésto no

considera los tratamientos que disminuyan más el riesgo de fractura que, según la literatura son: el teriparetide²⁶⁹ (disminuye el riesgo de todo tipo de fracturas), seguido de bisfosfonatos y denosumab²⁶⁹. Raloxifeno y bazedoxifeno son menos efectivos. Calcio y vitamina D disminuyen sólo el riesgo de fractura de cadera.

Es interesante destacar así mismo en nuestro estudio, que los tratamientos para la osteoporosis resultan más efectivos cuanto menor es la edad de la paciente. Las mujeres de menos de 70 años con osteoporosis que fueron tratadas tuvieron una mejoría del 80%. Por el contrario las menores de 60 años con osteoporosis que no fueron tratadas empeoraron el 80%.

Hoy día se aboga por realizar un cribado o “screening” en las personas mayores, para ver quiénes padecen osteoporosis y así poder evitar la consecuencia de ésta, que son las fracturas y es el verdadero problema de esta enfermedad metabólica silente. Las personas con osteoporosis tiene 8 veces más riesgo de fractura que aquellas con una densidad ósea normal y en el caso de la osteoporosis severa el riesgo se multiplica por 20.³⁰⁸ El principal factor de riesgo de fractura son las caídas.³¹⁶

Por lo que respecta a la relación entre fracturas y factores de riesgo con independencia de la densidad ósea podemos decir que la edad es el principal factor asociado al riesgo de fractura. Así en nuestro trabajo en las mujeres de más de 80 años, 1 de cada 5 ha sufrido una fractura. Es importante destacar que los casos de osteopenia tratados, revierten a densidad normal un 12% con bisfosfonatos, un 16,5% con calcio y vitamina D, un 14,5 % con raloxifeno. De

todos ellos el más efectivo evitando el desarrollo de osteoporosis fueron los bisfosfonatos con un porcentaje del 0% de osteoporosis.

Es interesante destacar, que el riesgo de fracturas, como demuestra la literatura es ligeramente mayor en el medio urbano que en el rural³¹⁰. En nuestro estudio no se registra ningún caso de fractura en el varón en el medio rural ascendiendo al 8% en el caso de aquellos que residían en una zona urbana. En el caso de las mujeres el porcentaje de fracturas es idéntico en el medio rural que urbano (7,3%). En el caso de las fracturas de Colles, en nuestro trabajo ocurre lo contrario, siendo más frecuentes en el medio rural que en el urbano.

Otro dato a destacar de nuestros resultados, es que la lactancia protege del riesgo de fracturas en la postmenopáusia³⁰⁶. En nuestro trabajo se demuestra que es también importante no sólo la lactancia materna sino también la duración de la misma. Así en las mujeres con periodos cortos de lactancia inferior a 6 meses el porcentaje de fracturas es del 8% reduciéndose a la mitad (4%) cuando la lactancia supera los 6 meses.

Así mismo, como los corticoides estimulan la resorción ósea y disminuyen la formación, en las mujeres tratadas con periodos prolongados de corticoides el porcentaje de fracturas fue el doble: del 15,4% frente al 7,6% de las mujeres que no tomaron corticoides. En el caso de los hombres sólo 2 tomaron corticoides y no sufrieron fractura, al ser una muestra tan pequeña, no puede considerarse significativo.

En cuanto al estado de la DMO, podemos decir que aunque las fracturas en el caso de las mujeres son más frecuentes en osteoporosis (15%), también se dan en casos (6,4%) de osteopenia y normales (5,3%). En el caso de los

hombres se han registrado más fracturas con osteopenia que con osteoporosis (16,7% frente al 6,7% y normales 7,2%). De ahí la importancia no sólo de realizar DEXA sino también de valorar el riesgo de fracturas con índices como el FRAX, porque nos van a informar de las personas que necesitan ser tratadas ya que poseen un alto riesgo de fractura independientemente de su estado densitométrico.

En el último apartado de la discusión del presente trabajo, vamos a profundizar en los modelos explicativos que se han empleado para evaluar la posibilidad de tener un determinado resultado densitométrico. Así, se han empleado 4 modelos explicativos para medir el efecto de cada una de las variables explicativas en la probabilidad de presentar un determinado estado densitométrico, osteoporosis, osteopenia y normalidad:

El primer modelo es un modelo general para hombres y mujeres, que incluye las siguientes variables: *edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, índice de masa corporal*. El modelo presenta una gran robustez. Los resultados obtenidos muestran, con respecto a la probabilidad de sufrir osteoporosis, que ésta es mayor para las mujeres que para los hombres, el riesgo es mayor cuanto mayor es la edad, si los pacientes residen en una zona urbana, o si se ha registrado fractura (*aunque la causalidad es a la inversa, puesto que en la mayoría de los casos las fracturas se ven favorecidas por el hecho de padecer osteoporosis*); Influye en nuestro modelo también el nivel crítico de masa corporal, puesto que el hecho de estar por debajo de dicho nivel incrementa considerablemente el riesgo de padecer osteoporosis. Con respecto al riesgo

de padecer osteopenia con este modelo hemos comprobado que éste es mayor en las mujeres, a mayor edad y con menor índice de masa corporal. Sin embargo, el lugar de residencia y fractura no son variables que influyan en el desarrollo de osteopenia de forma estadísticamente significativa.

El siguiente modelo también es un modelo general para hombres y mujeres pero que incluye las siguientes variables: *edad, sexo, lugar de residencia, índice de masa corporal + tipo de fracturas y tratamiento con corticoides*. Con este modelo, en comparación con el modelo previo, al evaluar el riesgo de osteoporosis hemos comprobado que se mantiene la relación estadística entre la edad, el sexo, el lugar de residencia y el índice de masa corporal. Por lo tanto el hecho de ser mujer, de edad avanzada que vive en una zona urbana y con bajo IMC incrementa significativamente el riesgo de padecer osteoporosis. Además hay que añadir, que las mujeres que han sufrido fracturas de fémur o antebrazo presentan un mayor riesgo. Con respecto al riesgo de osteopenia, los resultados son prácticamente idénticos al modelo anterior, es decir sólo aparecen como variables estadísticamente significativas el sexo, la edad y el índice de masa corporal. Ni los corticoides ni las fracturas influyen en la probabilidad de padecer osteopenia.

El tercer modelo predictivo empleado es exclusivo para mujeres, e incluye las siguientes variables: *edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, peso, talla, número de partos*]. Con este modelo, se observa que cuanto mayor es la mujer, y menor peso y talla tiene, presenta un mayor riesgo de padecer osteoporosis. Este riesgo además se incrementa con la presencia de fracturas. En este

modelo el lugar de residencia (rural frente a urbano) carece de significación estadística. Con respecto al riesgo de osteopenia, las mujeres de bajo peso y talla, aquellas de mayor edad y las que viven en zonas urbanas presentan un mayor riesgo de osteopenia. De nuevo ni las fracturas ni los partos son estadísticamente significativas.

Finalmente, el último modelo evaluado lo hemos realizado para mujeres con al menos 1 hijo, incluyendo las siguientes variables: *edad, sexo, lugar de residencia, fracturas, peso, talla, número de partos y período de lactancia*. Con este modelo, el riesgo de padecer osteoporosis en las mujeres con al menos un parto se ve incrementado por la edad, el peso y las fracturas. Sin embargo, el número de partos, el período de lactancia, la talla y el lugar de residencia no son estadísticamente significativas. Con respecto a la osteopenia, en las mujeres con al menos un parto, el peso y la edad afectan al riesgo de padecer osteopenia, pero no la talla ni tampoco la presencia de fracturas, el número de partos, el período de lactancia y la talla.

7.- CONCLUSIONES

De lo expuesto en el presente trabajo podemos concluir:

1. En relación al primer objetivo, podemos señalar una mayor prevalencia de la osteoporosis en las mujeres que en los hombres. De la misma manera la prevalencia es mayor cuanto mayor es la edad de los pacientes.

2. En relación a la incidencia de las fracturas vertebrales se registran en el caso de las mujeres en todos los grupos de edad, aunque la mayor prevalencia se registra en el grupo de mayor edad, 80 años y más. En el caso de los hombres las fracturas se registran exclusivamente en éste último grupo.

3.- Por lo que respecta al tercer objetivo, la incidencia de las fracturas de cadera, éstas se registran en todos los grupos de edad en el caso de las mujeres y de nuevo la mayor incidencia está en las mujeres de mayor edad. En el caso de los hombres solamente se registran en el grupo de 70-79 años

4.- El cuarto objetivo era determinar la incidencia de las fracturas de Colles o del extremo distal del antebrazo. En las mujeres representan el tipo de fractura más frecuente, registrándose en todos los grupos de edad y presentando la particularidad de que la mayor incidencia se registra en los grupos extremos, en el más joven y en el de mayor edad. En los hombres es igualmente el tipo de fractura más frecuente, aunque sólo se registra a partir de los 60 años.

5.- El quinto objetivo era determinar los factores de riesgo para osteoporosis en pacientes varones y mujeres que acuden a consulta en Castilla y León de 1993-2010. Podemos señalar como factores mayores, en primer lugar el sexo y la edad, el segundo la edad y en menor medida el índice de masa corporal. Como factores menores se encuentran el número de hijos, ya sea nulípara o múltipara, el lugar de residencia, enfermedad renal y tiroidea. Por último, el uso de corticoides es así mismo la causa más frecuente de osteoporosis secundaria.

6.- Con respecto al objetivo de determinar los factores de riesgo para fracturas hay que resaltar en primer lugar que cuanto mayor es la edad mayor es la prevalencia de todo tipo de fracturas. Además, afectan a dicha prevalencia de fracturas otras variables tales como, la talla, el peso, el lugar de residencia, el número de partos, el período de la lactancia, el uso de corticoides y por último la densidad mineral ósea.

8.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Reference List

1. Canalis E. The fate of circulating osteoblasts. *N.Engl.J.Med.* 2005;352:2014-2016.
2. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 1995;332:305-311.
3. Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2003;14 Suppl 3:S35-S42.
4. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 1998;27:255-265.
5. Riancho JA, gado-Calle J. [Osteoblast-osteoclast interaction mechanisms]. *Reumatol.Clin.* 2011;7 Suppl 2:S1-S4.
6. Modder UI, Khosla S. Skeletal stem/osteoprogenitor cells: current concepts, alternate hypotheses, and relationship to the bone remodeling compartment. *J.Cell Biochem.* 2008;103:393-400.
7. Goldstein SA. The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function. *J.Biomech.* 1987;20:1055-1061.
8. Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 1994;9:1137-1141.

9. Bousson V, Bergot C, Meunier A et al. CT of the middiaphyseal femur: cortical bone mineral density and relation to porosity. *Radiology* 2000;217:179-187.
10. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol.Clin.North Am.* 2010;48:601-621.
11. Dennis J. A new system of measurement in X-ray work. *Dental Cosmos* 1897;39:445-454.
12. Price WA. The science of dental radiology. *Dental Cosmos* 1901;43:483-503.
13. CAMERON JR, SORENSON J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963;142:230-232.
14. Johnston CC, Jr., Epstein S. Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop.Clin.North Am.* 1981;12:559-569.
15. Guglielmi G, Muscarella S, Leone A, Peh WC. Imaging of metabolic bone diseases. *Radiol.Clin.North Am.* 2008;46:735-54, vi.
16. Aitken M. Measurement of bone mass and turnover. In: Aitken M, ed. *Osteoporosis in clinical practice.* Bristol: John Wright & Sons; 1984:19-20.
17. Genant HK, Wu CY, van KC, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J.Bone Miner.Res.* 1993;8:1137-1148.

18. Singh M, Nagrath AR, Maini PS. Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J.Bone Joint Surg.Am.* 1970;52:457-467.
19. Nordin BE, Burnet RB, Fitzgerald S, Wittert GA, Schroeder BJ. Bone densitometry in clinical practice: longitudinal measurements at three sites in postmenopausal women on five treatments. *Climacteric.* 2001;4:235-242.
20. BARNETT E, Nordin BE. The clinical and radiological problem of thin bones. *Br.J.Radiol.* 1961;34:683-692.
21. CAMERON JR, SORENSON J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963;142:230-232.
22. Mazess RB, Barden HS. Bone densitometry for diagnosis and monitoring osteoporosis. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 1989;191:261-271.
23. Chesnut CH, III. Noninvasive techniques for measuring bone mass: a comparative review. *Clin.Obstet.Gynecol.* 1987;30:812-819.
24. Ross PD, Wasnich RD, Davis JW. Fracture prediction models for osteoporosis prevention. *Bone* 1990;11:327-331.
25. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann.Intern.Med.* 1989;111:355-361.
26. Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J.Bone Miner.Res.* 1993;8:1227-1233.

27. Black DM, Cummings SR, Genant HK et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J.Bone Miner.Res.* 1992;7:633-638.
28. Dunn WL, Wahner HW, Riggs BL. Measurement of bone mineral content in human vertebrae and hip by dual photon absorptiometry. *Radiology* 1980;136:485-487.
29. Wilson CR, Madsen M. Dichromatic absorptiometry of vertebral bone mineral content. *Invest Radiol.* 1977;12:180-184.
30. Madsen M, Pepler W, Mazess RB. Vertebral and total body bone mineral content by dual photon absorptiometry. *Calcif.Tissue Res.* 1976;21 Suppl:361-364.
31. Cummings SR. Bone mass and bone loss in the elderly: a special case? *Int.J.Fertil.Menopausal Stud.* 1993;38 Suppl 2:92-97.
32. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-75.
33. Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB et al. Dual-photon Gd-153 absorptiometry of bone. *Radiology* 1985;156:203-206.
34. Lindsay R, Fey C, Haboubi A. Dual photon absorptiometric measurements of bone mineral density increase with source life. *Calcif.Tissue Int.* 1987;41:293-294.
35. Cummings SR, Black D. Should perimenopausal women be screened for osteoporosis? *Ann.Intern.Med.* 1986;104:817-823.

36. Lorente-Ramos R, Azpeitia-Arman J, Munoz-Hernandez A et al. Dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2011;196:897-904.
37. Rupich RC, Griffin MG, Pacifici R, Avioli LV, Susman N. Lateral dual-energy radiography: artifact error from rib and pelvic bone. *J.Bone Miner.Res.* 1992;7:97-101.
38. Louis O, Van den WP, Covens P, Schoutens A, Osteaux M. Dual-energy X-ray absorptiometry of lumbar vertebrae: relative contribution of body and posterior elements and accuracy in relation with neutron activation analysis. *Bone* 1992;13:317-320.
39. Peel NF, Johnson A, Barrington NA, Smith TW, Eastell R. Impact of anomalous vertebral segmentation on measurements of bone mineral density. *J.Bone Miner.Res.* 1993;8:719-723.
40. Lees B, Stevenson JC. An evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry and comparison with dual-photon absorptiometry. *Osteoporos.Int.* 1992;2:146-152.
41. Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1988;67:839-844.
42. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Klauber M, Sartoris D. A population-based comparison of quantitative dual-energy X-ray absorptiometry with dual-photon absorptiometry of the spine and hip. *Calcif.Tissue Int.* 1991;49:305-307.

43. Pouilles JM, Tremollieres F, Todorovsky N, Ribot C. Precision and sensitivity of dual-energy x-ray absorptiometry in spinal osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 1991;6:997-1002.
44. 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;65:1124-1129.
45. Pocock NA, Sambrook PN, Nguyen T et al. Assessment of spinal and femoral bone density by dual X-ray absorptiometry: comparison of lunar and hologic instruments. *J.Bone Miner.Res.* 1992;7:1081-1084.
46. Lai KC, Goodsitt MM, Murano R, Chesnut CH, III. A comparison of two dual-energy X-ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. *Calcif.Tissue Int.* 1992;50:203-208.
47. Genant HK. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J.Bone Miner.Res.* 1995;10:997-998.
48. Lorente Ramos RM, Azpeitia AJ, Arevalo GN et al. Dual energy X-ray absorptiometry: fundamentals, methodology, and clinical applications. *Radiologia.* 2012;54:410-423.
49. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos.Int.* 1992;2:82-87.
50. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann.Intern.Med.* 1982;97:699-705.

51. Richardson ML, Genant HK, Cann CE et al. Assessment of metabolic bone diseases by quantitative computed tomography. *Clin.Orthop.Relat Res.* 1985;224:238.
52. Ruegsegger P, Elsasser U, Anliker M et al. Quantification of bone mineralization using computed tomography. *Radiology* 1976;121:93-97.
53. Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, Bergot C, Mazess RB. Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiology* 1986;159:463-466.
54. Reinbold WD, Adler CP, Kalender WA, Lente R. Accuracy of vertebral mineral determination by dual-energy quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol.* 1991;20:25-29.
55. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes in bone. *J.Pathol.Bacteriol.* 1967;94:275-291.
56. Raymakers JA, Hoekstra O, van PJ, Kerkhoff H, Duursma SA. Fracture prevalence and bone mineral mass in osteoporosis measured with computed tomography and dual energy photon absorptiometry. *Skeletal Radiol.* 1986;15:191-197.
57. Gluer CC, Reiser UJ, Davis CA, Rutt BK, Genant HK. Vertebral mineral determination by quantitative computed tomography (QCT): accuracy of single and dual energy measurements. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1988;12:242-258.
58. Laib A, Ruegsegger P. Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-microm-resolution microcomputed tomography. *Bone* 1999;24:35-39.

59. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90:6508-6515.
60. Hans D, rgent-Molina P, Schott AM et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-514.
61. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch.Intern.Med.* 1997;157:629-634.
62. Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres M et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. *Osteoporos.Int.* 2002;13:487-492.
63. Cunningham JL, Fordham JN, Hewitt TA, Speed CA. Ultrasound velocity and attenuation at different skeletal sites compared with bone mineral density measured using dual energy X-ray absorptiometry. *Br.J.Radiol.* 1996;69:25-32.
64. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad.Med.J.* 2007;83:509-517.
65. International Organization of Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 1:General principles and definition. 1st ISO 5725-1. Switzerland: International Organization of Standardization; 1994:1-17.

66. Gluer CC, Blake G, Lu Y et al. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos.Int.* 1995;5:262-270.
67. Vazquez DM, Lopez Garcia FA, Isasi ZC, Aguado AP. [Osteoporotic fractures: risk assessment in clinical practice]. *Med.Clin.(Barc.)* 2007;129:418-423.
68. Ward FO. *Outlines of human osteology.* London; 1838.
69. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC et al. Which vertebrae should be assessed using lateral dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporos.Int.* 1995;5:196-204.
70. Liu G, Peacock M, Eilam O et al. Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporos.Int.* 1997;7:564-569.
71. Frye MA, Melton LJ, III, Bryant SC et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner.* 1992;19:185-194.
72. Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990;70:1202-1207.
73. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1991;72:1372-1374.
74. Drinka PJ, DeSmet AA, Bauwens SF, Rogot A. The effect of overlying calcification on lumbar bone densitometry. *Calcif.Tissue Int.* 1992;50:507-510.

75. Cherney DD, Laymon MS, McNitt A, Yuly S. A study on the influence of calcified intervertebral disk and aorta in determining bone mineral density. *J.Clin.Densitom.* 2002;5:193-198.
76. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.* 1995;38:907-916.
77. Preidler KW, White LS, Tashkin J et al. Dual-energy X-ray absorptiometric densitometry in osteoarthritis of the hip. Influence of secondary bone remodeling of the femoral neck. *Acta Radiol.* 1997;38:539-542.
78. Hans D, Biot B, Schott AM, Meunier PJ. No diffuse osteoporosis in lumbar scoliosis but lower femoral bone density on the convexity. *Bone* 1996;18:15-17.
79. Diaz CM, Carrasco de la Pena JL, Honorato PJ et al. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 1997;7:59-64.
80. Diaz CM, Garcia JJ, Carrasco JL et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med.Clin.(Barc.)* 2001;116:86-88.
81. Weinstein L, Ullery B. Identification of at-risk women for osteoporosis screening. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;183:547-549.
82. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, 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;15:721-739.

83. Eastell R, Boyle IT, Compston J et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM*. 1998;91:71-92.
84. Peris P, Guanabens N, Monegal A et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br.J.Rheumatol*. 1995;34:936-941.
85. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1993;39:521-527.
86. Meunier PJ. [Hyperthyroidism and osteoporosis]. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 1995;56:57-59.
87. Munoz-Torres M, Ventosa VM, Mezquita RP et al. [Usefulness of bone densitometry in the evaluation of primary hyperparathyroidism]. *Med.Clin.(Barc.)* 2000;114:521-524.
88. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1995;80:729-734.
89. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev.Endocr.Metab Disord*. 2006;7:91-99.
90. Goldring SR, Gravalles EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*. 2000;2:33-37.
91. Lenchik L, Rochmis P, Sartoris DJ. Optimized interpretation and reporting of dual X-ray absorptiometry (DXA) scans. *AJR Am.J.Roentgenol*. 1998;171:1509-1520.

92. Steiniche T. Bone histomorphometry in the pathophysiological evaluation of primary and secondary osteoporosis and various treatment modalities. *APMIS Suppl* 1995;51:1-44.
93. Parsons TJ, Prentice A, Smith EA, Cole TJ, Compston JE. Bone mineral mass consolidation in young British adults. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11:264-274.
94. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2003;32:39-63.
95. Finkelstein JS, Lee ML, Sowers M et al. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2002;87:3057-3067.
96. Fujii Y, Tsunenari T, Tsutsumi M et al. Bone mineral content in Japanese. *Bone Miner.* 1988;4:311-312.
97. Bell NH, Stern PH, Paulson SK. Tight regulation of circulating 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in black children. *N.Engl.J.Med.* 1985;313:1418.
98. Meunier PJ. [Bone loss in osteoporotic patients]. *Rev.Prat.* 1987;37:1563-1572.
99. Fraser DR. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev.* 1980;60:551-613.
100. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, varez del BM, Garrido G. [Bone mass peak, evaluation using bone densitometry of the whole body in a normal female population in our environment]. *An.Med.Interna* 1991;8:225-227.

101. Peretz A, Praet JP, Bosson D, Rozenberg S, Bourdoux P. Serum osteocalcin in the assessment of corticosteroid induced osteoporosis. Effect of long and short term corticosteroid treatment. *J.Rheumatol.* 1989;16:363-367.
102. Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA et al. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann.Intern.Med.* 1988;108:824-828.
103. Nomenclature and decimal places in bone densitometry. *J.Clin.Densitom.* 2004;7:45-50.
104. Hansen KE, Binkley N, Blank RD et al. An atlas improves interobserver agreement regarding application of the ISCD vertebral body exclusion criteria. *J.Clin.Densitom.* 2007;10:359-364.
105. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am.J.Med.* 1991;90:107-110.
106. Gillespy T, III, Gillespy MP. Osteoporosis. *Radiol.Clin.North Am.* 1991;29:77-84.
107. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
108. Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J.Orthop.Res.* 1990;8:833-842.
109. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D. Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif.Tissue Int.* 1993;53 Suppl 1:S127-S132.

110. Majumdar S, Kothari M, Augat P et al. High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 1998;22:445-454.
111. Quek ST, Peh WC. Radiology of osteoporosis. *Semin.Musculoskelet.Radiol.* 2002;6:197-206.
112. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11:337-349.
113. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, III. A unitary model for involutinal 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;13:763-773.
114. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr.Rev.* 2008;29:441-464.
115. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2010;95:3-10.
116. Riggs BL, Melton LJ, III. Clinical review 8: Clinical heterogeneity of involutinal osteoporosis: implications for preventive therapy. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990;70:1229-1232.
117. Chavassieux P, Meunier PJ. [Mechanisms of bone loss in osteoporosis]. *Rev.Prat.* 1995;45:1083-1088.
118. Bordier PJ, Miravet L, Hioco D. Young adult osteoporosis. *Clin.Endocrinol.Metab* 1973;2:277-292.

119. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1990;71:138-145.
120. Harms HM, Kaptaina U, Kulpmann WR, Brabant G, Hesch RD. Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in plasma. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1989;69:843-851.
121. Smith R. Idiopathic osteoporosis in the young. *J.Bone Joint Surg.Br.* 1980;62-B:417-427.
122. McCloskey E. Preventing osteoporotic fractures in older people. *Practitioner* 2011;255:19-3.
123. Perrot S, Le JC. [Steroid-induced osteoporosis.]. *Presse Med.* 2012
124. Massafra U, Migliaccio S, Bancheri C et al. APPROACH IN GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS (GIO) PREVENTION: RESULTS FROM THE ITALIAN MULTICENTER OBSERVATIONAL EGEO STUDY. *J.Endocrinol.Invest* 2012
125. Indications and reporting for dual-energy x-ray absorptiometry. *J.Clin.Densitom.* 2004;7:37-44.
126. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2002;87:4431-4437.

127. Johnson BE, Lucasey B, Robinson RG, Lukert BP. Contributing diagnoses in osteoporosis. The value of a complete medical evaluation. *Arch.Intern.Med.* 1989;149:1069-1072.
128. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos.Int.* 2006;17:8-19.
129. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:604-610.
130. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J.Appl.Physiol* 2003;95:2142-2151.
131. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr.Pract.* 2003;9:544-564.
132. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J.Clin.Densitom.* 2008;11:473-477.
133. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N.Engl.J.Med.* 2008;358:1474-1482.

134. Champion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am.Fam.Physician* 2003;67:1521-1526.
135. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;13 Suppl 1:S7-15.
136. Meuleman J. Osteoporosis and the elderly. *Med.Clin.North Am.* 1989;73:1455-1470.
137. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. Osteoporosis in men. *Baillieres Clin.Rheumatol.* 1993;7:589-601.
138. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am.Fam.Physician* 2009;79:193-200.
139. Drake MT, Murad MH, Mauck KF et al. Risk Factors for Low Bone Mass-Related Fractures in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2012
140. Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van HR, McCort J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Prim.Care* 2009;36:181-98, x.
141. *Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.* Washington: National Osteoporosis Foundation; 2003.
142. Estrada K, Stykarsdottir U, Evangelou E et al. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat.Genet.* 2012
143. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal

- women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J.Bone Miner.Res.* 1999;14:1622-1627.
144. Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos.Int.* 2009;20:363-370.
145. Nuti R, Martini G. Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women. *Osteoporos.Int.* 1993;3:59-65.
146. Greco EA, Fornari R, Rossi F et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int.J.Clin.Pract.* 2010;64:817-820.
147. Seeman E, Melton LJ, III, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am.J.Med.* 1983;75:977-983.
148. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC, Jr. Cigarette smoking, obesity, and bone mass. *J.Bone Miner.Res.* 1989;4:737-741.
149. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A et al. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Am.J.Med.* 1985;78:95-100.
150. Martinez Perez JA, Palacios S, Garcia FC, Perez M. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. *Gynecol.Endocrinol.* 2011;27:807-813.
151. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ. Histomorphometric classification of postmenopausal osteoporosis: implications for the management of osteoporosis. *J.Clin.Pathol.* 1995;48:229-235.

152. Kann PH, Pfutzner A, Delling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin.Rheumatol.* 2006;25:30-34.
153. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol.Diagn.Ther.* 2008;12:157-170.
154. Christiansen C. Radiology and imaging determinants of bone mass. *Curr.Opin.Rheumatol.* 1991;3:466-471.
155. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J.Bone Miner.Res.* 1992;7:221-227.
156. Vergnaud P, Lunt M, Scheidt-Nave C et al. Is the predictive power of previous fractures for new spine and non-spine fractures associated with biochemical evidence of altered bone remodelling? The EPOS study. *European Prospective Osteoporosis Study. Clin.Chim.Acta* 2002;322:121-132.
157. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11:1010-1018.
158. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fractures and other predictors of back pain among older women. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11:1026-1032.

159. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol.Rev.* 1985;7:178-208.
160. Curiel MD, Carbonell C, Quesada Lopez JM. Osteoporosis in Spain: map of resources for diagnosing. *J.Clin.Densitom.* 2008;11:561-567.
161. Christiansen C. Skeletal osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 1993;8 Suppl 2:S475-S480.
162. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin.Proc.* 2010;85:806-813.
163. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos.Int.* 2005;16:229-238.
164. Owen RA, Melton LJ, III, Johnson KA, Ilstrup DM, Riggs BL. Incidence of Colles' fracture in a North American community. *Am.J.Public Health* 1982;72:605-607.
165. Compston J. Osteoporosis: social and economic impact. *Radiol.Clin.North Am.* 2010;48:477-482.
166. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos.Int.* 1997;7:390-406.
167. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am.J.Epidemiol.* 1993;137:1001-1005.

168. Prieto-Alhambra D, Aviles FF, Judge A et al. Burden of pelvis fracture: a population-based study of incidence, hospitalisation and mortality. *Osteoporos.Int.* 2012
169. Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr.Rheumatol.Rep.* 2000;2:62-66.
170. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
171. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J.Bone Miner.Res.* 2002;17:2222-2230.
172. Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical considerations. *Arthritis Rheum.* 1998;41:577-587.
173. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-2822.
174. Schuit SC, van der KM, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195-202.
175. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90:2787-2793.

176. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J.Bone Miner.Res.* 2005;20:1813-1819.
177. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2006;17:1404-1409.
178. Watts NB, Siris ES, Cummings SR, Bauer DC. Filtering FRAX. *Osteoporos.Int.* 2010;21:537-541.
179. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad.Med.* 2010;122:82-90.
180. McCloskey EV, Binkley N. FRAX((R)) Clinical Task Force of the 2010 Joint International Society for Clinical Densitometry & International Osteoporosis Foundation Position Development Conference. *J.Clin.Densitom.* 2011;14:181-183.
181. McCloskey EV, Binkley N. FRAX((R)) Clinical Task Force of the 2010 Joint International Society for Clinical Densitometry & International Osteoporosis Foundation Position Development Conference. *J.Clin.Densitom.* 2011;14:181-183.
182. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, ez-Perez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone* 2012;50:373-377.

183. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J.Bone Miner.Res.* 2011
184. Cerda D, Peris P, Monegal A et al. [Identification of clinical features and laboratory abnormalities associated with the development of vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis.]. *Med.Clin.(Barc.)* 2012
185. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ* 2003;327:771-775.
186. Arboleya LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. [Epidemiology of the osteoporotic fracture of the hip in the province of Palencia]. *Rev.Clin.Esp.* 1997;197:611-617.
187. Diez A, Puig J, Martinez MT et al. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif.Tissue Int.* 1989;44:382-386.
188. Olmos JM, Martinez J, Garcia J et al. [Incidence of hip fractures in Cantabria]. *Med.Clin.(Barc.)* 1992;99:729-731.
189. Sosa M, Segarra MC, Hernandez D et al. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-288.
190. Serra JA, Garrido G, Vidan M et al. [Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain]. *An.Med.Interna* 2002;19:389-395.
191. Gass M, wson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am.J.Med.* 2006;119:S3-S11.

192. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17:25-54.
193. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J.Bone Miner.Res.* 1999;14:821-828.
194. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-2306.
195. Howe TE, Shea B, Dawson LJ et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2011CD000333.
196. Bonura F. Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgrad.Med.* 2009;121:5-17.
197. Borges JL, Bilezikian JP. Update on osteoporosis therapy. *Arq Bras.Endocrinol.Metabol.* 2006;50:755-763.
198. McCloskey E. Preventing osteoporotic fractures in older people. *Practitioner* 2011;255:19-3.
199. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Non-pharmacological management of osteoporosis: a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporos.Int.* 2011;22:2769-2788.

200. [Postmenopausal osteoporosis. Clinical practice guide]. *Rev.Clin.Esp.* 2003;203:496-506.
201. Grey A, Bolland M, Wong S et al. Low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2012;97:286-292.
202. ez-Perez A, Hooven FH, Adachi JD et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone* 2011;49:493-498.
203. Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of osteoporosis treatment in men with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of antiresorptive and anabolic treatment in men. *J.Osteoporos.* 2011;2011:259818.
204. Mackey DC, Black DM, Bauer DC et al. Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes. *J.Bone Miner.Res.* 2011;26:2411-2418.
205. Miller PD, Derman RJ. What is the best balance of benefits and risks among anti-resorptive therapies for postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos.Int.* 2010;21:1793-1802.
206. Thomas T, Horlait S, Ringe JD et al. Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos.Int.* 2012
207. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: Efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine* 2012

208. Grey A, Bolland MJ, Horne A et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate - Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012
209. Lee YH, Song GG. Efficacy and safety of monthly 150 mg oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J.Intern.Med.* 2011;26:340-347.
210. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:1189-1199.
211. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif.Tissue Int.* 2011;89:91-104.
212. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J.Dent.Res.* 2007;86:1013-1021.
213. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J.Bone Miner.Res.* 2007;22:1479-1491.
214. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J.Oral Maxillofac.Surg.* 2004;62:527-534.
215. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am.J.Med.* 2009;122:S33-S45.

216. Chamizo CE, Gallego FA, Loza SE, Herrero OA, Rosario Lozano MP. Systematic literature review of biphosphonates and osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis. *Reumatol.Clin.* 2012
217. Cure JK, Vattoth S, Shah R. Radiopaque jaw lesions: an approach to the differential diagnosis. *Radiographics* 2012;32:1909-1925.
218. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S et al. A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am.J.Clin.Oncol.* 2012;35:386-392.
219. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-789.
220. Chang ST, Tenforde AS, Grimsrud CD et al. Atypical femur fractures among breast cancer and multiple myeloma patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Bone* 2012
221. Porrino JA, Jr., Kohl CA, Taljanovic M, Rogers LF. Diagnosis of proximal femoral insufficiency fractures in patients receiving bisphosphonate therapy. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2010;194:1061-1064.
222. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J.Orthop.Trauma* 2008;22:346-350.
223. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006;61:31-33.

224. Chan SS, Rosenberg ZS, Chan K, Capeci C. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features. *AJR Am.J.Roentgenol.* 2010;194:1581-1586.
225. Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J.Bone Miner.Res.* 2010;25:2267-2294.
226. Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N.Engl.J.Med.* 2010;362:1761-1771.
227. Yilmaz M, Taninmis H, Kara E, Ozagari A, Unsal A. Nephrotic syndrome after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2012
228. Sosa HM, Gomez de Tejada Romero MJ. [Evidenced based medicine and drugs approved for the treatment of osteoporosis. Role of calcium and vitamin D]. *Rev.Clin.Esp.* 2009;209:25-36.
229. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012
230. Palacios S. Selective estrogen receptor modulators: the future in menopausal treatment. *Minerva Ginecol.* 2011;63:275-286.
231. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric.* 2012

232. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857.
233. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N.Engl.J.Med.* 1997;337:1641-1647.
234. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
235. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann.Intern.Med.* 1999;130:431-439.
236. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
237. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann.Intern.Med.* 2010;153:99-111.
238. Body JJ. How to manage postmenopausal osteoporosis? *Acta Clin.Belg.* 2011;66:443-447.

239. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J.Bone Miner.Res.* 2008;23:1923-1934.
240. Palacios S. Bazedoxifene acetate for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Today (Barc.)* 2011;47:187-195.
241. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos.Int.* 2012;23:351-363.
242. Christiansen C, Chesnut CH, III, Adachi JD et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC.Musculoskelet.Disord.* 2010;11:130.
243. Kallio DM, Garant PR, Minkin C. Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. *J.Ultrastruct.Res.* 1972;39:205-216.
244. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1983;57:819-824.
245. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B et al. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif.Tissue Int.* 1991;49:369-372.

246. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner.* 1992;16:131-138.
247. Scotland G, Waugh N, Royle P et al. Denosumab for the Prevention of Osteoporotic Fractures in Post-Menopausal Women: A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2011
248. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J.Bone Miner.Res.* 2011
249. McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX(R). *J.Bone Miner.Res.* 2012
250. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos.Int.* 2012
251. Moen MD, Keam SJ. Spotlight on denosumab in postmenopausal osteoporosis. *BioDrugs.* 2011;25:261-264.
252. Bogado CE, Boailchuk JA, Zanchetta MB, Massari FE, Zanchetta JR. Denosumab: an update. *Drugs Today (Barc.)* 2011;47:605-613.

253. Egerdie RB, Saad F, Smith MR et al. Responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012
254. Jonsson B, Strom O, Eisman JA et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2011;22:967-982.
255. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2005;353:595-603.
256. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. [Menopausal hormone treatment in 2011]. *Rev.Med.Brux.* 2011;32:239-242.
257. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
258. Prentice RL, Manson JE, Langer RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am.J.Epidemiol.* 2009;170:12-23.
259. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N.Engl.J.Med.* 2008;359:697-708.
260. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:459-468.

261. Geusens P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis. *Clin.Rheumatol.* 1995;14 Suppl 3:32-39.
262. Adachi M, Takayanagi R. [Effect of anabolic steroids on osteoporosis]. *Clin.Calcium* 2008;18:1451-1459.
263. Cusano NE, Bilezikian JP. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2012;41:643-654.
264. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int.J.Clin.Pract.* 2012;66:199-209.
265. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:1434-1441.
266. Mazzantini M. Daily injections of parathyroid hormone increase bone mineral density and reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2002;20:614-616.
267. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 2007;357:905-916.
268. Silverman SL, Nasser K. Teriparatide update. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 2011;37:471-7, vii.
269. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ et al. Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2012

270. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;90:2816-2822.
271. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J.Bone Miner.Res.* 2006;21:1113-1120.
272. Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr.Osteoporos.Rep.* 2005;3:30-34.
273. Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clin.Interv.Aging* 2006;1:367-375.
274. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2006;3:CD005326.
275. Blake GM, Fogelman I. Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. *J.Bone Miner.Res.* 2006;21:1417-1424.
276. Blake GM, Fogelman I. Effect of bone strontium on BMD measurements. *J.Clin.Densitom.* 2007;10:34-38.

277. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, utret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009;64:658-659.
278. Le MM, Adamski H, Dinulescu M et al. [Strontium ranelate-induced DRESS syndrome]. *Ann.Dermatol.Venereol.* 2011;138:124-128.
279. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2009CD000227.
280. Nowson CA. Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin d. *Nutrients.* 2010;2:975-984.
281. Moyad MA. The potential benefits of dietary and/or supplemental calcium and vitamin D. *Urol.Oncol.* 2003;21:384-391.
282. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2001CD000227.
283. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-1628.
284. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.

285. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J.Clin.Densitom.* 2011;14:79-84.
286. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J.Am.Diet.Assoc.* 2011;111:524-527.
287. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis--examined over a 12-year period. *Osteoporos.Int.* 1991;1:95-102.
288. Reymondier A, Caillet P, bbas-Chorfa F et al. MENOP. *Osteoporos.Int.* 2012
289. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun.Rev.* 2010;9:709-715.
290. Gonzalez-Macias J, Guañabens Gay N, Gomez Alonso C et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev.Clin.Esp.* 2008;208 (Suppl 1):1-24.
291. Lim V, Clarke BL. New therapeutic targets for osteoporosis: Beyond denosumab. *Maturitas* 2012
292. Perez-Castrillon JL, Pinacho F, De LD, Lopez-Menendez M, Duenas LA. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women. *J.Osteoporos.* 2010;2010:

293. Stoch SA, Zajic S, Stone JA et al. Odanacatib, a Selective Cathepsin K inhibitor to Treat Osteoporosis: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics - Results from Single Oral Dose Studies in Healthy Volunteers. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2012
294. Raef H, Al-Bugami M, Balharith S et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective. *Ann.Saudi.Med.* 2011;31:111-128.
295. Briot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:304-313.
296. Banerjee S, Baerlocher MO, Asch MR. Back stab: percutaneous vertebroplasty for severe back pain. *Can.Fam.Physician* 2007;53:1169-1175.
297. Peh WC, Munk PL, Rashid F, Gilula LA. Percutaneous vertebral augmentation: vertebroplasty, kyphoplasty and skyphoplasty. *Radiol.Clin.North Am.* 2008;46:611-35, vii.
298. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J.Clin.Densitom.* 2007;10:102-110.
299. Henriksen K, Leeming DJ, Christiansen C, Karsdal MA. Use of bone turnover markers in clinical osteoporosis assessment in women: current issues and future options. *Womens Health (Lond Engl.)* 2011;7:689-698.
300. Lunar Reference Data. In: Bonnick SL, ed. *Bone Densitometry in Clinical Practice.* Nueva York: Humana Press; 2010:499-504.

301. Berlyne GM, Ben-Ari J, Kushelevsky A et al. The aetiology of senile osteoporosis: secondary hyperparathyroidism due to renal failure. *Q.J.Med.* 1975;44:505-521.
302. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am.J.Kidney Dis.* 2004;43:566-571.
303. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin.Nephrol.* 1999;19:115-122.
304. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 2011;37:415-31, vi.
305. Meunier PJ. [Hyperthyroidism and osteoporosis]. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 1995;56:57-59.
306. Cumming RG, Klineberg RJ. Breastfeeding and other reproductive factors and the risk of hip fractures in elderly women. *Int.J.Epidemiol.* 1993;22:684-691.
307. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Osteopenia and preventing fractures. *JAMA* 2006;296:2644.
308. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am.J.Kidney Dis.* 2004;43:566-571.
309. Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM et al. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. *J.Epidemiol.Community Health* 2002;56:466-470.

310. Madhok R, Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Lewallen DG. Urban vs rural increase in hip fracture incidence. Age and sex of 901 cases 1980-89 in Olmsted County, U.S.A. *Acta Orthop.Scand.* 1993;64:543-548.
311. Rossato N. [Breast feeding and immunity. New aspects]. *Arch.Argent Pediatr.* 2008;106:385-386.
312. Kroger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif.Tissue Int.* 1994;55:1-7.
313. Pluskiewicz W, Skwira-Kapala M, Drozdowska B. The influence of parity on quantitative ultrasound evaluation of the calcaneus and hand phalanges in Polish postmenopausal women. *J.Bone Miner.Metab* 2011;29:437-441.
314. Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J.Cell Biochem.* 1994;56:295-302.
315. Homik J, Cranney A, Shea B et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000CD001347.
316. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Czekajlo A et al. Epidemiological Data on Osteoporosis in Women From the RAC-OST-POL Study. *J.Clin.Densitom.* 2012