

Osteoporosis: Factores de Riesgo, Prevención y Tratamiento

F Contreras¹, C Fouilloux², A Bolívar², S Jiménez³, S Rodríguez⁴, M García⁴, E Montero⁴, J Cabrera⁴, N Suárez⁵ y M Velasco⁶.

1. Médico Internista, Profesor Agregado de Fisiopatología, Jefe del Departamento de Ciencias Básicas de la EEE-UCV.
2. Médico Interno.
3. Licenciado en Enfermería, Profesor Asistente de Enfermería Clínica y Coordinadora de Extensión de la EEE.
4. Médico Residente Departamento de Medicina Interna HVSR- Los Teques.
5. M. Sc en Inmunología IVIC. Médico, Farmacólogo Clínico, Profesor Titular de Farmacología Escuela de Medicina JM Vargas-UCV.

RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad para la aparición de fracturas. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a las mujeres posmenopáusicas, en una relación mujer/hombre que puede variar entre 3 a 8 mujeres por cada hombre. Señalándose una incidencia de 25% para las mujeres mayores de 45 años y 50% para mujeres mayores de 60 años. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, el número de personas mayores de 65 años ha aumentado considerablemente en los últimos años; conformado en la actualidad este grupo poblacional por cerca de 380 millones de personas, representando el 7% de la población total del mundo y de esta, 80 millones son mayores de 80 años. En la siguiente revisión la osteoporosis se expone como un problema de salud pública mundial, siendo el conocimiento de los factores de riesgo, prevención y tratamiento de importancia para la disminución y/o control de la enfermedad.

Palabras Claves: Osteoporosis, Factores de riesgo, Prevención, Tratamiento.

ABSTRACT

The osteoporosis is a systemic skeleton disease characterize by a low bone density and deterioration of the bone tissue micro architecture, with a following high fragility and susceptibility of fractures. This disease frequently effects postmenopausal women, with women: men ratio that can change between 3 to 8 women for each man. It had showed an incidence of 25% for women older than 45 years and 50% for women older than 60 years. In agreement with the reports of the World Health Organization the number of people older than 65 years had been increace in the later years; actually this group is constitute around 380 millions of people; representing 7% of the total population of the world and from this 80 millions are older tha 80 years. The following review of osteoporosis show this disease as a problem of the world public health, and that is why

the knowledge of the risks factors, prevention and treatment are important to the control and/or decrease of the disease.

Key Words: Osteoporosis, Risk and factors, Prevention, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja densidad ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente aumento de la fragilidad y la susceptibilidad para la aparición de fracturas⁽¹⁾. Histológicamente el problema se caracteriza por un descenso en el espesor de la capa cortical y en el número y tamaño de las trabéculas del hueso esponjoso⁽²⁾. El hueso cortical, la capa compacta que forma la cubierta externa del hueso, representa el 80% del esqueleto adulto y el hueso trabecular (esponjoso), consiste en una serie de placas delgadas que forman la red interior del hueso y representa el 20% restante⁽³⁾. El hueso cortical predomina en la diáfisis de los huesos largos y el trabecular en las vértebras, pelvis, huesos planos y en las epífisis de los huesos largos. El hueso trabecular, con su mayor superficie, es mucho más activo metabólicamente que el hueso cortical, y en consecuencia es más responsable de la homeostasis mineral⁽⁴⁾.

Después de la conclusión del crecimiento óseo lineal, la masa ósea aumenta por crecimiento radial. Actualmente es interpretado como el pico de masa ósea (PMO) el cual constituye la máxima reserva de hueso que un individuo obtiene como resultado de su crecimiento y desarrollo esquelético normal, es alcanzado entre los 25 y 30 años⁽⁵⁾. El 90% de este se adquiere antes de los 20 años y hasta los 35 años y depende de factores genéticos, nutricionales, ambientales, actividad física y adecuado funcionamiento hormonal.

El adquirir un adecuado pico de masa ósea depende de factores genéticos en un 60%-70% y de la ingesta de calcio y ejercicios en 30%-40%. Si adquirimos un buen PMO tendremos menos posibilidad de desarrollar osteoporosis en el futuro debido a que nuestra reserva de hueso será adecuada para tolerar las pérdidas consecutivas al envejecimiento.

Algo de pérdida ósea es normal en hombres y en mujeres, luego de alcanzar el PMO la pérdida ósea normal es de 0.5% a 0.1% por año, lo cual varía considerablemente de persona a persona⁽⁶⁾. Superponiéndose a esta expectativa la pérdida ósea se hace más rápida en mujeres inmediatamente después de la menopausia pudiendo alcanzar durante los primeros 5 años una tasa anual de pérdida del 2 al 4%⁽⁵⁾. La osteoporosis afecta con mayor frecuencia a las mujeres posmenopáusicas, en una relación mujer:hombre que puede variar entre 3 y 8:1, es decir, entre 3 a 8 mujeres por cada hombre. La incidencia de osteoporosis no está bien establecida, no obstante se señala una incidencia de 25% para las mujeres mayores de 45 años⁽⁶⁾ y 50% para mujeres mayores de 60 años⁽⁷⁾. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁸⁾ el número de personas mayores de 65 años ha aumentado considerablemente en los últimos años; conformado en la actualidad este grupo poblacional por cerca de 380 millones de personas, representando el 7% de la población total del mundo y de ésta, 80 millones son mayores de 80 años.

La osteoporosis es la enfermedad ósea metabólica más común⁽⁹⁾, afecta entre 20 a 25 millones de residentes en los Estados Unidos, y está presente en cerca de 1 de 4 mujeres mayores de los 65 años⁽⁹⁾. Más de 1.5 millones de americanos experimentan fracturas por año a consecuencia de la osteoporosis (12 a 20% son fractura de cadera) con un costo anual de cerca de 14 billones de dólares⁽⁶⁾. La expectativa para el número de fracturas de cadera se espera que aumente ya que el promedio anual para 1990 fue de 1.7 millones y se espera que para el 2035 sea de 6.3 millones⁽⁶⁾. Los estudios realizados sugieren que en las naciones industrializadas más del 50% de la mujeres a partir de los 50 años experimenten una fractura osteoporótica en algún momento de su vida⁽⁶⁾.

En Norteamérica, Europa y Oceanía, la osteoporosis ya ha sido aceptada como problema de salud pública. En América Latina las proyecciones para el futuro, permiten concluir que el crecimiento total estará caracterizado por una proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada, siendo la esperanza de vida actual más de 70 años.

Los países desarrollados tienen entre un 10% y un 17% de su población mayor de 65 años y la población total del mundo crece a una tasa de 1,7% anual y la de 60 años y más años crece a razón de 2,5% anual. De acuerdo con las proyecciones en el mundo, el número de fracturas de cadera aumentará marcadamente en el próximo medio siglo, especialmente en Asia y Latinoamérica, constituyendo la osteoporosis un problema de salud mundial⁽¹⁰⁾. La información disponible sobre el crecimiento de la población en Latinoamérica y las proyecciones al respecto, permiten concluir que el incremento total de la población en la región, estará caracterizada por una proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada, acompañándose este proceso con el incremento en la esperanza de vida, la cual se encuentra ubicada en 71 años para la mujer. En Venezuela, para 1998, la esperanza de vida para los hombres era de 69 años y de 75 años para las mujeres⁽¹¹⁾.

Venezuela, según los datos del último censo del año de 1990 y proyecciones para 1998⁽¹²⁾ tiene una población de 23.245.435 habitantes y el 8.9% de la población, es decir, 2.068.085, esta constituida por mujeres entre 45 y más años de edad, y 1.532.019 de 50 ó más años. Para el año 2035 la proyección de la población total venezolana es de 38.192.162 habitantes con una población femenina de 19.141.192. Estas cifras indican que para el año 2035 en Venezuela 1 mujer de cada 3 será climatérica o posmenopáusica. Este grupo por su edad y condición posmenopáusica es de riesgo para sufrir la enfermedad, con la consecuente disminución de la calidad de vida, incapacidad laboral, pérdida de la productividad y aumento en los costos de la asistencia médica, lo cual conforma un problema de salud pública en nuestro país.

BASES CELULARES DE LA REMODELACIÓN

El tejido óseo tiene 3 tipos celulares característicos. El **osteoblasto**, responsable de la deposición de matriz ósea y su mineralización, es decir, de la formación de hueso; se diferencia a partir de células mesenquimáticas osteogénicas, pasando a veces por una etapa intermedia de preosteoblastos. Su vida se estima de algunos días a pocas semanas de actividad funcional. El **osteocito**, ex-osteoblasto atrapado en la matriz calcificada, caracterizado por sus comunicaciones con las células adyacentes y los vasos. El **osteoclasto**, responsable de la virtualmente simultánea reabsorción del depósito mineral y la matriz. Su vida se estima entre algunas horas a algunos días⁽¹³⁾.

En el curso de la vida, las mujeres pierden aproximadamente el 35% del hueso cortical y el 50% del hueso trabecular^(14,15). Se han identificado dos fases de pérdida ósea para los huesos cortical y trabecular: Una fase lenta y prolongada que tiene lugar en ambos sexos y una fase rápida y transitoria que puede producirse en las mujeres después de la menopausia^(3,4). Para el hueso cortical, la fase de pérdida lenta comienza aproximadamente a la edad de 40 años, con una proporción de 0,3% a 0,5% por año y aumenta con la edad hasta que disminuye y finaliza avanzada la vida^(15,16). En la mujer posmenopáusica, una fase acelerada se superpone sobre este patrón, con un porcentaje de pérdida del 2 al 3% por año inmediatamente después de la menopausia, para luego disminuir exponencialmente para convertirse asintótica con la fase lenta después de 8 a 10 años⁽¹⁷⁾.

Factores Predisponentes

Un factor de riesgo es cualquier situación o circunstancia que se presenta con mayor frecuencia en los individuos y que incrementa la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica ([Tabla 1](#)). Los factores de riesgo se sustentan en numerosas investigaciones epidemiológicas que surgieron con el estudio de Framighan y permitieron establecer la correlación entre ciertas condiciones individuales y la aparición de una determinada enfermedad⁽¹²⁾.

Tabla 1: Factores de riesgo para la osteoporosis

GENETICOS
- Raza blanca o asiática
- Historia familiar positiva
- Contextura pequeña (menor de 58 Kg)
- Menopausia prematura o menarquia tardía
ESTILO DE VIDA
- Tabaquismo
- Inactividad física
- Nuliparidad
- Menopausia natural temprana
- Ejercicio excesivo (con amenorrea)
FACTORES NUTRICIONALES
- Intolerancia a la leche

- Baja ingestión de calcio
- Ingestión excesiva de alcohol
- Alto consumo de proteínas animales
ENFERMEDADES MEDICAS
- Anorexia nerviosa
- Tirotoxicosis
- Síndrome de Cushing
- Diabetes tipo 1
- Alteraciones de la función: Gastrointestinal y hepatobiliar
- Osteogénesis imperfecta, Mastocitosis
- Espondilitis anquilosante
- Artritis Reumatoide
- Nutrición parenteral a largo plazo
- Prolactinoma
- Hemocromatosis, Talasemia, Anemia hemolítica
DROGAS
- Terapia tiroidea de reemplazo
- Glucocorticoides
- Anticoagulantes (heparina)
- Terapia crónica con litio
- Terapia con agonista o antagonistas de GnRH
- Fenitoína, Ciclosporina*
- Uso crónico de Tetraciclinas*, fenotiacinas
- Diuréticos que producen calciuria*
- Antiácidos que contienen aluminio*

* Aún no asociados con una disminución de la masa ósea, aunque son tóxicos para el hueso de animales o inducen calciuria o malabsorción de calcio en seres humanos. Fuente: Modificado de referencia 32

Una masa ósea baja puede originarse porque hay un depósito insuficiente de hueso en el esqueleto durante el crecimiento o porque el tejido óseo disminuye en un porcentaje excesivo, ambos factores son importantes en la patogénesis de las fracturas⁽¹³⁾. El pico de masa ósea, la cantidad de hueso en el momento de la finalización del crecimiento lineal, está bajo control genético. Sin embargo, la capacidad para alcanzar el potencial genético depende de varios factores extra esqueléticos⁽¹⁸⁾. La influencia de la herencia, raza y sexo sobre la incidencia de la osteoporosis, puede explicarse en parte por sus efectos sobre la densidad ósea inicial. La mayor densidad ósea inicial de las personas de raza negra⁽¹⁹⁾, puede explicar por qué ellos tienen menos fracturas osteoporóticas que los blancos o asiáticos. El estudio de Bell et al⁽²⁰⁾ sugiere, que los sujetos de raza negra tienen una mayor resistencia a los efectos de reabsorción ósea de la hormona paratiroidea y de la 1,25-dihidroxi-vitamina D.

Los factores de riesgo incluyen historia de fracturas, historia materna de fracturas, peso corporal bajo, (y pérdida de peso corporal), menopausia prematura o períodos prolongados de amenorrea, inmovilización prolongada, síndrome de mala absorción intestinal, artritis reumatoide, uso de glucocorticoides después del trasplante de órganos y el mal hábito de fumar. La obesidad puede proteger al esqueleto de varias maneras. En las mujeres posmenopáusicas el tejido adiposo representa el sitio principal de la conversión periférica de la androtenodiona a estrona⁽²¹⁾, la cual puede reducir el riesgo de fractura. Además, la obesidad aumenta la resistencia del hueso a la acción de hormona PTH y a la de la 1,25(OH)2D⁽²²⁾.

Los diuréticos tiazídicos son protectores contra la pérdida de hueso y reducen el porcentaje de fracturas, probablemente por el aumento de la conservación renal de calcio. Contrariamente, el fumar cigarrillos promueve la pérdida de hueso en las mujeres^(23,24). Se sugiere que un metabolismo hepático aumentado de estrógeno produce bajos niveles de estos entre las fumadoras posmenopáusicas⁽²³⁾. El consumo aumentado de alcohol puede ser responsable de disfunción osteoblástica, resultando en una disminución de la formación de hueso y reducción de la mineralización ósea^(24,25).

El ejercicio insuficiente puede promover la disminución de la densidad ósea. En mujeres el factor de mayor riesgo es la deficiencia de estrógenos.

La patogénesis de la osteoporosis del hombre no es clara, aunque la deficiencia de andrógenos debe ser factor contribuyente. En hombres jóvenes la disminución de la densidad ósea la mayoría de las veces es debido a patologías malignas, anormalidades metabólicas y el uso de algunos medicamentos.

Clasificación de la Osteoporosis

Con base en las manifestaciones clínicas, en los cambios densimétricos y hormonales, tradicionalmente se ha clasificado la osteoporosis en primaria o secundaria por la presencia o ausencia de enfermedad médica asociada, procedimientos quirúrgicos o el uso de medicamentos causantes de pérdida ósea. La osteoporosis primaria puede dividirse, a su vez en idiopática e involutiva. La idiopática se presenta en niños y adultos jóvenes y se desconoce su patogenia. La forma involutiva se divide en tipo I y tipo II.

La osteoporosis posmenopáusica o tipo I afecta a las mujeres dentro de los 15 a 20 años posteriores a la menopausia, y se caracteriza por fracturas vertebrales, fracturas de Colles del antebrazo distal y por el aumento de la pérdida de los dientes. Las fracturas vertebrales son usualmente del tipo aplastamiento e incluyen el segmento T6 a L3 y se asocian con deformidad y dolor. Durante esta fase acelerada de pérdida ósea (tanto como el 5% anual) ocurre en el ámbito tisular y celular un aumento de la actividad osteoclástica que conduce a un adelgazamiento y perforación de la trabécula, lo cual predispone al hueso para la fractura.

Como causa primaria de este subtipo de osteoporosis han sido implicados factores estrechamente relacionados o exacerbados por la menopausia. El hipogonadismo y la deficiencia estrogénica afecta a los factores de crecimiento y a las hormonas calciotropas.

La osteoporosis senil o tipo II ocurre en ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres mayores de 70 años, y se manifiesta principalmente por fracturas de cadera y vértebras, aunque también son comunes las fracturas del húmero proximal, tibia proximal y pelvis. Con base en la proporción de pérdida ósea y en los marcadores de remodelación ([Tabla 2](#)), se pueden caracterizar los tipos de pérdida ósea como mediados por osteoclastos (alto recambio) o mediados por osteoblastos (bajo recambio), clasificación que ha encontrado resistencia entre los expertos debido a que los hallazgos histológicos reflejan probablemente una situación continua y no dos trastornos diferentes.

Tabla 2: Marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Formación		
Osteocalcina (proteínaGal.dehueso)	Osteoblasto	Aumentada
Fosfatasa alcalina esquelética	Hígado/hueso/intestino	Aumentada
Péptidos del Procolágeno I	Hueso: osteoblasto	Aumentada
Osteocalcina decarboxilada	Hueso: osteoblasto	Aumentada
Reabsorción		
Calcio	Matriz ósea	
Piridinolina y desoxipiridinolina ligadas al colágeno Y (Pyrilink K y Pyrilink D)	Enlaces cruzados del colágeno	Aumento y Disminución
Hidroxiprolina total y dializable	Enlaces cruzados del colágeno	Aumentada
Fosfatasa ácido tartrato resistente	Osteoclasto	Aumentada
Ácido gammacarboxiglutámico libre	Osteoclasto	Aumentada

N – Telo péptido de enlace cruzado con el colágeno del tipo 1 en orina	Colágeno	Aumentada
Los C-telopéptidos –2en orina (Crosslaps)	Colágeno	Aumentada

BIOMECANICA DE LA OSTEOPOROSIS

La función de sostén de cualquier hueso está determinada por su capacidad para soportar una determinada carga sin derrumbarse con ella. Esto define una cierta carga límite, por encima de la cual se produce la fractura. El objeto se fractura, simplemente, porque la carga lo deforma de tal manera que determina un nivel de sufrimiento (estrés) insoportable para su estructura. Ese sufrimiento consiste en un cambio de la relación posicional de sus moléculas, que siempre en alguna parte de la estructura tenderán a separarse más de la cuenta. Esto puede llegar a determinar la generación de una nueva superficie y, si la intensidad del sufrimiento es suficiente, puede provocar la separación del objeto en fragmentos. Ningún objeto puede romperse si antes no se deforma, porque sólo la deformación podrá generar el sufrimiento necesario para inducir la fractura. De esto surge que la resistencia de los huesos a la fractura depende de su resistencia a la deformación, es decir, de su rigidez. Esto implica que, a los efectos que nos ocupan, los huesos sirven fundamentalmente en cuanto "estructuras rígidas". La rigidez de una estructura está determinada por dos elementos clave: la calidad mecánica del material que la compone, y su distribución espacial respecto de la fuerza que la va a deformar (diseño arquitectónico)⁽¹⁹⁾. Se cree que los huesos responden a esta estimulación produciendo direccionalmente ciertos inductores bioquímicos de la formación osteoblástica y/o de la reabsorción osteoclástica, que orientan especialmente la modelación. Esto determina que se forme nuevo material calcificado donde el hueso resulta más comprimido por el uso cotidiano, y que se lo remueva de los sitios que resultan menos comprimidos, o más estirados.

Este proceso tiende en general, a optimizar la resistencia del hueso a futuras deformaciones bajo el efecto de cargas similares a las soportadas históricamente (rigidez ósea). De esta manera se determinará una cierta resistencia a la producción de microfracturas en el seno del material óseo, cuya acumulación por sobre cierto nivel crítico puede superar la capacidad natural del tejido para repararlas por remodelación. La insuficiencia de este mecanismo reparatorio reduciría la rigidez de la estructura, y en consecuencia predispondría a la producción de fracturas bajo cargas menores que las habituales⁽²⁰⁾.

Existe un mecanismo regulatorio retroalimentado que, en virtud de la referida posibilidad de orientación espacial del trabajo modelatorio, controla la eficiencia mecánica de los huesos en función de las deformaciones que los mismos sobrellevan como consecuencia del uso mecánico a que son sometidos. Este mecanismo llamado "mecanostato" determina la forma y el tamaño de los huesos, por encima de lo logrado por el crecimiento en largo, durante toda la vida.

El estímulo de este mecanismo es la deformación cotidiana del tejido por el uso mecánico. La respuesta es la orientación de la modelación por el trabajo celular. El resultado es la optimización del diseño arquitectónico del hueso como órgano. La meta

es lograr una rigidez suficiente para que la deformación cotidiana de cada hueso, no someta a su estructura a un sufrimiento tan grande como para determinar microfracturas en el seno de su estructura, con una frecuencia que supere la capacidad del tejido para repararlas por remodelación. En consecuencia, el sistema no regula la masa ósea en función de la resistencia a la fractura. El sistema regula el diseño arquitectónico óseo, en función de su resistencia a la deformación.

Los huesos de una persona, en consecuencia, son "lo que son" por razones genéticas, pero son "como son" a cada momento por razones ambientales endocrino-metabólico-nutricionales (que determinan la calidad mecánica de su material) y razones mecánicas (que determinan la calidad de su diseño arquitectónico). O sea, que, para un individuo sin trastornos endocrino-metabólico-nutricionales, sus huesos serán un reflejo de la historia reciente de estimulaciones mecánicas a que se hayan visto sometidos conforme a su actividad física.

La reducción de la masa ósea con la edad puede determinar un aumento de la fragilidad ósea y provocar, en consecuencia, el desarrollo de una "osteoporosis", en toda su acepción clínica. Esto sólo ocurrirá, sin embargo, cuando la reducción, simple o combinada, de los dos componentes de la resistencia ósea (calidad del material y diseño arquitectónico) resulte suficiente para provocarla. Las propiedades mecánicas de un hueso dado están determinadas, para cada región del mismo que se considere, y para cada tipo de deformación a analizar, por los siguientes factores:

1. Determinantes de la calidad mecánica del tejido:

- Calidad mecánica de la sustancia intercelular amorfa.
- Calidad mecánica, tipo de entramado espacial y cristalización de las fibras colágenas.
- Densidad mineral (masa por unidad de volumen) del tejido.
- Eficiencia de los procesos reparatorios de microfracturas.
- Porosidad del tejido (presencia de espacios vacíos de hueso).

2. Determinantes de la calidad arquitectónica del diseño óseo:

- Área de sección del hueso y continuidad estructural de la trama trabecular.
- Fracción de área de tejido óseo dentro de la sección del hueso.
- Eficiencia de la distribución espacial del material óseo cortical dentro del órgano con relación a la fuerza deformante (estimada por el momento de inercia de la sección ósea).

Ninguno de estos factores tiene relación directa con la así llamada «masa ósea» (cantidad de tejido mineralizado presente dentro de cada hueso). La masa ósea es, sin dudas, una estimación importante de la «salud ósea», pero no constituye un indicador

idóneo de la calidad mecánica de cada hueso. Aunque se pudiera determinar con exactitud la resistencia de los distintos huesos a las formas más comunes de fractura a que están expuestos, eso no implicaría que se habría establecido precisamente su «riesgo de fractura». El riesgo de fractura es una entidad epidemiológica, que describe en unidades de tiempo (número de fracturas por cada tanto tiempo) la probabilidad de ocurrencia de una fractura en un hueso dado.

Densimetría Ósea

La densidad ósea puede medirse sin riesgo, con exactitud y precisión a través de varios métodos: la absorpsiometría por fotón sencillo (SPA), la absorpsiometría por fotón doble (DPA), la absorpsiometría por energía de rayos x doble (DXA) y la tomografía cuantitativa computarizada y ultrasonido.

La DPA puede medir el contenido mineral (en gr) del tejido óseo y blando a lo largo de la incidencia de la radiación, evaluando la diferencia entre el coeficiente de atenuación de masa para el hueso y para el tejido blando; permite la separación de ambos componentes. Con el uso de la fuente de un punto y el procedimiento con la exploración rectilínea, el área ósea se estima por la multiplicación del número de píxeles, que representan el hueso explorado por el área del píxel para determinar el área de densidad ósea mineral (en gr/cm^2).

Un recurso que se utiliza corrientemente para aproximarse al riesgo de fractura es la estimación de «umbrales de fractura» de determinadas variables presuntamente relacionadas con la resistencia ósea. Se coloca así al paciente «por sobre» o «por debajo» del umbral según el resultado obtenido, calificándolo en consecuencia como «en riesgo» o no de fracturarse en el futuro. Por supuesto, no pueden especificarse así grados relativos o porcentuales de riesgo, ni mucho menos expresárselos en función de plazo alguno.

Los valores normales de la densidad mineral ósea (DMO) disminuyen con la edad, por tal motivo deben expresarse los datos en valores de un score denominado "Z" o "T". El resultado Z representa la diferencia entre el valor actual y la media ajustada según la edad. Se expresa como una fracción de la desviación estándar. El score T, muestra la diferencia entre el valor actual y la media teórica del pico de masa ósea⁽²⁰⁾. De acuerdo con el contenido mineral óseo podemos dividir los estadios clínicos de la Osteoporosis en etapas:

- Normal: densidad mineral ósea > -1 desviación estándar.
- Osteopenia o DMO baja: densidad mineral óseo entre -1 y -2.5 desviación estándar.
- Osteoporosis: densidad mineral ósea < -2.5 desviación estándar.
- Osteoporosis Establecida o con fractura: densidad mineral óseo por debajo de 2.5 desviación estándar más fractura.

Los métodos anteriormente descritos, además de medir la densidad ósea, deben usarse para predecir el riesgo de fracturas. En la mayoría de los estudios un descenso en una

DS en la masa ósea se asocia con incremento del 50 al 100% de incidencia de fracturas. Por cada descenso de $0,1 \text{ gr/cm}^2$ en la masa ósea de la línea de base, el riesgo de fractura aumenta en 1,5 veces en personas jubiladas y 2,2 veces en otro tipo de personas.

Según la Fundación Nacional de la Osteoporosis de U.S.A.⁽⁶⁾ el test de densitometría ósea debe realizarse en el siguiente grupo de pacientes:

- Toda mujer que presente fractura debe realizársele este estudio para confirmar el diagnóstico y determinar la severidad.
- Toda mujer mayor de 65 años que tiene uno o más factores de riesgo para sufrir fracturas por osteoporosis.
- Mujeres que están considerando terapia para osteoporosis y el resultado del test de densitometría ósea podría afectar esta decisión.
- Mujeres que deben recibir terapia de reemplazo hormonal.

PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

Estrategias para la Prevención: Prevención Precoz, prevención temprana, prevención secundaria y finalmente, tratamiento de la osteoporosis.

Prevención Precoz

- Diagnóstico Precoz (para frenar la pérdida de masa ósea).
- DMO + marcadores bioquímicos de remodelado óseo + evaluación ginecológica.
- Ejercicio (Regímenes de fuerza y aeróbicos).
- Alimentación balanceada de las madres en gestación.
- Aporte de vitaminas y entre 1200 a 1500 mg de calcio por día (siempre que no exista contraindicación).
- Eliminación de tóxicos (alcohol, medicamentos).
- Corrección de factores de riesgo.
- Control médico ginecológico anual.

Prevención Temprana

- Incentivar en niñas y jóvenes cambios en los estilos de vida.
- Alimentación balanceada.

- Suficiente aporte de calcio.
- Eventualmente 400 UI de Vit. D.
- Corrección de factores de riesgo.
- Eliminación del mal hábito tabáquico.
- Ingesta moderada de café y alcohol.
- Ejercicios físicos y vida sana.

Prevención Secundaria

- Indicar precozmente la TRH, salvo contraindicación o que la paciente la rechace.
- Ofrecer alternativas (Bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina, flúor, tamoxifeno).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es reducir el riesgo de fracturas⁽⁴⁾. Esto puede ser logrado:

- Adquiriendo el más alto nivel de masa ósea posible.
- Previendo la disminución de masa ósea en el futuro.
- Minimizando los cambios por traumatismos.

Modificación del estilo de vida

Es el primer paso en el tratamiento, teniendo en cuenta que varios son los factores de riesgo cuyo efecto nocivo ha sido demostrado sobre el desarrollo de la osteoporosis. Entre ellos se encuentran omitir el hábito tabáquico, alcohólico y promover una rutina diaria de ejercicios de esfuerzo moderado, limitando el ejercicio excesivo, dentro de un programa de control de su peso. Debe además recibir asesoría nutricional para asegurar un consumo adecuado de vitamina D y calcio. Estas recomendaciones deben servir de base para establecer la terapia farmacológica. Recientemente Ricci, et al, 2001⁽²⁸⁾, evaluó la efectividad real de la pérdida de peso en mujeres obesas posmenopáusicas, sobre la densidad mineral ósea, aspecto varias veces controversial en la literatura, demostrándose que la pérdida de peso por restricción alimenticia y ejercicios moderados conlleva a un incremento en la resorción ósea con respecto a mujeres que mantuvieron su peso.

Tratamiento Farmacológico

La selección de un determinado tratamiento varía de un paciente a otro, y fundamentalmente debe basarse en la discusión conjunta entre médico y paciente acerca de los beneficios y riesgos de los agentes disponibles y de elección en cada caso. Las

drogas usadas en el tratamiento y prevención de la osteoporosis se clasifican clásicamente como fármacos contra la resorción (antiresortivos) y formadores de hueso (anabólicos). El efecto predominante de los primeros es prevenir la pérdida de masa ósea, produciendo un pequeño incremento en la misma, resultado de la remodelación del espacio relleno y/o secundaria mineralización. Los agentes anabólicos, tienen el potencial de incrementar significativamente la masa ósea y además restaurar la arquitectura del mismo.

La Fundación Nacional de Osteoporosis de los EEUU⁽⁵⁾ recomienda tratamiento farmacológico para:

- Mujeres con valor de T, por debajo de -2.0, en ausencia de factores de riesgo para fracturas.
- Mujeres con valor de T de -1.5, si los factores de riesgo están presentes.
- Mujeres mayores de 70 años de edad con múltiples factores de riesgo, especialmente quienes han tenido fracturas.
- Pacientes que han recibido glucocorticoides por largos periodos de tiempo deben iniciar prevención primaria y medir densidad ósea para indicar el tratamiento adecuado lo más pronto posible. Estos pacientes con un valor de T por debajo de 1.0 deberían iniciar farmacoterapia inmediatamente.

Los fármacos usados mas comúnmente son: estrógenos, bifosfonatos, calcitonina, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, vitamina D y calcio. Otros medicamentos que se están desarrollando y son utilizados fuera de los EEUU incluyen: PTH, formas activas de la vitamina D (calcitriol, alfacalcidol) y esteroides anabólicos.

Agentes Antiresortivos

•Bifosfonatos

Son análogos sintéticos del pirofosfato, y comprenden el grupo de mayor crecimiento e importancia dentro de los agentes disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. Son usados también en otros desórdenes del remodelamiento óseo como la enfermedad de Paget y neoplasias con metástasis en el hueso.

Los bifosfonatos disminuyen la resorción osteoclástica del hueso⁽²⁶⁾ a través de varios mecanismos como: **1)** inhibición de la bomba de protones osteoclástica necesaria para la disolución de la hidroxiapatita; **2)** disminución en la formación/activación osteoclástica; **3)** incremento en la apoptosis osteoclástica (muerte celular programada, a través del clivaje de las caspasas de Mst1 kinasa⁽²⁹⁾); **4)** prevención de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, prolongando la vida media de ambos tipos celulares⁽³⁰⁾. Estos dos últimos mecanismos, recientemente demostrados, explicarían en gran medida los efectos de los bifosfonatos sobre la formación de matriz ósea e inhibición de la resorción.

Se caracterizan por poseer dos grupos fosfatos unidos a un solo carbono terminal, que tiene cadenas laterales con estructuras variables; R₁ y R₂. De éstas, la R₂ es la que más

difiere de un bifosfonato a otro y determina la potencia del mismo frente a los demás. En general estos compuestos son absorbidos y excretados de forma inalterada, debido a que no son afectados por la hidrólisis enzimática de las pirofosfatasa. Son débilmente absorbidos en el tracto gastrointestinal y esta absorción disminuye por la presencia de alimentos que contengan hierro y calcio, por lo que se debe sugerir que su ingesta se realice con el estómago vacío o 2 horas previas a la comida⁽³¹⁾. Los efectos adversos observados más frecuentemente son manifestaciones gastrointestinales como diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, constipación, úlceras duodenales y gástricas. Además, pero menos frecuente son el dolor musculoesquelético, cefalea e incluso mayor incidencia de infecciones urinarias y del tracto respiratorio⁽³²⁻³³⁾. El daño a la mucosa gastroesofágica es el más relevante de ellos y difiere para cada bisfosfonato, siendo mayor para el pamidronato y el alendronato y menor para el risendronato⁽³⁴⁾.

Los bifosfonatos reducen significativamente el riesgo de fractura (de un 30 a un 60% aproximadamente) y aumentan la DMO en una proporción entre 1 al 3% tras el seguimiento en 36 meses⁽³⁵⁾. El primer agente sintetizado fue el etidronato, considerado hoy como de primera generación, y cuya utilidad ha caído en desuso debido a su muy baja potencia con respecto a los nuevos bifosfonatos ([Tabla 3](#)) y su tendencia a producir osteomalacia con el uso prolongado, debido a su intervención en la mineralización ósea, pero que puede prevenirse con el uso de un régimen cíclico. El pamidronato de segunda generación, es utilizado fundamentalmente en la enfermedad de Paget e hipercalcemia tumoral y debe ser administrado por vía endovenosa. El alendronato también de segunda generación, es uno de los más utilizados y es 1000 veces más potente y más seguro que el etidronato. De tercera generación se encuentra disponible en el mercado el risedronato, con menores efectos adversos que otros bifosfonatos^(34,35). El risendronato ha sido evaluado en numerosos estudios con resultados significativamente superiores a otros bifosfonatos. En el estudio VERT-NA⁽³⁶⁾ se demostró la reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales en un 65% tras 1 año de tratamiento y un aumento de la DMO en columna lumbar del 3% y del 7,1% tras 1 y 3 años de tratamiento respectivamente⁽³⁵⁾. Las dosis terapéuticas de este grupo de compuestos se presentan en la [tabla 4](#).

Tabla 3: Potencia antirresortiva de los bifosfonatos

Agente	Potencia Relativa
Etidronato	1 X
Tiludronato/Clodronato	3 X
Pamidronato	30 X
Alendronato	1000 X
Risedronato	3000 X

Tabla 4: Dosis y duraciones del tratamiento con bifosfonatos

Nombre genérico	Indicación	Dosis	Duración
-----------------	------------	-------	----------

Alendronato	OPM	10 mg/día v.o. para el tratamiento y 5 mg/día v.o. para la prevención	Sin establecer
	Enfermedad Ósea de Paget	40 mg/día v.o.	6 meses
Etidronato (régimen cíclico)	OPM	Etidronato 400 mg/día v.o. por 14 días seguido de carbonato de calcio 1.25 g/día por 76 días	Sin establecer en la mayoría de los países
Etidronato	Enfermedad Ósea de Paget	5 mg/kg/día v.o.	hasta 6 meses
Tiludronato	Enfermedad Ósea de Paget	400 mg/día v.o.	3 meses
Pamidronato	Enfermedad Ósea de Paget	30 mg/semana i.v.	6 semanas
		o	
		30 mg en la primera semana seguido de 60 mg en semanas alternas	6 semanas
Risedronato	OPM	5 mg/kg/día v.o.	Sin establecer
	Enfermedad Ósea de Paget	30 mg/kg/día v.o.	2 meses

OPM: Osteoporosis posmenopáusica

Como ya se dijo, los bifosfonatos pueden ocasionar problemas gástricos principalmente síntomas de reflujo gastroesofágico y úlceras gastroduodenales. Para evitar esto, debería tomarse diluido en 4-6 onzas de agua y se recomienda distanciar la ingesta del fármaco 2 horas de cada comida si es entre comidas, ó 30 minutos antes si se administra en ayunas. Asimismo, el paciente no debería acostarse hasta no pasar por lo menos 30 minutos luego de tomarse el medicamento. Está contraindicado en pacientes con diagnóstico de tumores de esófago, acalasia, estenosis esofágica. Los pacientes con reflujo gastroesofágico deben ser monitorizados⁽³¹⁾.

•Calcio y vitamina D

Los efectos del calcio y la vitamina D sobre el hueso no son tan notorios como en el de otros agentes pero en varios estudios se concluye que deben ser utilizados tanto como prevención como en el tratamiento de la osteoporosis. Esto se basa en que se requiere un consumo adecuado de calcio para mantener la masa ósea y la vitamina D es necesaria para asegurar la absorción del mismo en el tracto gastrointestinal.

Recientemente la Academia Nacional de Ciencia de los EEUU, establece niveles de referencia para el consumo de calcio y vitamina D en la dieta ([Tabla 5](#)).

Tabla 5: Niveles de referencia para el consumo de calcio y vitamina D en la dieta

GRUPO	VIT D (IU/día)	CALCIO (mg/día)
0 a 1 años	200	-270
1 a 3	200	500
4 a 8	200	800
9 a 18	200	1300
19 a 50	200	1000
50 a 70	400	1200
> 70 años	600	1200
Mujeres embarazadas o lactando	200	1000-1300

•Terapia de Reemplazo hormonal (TRH)

La utilización para prevenir la pérdida ósea en la menopausia precoz esta bien establecida. La TRH retarda o previene la pérdida ósea y aumenta la densidad ósea. Otros efectos positivos son: control de los síntomas de la menopausia y reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular. En mujeres que inician esta terapia se pueden encontrar quistes mamarios, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial, migraña, trombosis venosa profunda. Es considerado también tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas⁽⁵⁾. Uno de los inconvenientes de la TRH es la necesidad de su uso a largo plazo, haciéndose difícil su aplicación práctica ya que muchas mujeres cesan su administración tras los efectos secundarios o temores relativos al desarrollo de cáncer de mama.

•Calcitonina

Este péptido es normalmente producido por las células C parafoliculares de la glándula tiroides e inhibe la acción de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea. La biosíntesis y secreción de la calcitonina está regulada por la concentración de calcio; cuando el calcio plasmático es alto, aumenta la secreción de calcitonina y viceversa. Se puede estimular su secreción por catecolaminas, glucagon, gastrina y colecistocinina⁽³⁷⁾. Es una alternativa para aquellos pacientes que no deben recibir terapia de reemplazo hormonal o bifosfonatos. La calcitonina de salmón (40 a 50 veces más potente que la humana) administrada por vía intranasal (200 UI/día) o intramuscular (100 UI/día) aumenta la DMO y disminuye el riesgo de fracturas en la osteoporosis ya establecida aunque es menos efectiva que otros agentes. Además se ha observado que el uso prolongado de calcitonina disminuye su efectividad, efecto que puede ser debido a la formación de anticuerpos contra la misma⁽³⁸⁾.

•Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno

Ellos podrían ser la alternativa en aquellos pacientes que no pueden recibir TRH. Raloxifeno es el más estudiado y a demostrado que aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción. Al igual que los estrógenos disminuye las LDL, colesterol total y no afecta las HDL. Así mismo no produce estimulación endometrial. Múltiples investigaciones han demostrado que a dosis de 60 a 120 mg/día disminuye el riesgo de fracturas vertebrales durante los primeros 36 meses de tratamiento⁽⁶⁾. Sin embargo, no se han reportado en la literatura reducciones significativas en las fracturas no vertebrales. Una característica adversa es el aumento significativo de eventos tromboembólicos observados con este agente⁽³⁹⁾.

Agentes Anabólicos

•Hormona paratiroidea (PTH)

Son cadenas polipeptídicas únicas de 84 aminoácidos y de masa molecular de aproximadamente 9500 Da. La función primaria de la hormona paratiroidea es desencadenar los cambios adaptativos que conservan una concentración constante de Ca^{2+} en el líquido extracelular. La PTH actúa sobre células precursoras hacia la formación de nuevas unidades de remodelamiento óseo, los incrementos sostenidos de ésta originan cambios histológicos en el hueso, caracterizados por un aumento de la prevalencia de sitios de resorción osteoclástica y de la proporción de la superficie ósea que está cubierta con matriz no mineralizada, lo que significa un aumento de la superficie formadora de hueso, debido a un incremento general de la remodelación. Además, inhibe la apoptosis en los osteoblastos, prolongando su vida útil e incrementando la síntesis de matriz ósea⁽⁴⁰⁾.

Los estudios con PTH generalmente han estado limitados por la necesidad de su administración parenteral, por medio de inyecciones intramusculares o por vía endovenosa, y la variación sobre la formación y resorción de masa ósea que estas vías de administración involucran. Infusiones continuas e inyecciones subcutáneas diarias estimulan la formación de hueso de manera similar pero tienen efectos diferentes en la resorción y masa ósea. Infusiones continuas, que producen una elevación persistente de la concentración de hormona paratiroidea, llevan a una resorción ósea mayor que las inyecciones diarias, que causan solo incrementos transitorios en la concentración de hormona paratiroidea⁽⁴¹⁾.

En un reciente trabajo por Neer, et al 2001^(41,42), se demostró que el tratamiento con inyecciones percutáneas diarias de PTH disminuye el riesgo de fracturas vertebrales o no; incrementa la DMO en vertebras y fémur es bien tolerada. La dosis recomendada es de 20 ug, y es muy posible que esté en el mercado estadounidense a finales de este año.

Fronteras en el tratamiento

Son muchas las ventanas existentes para el tratamiento de la osteoporosis, incluyendo nuevos bifosfonados, formas comerciales de PTH, e incluso agentes hipolipemiantes. Desde hace poco tiempo se trata de establecer la relación existente entre los lípidos y la osteoporosis. Se sabe que la pared arterial contiene células capaces de diferenciación en osteoblastos, llevando a producción mineral. Se ha demostrado además que los lípidos se acumulan en los huesos de ratones y alrededor de vasos óseos en pacientes con osteoporosis⁽⁴³⁾. En vista que los osteoblastos inmaduros se ubican adyacentes a la

matriz subendotelial de estos vasos, la acumulación de lípidos en la matriz subendotelial inhibiría la diferenciación de éstas células en células capaces de generar matriz ósea. Es notable además que los bifosfonatos reducen LDL e incrementan los niveles de HDL en humanos y las estatinas disminuyen la calcificación vascular en pacientes e incrementan la mineralización ósea en roedores⁽⁴³⁾. Es controversial afirmar, sin embargo, que las estatinas son útiles en el tratamiento de la osteoporosis.

Por otro lado, dos agentes experimentales lucen prometedores. El primero de ellos, el SB 242784, es un compuesto derivado del bafilomicin A1, un potente inhibidor de la V-ATPasa, que inhibe la bomba de protones y la resorción ósea en vitro, ha demostrado ser tan eficaz como el estradiol⁽⁴⁴⁾. El segundo, es el NPS 2143 agente que desensibiliza al receptor de calcio de la paratiroides, incrementando la secreción endógena de PTH, que administrado oralmente, tiene una efectiva actividad sobre la formación ósea a través de la PTH⁽⁴⁴⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and treatment of Osteoporosis. Am J Med. 1993; 94; 646-50.
2. Krane S, Holick M. Metabolic Bone Disease. Osteoporosis. En Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Fauci AS, Kasper DL, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth Edition, New York. Mac Graw Hill. 1994; 21172-84.
3. Lyles K. Osteoporosis en el anciano. En Kelley W, ED. Medicina Interna. Buenos Aires. Ed. Med. Panamericana. 1993; 2624-31.
4. Riggs BL, Melton J. Involutional Osteoporosis. N Engl J Med. 1986; 314: 1676-86.
5. Lambing CL. Osteoporosis prevention, detection, and treatment. Postgraduate medicine. 2000; 107(7): 34-56.
6. McGarry KA, Kiel DP. Postmenopausal osteoporosis. Postgraduate Medicine. 2000; 108(3): 79-91.
7. Christiansen C. Prevention and treatment of osteoporosis with hormone replacement therapy. Int J Fertil. 1993; 38(S1): 45S-54S.
8. Barret-Connor E. Epidemiologist and the menopause: A global overview. Int J Fertil. 1993; 38(S1): 6-14.
9. Melton JL, Eddy DM, Johnston C Jr. Screening for Osteoporosis. Ann Intern Med. 1990; 112: 516-28.
10. Johnston CC, Melton LJ III, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. J Bone Miner Res. 1989; 4(S2): 1-28.

11. Ministerio de Sanidad y Asistencial Social. Dirección de Epidemiología. Caracas 1995,1996,1997.
12. Oficina Central de Estadística e Informática (OCEI). Venezuela: Estimaciones y Proyecciones de Población 1950-2035. Caracas 1995.
13. Herzberg M, Foldes J, Sternberg R, Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women. *J. Bone miner Res.* 1990; 5(3): 251-257.
14. Szathmari M, Steczek L, Szucs J, Hollo T. Cin Kurites Osteoporosis Nokben. *Orv-Hetil.* 1993; 134(7): 911-4.
15. Mataran L, González J, Rodríguez M, Rodrigo D, Abellán M, Salvatierra D. Zinc y osteoporosis. *Ann Med Intern.* 1992; 9(7): 331-3.
16. Alhava EM, Olkkonen A, Puitinen J, Nokso-Koivisto VM. Zinc content of human cancellous bone. *Act Orthop Scand.* 1997; 48: 1-4.
17. Atik SO. Zinc a senile osteoporosis. *J Am Geriatric Soc.* 1983; 71: 790-1.
18. Contreras F, Fernández M, (1995). Valor de la Zincuria en la osteoporosis posmenopáusica. TEG. Universidad Central de Venezuela, Caracas.
19. Pavón SJ, Zancheta JR [cd-rom]. En: Osteoporosis. [Buenos Aires]: Data Visión S.A, BMD Vol.1. ISBN: 987-9212-28-2. 1998.
20. Riggs BL, Wahner HW, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ III, Dunn WL. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: Relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest.* 1981; 67: 328-35.
21. Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop.* 1982; 165: 239-52.
22. Smith DM, Khairi MRA, Johnston CC Jr. The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk of fracture. *J Clin Invest.* 1975; 56: 311-8.
23. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogen, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 1985; 313: 974.
24. Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 42-8.
25. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med.* 1989; 86: 282-8.
26. Pirmohamed M. Commentary-Biphosfonates and calcium homeostasis. *Journal of Internal Medicine.* 2000; 247: 418-419.

27. Cooper C, Kanis JA, Compston J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet*. 1995; 345: 743-744.
28. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson Rn, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 347-352.
29. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of Mst1 kinase during apoptosis. *J Biol Chem*. 1999; 274(49): 34967-73.
30. Plotkin Li, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999; 104(10): 1363-1374.
31. Compston J. Prevention and Management of osteoporosis. Current trends and future prospects. *Drugs*. 1997; 53: 727-735.
32. Rosen C, Kessenich C. Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs*. 1996; 51(4): 537-551.
33. Jeal W, Barradell L, McTavish D. Alendronate: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 1997; 53(3): 415-434.
34. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2000; 119: 631-638.
35. Aventis Pharma. Actonel (risedronato sódico): Monografía Científica. Aventis Pharma. Caracas, Venezuela. 2000.
36. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*. 1999; 14(282): 1344-1352.
37. Garnero P, Delmas PD. Bone markers. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1997; 11(3): 517-537.
38. Muff R, Dambacher MA, Fisher JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal syntetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1991; 1: 72-75.
39. Cole R, Flaws J, Buch T. Effects of raloxifene in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1998; 338(18): 1313-14.
40. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt A, Manolagas S. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1999; 104: 439-446.

41. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman A, Eriksen E, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1434-41.
42. Gottlieb S. News Roundup: Human parathyroid hormone may prevent osteoporosis. *British J Med*. 2001; 322: 1200.
43. Parhami F, Garfinkel A, Demer L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2346-48.
44. Canalis E. Novel treatments for osteoporosis. *J Clin Invest*. 2000; 106(2): 177-179