



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Anexo I

**D. ESTEBAN PÉREZ ALONSO SECRETARIO DEL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS DE
LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo Ordinario de Doctores del Departamento en su sesión de fecha 16 de septiembre de 2005, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Efectos de los Psicótrópos sobre la Masa Ósea Evaluada por Ultrasonografía en el Calcáneo" presentada por la doctorando D^a Josefa María Ramal López y dirigida por el Doctor Manuel Sosa Henríquez.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a dieciseis de septiembre de dos mil cinco

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
Programa de Doctorado: Avances en Medicina Interna



EFFECTO DE LOS PSICOTROPOS SOBRE LA MASA ÓSEA, EVALUADA POR ULTRASONOGRAFÍA EN EL CALCÁNEO

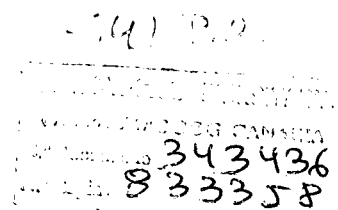
Autora: D^a Josefa María Ramal López

Director: Dr. D. Manuel Sosa Henríquez

Co-Directores:

Dra. D^a Benedicta Ojeda Pérez

Dr. D. Diego Hernández Hernández



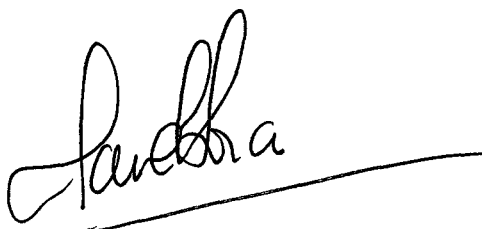
Las Palmas de Gran Canaria, diez de octubre de 2005



MANUEL SOSA HENRÍQUEZ, Catedrático de Universidad del Área de Conocimiento de Medicina del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA: Que la presente memoria titulada ***Efectos de los psicotropos sobre la masa ósea evaluada por ultrasonografía en el calcáneo***, ha sido realizada bajo mi dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Josefa María Ramal López, y constituye su Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

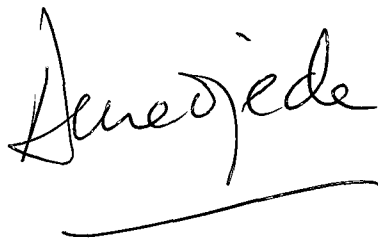
Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente y a los efectos a que haya lugar, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a diez de octubre de dos mil cinco.



BENEDICTA OJEDA PÉREZ, Catedrática de Escuela Universitaria del Área de Conocimiento de Enfermería del Departamento de Enfermería de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA: Que la presente memoria titulada ***Efectos de los psicotropos sobre la masa ósea evaluada por ultrasonografía en el calcáneo***, ha sido realizada bajo mi codirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Josefa María Ramal López, y constituye su Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

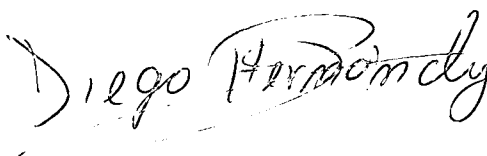
Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente y a los efectos a que haya lugar, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a diez de octubre de dos mil cinco.

A handwritten signature in black ink, reading "Benedicta Ojeda", with a horizontal line underneath.

DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA: Que la presente memoria titulada ***Efectos de los psicotropos sobre la masa ósea evaluada por ultrasonografía en el calcáneo***, ha sido realizada bajo mi codirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía D^a. Josefa María Ramal López, y constituye su Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente y a los efectos a que haya lugar, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a diez de octubre de dos mil cinco.



Deseo expresar mi agradecimiento:

Al Servicio de Rehabilitación Psicosocial de la Red de Salud Mental y a D. Rafael Inglot Domínguez, por haber autorizado la realización de este trabajo en el Hospital Psiquiátrico de Las Palmas de Gran Canaria.

Al Dr. D. Manuel Sosa Henríquez, director de esta tesis, por su apoyo durante estos años, por su comprensión a la hora de transmitirme sus conocimientos, por su ayuda prestada en los momentos difíciles, por su amistad y su cariño.

A la Dra. Benedicta Ojeda Pérez, codirectora de esta tesis, por haber confiado en mí para realizar este trabajo, por su apoyo incondicional en los momentos de ánimo y en los de desánimo, por su amistad, por su perseverancia, por su consejo y por su paciencia.

A la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, al Dr. D. Diego Hernández Hernández, codirector de esta tesis, por haberme ofrecido todas las facilidades para llevar a cabo mi aprendizaje durante la realización de este trabajo.

Al Dr. D. Pedro Saavedra Santana y a D. José María Limiñana Cañal, por su estimable colaboración en el tratamiento estadístico, sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

Al Sr. Francisco Fumagallo Díaz-Llanos, por su colaboración y entusiasmo al facilitarme parte del material bibliográfico utilizado en la realización de esta tesis.

A los profesionales de Enfermería del Servicio de Rehabilitación del Hospital Psiquiátrico de Las Palmas, por ser tan buenos compañeros y por su interés en que mi trabajo saliera adelante.

A los pacientes y personas de la Comunidad de Gran Canaria que amablemente dieron su consentimiento para participar en este estudio.

En general, a todos aquellos que han hecho posible la realización de este trabajo.

**Al Josep,
A mi familia**

ÍNDICE GENERAL

I.	INTRODUCCIÓN	17
1.1.	Fisiología del hueso	18
1.1.1.	Regulación de la función ósea	21
1.1.2.	Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo	23
1.2.	Masa ósea	24
1.2.1.	Factores determinantes de la masa ósea	24
1.2.1.1.	Herencia	26
1.2.1.2.	Nutrición	28
1.2.1.3.	Factor mecánico	30
1.2.1.4.	Factor hormonal	31
1.2.1.5.	Factores tóxicos	32
1.2.1.6.	Otros factores	33
1.3.	Osteoporosis	34
1.3.1.	Historia y definición de la osteoporosis	34
1.3.2.	Clasificación de la osteoporosis	35
1.3.3.	Clínica de la osteoporosis	36
1.3.4.	Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas	38
1.3.5.	Diagnóstico de la osteoporosis	45
1.3.5.1.	Anamnesis y exploración física	46
1.3.5.2.	Evaluación de la gravedad de la osteoporosis y riesgo de fractura	47
1.3.5.3.	Identificación de fracturas previas	49
1.3.5.4.	Cuantificación de la masa ósea	51
1.3.5.4.1.	Densitometría con fuente de Rayos X	52
1.3.5.4.2.	Densitometría por ultrasonidos	56
1.3.5.5.	Pruebas de Laboratorio	61
1.3.6.	Tratamiento de la osteoporosis	61
1.4.	Osteoporosis secundaria	68
1.4.1.	Osteoporosis secundaria a agentes físicos: inmovilización y ejercicio físico	70
1.4.2.	Osteoporosis secundaria a agentes tóxicos: alcohol, tabaco y cafeína	71

1.4.3.	Osteoporosis secundaria a medicamentos _____	76
1.5.	Psicofármacos y masa ósea _____	79
1.6.	Objetivos de la investigación _____	93
1.6.1.	Objetivo general _____	93
1.6.2.	Objetivos específicos _____	93
II.	MATERIAL Y MÉTODO _____	94
2.1.	Diseño _____	95
2.2.	Sujetos _____	95
2.2.1.	Grupo Caso _____	95
2.2.2.	Grupo Control _____	96
2.3.	Variables del estudio _____	97
2.4.	Instrumentos de valoración _____	97
2.5.	Procedimiento _____	99
2.5.1.	Proceso de selección de la muestra _____	99
2.5.2.	Proceso de recogida de datos _____	101
2.5.3.	Proceso de medición de la masa ósea _____	104
2.6.	Análisis estadístico _____	106
III.	RESULTADOS _____	109
3.1.	Características basales de las poblaciones de estudio _____	110
3.1.1.	Características del Grupo Caso _____	110
3.1.2.	Características del Grupo Control _____	115
3.2.	Resultados estadísticos de las variables más significativas _____	120
3.3.	Comparación de los resultados de la masa ósea según los criterios de la OMS y los establecidos por el grupo GIUMO _____	125
IV	DISCUSIÓN _____	126
V	CONCLUSIONES _____	136
VI	BIBLIOGRAFÍA _____	139
VII	APÉNDICES _____	154

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Factores humorales de la regulación ósea _____	21
Tabla 2.	Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo _____	24
Tabla 3.	Factores determinantes de la masa ósea _____	26
Tabla 4.	Requisitos de Calcio según el NHI _____	28
Tabla 5.	Clasificación tradicional de las causas de osteoporosis _____	35
Tabla 6.	Características de la osteoporosis involutiva Tipo I y Tipo II ____	36
Tabla 7.	Consecuencias más frecuentes de las fracturas vertebrales ____	37
Tabla 8.	Prevalencia de la fractura vertebral en Europa. Estudio EVOS ____	40
Tabla 9.	Edad media de los pacientes con fractura de extremidad proximal del fémur _____	40
Tabla 10.	Incidencia (casos 1/100.000 habitantes/1 año) de fractura de la extremidad proximal del fémur en España _____	41
Tabla 11.	Número de fracturas de cadera en España y cociente mujer/hombre_____	41
Tabla 12.	Mortalidad en la fase aguda, al año y dos años, tras la fractura de la extremidad proximal del fémur _____	42
Tabla 13.	Estancia media y coste económico de la fractura de la extremidad proximal del fémur _____	43
Tabla 14.	Prevalencia de normalidad, osteopenia y osteoporosis en la población estudiada, dependiendo del criterio utilizado _____	44
Tabla 15.	Diagnóstico y seguimiento de la osteoporosis _____	46
Tabla 16.	Hallazgos radiológicos de la osteoporosis _____	48
Tabla 17.	Índice de deformidad vertebral de Genant _____	51
Tabla 18.	Características de las técnicas para cuantificar la masa ósea ____	56
Tabla 19.	Grado de recomendación para los diferentes fármacos en la reducción del riesgo de fractura _____	66
Tabla 20.	Causas de osteoporosis secundaria _____	69
Tabla 21.	Clasificación tradicional de la osteoporosis secundaria _____	70
Tabla 22.	Causas de hipofosfatemia en el paciente alcohólico _____	73
Tabla 23.	Fármacos que pueden disminuir el contenido mineral óseo ____	77
Tabla 24.	Efectos secundarios más frecuentes de las benzodiazepinas ____	79

Tabla 25.	Efectos secundarios más frecuentes de los neurolépticos _____	79
Tabla 26.	Criterios de inclusión del Grupo Caso _____	95
Tabla 27.	Criterios de exclusión del Grupo Caso _____	96
Tabla 28.	Criterios de inclusión en el Grupo Control _____	96
Tabla 29.	Criterios de exclusión del Grupo Control _____	96
Tabla 30.	Variables analizadas en el estudio _____	98
Tabla 31.	Equivalencias de alcohol _____	102
Tabla 32.	Equivalencias de cafeína _____	103
Tabla 33.	Equivalencias de calcio _____	103
Tabla 34.	Datos antropométricos del Grupo Caso _____	111
Tabla 35.	Distribución del IMC en el Grupo Caso _____	111
Tabla 36.	Datos ginecológicos de las mujeres del Grupo Caso _____	112
Tabla 37.	Datos antropométricos del Grupo Control _____	116
Tabla 38.	Distribución del IMC en el Grupo Control _____	116
Tabla 39.	Datos ginecológicos de las mujeres del Grupo Control _____	117
Tabla 40.	Características basales de las poblaciones de estudio y grado de significación de resultados _____	120
Tabla 41.	Parámetros ultrasonográficos óseos _____	121
Tabla 42.	Resultados densitométricos de ambos Grupos según criterios de clasificación del GIUMO _____	125
Tabla 43.	Resultados densitométricos de ambos Grupos según criterios de clasificación de la OMS _____	125

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Hueso trabecular normal _____	19
Figura 2	Ciclo de remodelamiento óseo _____	21
Figura 3	Evolución de la masa ósea _____	25
Figura 4	Índice de deformidad vertebral de Genant _____	50
Figura 5	Anormalidades endocrinas y metabólicas detectadas en sujetos con obesidad primaria _____	81
Figura 6	Mecanismos posibles de la disminución de la BMD inducida por neurolépticos _____	85
Figura 7	Citoquinas y osteoporosis en pacientes con esquizofrenia _____	86
Figura 8	Ultrasonógrafo Sahara ® _____	98
Figura 9	Disposición de los elastómeros en el Ultrasonógrafo Sahara® _____	105
Figura 10	Distribución del Grupo Caso según sexo _____	110
Figura 11	Distribución del Grupo Caso según edad _____	111
Figura 12	Distribución del Grupo Caso según IMC _____	112
Figura 13	Identificación en el Grupo Caso de hábitos de vida _____	113
Figura 14	Distribución del Grupo Control según sexo _____	115
Figura 15	Distribución del Grupo Control según edad _____	116
Figura 16	Distribución según IMC en el Grupo Control _____	117
Figura 17	Identificación en el Grupo Control de hábitos de vida _____	118
Figura 18	Evolución del QUI-Stiffness según IMC/Grupo de estudio _____	122
Figura 19	Evolución del QUI-Stiffness según edad/Grupo de estudio _____	123
Figura 20	Asociación del QUI-Stiffness con el IMC _____	124

ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂ D ₃ :	_____	Vitamina D ₃
ACV:	_____	Accidente cardiovascular
ACTH:	_____	Hormona Adenocorticotropa
BMD:	_____	Bone Mineral Density
BRU:	_____	Unidad de remodelamiento óseo
BSU:	_____	Unidad estructural ósea
BUA:	_____	Broadband Ultrasound Attenuation
Ca:	_____	Calcio
CIE-10:	_____	Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades
cm:	_____	Centímetros
Col.:	_____	Colaboradores
CT:	_____	Calcitonina
CV:	_____	Coefficiente de variación
D:	_____	Dorsal
d:	_____	Día
DMO:	_____	Densidad mineral ósea
DPA:	_____	Absorciometría de doble fotón
DE:	_____	Desviación estándar
DT:	_____	Desviación típica
DEXA:	_____	Dual Energy X rays Absorptiometry
ECA:	_____	Ensayo clínico aleatorizado
ES:	_____	Error estándar
EVOS:	_____	European Vertebral Osteoporosis Study
FORE:	_____	Fondation for Osteoporosis Research and Education
FEPF:	_____	Fractura de la extremidad proximal del fémur
GAM:	_____	Generalized Additive Model
gr.:	_____	Gramos
GTO:	_____	Grupo de Trabajo sobre Osteoporosis
GIUMO:	_____	Grupo de investigación en ultrasonidos y metabolismo óseo
GM-CSF:	_____	Factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos
IAM:	_____	Infarto agudo de miocardio
IGF:	_____	Factor de crecimiento similar a la insulina
IL:	_____	Interleukina

IMC: _____	Índice de masa corporal
INF: _____	Interferón
ICSI: _____	Institute for Clinical Systems Improvement
Kg: _____	Kilogramos
L: _____	Lumbar
LGS: _____	Ley General de Sanidad
LH: _____	Hormona luteínica
m: _____	Metros
M-CSF: _____	Factor estimulante de colonias del tipo macrófago
MEDOS: _____	Mediterranean Osteoporosis Study
mg: _____	Miligramos
MHz: _____	Megahercios
min: _____	Minutos
MORE: _____	Multiple Outcomes Raloxifen Evaluation
mREM: _____	Milirems
MWS: _____	Million Women Study
n: _____	Número (referido al tamaño muestral)
NE: _____	No eficacia demostrada
NIH: _____	National Institute of Health
NOF: _____	National Osteoporosis Foundation
NS: _____	No significativo
OMS: _____	Organización Mundial de la Salud
OP: _____	Osteoporosis
P: _____	Fósforo
PG: _____	Prostaglandinas
PROOF: _____	Prevention Osteoporotic Fractures
PTH: _____	Hormona paratifoidea
QUI: _____	Índice cuatitativo ultrasónico
QUI/STIFFNESS: ____	Índice de consistencia
QUS: _____	Ultrasonografía de calcáneo
QDR: _____	Absorciometría radiográfica de doble energía
ROI: _____	Zona de interés central
RMN: _____	Resonancia magnética nuclear
SEIOMM: _____	Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral
SD: _____	Desviación estándar
SERMs: _____	Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos
SI: _____	Stiffness Index

SNC: _____	Sistema nervioso central
SPA: _____	Absorciometría de un solo fotón
SPSS: _____	Statistical Package for the Social Science
SOS: _____	Speed Of Sound
SOTI: _____	Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention
TAC: _____	Tomografía axial computadorizada.
TCC: _____	Tomografía computadorizada cuantitativa.
TGF: _____	Factor de crecimiento "transformante".
THS: _____	Tratamiento hormonal sustitutivo
TNF: _____	Factor de necrosis tisular.
TROPOS: _____	Treatment of Peripheral Osteoporosis
U: _____	Unidades
UIB: _____	Unidad de Internamiento Breve
UMO: _____	Unidad Metabólica Ósea
URA: _____	Unidad de Rehabilitación Activa
USM: _____	Unidad de Salud Mental
WHI: _____	Women's Health Initiative Trial

I. INTRODUCCIÓN

1.1. FISIOLÓGÍA DEL HUESO

El hueso es una forma especializada de tejido conectivo considerado metabólicamente activo. Consta, al igual que otros tejidos conjuntivos, de células, fibras y sustancia fundamental, y se diferencia de los demás por su intensa mineralización y por llevar a cabo dos funciones específicas^{1,2}: una biomecánica y otra metabólica. Con respecto a la primera, la dureza del hueso proporciona sostén al esqueleto, es el soporte interior del cuerpo, los lugares de inserción de los músculos y tendones esenciales para la locomoción; protege los órganos vitales y aloja en la médula ósea los elementos hematopoyéticos. En el aspecto metabólico, los minerales contenidos en los huesos intervienen en la regulación de la composición del líquido extracelular, fundamentalmente en la concentración del calcio iónico y de fósforo.

Para acomodarse a la variabilidad de las tensiones mecánicas y a las demandas de la homeostasis de calcio, todos los huesos se encuentran en una fase dinámica de formación y reabsorción durante toda la vida². A nivel celular, el metabolismo óseo se lleva a cabo por la acción de las células del tejido óseo: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos^{1,3}. Los osteoblastos son las formas inmaduras de las células óseas responsables de la síntesis y la secreción de los componentes orgánicos de la matriz extracelular del hueso, sustancia conocida con el nombre de osteoide, que sufre rápidamente mineralización para formar hueso. Los osteoblastos quedan incluidos en la matriz ósea como osteocitos, responsables del mantenimiento de la matriz ósea. Los osteoclastos son células multinucleadas que participan de forma activa en la continua actividad metabólica del hueso^{1,3}.

Esta actividad metabólica posee dos finalidades: el modelamiento óseo (a través de los osteoblastos), que indica procesos que participan en la formación del esqueleto macroscópico, que finaliza con la madurez (18-20 años) y, el remodelamiento óseo (por medio de los osteoblastos y osteocitos), referido a los procesos que se llevan a cabo en las superficies

óseas antes y después del desarrollo adulto, necesarios para conservar la integridad estructural del hueso³.

El hueso, microscópicamente se presenta en dos formas: hueso plexiforme, inmaduro, con organización al azar de sus elementos fibrosos, que durante el desarrollo óseo es el primero que se fabrica y posteriormente es remodelado hasta formar el hueso laminar. Este tipo de hueso constituye la mayor parte del esqueleto del adulto. Por otra parte, el hueso laminar está formado por capas sucesivas en donde cada una de ellas tiene una alta organización infraestructural. El hueso laminar se puede presentar como una masa sólida, que se conoce como hueso compacto o cortical, o puede estar formado por una masa esponjosa que se designa con el nombre de hueso esponjoso o trabecular^{1,3} (Figura 1). El hueso trabecular contribuye tan sólo con un 20 % a la masa ósea del esqueleto, pero su superficie es mayor que la del hueso cortical, es metabólicamente más activo. Es en el hueso trabecular donde la pérdida de masa ósea es más rápida e intensa a lo largo de la vida⁴.



Figura 1. Hueso trabecular normal

La función del hueso cortical es de soporte estructural y predomina en la superficie externa de los huesos, sobre todo en la diáfisis de huesos largos como el cuello del fémur. En este tipo de hueso la remodelación tiene lugar en las superficies perióstica, endóstica y en los conductos de Havers³.

El hueso trabecular se localiza sobre todo en los cuerpos vertebrales, pelvis y en las metáfisis de los huesos largos, que por su gran superficie respecto a su volumen se convierten en una estructura ideal para la movilización de calcio y de fósforo³.

Aunque el esqueleto es uno de los sistemas más dinámicos del organismo, en cuanto a la remodelación ósea se considera una estructura poco activa debido a que el esqueleto está formado mayoritariamente por matriz extracelular y carece de parénquima⁵. Sólo el 7,6 % del tejido óseo es renovado anualmente en el individuo adulto, siendo esta cifra superior en el joven e inferior en los mayores. Se trata de un proceso continuo de reabsorción y formación⁵⁻⁷.

Frost⁸ plantea una teoría sobre la remodelación ósea, y propone que la remodelación se verifica tanto en las estructuras trabeculares como en los sistemas haversianos por medio de la acción de osteoclastos y osteoblastos, que trabajan conjuntamente a través de las conocidas como unidades de remodelamiento óseo (BRU).

Cada ciclo de remodelado (figura 2) consta de tres fases⁹: resorción, reposo o inversión y formación. En la fase de resorción, los osteoclastos probablemente a través de estímulos recibidos de los osteocitos de las trabéculas óseas, excava una superficie ósea originando imágenes en forma de sacabocados, conocidas como lagunas de Howship. La fase de reposo o inversión se identifica con un periodo de aparente inactividad. Por último, en la fase de formación, los osteoblastos rellenan la zona excavada por los osteoclastos con hueso nuevo. El tejido óseo resultante de la acción de una BRU se conoce como unidad estructural ósea (BSU) y el volumen de hueso preexistente que es recambiado por hueso nuevo, por unidad de tiempo, se denomina recambio óseo⁹. La diferencia entre el volumen de hueso formado y hueso reabsorbido por unidad de tiempo se denomina balance óseo⁹. En caso de que la reabsorción y la formación sean iguales se habla de acoplamiento⁹⁻¹⁰ entre el trabajo realizado por ambos tipos celulares, siendo el balance igual a cero.

La osteoporosis es un proceso de remodelamiento negativo que da como resultado un déficit irreversible y acumulativo directamente proporcional al grado de recambio¹⁰.

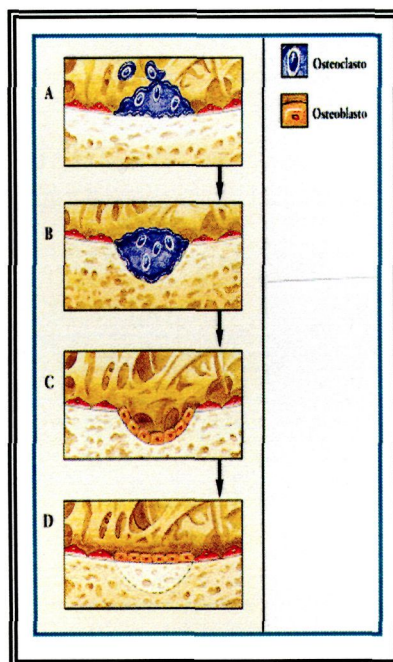


Figura 2. Ciclo de remodelamiento óseo⁸

1.1.1. Regulación de la función ósea

Del cómo se activa y del cómo actúan estas unidades de remodelación ósea sólo se conoce que se encuentran controladas por un intrincado mecanismo donde participan diferentes factores endocrinos, humorales, nutricionales, mecánicos y, posiblemente, también genéticos^{10,12}. Sin embargo, los más aceptados son los factores de carácter humoral, ya sean hormonales, que actúan de forma sistémica; o de carácter paracrino, que actúan de forma local¹¹ (Tabla1).

Tabla 1. Factores humorales de la regulación ósea

Factores de acción sistémica	Factores de acción local
Hormona paratiroidea	Citoquinas
Calcitriol	Prostaglandinas
Calcitonina	Óxido nítrico
Estrógenos	Leucotrienos
H. tiroideas	Factores de crecimiento

Los primeros están formados por las hormonas calciotropas, tales como la paratiroidea, calcitriol y calcitonina¹². La hormona paratiroidea mantiene los niveles normales de calcio en sangre, estimula la eliminación de fosfato por el riñón y tiene un doble efecto sobre el hueso, por un lado, actúa sobre los osteocitos, estimulando la osteólisis osteocítica; y por otro, induce la formación de osteoclastos y en una remodelación ósea acelerada, resultando un balance óseo negativo con una pérdida de masa ósea¹². El calcitriol o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también estimula los osteoclastos y por tanto el recambio óseo. Por último, la calcitonina de acción opuesta a la hormona paratiroidea, inhibe la resorción ósea por acción directa sobre los osteoclastos y los osteoblastos, hace que el recambio óseo sea menor, tenga un efecto final positivo sobre la masa ósea y tiende a disminuir el calcio sanguíneo¹².

Otras hormonas de acción sistémica más inespecífica son los estrógenos y las hormonas tiroideas^{12,13}. La disminución de los niveles circulantes de estrógenos provoca un aumento del recambio óseo, dando lugar a una osteopenia¹³. Recientemente, el Study of Osteoporotic Fractures ha establecido que los niveles residuales de estrógenos en mujeres postmenopáusicas son determinantes de la densidad mineral ósea y del riesgo de fractura¹³. Los hombres con un defecto en el gen del receptor de los estrógenos o con una deficiencia del gen de la aromatasa, que convierte los andrógenos a estrógenos, presentan osteoporosis y retraso en el cierre de las epífisis¹⁴. Los glucocorticoides provocan una pérdida ósea por medio de la estimulación de los osteoclastos y la inhibición de los osteoblastos. Las hormonas tiroideas también aumentan el recambio óseo¹².

En cuanto a los factores de acción local, la mayor parte de la información que se posee se basa en la experimentación animal o en datos humanos indirectos¹¹. El estudio de la influencia de estos factores es complejo debido a la existencia de numerosos receptores y diferentes vías de transducción de señales, además de ser factores fabricados no sólo por células óseas, sino también por células hematopoyéticas y elementos vasculares¹¹.

Los estrógenos modulan la acción de algunas hormonas sistémicas y poseen una acción directa sobre las células óseas¹³. Pueden influir en la producción y actividad de las citoquinas, los leucotrienos y los factores de crecimiento^{5,6,15}. Estudios con animales y cultivos celulares y tisulares^{15,16} apuntan a que la hipoestrogenemia aumenta la actividad IL-1, TNF- α y la IL-6; la reposición estrogénica incrementa la actividad de estos factores y la de las prostaglandinas (PG). Las PG, los leucotrienos y el óxido nítrico (se producen a nivel de células óseas, células hematopoyéticas y en los elementos vasculares), son potentes estimuladores de la resorción ósea¹⁷. Las citoquinas IL-1, IL-6, TNF α y TNF β , GM-CSF y M-CSF, también parecen desencadenar un efecto estimulador de la resorción ósea¹⁸, mientras que la IL-4 y la IL-13 pueden inhibir la resorción ósea, en parte a través de la disminución de la producción de PG. Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I y IGF-II), el interferón gamma (γ -INF) y el factor transformante beta (TGF β), estimulan la formación o tienen capacidad de inhibir la resorción¹⁹.

1.1.2. Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo

La cantidad de hueso que se forma o se degrada debemos medirlo de forma indirecta recurriendo a diversas técnicas. Unas miden los componentes de la matriz ósea liberados a la circulación a lo largo del proceso de formación, y otras, miden la actividad específica de las células que forman o destruyen hueso²⁰.

Los marcadores bioquímicos son una técnica diagnóstica, no invasiva, que se ha desarrollado para evaluar el proceso de remodelación ósea, el cual comprende: la resorción, o destrucción del hueso viejo por los osteoclastos, y la formación de hueso nuevo por los osteoblastos. La proporción de formación y resorción ósea se puede determinar midiendo la actividad enzimática de las células encargadas de este proceso²⁰ o, midiendo algunos de los componentes de la matriz ósea liberados al torrente sanguíneo a lo largo del proceso de formación y excretados por la orina durante los procesos metabólicos del hueso o en el mejor de los casos, evaluando conjuntamente ambos procesos²⁰ (tabla 2).

La medición de estos marcadores bioquímicos refleja el estado global del esqueleto tanto a nivel cortical como trabecular²²; es un método rápido que evalúa la magnitud y hace objetiva la pérdida de masa ósea permitiendo el seguimiento de las terapias encaminadas a disminuir la resorción ósea²¹.

Tabla 2. Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo²⁰

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Osteocalcina	Piridolina
Fosfatasa alcalina	Deoxipiridolina
N-telopéptidos del colágeno tipo 1	Fosfatasa ácida tartrato resistente

Actualmente, se han desarrollado marcadores específicos de formación ósea que son secretados por el osteoblasto²², como la osteocalcina, la fosfatasa alcalina específica ósea y los N-telopéptidos de colágeno tipo 1. Los marcadores de resorción ósea son: la piridolina y deoxipiridolinas eliminados y detectados en la orina; marcadores que aumentan de forma significativa en las mujeres postmenopáusicas^{22,23} y reflejan el aumento de la resorción ósea que aparece en este periodo de vida.

1.2. MASA ÓSEA

El tejido óseo se caracteriza por el modelamiento o formación estructural continua desde su génesis hasta el periodo final del crecimiento y por el remodelamiento o sustitución de estructuras previamente formadas por otras nuevas, sustitución que se inicia en el periodo fetal y finaliza con la muerte del sujeto. El remodelamiento permite el incremento progresivo de la densidad del hueso trabecular a lo largo del crecimiento, y del cortical, incluso hasta años después de finalizado éste¹⁰.

1.2.1. Factores determinantes de la masa ósea

La densidad ósea aumenta a lo largo del desarrollo hasta conseguir una dotación final de masa o pico máximo de masa ósea alcanzado por cada individuo alrededor de los 35 años^{24,25}, se mantiene estable durante más de dos décadas en la vida adulta. A mitad de la quinta década de la vida

se inicia una pérdida progresiva de la masa ósea debido al balance negativo entre el hueso resorbido (por acción de los osteoclastos), y el nuevo hueso que lo sustituye (formado por los osteoblastos), pérdida más acentuada en una primera fase, que dura aproximadamente 5-10 años, y que continua con una menor pendiente de descenso durante el último periodo de la vida, pero que determina, como consecuencia, la pérdida progresiva de hueso a lo largo de la vida²⁵ (Figura 3).

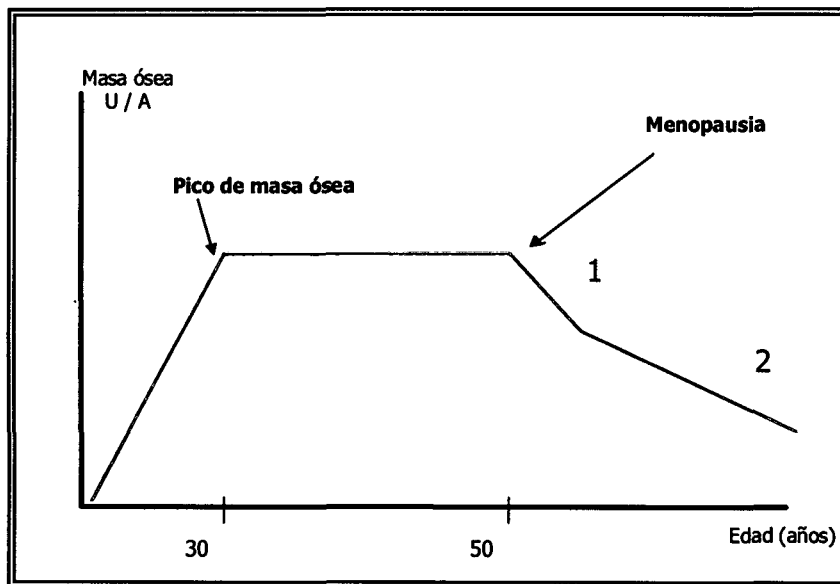


Figura 3. Evolución de la masa ósea²⁵

En ausencia de enfermedad, el pico máximo de masa ósea viene determinado en un 60-70% por factores genéticos²⁴, aunque la nutrición, la ingesta de calcio y el ejercicio se consideran potentes contribuyentes, no siendo fácil separar la influencia de los determinantes genéticos de los ambientales. También, en la fase de involución ósea, la intensidad del decremento de masa ósea viene determinada genéticamente²⁴. A su vez, la dotación genética es modulada por factores decisivos que determinan la constitución y cuantificación ósea (tabla 3). Estos factores se pueden clasificar principalmente en nutricionales, mecánicos y endocrinos²⁵.

Tabla 3. Principales factores determinantes de la masa ósea²⁵

Herencia
Nutrición
Factor mecánico
Factor hormonal
Factores tóxicos

Una vez alcanzado el pico máximo de masa ósea, estos factores, junto a los posibles hábitos tóxicos del individuo, determinan un mayor o menor grado de remodelamiento o recambio óseo, y por lo tanto, una pérdida ósea más o menos acelerada²⁵.

La osteoporosis se considera la expresión de una pérdida ósea superior a la pérdida fisiológica descrita, que genera una gran debilidad ósea. Por tanto, se pueden considerar dos tipos de pérdidas óseas, una gradual propia del envejecimiento del sujeto, y otra mayor que se hace incompatible con el actual término de salud y puede estar acompañada por desintegración morfológica del hueso, tales como fracturas o bien en forma de riesgo de padecerla²⁶.

1.2.1.1. Herencia

La comparación entre padres e hijos o entre gemelos monozigóticos y dizigóticos, sugiere que la genética explica entre el 60% y el 80% de la variabilidad en la masa ósea individual²⁴. A pesar de esta aceptación general de considerar a la herencia como principal determinante de la masa ósea, son escasos los trabajos de investigación realizados al respecto.

Desde el punto de vista epidemiológico, son indicativas de la importancia genética las diferencias de masa ósea en relación con la raza. Los primeros estudios de densidad ósea realizados en necropsias, analizando los esqueletos de individuos de raza blanca y negra, concluyen que los de raza negra poseían más masa ósea que los de raza blanca²⁷. Estudios posteriores in vivo confirman este hecho, lo que explicaría que durante la involución ósea sea más difícil alcanzar valores por debajo del umbral de fractura²⁸. En comunidades de Estados Unidos la incidencia de fractura de

cadera es dos veces superior en individuos de raza blanca que en los de raza negra, ajustada por edad y sexo²⁸. En los estudios realizados con personas de raza china y japonesa nacidos en Estados Unidos ajustados por edad, sexo y nivel económico, tienen menos masa ósea que los blancos²⁹.

Los estudios efectuados mediante métodos cuantitativos no invasivos de gran sensibilidad, han permitido analizar la masa ósea en una misma etnia, demostrando el factor herencia³⁰. Trabajos realizados con mellizos sugieren que la pérdida de la masa ósea depende menos de los genes que del pico de masa ósea³⁰. Los gemelos monozigóticos presentan una masa ósea muy similar en las distintas regiones corporales, superior a la masa ósea entre gemelos dizigóticos de la misma edad. En la edad adulta las diferencias entre gemelos y la población general son mayores; siguen el patrón de la población juvenil. Estudios en nuestro país evidencian los mismos resultados para grupos de hermanos no gemelos, presentando una masa ósea muy similar y superior al que presentan dos individuos normales de la población general, de igual grupo de edad y sexo²⁵.

La masa ósea de hijos e hijas de mujeres con osteoporosis es inferior a la población normal no descendientes de mujeres con osteoporosis de su misma edad y sexo²⁵.

Diversos polimorfismos han sido implicados en la patogenia de la osteoporosis, desde los genes del colágeno tipo I y el de la IL-1, a los receptores de los estrógenos, de la vitamina D y al factor insulinoide 1 (IGF-1), sin embargo, parece que los resultados no son claros y se necesitan estudios para determinar su verdadera influencia^{17,18,24}. La información acumulada apunta claramente a que la pérdida de masa ósea con la consecuente aparición de osteoporosis ocurre por un proceso multigénico¹⁷.

1.2.1.2. Nutrición

El calcio y el fosfato, los constituyentes minerales más importantes del hueso, representan más del 90% del contenido mineral total de la masa ósea²⁵. Su carencia supondría un defecto directo sobre el esqueleto durante el crecimiento y en la madurez, con consecuencias graves dadas sus características dinámicas durante la vida. A pesar de su importancia se desconocen las necesidades diarias de éstos, resultando muy diferentes las recomendaciones de los diferentes autores en cuanto a requerimientos mínimos diarios de calcio y de otros minerales (magnesio, cobre, zinc) y vitaminas (Vitamina D), que actúan como coenzimas y cofactores respectivamente, en el anabolismo óseo²⁵. Desde 1994 se establecieron por consenso³¹ las referencias óptimas sobre la necesidad de ingesta de calcio estimado en relación con la edad (tabla 4).

Con respecto a la ingesta de calcio en la dieta, algunos estudios han demostrado que una ingesta elevada del mismo se corresponde con la mayor adquisición del pico de masa ósea contribuyendo en las épocas siguientes de la vida a disminuir la pérdida ósea^{31,32}.

Tabla 4. Requisitos de Calcio según el NIH³¹

Grupos de edad	Entradas óptimas de calcio, mg/d
Niños	400
<6 meses	600
6 meses a 1 año	
1 a 5 años	800
6 a 10	800-1200
Adolescentes y adultos	
11 a 24 años	1200-1500
Hombres	
25 a 65 años	1000
> 65 años	1500
Mujeres	
25 a 50	1000
> 50 años y posmenopáusicas	
con estrógenos	1000
sin estrógenos	1500
> 65 años	1500
embarazadas y lactancia	1200-1500

Aunque hasta la actualidad es difícil demostrar la correlación entre ingesta y balance de calcio, estudios epidemiológicos realizados en zonas geográficas cercanas, pero con diferencias en la composición del agua potable y por tanto, en las cantidades de minerales consumidos, ponen de manifiesto algunas diferencias en las incidencias de fracturas²⁵. Así, en los Balcanes, dos regiones próximas, caracterizada una, por consumo de calcio alto y la segunda por bajo consumo, la incidencia de fractura de cadera era un 50% menor en la primera³³. En Francia, estudios cuantitativos ponen de relevancia una mayor masa ósea en consumidores habituales de aguas ricas en flúor, en razón directa al número de años de consumo²⁵.

Con respecto al déficit de Vitamina D, se considera un factor probado de riesgo para la génesis de fracturas osteoporóticas, sobre todo en población anciana institucionalizada, ya que reducen la calidad del hueso y lo hacen más vulnerable ante las cargas mecánicas. Se ha comprobado que los niveles circulantes de calcitriol disminuyen con la edad y por tanto también su sustrato, el 25-hidroxicolecalciferol^{34,35}. Sus causas son los inadecuados contenidos de vitamina D en la dieta, y la insuficiente exposición solar de los ancianos, además de que la absorción intestinal de la misma también disminuye con la edad³⁵.

A pesar de que se conoce la implicación del magnesio en el metabolismo de las hormonas calciotropas, no existen estudios que lo identifiquen como un factor de riesgo de osteoporosis²⁵.

Durante el crecimiento, un bajo consumo de proteínas disminuye la producción y la acción de un factor de crecimiento (IGF-1), encargado de estimular la formación ósea, la absorción intestinal de los elementos minerales del hueso (calcio y fosfato), a través del aumento en la producción renal de calcitriol, por esta razón un bajo consumo proteínico durante el crecimiento y desarrollo puberal, pueden causar un reducido desarrollo óseo³⁶. Otros estudios³⁷ implican también a las proteínas en la prevención de la pérdida de la masa ósea, y se ha observado que las mujeres que toman suplementos de vitamina D y calcio, asociados a

dietas ricas en proteínas, presentan en su mayoría, un aumento de masa ósea³⁷.

1.2.1.3. Factor mecánico

La función ósea de soporte es una de las más relevantes del tejido esquelético. La acción mecánica a la que se somete el hueso determina la disposición estructural y refuerzo mineral en las regiones esqueléticas donde se aplican las sobrecargas²⁵.

Estudios cuantitativos demuestran una mayor masa ósea en los miembros o partes del cuerpo sometidos a mayor sobrecarga. La masa ósea responde de forma positiva al estrés mecánico, especialmente cuando incluye ejercicios aeróbicos vigorosos³⁸, efecto que se produce principalmente en el periodo juvenil³⁶, aunque también se ha constatado en mujeres con postmenopausia y de edad avanzada³². Correr una vez a la semana incrementa en un 5% la densidad mineral ósea en personas que practican esta actividad, y el aumento de la frecuencia del ejercicio físico incrementa hasta un 9% la densidad mineral ósea entre las personas más deportistas, que entre las personas sedentarias³⁹.

Existen estudios que muestran pérdida de masa ósea en sujetos con actividad física reducida: la ingravidez en el espacio⁴⁰, en presencia de una tetraplejia o en un encamamiento prolongado⁴¹. Otros plantean que el exceso de ejercicio podría vincularse a una disminución de la masa ósea, especialmente cuando se asocia a trastornos menstruales^{36,42}; un tercer grupo concluye que el ejercicio moderado-vigoroso ejerce un efecto positivo sobre la masa ósea⁴³, aunque identifican resultados diferentes cuando se valora el exceso de ejercicio, como el realizado por los deportistas de elite. Otros autores ponen de manifiesto la existencia de mayor masa ósea en atletas, corredores de campo a través, levantadores de pesas y corredores de maratón, que en los controles de igual edad y sexo^{43,44}.

1.2.1.4. Factor hormonal

La función gonadal es fundamental en la preservación de un correcto tropismo del tejido óseo. Su fracaso provoca un efecto deletéreo intenso del contenido óseo, que en función de la masa ósea establecida en el momento de inicio de la insuficiencia gonadal, puede llevar a la claudicación esquelética y a la fractura²⁵.

La insuficiencia estrogénica se manifiesta en la mujer al provocar la pérdida de los ciclos menstruales, no siendo tan clara la insuficiencia androgénica en el varón. La pérdida de la función gonadal con la edad es inherente a la evolución natural de la vida, y la edad media de aparición en la mujer es 50 años. Al cese del ciclo menstrual el nivel de estrógenos circulantes en sangre cae un 80%; en el varón la caída del nivel de andrógenos circulantes es superior al 50% entre los 20 y 30 años²⁵.

Estudios transversales de población evidencian una estrecha correlación entre la masa ósea y el estado gonadal de las mujeres⁴⁵, de forma que, coincidiendo con la menopausia y en los siguientes 5-10 años se produce una caída acelerada de la masa ósea⁴⁵; una pérdida progresiva alrededor de un 1% por año⁴⁶. Estos estudios demuestran que los valores estrogénicos séricos de las mujeres en la menopausia son similares a los de mujeres premenopáusicas ovariectomizadas, y que la pérdida de masa ósea en ambas es similar⁴⁷.

Diferentes autores hipotetizan que es el déficit de estrógenos, y no la edad, la causa de la pérdida ósea^{17,45-48}. Antes de la menopausia, los estrógenos mantienen estable la masa ósea, pero si se administran estrógenos de manera que alcancen mayores valores plasmáticos aparece un incremento de la masa ósea dosis-dependiente¹⁷.

La masa ósea trabecular en el varón no presenta diferencias significativas a la de la mujer por grupos de edad y sexo. Sigue el mismo patrón que en la mujer, y aparece sobre los 45 años produciéndose una caída progresiva y acentuada de la masa ósea durante los 10 años siguientes, y un declive menos acentuado a partir de los 55 años⁴⁹. En los estudios epidemiológicos, la pérdida de la masa ósea en los hombres se

correlaciona con la caída de estrógenos, pero no con los de andrógenos⁴⁹. Los estrógenos se consideran el principal regulador de la reabsorción ósea, mientras que estrógenos y andrógenos participan en su formación⁵⁰.

1.2.1.5. Factores tóxicos

El tabaco se asocia como un importante factor implicado en la pérdida de masa ósea. Tanto en varones como en mujeres se ha observado una correlación estrecha entre baja masa ósea e intensidad, y tiempo de consumo de tabaco⁵¹. Estudios evolutivos han observado un riesgo aumentado de osteoporosis 2,3 veces superior en los varones fumadores⁵².

En la mujer, el tabaco se asocia a menopausia prematura y a un metabolismo aumentado de los estrógenos¹⁷. Este aumento del metabolismo estrogénico también aparece en los estudios de mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) durante la menopausia, con valores de estrógenos del 50% en las mujeres fumadoras, con respecto a las no fumadoras⁵¹. En el caso del varón, no está demostrada la correlación tabaco-testosterona⁵³.

El alcohol aparece en los diferentes trabajos con resultados discrepantes sobre la repercusión que su ingesta moderada puede tener sobre el metabolismo mineral óseo. Así, unos autores consideran el consumo de alcohol como un factor de riesgo^{54,55}, y otros no encuentran relación suficiente para ello^{56,57}. Todos coinciden que el consumo excesivo y crónico de alcohol disminuye la masa ósea y aumenta el riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas⁵³⁻⁵⁹.

Ha sido estimado en 2,4 veces superior el riesgo de presentar osteoporosis en los consumidores de alcohol, riesgo que es acumulativo al derivado del hábito tabáquico. Experimentalmente se ha observado la acción tóxica directa del alcohol sobre las células óseas de las ratas⁶⁰, sin quedar claro el mecanismo de acción del alcohol sobre el deterioro óseo que provoca.

En relación con el consumo de **café**, aunque se ha demostrado que se asocia a valores elevados de calcio en orina y heces, se han publicado escasos estudios que evalúen consumo de café y masa ósea¹⁷.

1.2.1.6. Otros factores

En el ámbito epidemiológico se ha demostrado que las mujeres que no han tenido hijos tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis si se comparan con las que sí los han tenido⁶¹. Según algunos autores, tanto el embarazo como la lactancia pueden tener un efecto positivo en la prevención de la osteoporosis por medio de un mecanismo protector similar al ejercido por la acción hormonal⁶². Otros han descrito una forma de osteoporosis en el embarazo⁶³ pero en general se acepta que si el aporte de calcio es suficiente para cubrir las necesidades de la madre y del feto, el embarazo puede llegar a tener efectos beneficiosos sobre el esqueleto⁶².

1.3. OSTEOPOROSIS

1.3.1. Historia y definición de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que ha acompañado al hombre desde siempre. Hipócrates describió en los ancianos la tendencia que existía al adelgazamiento y las fracturas de los huesos⁶⁴; diferentes autores han descrito en el pasado la existencia de deformidades vertebrales muy sugerentes de osteoporosis⁶⁵. La evidencia de la existencia de fracturas de cadera en momias egipcias⁶⁶, y el hallazgo reciente de la existencia de osteoporosis en un esqueleto descubierto en los Alpes Austríacos, procedente de la Edad de Bronce⁶⁷, al que se le determinó la masa ósea por densitometría, así lo revelan.

El término osteoporosis fue acuñado en el siglo XIX por autores franceses y alemanes, como una descripción anatómica del hueso de los ancianos, enfatizando su aparente porosidad⁶⁸. Los trabajos de Fulton Albright, hace más de 60 años, se consideran el punto de partida para el estudio de esta enfermedad⁶⁴. En ellos se establecen las diferencias entre osteoporosis, osteomalacia y otras enfermedades metabólicas. Desde el punto de vista histopatológico, define a la osteoporosis como "un trastorno en el que hay carencia de tejido óseo, pero el tejido que queda se halla completamente calcificado⁶⁴". Esta definición histórica, no se considera enteramente apropiada en la actualidad, pero desde entonces, Albright destacó el importante papel de los estrógenos en la osteoporosis postmenopáusica⁶⁹, término que en la práctica se ha hecho sinónimo de osteoporosis.

No es hasta 1993, durante el IV Simposio Internacional celebrado en Hong Kong, cuando fue definida la osteoporosis de forma consensuada⁷⁰: *"enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea, asociada al deterioro de la microarquitectura, que condiciona un incremento de la fragilidad y, por tanto, un mayor riesgo para desarrollar fracturas"*⁷⁰⁻⁷².

En la actualidad la osteoporosis se identifica como una enfermedad capaz de producir fractura a casi el 40% de las mujeres después de los 50 años, valor similar al del riesgo de cardiopatía isquémica⁷³, cifra considerada por la mayoría de autores como "la punta del iceberg", pues ocultas permanecerían las pacientes afectas de osteoporosis que aún no han llegado a fracturarse^{66,71,74}, lo que ha llevado a considerarla una enfermedad extraordinariamente frecuente, que afecta a millones de personas y le ha valido la denominación de "la epidemia silenciosa del siglo XXI⁷⁵". Esto ha determinado que en los últimos años se esté produciendo un cambio de actitud, encaminado a realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad y el inicio del tratamiento mucho antes de que aparezca la fractura.

1.3.2. Clasificación de la osteoporosis

En los últimos años se han sugerido diferentes clasificaciones en función de los criterios utilizados: según el índice de remodelado óseo, la etiología y la fisiopatología, entre otras^{76,77}. Atendiendo al criterio de la posible etiología de la osteoporosis, surgió la clasificación considerada tradicional y aceptada por su sencillez, ya que distinguía dos formas de osteoporosis, 'primarias' y 'secundarias', según existiera o no trastorno médico concomitante que explicara la consecuente pérdida ósea⁷⁶ (tabla 5). Actualmente se considera una clasificación útil, pero engañosa, al sugerir como responsable de la osteoporosis un factor único.

Tabla 5. Clasificación tradicional de las causas de osteoporosis⁷⁶

Osteoporosis primaria	Osteoporosis secundaria
Juvenil	Enfermedades endocrinas
Idiopática (adultos jóvenes)	Enfermedades
Involutiva	Gastrointestinales
	Trastornos de médula ósea
	Conectivopatías
	Causas diversas:
	- Inmovilización
	- Alcoholismo
	- Fármacos

Se pueden identificar causas secundarias en el 20% de las mujeres y en el 40% de los varones con fracturas vertebrales, motivo por el que siempre deben ser investigadas.

Otra clasificación es la planteada por Riggs y Melton en 1983, revisada en 1986⁷⁷ y en 1998⁷⁸, la cual ha estado considerada como la clasificación clásica de los últimos años y está basada en las características epidemiológicas, fisiopatológicas y clínicas de la osteoporosis. En su primera revisión⁷⁷, los autores distinguen dos tipos de osteoporosis (tabla 6), dentro de las formas involutivas, la tipo I o postmenopáusica, más frecuente en mujeres unos años después de la menopausia, en la que predomina el déficit estrogénico como factor fisiopatológico; y la osteoporosis tipo II o senil, que se produciría en ancianos, tanto en hombres como en mujeres. Pero en su última modificación⁷⁸ los autores plantean una teoría unitaria como causa de los dos tipos de osteoporosis, el déficit estrogénico.

Tabla 6. Características de la osteoporosis involutiva Tipo I y Tipo II⁷⁷

	TIPO I	TIPO II
Edad (años)	51-75	> 70
Proporción sexo (F/M)	6:1	2:1
Tipo pérdida ósea	Principalmente trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad pérdida ósea	Acelerada	No acelerada
Localización fracturas	Vértabras y Colles	Vértabras y Fémur
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Absorción de calcio	Disminuida	Disminuida
Metabolismo de la Vitamina D	Disminución secundaria	Disminución primaria
Causas principales	Menopausia	Envejecimiento

1.3.3. Clínica de la osteoporosis

La osteoporosis se considera una enfermedad silente, que conlleva para las personas la pérdida de masa ósea durante años de forma lenta y continuada hasta extremos importantes sin llegar a dar manifestaciones clínicas⁷⁵. La disminución de masa ósea progresiva dirige a la aparición

de fracturas espontáneas o tras pequeños traumatismos con sus manifestaciones clínicas propias. Por ello, la clínica de la osteoporosis depende de la manifestación de las fracturas asociadas a la misma⁷⁹, y de sus secuelas (Tabla 7).

Tabla 7. Consecuencias más frecuentes de las fracturas vertebrales⁷⁹

Clínica
Dolor
Disminución de la estatura
Deformidad vertebral (Cifosis)

Estas fracturas pueden afectar a cualquier hueso del cuerpo, pero básicamente se localizan con más frecuencia en antebrazo distal, fémur proximal y cuerpos vertebrales⁷³⁻⁷⁵.

Las fracturas de antebrazo distal (fractura de Colles) presentan una incidencia máxima entre los 60 y los 70 años, con una proporción de hombre/mujer de 4:1, siendo ésta la que presenta menor morbilidad, aunque es reconocida como un factor de riesgo de padecer fracturas de cadera posteriores^{74,80,81}.

Las fracturas vertebrales se presentan con mayor frecuencia en la región D7-D8 y la región torácica caudal D12-L1. La mayoría de ellas son episódicas y con frecuencia están inducidas por cierta tensión: como incorporarse, flexión y/o carga de la columna⁷³. Suelen ser menos aparentes pero tienen un importante impacto sobre la calidad de vida de la persona⁸² y una morbimortalidad no despreciable⁸³.

El síntoma más característico de la fractura es el dolor causado por compresión vertebral^{79,84} (síndrome vertebral agudo). Puede ser variable, desde leve hasta severo, se localiza o irradia a los flancos y de comienzo súbito tras una actividad cotidiana (como levantar una ventana o una bolsa de la compra), cede en días o semanas. Aumenta con la sedestación o la bipedestación y disminuye con el reposo en cama,

obligando al paciente a permanecer en reposo y pudiendo derivar en un dolor crónico residual⁸⁴.

El movimiento vertebral se limita considerablemente, reduciéndose más la flexión que la extensión. Durante los intervalos entre las fracturas por compresión, que a veces son de años, la mayoría de los pacientes permanecen totalmente libres de dolor. Sin embargo, algunos padecen dolor postural crónico en las regiones torácica media y lumbar superior, que cede al reposo intermitente en posición decúbito⁸⁴.

Las deformidades son también consecuencia de las fracturas vertebrales, la pérdida de estatura axial puede llegar a ser hasta de 10-20 cm. respecto a la talla alcanzada por el paciente en su etapa adulta, la aparición de cifosis dorsal con lordosis cervical es frecuente^{84,85}.

La tendencia al colapso vertebral en cuña origina una protusión ventral y es causa de manifestaciones digestivas y respiratorias⁸⁵, debidas a la relajación diafragmática que produce, siendo frecuentes las hernias de hiato, meteorismo y cierto grado de disnea. En casos graves la caja torácica llega a descansar sobre la pelvis⁸⁵.

1.3.4. Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas

En los últimos años se ha desarrollado un gran número de métodos para medir la DMO⁸⁶, entre los que destaca la densitometría radiológica dual (DEXA). Basándose en ella, el grupo de estudio de la OMS⁸⁷ ha establecido unos criterios para la clasificación de los resultados densitométricos en: normales, osteopénicos y osteoporóticos. Esta interpretación de la medición de la masa ósea en mujeres de raza blanca parte de la relación exponencial que existe entre la densidad mineral ósea y las fracturas, estimándose que por cada desviación típica por debajo del valor medio teórico se duplica el riesgo de fractura⁸⁸. Según estos criterios, se considera normal cuando el valor T (número de desviaciones estándar (DE) respecto a la población adulta joven) es superior o igual a -1 DE respecto a la media de los valores de referencia; osteopenia, si el valor T se encuentra entre -1 y -2.5 DE; osteoporosis, para valores de T menores o iguales a -2.5 DE y osteoporosis

establecida, para valores de T inferiores a -2.5 DE asociado a la presencia de fracturas⁸⁷⁻⁸⁹. En varones y niños se utilizan los mismos criterios en espera de que se definan valores de densidad propios.

Según los criterios de la OMS, la prevalencia de la osteoporosis se estima entre un 30% de las mujeres y un 8% de los varones mayores de 50 años, y de un 50% en las mujeres con más de 70 años; además, el 37-50% de las mujeres y el 28-47% de los hombres presentan osteopenia⁹⁰.

Son numerosos los trabajos publicados basados en los criterios diagnósticos de la OMS. Los datos proporcionados por el European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS)⁹¹, estudio multicéntrico llevado a cabo en 34 centros europeos pertenecientes a 19 países, con la finalidad de conocer la prevalencia de las deformidades vertebrales, identificar sus factores de riesgo y valorar el impacto sociosanitario, revelaron que las fracturas vertebrales son un indicador de riesgo importante de padecer nuevas fracturas osteoporóticas⁹¹. Su prevalencia es del 50% en mujeres mayores de 80 años, y su incidencia se incrementa con la edad, siendo la proporción mujer/hombre de 2:1; a pesar de ser menores las cifras en varones, los datos del estudio EVOS evidenciaron que, alrededor del 20-25% de los varones españoles tenían al menos una fractura vertebral; húmero, pelvis o fémur proximal^{73-74, 80-81}.

La fractura osteoporótica más prevalente es la vertebral, seguida de la fractura de la extremidad distal del radio o fractura de Colles⁹¹. El impacto económico y el coste directo de esta fractura es más difícil de evaluar, dado que sólo un reducido número se diagnostica mediante ingreso hospitalario.

En la actualidad se cuenta con los datos de un reciente estudio cooperativo multicéntrico europeo⁹², en el que participó España y la Comunidad Autónoma Canaria (tabla 8). Los datos obtenidos recogen una prevalencia de la fractura vertebral en personas de más de 49 años del 25,1% en los varones y del 22,7% en las mujeres. Destaca en esta Comunidad Autónoma una prevalencia de fracturas vertebrales en los varones superior a la encontrada globalmente en Europa⁹².

Los resultados obtenidos del estudio Mediterráneo de osteoporosis (MEDOS)⁶⁶, mostraron que la incidencia de la fractura de cadera aumenta con la edad en todos los países, apareciendo diferencias sobre la incidencia en relación con el sexo (tabla 9).

Tabla 8. Prevalencia de la fractura vertebral en Europa. Estudio EVOS⁹²

LOCALIDAD	Método de Eastell		Método de McCloskey	
	Hombres % (DT)	Mujeres % (DT)	Hombres % (DT)	Mujeres % (DT)
Barcelona	21,7 (6,4)	26,6 (7,4)	17,9 (5,9)	14,8 (5,9)
Las Palmas	25,1 (6,7)	22,7 (3,0)	19,8 (6,2)	10,8 (2,2)
Madrid	19,8 (3,0)	14,9 (2,5)	9,8 (2,2)	7,7 (1,8)
Oviedo	20,2 (2,4)	23,5 (2,5)	13,5 (2,0)	17,3 (2,2)
Total EVOS	20,2	20,2	12,2	12,0

Tabla 9. Edad media (años) de los pacientes con fractura de la extremidad proximal del fémur⁶⁶

Localidad	Global	Mujeres	Hombres
Alicante	75,2	77,5	70,3
Salamanca	77,4	78,3	74,7
Sevilla	79,6		
Cantabria	79,6	80,4	76,9
Gijón	76,4		
Valladolid	74,7		
Córdoba	75,8	77,1	72
Asturias	80,2	81,2	76,5
Madrid	81,6		
Gran Canaria	78,2	79,3	75,4

Esta última localización, la de cadera, es la más importante y se considera la responsable de la gran repercusión socioeconómica de esta enfermedad, por las graves repercusiones que tiene en la salud de la población^{66,74,93} (tabla 10).

Se calcula que en España se producen unas 30.000 fracturas de cadera al año, y se ignora la incidencia de fracturas vertebrales y de otras localizaciones⁷² (tabla 11).

Tabla 10. Incidencia (casos 1/100.000 habitantes/1 año) de fractura de la extremidad proximal del fémur en España⁶⁶

Localidad	Global	Edad ≥ 45 años	Edad ≥ 49 Años
Alicante	29		
Barcelona	76,3	191,8	225,4
Salamanca	44,4		132,5
Madrid	42		
Cantabria	60,6		198
Gran Canaria	34,9	125,7	161,2
Zaragoza	180		
Valladolid	72,5		264,7
Córdoba	169,4		
Asturias	77,6	190,2	219,6
Madrid	53		200
Palencia			261,1
Gran Canaria	28,7-38,3		127,8-170,1

Tabla 11. Número de fracturas de cadera en España y cociente mujer/hombre⁷²

Localidad	Primer autor	Periodo	Fracturas Recogidas	Nº de cociente Hombre/Mujer
Alicante	Lizaur	1974-82	2223	2
Barcelona	Díez	1984	1163	2,9
Salamanca	Ferrández	1977-88	1908	3
Sevilla	Pérez	1988	269	4,7
Madrid	Rapado	1988	108	2,9
Cantabria	Olmos	1988	318	3,4
Gijón	Rodríguez	1980-89	744	3,4
Gran Canaria	Sosa	1990	211	2,8
Zaragoza	Martínez	1990	379	4
Valladolid	Candau	1991	356	3,2
Córdoba	González	1991	231	3
Asturias	Altadill	1992	283	3,9
Madrid	Rey	1992	311	3,7
Avilés	Luna	1990-92	355	2,7
Palencia	Sánchez-Crespo	1992	170	4,3
Gran Canaria	Arbelo	1989-93	1175	2,6

La fractura de cadera afecta de modo drástico a la salud de los ancianos, produciendo una mortalidad elevada^{94,95}, alrededor del 30% en el primer

año después de la fractura, que aumenta al 40% en el segundo año (tabla 12). Con frecuencia conlleva pérdida de autonomía, ingreso hospitalario, rehabilitación y asistencia en el hogar^{72,73}.

En EEUU los resultados del NHANES III⁶⁶ indican que la osteoporosis afecta al 13-18% de las mujeres americanas y al 4-6% de los hombres. Se producen unas variaciones geográficas marcadas en la incidencia de fracturas osteoporóticas. Este hecho se explica, en parte, por las diferencias raciales. La osteoporosis es más común en las poblaciones asiática y caucásica, siendo rara en los africanos y los americanos de raza negra⁸¹.

Tabla 12. Mortalidad en la fase aguda, al año y dos años, tras la fractura de la extremidad proximal del fémur⁹⁵

Localidad	Fase aguda	Tras 1 año	Tras 2 años
Barcelona	8,3	30	38
Madrid	27	34	
Sevilla	23,2		33,3
Cantabria	6		
Gran Canaria	7,5	30,8	
Madrid	8,3		
Asturias	5,6		
Gran Canaria	5,8	29,3	37,4

En España están afectadas entre 3.5 y 4 millones de mujeres. La osteoporosis es la responsable de unas 500.000 fracturas al año, de unas 800.000 estancias hospitalarias e implica un coste sanitario de más de 240 millones de euros anuales^{87,96} (tabla 13).

Entre los métodos desarrollados para medir la DMO alternativos a la DEXA se han planteado las técnicas de ultrasonidos, que permiten realizar estimaciones en diferentes localizaciones anatómicas: falanges, tibia y, sobre todo, en el calcáneo⁹⁷.

La ultrasonografía de calcáneo (QUS) es una técnica sencilla, barata y fiable para la evaluación el estatus óseo⁹⁸, habiéndose establecido que es tan válida como la DEXA en la predicción del riesgo de fractura⁹⁹. No obstante, se cuestiona la equivalencia de los criterios densitométricos de la OMS y su posible aplicación en los ultrasonidos¹⁰⁰.

Tabla 13. Estancia media y coste económico de la fractura de la extremidad proximal del fémur⁹⁵

Localidad	Periodo	Estancia (días)	Coste (ptas.)
Barcelona	1984	23 ± 17	488.200
Alicante	1987	15	554.308
Madrid	1988	26,6	560.000
Sevilla	1988	24	500.000
Salamanca	1988	565.570	27
Gran Canaria	1990	19,2 ± 18,1	800.000
Valladolid	1991	14,4	429.116
Palma de Mallorca	1990-1992	18,7	720.472
Asturias	1992	26,5	1.099.917
Madrid	1992	23,7	1.106.490
Palencia	1992	21	688.235
C. Valenciana	1993	15,7	627.197
Gran Canaria	1989-1993	15,8 ± 13,0	620.939-1.024.531

En el QUS no existe consenso a la hora de separar a la población normal, osteopénica y osteoporótica, como hace la OMS con la DEXA; algunos autores aceptan la utilidad del criterio diagnóstico de osteoporosis en Tscore -2.5 en QUS como para la DEXA⁹⁹, otros recomiendan efectuar la clasificación por ultrasonidos en normal y osteoporosis, descartando la osteopenia¹⁰¹.

Existen investigadores que sin llegar a establecer alternativas válidas, se limitan a indicar que el criterio de -2,5 recomendado por la OMS, no es válido¹⁰², y sugieren efectuar el corte para el diagnóstico de osteoporosis en un Tscore de -1.8¹⁰³, de -1.5¹⁰⁴ e incluso de -1¹⁰⁰. Esta discrepancia entre autores es razonable, teniendo en cuenta que los criterios diagnósticos de la OMS se basan en la relación entre determinaciones densitométricas en el antebrazo y la prevalencia de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas de raza blanca¹⁰⁵. Otro hecho a considerar es que el calcáneo está compuesto casi exclusivamente por hueso trabecular, mientras que en otros huesos, como las vértebras, sólo el 25% del mismo es trabecular y en los huesos largos periféricos no suele llegar al 15% si se mide la diáfisis, siendo el resto del hueso compacto¹⁰⁶. La OMS recomienda la realización de estudios locales para obtener los valores de referencia en las diferentes poblaciones.

Los datos proporcionados por el estudio GIUMO¹⁰⁷, estudio cooperativo multicéntrico llevado a cabo en 13 centros de 11 provincias españolas, ha permitido comparar los resultados obtenidos en una amplia muestra de la población española de ambos sexos utilizando el ultrasonógrafo de calcáneo Sahara ®, (Hologic ®) y conocer la prevalencia de osteoporosis en ésta, aplicando dos criterios diagnósticos diferentes: el clásico de la OMS anteriormente comentado, frente a otro de reciente introducción, orientado específicamente hacia los ultrasonidos¹⁰³ que sugiere efectuar el corte para el diagnóstico de osteoporosis en un Tscore de -1.8.

Los resultados revelan que la prevalencia de osteoporosis es siempre superior en la mujer con respecto a los varones en todos los tramos de edad e independientemente del criterio diagnóstico utilizado (tabla 14), pero su magnitud varía mucho dependiendo de la edad y del criterio utilizado¹⁰⁷. Así, la prevalencia de osteoporosis alcanza el 40% en la población femenina de más de 70 años si se aplica el criterio de -1.8 Tscore, mientras que utilizando el criterio preconizado por la OMS, -2,5 Tscore, en ese mismo segmento de la población, no alcanza el 23%. En los varones, la mayor prevalencia de osteoporosis también se observa en la década de más edad (más de 70 años) pero sólo afecta al 8.4% de los mismos¹⁰⁷.

Tabla 14. Prevalencia de normalidad, osteopenia y osteoporosis en la población estudiada, dependiendo del criterio utilizado¹⁰⁷

	18-30	31-50	51-70	>70 años
Normal				
Total	86.3	71.7	62.4	51.9
Varones	88.3	73.1	73.6	70.8
Mujeres	84.6	70.7	53.3	33.1
Osteopenia				
Total	13.7	27.9	33.7	35.7
Varones	11.7	26.6	24.9	26.6
Mujeres	15.4	28.7	40.8	44.8
Osteoporosis (1)				
Total	0	0.4	4	12.3
Varones	0	0.3	1.5	2.6
Mujeres	0	0.5	5.9	22.1
Osteoporosis (2)				
Total	2.4	6.7	15.8	24.7
Varones	2.7	7.4	8.2	8.4
Mujeres	2.2	6.2	21.9	40.9
(1) Osteoporosis=tscore>-2.5; (2) Osteoporosis= tscore >-1.8				

Estudios similares han obtenido una prevalencia de osteoporosis parecida a la del grupo GIUMO. Frost et al¹⁰² estudiaron a 420 mujeres efectuándoles una estimación de la densidad mineral ósea, tanto por DEXA como por ultrasonidos, con dos aparatos diferentes. Aplicando los criterios de la OMS para DEXA la prevalencia de osteoporosis fue del 17% en la columna lumbar, del 16% en el cuello femoral y del 12% en el total de la cadera, mientras que aplicando los mismos criterios por ultrasonidos, la prevalencia de osteoporosis osciló entre el 2% y el 8%. Esto contrasta notablemente con los resultados obtenidos por Lin et al¹⁰⁸, quienes midiendo por ultrasonidos una muestra de 16.862 chinos de ambos sexos, encontraron una prevalencia de osteoporosis del 12% en la población total que ascendió al 54.5% en aquellos sujetos mayores de 80 años. Estas discrepancias pueden deberse a la propia tecnología, pues por razones no conocidas, utilizando en un mismo individuo diferentes ultrasonógrafos pueden obtenerse diferencias en sus valores¹⁰⁹.

Diferentes autores¹⁰²⁻¹⁰⁹ plantean que dadas las importantes discrepancias en la prevalencia de osteoporosis es preciso un consenso sobre el punto de corte adecuado en función del Tscore para realizar el diagnóstico de osteoporosis por ultrasonometría. Los investigadores del grupo GIUMO plantean en su trabajo que dada la baja prevalencia obtenida, aplicando los criterios de la OMS, éstos no se pueden considerar válidos para el diagnóstico de osteoporosis por ultrasonometría¹⁰⁷.

1.3.5. Diagnóstico de la osteoporosis

El diagnóstico de la osteoporosis, antes de la llegada de los densitómetros, era inmediato cuando sus secuelas eran evidentes en forma de fracturas, y no inducía a errores; pero desde hace varios años no resulta satisfactorio el diagnóstico en este estadio, entendiéndose que la osteoporosis debe ser diagnosticada tan pronto como sea posible para facilitar un tratamiento precoz y un mejor seguimiento¹². A pesar de lo expuesto, en la actualidad no se recomienda utilizar estrategias de cribado poblacional para identificar a los pacientes con osteoporosis, sino que se preconiza la búsqueda oportunista. Se aconseja una estrategia de

riesgo, es decir, dirigir las intervenciones hacia las personas que tienen más riesgo de padecerla⁴⁶ (> 65 años).

El primer paso es la sospecha, ya sea por fractura por fragilidad, radiología sugestiva o presencia de determinados factores de riesgo.

La valoración del paciente con sospecha de osteoporosis^{66,110} incluye:

- Descartar procesos que puedan simular la osteoporosis (osteomalacia, osteodistrofia, hiperparatiroidismo...)
- Excluir las osteoporosis secundarias
- Identificar los posibles factores de riesgo
- Evaluar la gravedad de la osteoporosis y el riesgo de fractura:
 - Cuantificar la masa ósea
 - Identificar fracturas previas
- Identificar otros factores de riesgo independientes de la masa ósea
- Valorar la tasa de pérdida de masa ósea

Todo ello a través de la historia clínica, con anamnesis, exploración física, determinaciones analíticas, radiología y pruebas específicas para determinar la masa ósea (tabla 15).

Tabla 15. Diagnóstico y seguimiento de osteoporosis

Historia Clínica
Exploración física
Radiología de columna dorso-lumbar
Determinación de la masa ósea
Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo

1.3.5.1. Anamnesis y exploración física

En los últimos años han proliferado las guías clínicas de osteoporosis que pretenden dar a los profesionales de la salud unas líneas de actuación sobre esta enfermedad, basándose en la opinión de expertos y en los resultados de los estudios de investigación realizados con riguroso orden científico. Estas guías se renuevan de forma continuada para adoptar los

nuevos avances. En la actualidad, entre las más relevantes se encuentran:

Osteoporosis Postmenopáusica: Guía de Práctica Clínica (SEIOMM)¹¹⁰. El grupo de trabajo sobre protocolos y práctica clínica de la SEIOMM ha recogido los apartados de la historia clínica y editado un protocolo¹¹¹ que sirve de base para conocer las bases clínicas, la exploración física, datos bioquímicos e instrumentales necesarios en la valoración de los pacientes en cada ámbito asistencial. El protocolo recoge, además, datos de seguimiento que permite plantear estrategias diagnósticas, terapéuticas y profilácticas basadas en las vivencias de los pacientes (Apéndice I).

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en Canadá¹¹² (De la Osteoporosis Society of Canada): Se trata de una de las guías más completas ya que considera todos los aspectos de la enfermedad con un alto rigor metodológico.

Osteoporosis: Guidelines for the Physicians (FORE)¹¹³: Guía que trata la enfermedad en toda su extensión incluye las recomendaciones hechas por la NOF en su guía clínica.

Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis (ICSI) de Minnesota (EEUU)¹¹⁴: Se trata de una guía de recomendaciones específicas a través de una serie de algoritmos, según el tipo de paciente, en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

En todos los casos el procedimiento pasa por realizar una adecuada anamnesis, así como exploración física y analítica básica, que excluya otra patología subyacente.

1.3.5.2. Evaluación de la gravedad de la osteoporosis y riesgo de fracturas

La **Radiología simple** es la técnica más antigua para el diagnóstico in vivo de la osteoporosis, evalúa el estado anatómico del hueso y su estructura. Se considera imprescindible para el diagnóstico de las fracturas, pero no se considera un buen método para el diagnóstico de la osteoporosis, ya que no brinda información objetiva y numérica de la cantidad de calcio presente en el hueso. De hecho, para que en una

radiografía convencional se sospeche osteoporosis (trabeculación ósea, adelgazamiento de las corticales...) (tabla 16), debe haberse perdido más del 30% de la masa ósea, es decir, la sospecha de enfermedad llega tarde.

Tabla 16. Hallazgos radiológicos de la osteoporosis

Datos radiológicos
Hueso radioluciente
Pérdida del contraste en radiodensidad
Prominencia en trabéculas verticales de carga
Acentuación de las láminas vertebrales
Deformidad vertebral
Colapso (reducción del eje anteroposterior)

Dentro de la técnica radiográfica simple se han buscado variaciones para lograr una mayor sensibilidad al menor coste, como la medición de la cortical de los huesos metacarpianos¹¹⁵, que es una técnica cuantitativa que evalúa el espesor de la cortical del segundo metacarpiano de la mano. Se efectúa restando el diámetro interno al diámetro externo (anchura total) de la diáfisis del 2º metacarpiano. Para conseguir una buena técnica es preciso disponer de placas de mano de alta calidad y de un calibrador micromilimetrado de alta precisión. Se consiguen cifras de exactitud del 6% y de precisión del 1-4%. Estas mediciones se correlacionan bien con la masa de hueso cortical apendicular, pero resulta poco sensible en la correlación con la masa vertebral, y por ello no es utilizada en la práctica habitual¹¹⁵.

En un intento por precisar mejor la severidad de los cambios osteoporóticos en la era pre-densitometría (años 70), se elaboraron algunos índices semicuantitativos, que aunque actualmente han quedado algo desfasados, siguen siendo útiles en ambientes que no disponen de técnicas más sofisticadas:

El **Índice de Meunier**¹¹⁶ de deformidad vertebral: Se valoran los acúñamientos y aplastamientos vertebrales. El índice se compone de la suma de los valores para cada vértebra. Se considera acúñamiento cuando la altura anterior del cuerpo vertebral está disminuida en un 25% o más, respecto de la altura posterior del mismo cuerpo vertebral.

Cuando esta disminución de altura se produce en los bordes, anterior y posterior, se habla de aplastamiento vertebral. Este índice tiene en cuenta tanto la gravedad como el número de vértebras afectadas, y se valoran desde la tercera vértebra dorsal hasta la quinta lumbar.

El **índice de Singh**¹¹⁷ de osteoporosis de cadera: también se ha empleado para graduar el patrón trabecular del cuello femoral, pero carece de paralelismo preciso para la predicción de fracturas vertebrales¹¹⁸. En este índice se valora la desaparición de los arcos trabeculares en región intertrocanterea. Los valores de este índice oscilan entre 6, que se considera normal, y 1, que identifica la osteoporosis extrema. Es preciso usar radiografías de referencia para valorar adecuadamente estos grados. Los valores de índice de Singh inferiores a 3 (desaparición de los arcos trabeculares del trocánter mayor) representan un riesgo sustancial de presentar fractura de fémur, pero muchos pacientes que presentan fracturas de cadera tienen índices de Singh normales, lo que indica una escasa sensibilidad y un bajo valor predictivo de este método¹¹⁷.

Cabe remarcar que estas técnicas tienen un alto grado de subjetividad, son semicuantitativas y generalmente progresivas (especialmente el índice de Meunier), de modo que no sirven para valorar la ganancia de masa ósea en el transcurso de la terapia antiosteoporótica. Tan sólo las mediciones de índices vertebrales, buscando la detección de deformidades-fracturas en el raquis, mantienen su vigencia al estudiar adecuadamente el rendimiento antifracturario en la columna de los diferentes tratamientos¹¹⁹.

1.3.5.3. Identificación de fracturas previas

El concepto de fractura en el esqueleto apendicular está bien establecido. Por lo general, no existen grandes dificultades en reconocer, tanto clínica como radiológicamente, una fractura de húmero, de la extremidad distal del radio o de la extremidad proximal del fémur. Sin embargo, en la columna vertebral no se produce este hecho, y en las vértebras debemos manejar los conceptos de deformidad vertebral, acúñamiento y aplastamiento^{66,72}.

Unas ocasiones la identificación de un cuerpo vertebral aplastado es muy sencilla, pero en otras, se debe recurrir a la demostración de la pérdida de un porcentaje en el volumen del cuerpo vertebral y de esta manera, establecer la denominada "deformidad vertebral". Se ha publicado un gran número de criterios a la hora de establecer lo que es la deformidad vertebral, lo cual indica que no existe un método claramente superior a los otros y la utilización de uno u otro va a depender, sobre todo, del grado de habituación de cada autor⁷².

En la Reunión de consenso celebrada en Las Palmas de Gran Canaria en 1997, se aconsejó la utilización del denominado "Índice de deformidad vertebral"⁷². El mismo establece la existencia de fracturas vertebrales realizando una radiografía de columna centrada en D7-D8 y L2-L3, y midiendo las alturas anterior, media y posterior de la imagen lateral de los cuerpos vertebrales. De acuerdo a ello, la deformidad de cada cuerpo vertebral (figura 4) se clasifica en diferentes grados⁷² (tabla 17).

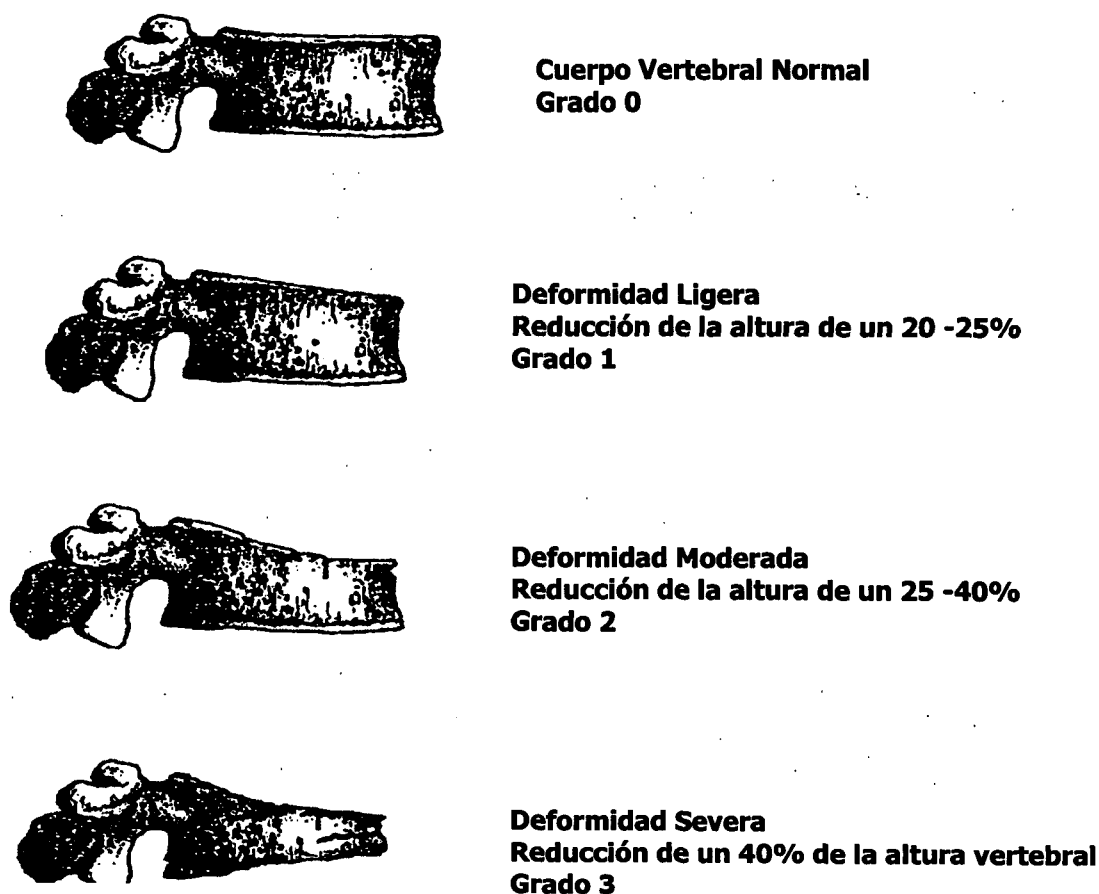


Figura 4. Índice de deformidad vertebral de Genant⁷²

Tabla 17. Índice de deformidad vertebral de Genant⁷²

Grado 0 –	Normal	Las tres alturas de los cuerpos vertebrales están conservadas
Grado 1 -	Deformidad ligera	Disminución de una o más alturas vertebrales un 20-25%
Grado 2 -	Deformidad moderada	Disminución de una o más alturas del 25-40%
Grado 3 -	Deformidad severa	Disminución de un 40% de las alturas vertebrales

1.3.5.4. Cuantificación de la masa ósea

En las dos últimas décadas se han desarrollado diversos procedimientos no lesivos de medición de la masa ósea que han superado en sensibilidad a la radiología convencional¹¹⁹. Para describir la eficacia de estas técnicas utilizamos dos parámetros cuya descripción es fundamental:

- **Precisión o Reproducibilidad:** Indica la variabilidad en las medidas repetidas sobre una misma muestra. Se expresa como el coeficiente de variación (CV) de las mediciones, siendo éste el cociente de la desviación estándar (DE) dividida por la media (X) de los valores, expresado como porcentaje. $CV (\%) = DE/X * 100$
- **Exactitud o Fiabilidad:** Es la fidelidad con que la medida obtenida expresa el valor real de masa ósea del paciente. Se cuantifica como porcentaje del error estándar (ES) de la regresión lineal de los valores medidos en relación con los valores reales de contenido óseo.

Cuanto menor es el valor de estos parámetros, tanto más eficaz es la técnica usada. En general, nos interesan las técnicas que tengan la máxima precisión y exactitud a un coste bajo y con la mínima irradiación posible. Cabe mencionar que los valores de precisión y exactitud aumentan en pacientes osteoporóticos respecto a los normales¹²⁰.

Los procedimientos actuales para medir la masa ósea están basados en la atenuación o absorción que sufre un haz de fotones al atravesar el hueso (a mayor atenuación o absorción, mayor masa ósea). Los instrumentos que miden dicha absorción se llaman absorciómetros o densitómetros

siendo la técnica más utilizada la densitometría dual con fuente de rayos X (DEXA)¹²¹.

En la actualidad se considera que la determinación de la masa ósea constituye un excelente predictor de la osteoporosis, incluso en fase presintomática¹²², y de la aparición de fracturas, se ha llegado a comparar y a establecer que es mejor predictor que el colesterol con respecto a la cardiopatía isquémica o la presión arterial y los accidentes cerebrovasculares¹²³. En este sentido, la masa ósea debe considerarse como un factor de riesgo continuo, quizás el más importante, para la aparición de fracturas, y su determinación como una prueba de cribado¹²³.

1.3.5.4.1. Densitometría con fuente de rayos X

Se utilizan básicamente cuatro:

Absorciometría de un solo fotón (SPA): Esta técnica, introducida a principios de los años 60, fue la primera que permitió cuantificar la densidad mineral ósea *in vivo*. Se basa en medir la atenuación que sufre un haz de fotones procedentes de una fuente de I^{125} al atravesar el hueso. El resultado se indica como gramos de calcio por centímetro lineal explorado¹²⁰.

Para que la técnica pueda ser reproducida es necesario que el grosor de las partes blandas atravesado sea uniforme, lo que se consigue rodeándolas de un manguito con agua¹²⁰. Por ello, este sistema se utiliza para medir la masa ósea en el esqueleto periférico en lugares donde predomina el hueso cortical; por ejemplo, el tercio inferior del radio¹²⁴.

Un problema inherente a este método es la variabilidad debida a la dificultad de posicionar el detector siempre en el mismo punto del antebrazo. Así, diferencias de tan sólo unos milímetros ocasionan grandes variaciones de medida, debido a la diversa proporción de hueso cortical y trabecular en el tercio distal del radio¹²⁰. Los puntos de medición más utilizados son: la metáfisis radial (30% cortical/70% trabecular) y la epífisis distal del radio¹²⁴ (10% cortical/90% trabecular).

Se trata de una técnica fiable, con una buena precisión (1-3%) y exactitud (3-5%). El mayor problema es que, debido a la irregular distribución de la osteoporosis en el esqueleto, tiene una relativamente baja capacidad de predicción de la pérdida ósea en raquis y cadera, por lo que ha sido desplazada para este fin por la densitometría de doble energía. Sin embargo, dada la rapidez con que se efectúan las medidas, el relativo bajo coste del equipo y la baja irradiación, se sigue utilizando actualmente para el despistaje poblacional de osteoporosis¹²⁰.

En los últimos años se ha mejorado esta técnica, tanto en precisión como en sensibilidad, de manera que tiene capacidad para medir también el hueso trabecular, como el extremo distal del radio o el calcáneo¹²⁵. Sin embargo, la correlación entre densidad ósea apendicular y axial en el cuello del fémur es muy baja^{124,125}.

Absorciometría de doble fotón (DPA): La incapacidad de la SPA para cuantificar la masa ósea a nivel axial motivó el desarrollo de esta técnica, que gracias a sus dos fototipos de energía, permite distinguir la atenuación debida a los tejidos blandos de la ocasionada por el tejido óseo, por lo que se puede medir el contenido mineral de estructuras profundas. Habitualmente se utiliza en estudios de columna lumbar (hueso trabecular) y de tercio proximal de fémur (hueso cortical), aunque también se puede emplear para la cuantificación de la masa ósea total corporal¹²⁶.

Absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA): Esta técnica también denominada *radiografía digital cuantitativa* (QDR) se ha convertido en el actual estándar y es de elección en las mediciones precisas de masa ósea en huesos profundos. Se considera una técnica de alta precisión (0,5-1,5%) y exactitud (1-3%)¹²⁰.

Se basa en la atenuación que experimenta un haz de radiación de doble energía al atravesar la estructura ósea y tejidos blandos; pudiéndose de esta forma calcular el contenido de masa ósea. Habitualmente se explora la columna lumbar (segmento L2-L4), que representa el hueso trabecular y el extremo proximal del fémur donde se analiza cuello de fémur (el 75% es hueso cortical), triángulo de Wards y región trocantérea¹²⁷. La

determinación de la densidad mineral ósea (DMO) en estas localizaciones tiene un valor predictivo de fractura de fémur y vertebrales mayor que en otras regiones. El resultado se expresa en valores absolutos de DMO (gr/cm^2) y en DE en relación con una población de referencia¹²⁷.

Permite estudiar cualquier estructura ósea e incluso todo el esqueleto de forma global, así como realizar densitometrías de columna lumbar en proyección lateral, con las que se puede valorar la masa ósea en los cuerpos vertebrales sin la superposición de las estructuras del arco posterior¹²⁰. Esta proyección podría ser más sensible en la detección de la pérdida de masa ósea vertebral; sin embargo, tiene una peor precisión en relación con la estándar anteroposterior¹²⁸.

Cabe señalar que en la DEXA es preciso tener en cuenta posibles artefactos cálcicos extraóseos (litiasis en vías urinarias, calcificación aórtica) o vertebrales (osteofitos, laminectomía) que pueden falsear los resultados de las mediciones¹²⁸.

Tomografía computadorizada cuantitativa (TCC): Es la única técnica que permite cuantificar de forma aislada el hueso puramente trabecular en los cuerpos vertebrales. La alta resolución del TCC permite delimitar exactamente el área a estudiar, por lo que es muy sencillo excluir artefactos y analizar regiones de composición homogénea. Se ha utilizado para el estudio de hueso trabecular en el centro de las vértebras lumbares y en el cuello de fémur, si bien ésta localización no se usa en la práctica por la dificultad de producir cortes de posición comparable de una a otra exploración¹²⁰.

Sus mayores inconvenientes son la elevada dosis de radiación que produce y que la exactitud de las determinaciones se ve afectada por la presencia de grasa^{118,129} en la médula ósea, con errores que pueden alcanzar el 15 %.

En resumen, se trata de una técnica de elevado coste y alta radiación, por lo que actualmente es menos utilizada, aunque sigue considerándose de gran utilidad para la medición de hueso trabecular puro, que es el que se pierde más precozmente en la osteoporosis postmenopáusica y en la cortisónica¹²⁰.

La correlación de la DEXA con el TAC cuantitativo en columna lumbar (L2-L4) es variable en los diferentes estudios, oscilando entre 0.61 y 0.85 aproximadamente¹³⁰. Ello es debido a que mientras el DEXA valora hueso cortical más trabecular, el TCC sólo mide hueso trabecular. Por ello, se ha estimado que el TCC permite detectar la osteoporosis de forma más precoz¹³⁰. Para compensar la relativa ineficiencia de la DEXA en este sentido se ha propuesto realizar mediciones de raquis lumbar en proyección lateral. Aunque éstas parecen mejorar su sensibilidad para discriminar entre el hueso osteoporótico y el de los controles, adolece de una mayor precisión y exactitud respecto de la proyección anteroposterior como vimos anteriormente¹²⁸.

Análisis de activación neutrónica: Esta técnica se basa en la activación del Ca^{48} óseo a Ca^{49} mediante un bombardeo corporal total con neutrones de alta energía. Luego se mide la semidesintegración del Ca^{49} lo que da una correlación excepcionalmente alta (0.99) con el Calcio óseo total, el cual está en un 99% contenido en el esqueleto¹²⁰.

Se trata de una técnica experimental, que precisa equipos de gran coste por lo que pocos centros disponen de ella. Además, la alta dosis de radiación a la que es sometido el sujeto explorado (4000 mrem) no la hace recomendable para su aplicación a poblaciones generales¹²⁰.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Aunque en algunos estudios se ha demostrado una buena correlación de la DMO medida por RMN y por TAC ($r=0.94$), la medición de masa ósea por RMN sigue todavía siendo una técnica nueva y todavía no verificada. Su alto coste, muy superior al de otras técnicas de demostrada eficacia para medir la DMO, hace improbable su generalización en el estudio de la osteoporosis¹²⁰.

De todas estas técnicas, es preciso destacar que los estudios densitométricos producen una dosis de radiación mínima al paciente. En la Tabla 18 se resumen algunas de las características de estas técnicas^{131,132}.

Tabla 18. Características de las técnicas para cuantificar la masa ósea¹³¹

Técnica	Precisión (%)	Duración (min.)	Radiación (mrem)
SPA	1-3	10	5-10
DPA	1-3	20-70	5-10
DEXA	1-2	5-20	<3
TCC	2-5	10-15	>200

1.3.5.4.2. Densitometría por ultrasonidos

Ultrasonografía ósea cuantitativa (BUA: atenuación de ultrasonido de banda ancha): Es una técnica que mide la atenuación de un haz de ultrasonidos al atravesar el hueso. El resultado relaciona la masa ósea con la estructura trabecular del hueso, lo que aporta algunas ventajas en relación a los métodos densitométricos que utilizan fuentes de Rayos X, que sólo miden la densidad de calcio en el hueso¹⁰⁴.

El uso de ultrasonidos en el contexto de las enfermedades óseas se basa en la interacción de las ondas del sonido con el tejido óseo, que causa alteración en dos propiedades acústicas: la velocidad de las ondas y la amplitud (intensidad)¹³³.

La velocidad con la cual se transmite una onda de sonido (SOS en m/seg) a través del material es proporcional a la raíz cuadrada del producto de la "rigidez" o modulo de elasticidad y de la densidad ósea¹³³, y está influida por la elasticidad y la densidad. El SOS refleja principalmente la DMO pero no la estructura.

La atenuación (BUA en dB/MHz) (Broadband ultrasound attenuation) o pérdida de amplitud de las ondas de sonido cuando atraviesan el tejido óseo, es consecuencia de dos procesos: la dispersión y la absorción¹³³. Tanto la DMO como la porosidad pueden afectar a las determinaciones de BUA.

La velocidad del sonido (SOS) está íntimamente relacionada con la cantidad de hueso, mientras que la atenuación (BUA) depende en su mayor parte de la estructura ósea¹³³.

La combinación de ambos "Stiffness index (SI)" permite calcular el índice "calidad ósea o de consistencia", que combina los resultados del BUA y SOS normalizados, donde,

$$BUA_0 = (BUA - 50) \times 0,67$$

$$SOS_0 = (SOS - 1.380) \times 0,28$$

Por tanto, se consigue el índice de consistencia:

$$Stiffness\ Index = (0,67 \times BUA) + (0,28 \times SOS) - 420$$

Esta combinación proporciona una mejor precisión y sensibilidad para el diagnóstico de riesgo de la fractura que el BUA y el SOS por separado¹³⁴.

Las exploraciones pueden realizarse en forma de reflexión (donde un transductor emisor actúa también de receptor) o de transmisión, en el cual dos transductores están situados uno opuesto al otro (equipos que miden el calcáneo, falanges de los dedos, entre otros) siendo éste el sistema más utilizado¹³⁵.

A fin de eliminar las interferencias de los ultrasonidos con el aire, se utiliza un gel como medio de transmisión.

El ultrasonido de calcáneo se caracteriza porque la zona escogida es de fácil acceso para las mediciones de las propiedades ultrasónicas. Es el hueso más estudiado debido a la alta proporción de hueso trabecular (90%), a las superficies planas y paralelas y al hecho de que se trata de una estructura ósea sometida a la carga, característica que podría mimetizar algunas de las propiedades del fémur proximal¹³⁵.

Estudios experimentales han mostrado que la medición con ultrasonidos tiene una correlación moderadamente alta (r aprox 0,6-0,9) con las mediciones de DMO en el mismo talón¹³⁶. Con unas mediciones precisas y una exacta coincidencia en el lugar de medición, la correlación es de aprox el 0,9.

En relación con la sensibilidad diagnóstica, la SOS ofrece una mayor sensibilidad diagnóstica ($Z = 1,0$) que la BUA, lo que redundará en que el índice de consistencia sea significativamente superior tanto a la BUA como a la SOS por sí mismas ($Z = 1,3$). Algunos estudios han mostrado la

capacidad de predicción de los ultrasonidos en las fracturas vertebrales¹³⁷, observando que la Z score de las mediciones de DMO en columna era más sensible en osteoporosis leve que los parámetros ultrasónicos, si bien en osteoporosis severa tenían resultados similares con la DMO, posiblemente relacionado con que los ultrasonidos en calcáneo se correlacionan mejor con el fallo de carga del fémur^{137,138}.

En el estudio EPIDOS sobre fractura de cadera¹³⁹, fueron estudiadas 5.662 mujeres ancianas mediante mediciones con ultrasonidos en calcáneo y el DMO (DEXA) en fémur proximal. Los resultados sugieren a los autores que las mediciones por ultrasonidos del calcáneo, predicen el riesgo de fractura en ancianos que viven en sus hogares, de forma tan eficaz como las mediciones de DEXA¹³⁹.

Las ventajas de los ultrasonidos frente al DEXA son: a) su bajo coste; b) ausencia de radiaciones ionizantes; c) portabilidad, y d) rápida exploración, por lo que se plantea su uso para el despistaje de OP en atención primaria^{98-99,140}.

Varios dispositivos han llegado al mercado¹⁴¹, con gran diversidad tecnológica, aunque todos basados en principios similares. Uno de los problemas que se plantea es que la mayoría de los sistemas disponen de transductores colocados en una situación fija del pie, que no permite ser ajustada en función del tamaño del pie. Algunos aparatos compensan proporcionando rellenos para utilizar en las mediciones de pies pequeños, pero eso plantea el problema de que aparezcan diferentes resultados en función de que se utilice o no el sistema de relleno compensador. Las diferentes investigaciones han evaluado la influencia del tamaño del hueso¹⁴², el mayor grosor y espesor de la piel¹⁴³, la situación de la zona de interés (ROI)¹⁴⁴, la diferencia lateral¹⁴⁵, y la influencia de los parámetros antropométricos¹⁴⁶, sin llegar a conclusiones definitivas con respecto a estos factores.

En las exploraciones del calcáneo se ha observado que la anchura del talón influye en las mediciones del BUA y, por tanto, también en el índice de consistencia, aunque afecta escasamente al SOS. El contenido de grasa en el calcáneo muestra una pequeña influencia sobre el SOS, pero

ninguna sobre el BUA, por lo que influye escasamente sobre el índice de consistencia¹⁴⁷. Para los equipos que utilizan el agua como medio de transmisión es importante indicar que la SOS depende de la temperatura, por lo que debe mantenerse tan constante como sea posible para asegurar mediciones exactas y reproducibles. Además, la reproducibilidad es altamente dependiente del posicionamiento, que hace que, según la posición de la región explorada, el trayecto de las ondas se modifique y ofrezcan diferencias en los resultados de las mediciones. En los sistemas que exploran el calcáneo, la colocación del pie es considerada la primera fuente de errores¹⁴⁷.

En un estudio realizado por Cheng y cols¹⁴⁸, compararon los resultados del QUS midiendo tres tamaños diferentes de ROIs, así como también valorándolos en una situación fija y otra ajustada al tamaño del pie. Con los resultados obtenidos a partir de la técnica de absorciometría de energía de un solo fotón (SPA) midieron: el espesor del hueso, ancho del hueso, volumen mineral óseo ([BMC], g/cm), área de densidad mineral ósea ([BMD], g/cm²), y volumen de densidad mineral ósea ([BMD], g/cm³). En un subgrupo de estudio, se utilizó también la radiografía lateral del pie para asegurar la situación del mismo al realizar el QUS. Este estudio mostró una diferencia de 1.4-5.9% en parámetros de QUS con ROIs diferentes ($p=0.076-0.001$). No se observó ninguna diferencia significativa entre la localización fija y la ajustada al tamaño del pie, siendo la correlación entre ambas muy elevada, aunque con un 12-24% de variación inexplicable. Los resultados de QUS en el ROI ajustando al tamaño tuvieron mayor correlación con BMC/BMD que los obtenidos con las QUS fijas. Tras controlar las variables de peso y altura, aparecía una correlación significativa entre QUS con variaciones de masa ósea. Las radiografías laterales mostraron que al usar una situación fija para examinar un pie grande, el área examinada podría estar cerca del borde del hueso, un área con BMD más alta y con más posibilidad de detectar artefactos acústicos. Los autores concluyeron que el tamaño del hueso tenía un efecto modesto en el BUA. Existiendo una mejor correlación con BMD cuando la región de la medida se localiza apropiadamente en el calcáneo, lo que hace pensar que la localización y el tamaño del pie

puede mejorar la exactitud de las medidas y aumentar la sensibilidad del diagnóstico¹⁴⁸.

Los estudios de las dos últimas décadas muestran que la medición con ultrasonidos en el calcáneo, no solo sirve como equivalente de la DEXA, sino que indica aspectos de la calidad ósea¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Diferentes autores han hallado en sus trabajos una correlación excelente con el volumen trabecular de la zona explorada ($r=0.98$), pero menor con respecto a la DMO de raquis ($r=0.66$) y cuello femoral ($r=0.68$)¹²⁰. Existe más información que demuestra la sensibilidad diagnóstica del ultrasonido del talón sobre la DMO del fémur o de la columna. En la literatura se mencionan al menos cuarenta estudios retrospectivos que muestran que la BUA es significativa para el diagnóstico tanto en la fractura de cadera como la de columna. El QUI (Índice Cuantitativo Ultrasónico, conocido también como Índice de Consistencia) es un proceso derivado del BUA y el SOS (velocidad del sonido medido en m/seg), íntimamente relacionado con la cantidad de hueso, y que proporciona ligeramente una mejor predicción del riesgo de fractura si se le compara con otros métodos por separado^{102,152-153}.

Existen autores^{103,107} que ponen de manifiesto las notables diferencias encontradas en la prevalencia de osteoporosis de la población española de ambos sexos. Los diferentes resultados en las diversas categorías diagnósticas de OP dependen del punto de corte establecido: un T-score de -2,5 como indica la OMS⁸⁷ para la determinación BMD axial o, de -1,8 sugerido por otros autores^{103,107} para las mediciones de BUA. Todos se plantean la necesidad de consensuar el punto de corte apropiado para el diagnóstico de OP por ultrasonografía cuantitativa de calcáneo¹⁰⁷.

Los estudios que comparan los resultados obtenidos por técnicas de DEXA con QUS⁹⁹⁻¹⁰⁰ contrastan las puntuaciones T y Z relacionadas además, con la existencia o no de factores de riesgo para la OP presentes en cada individuo. En ellos, las puntuaciones medias de Z son más negativas y aumentan desde -0.28 para mujeres con un factor de riesgo, a -1.19 para aquellas con cuatro o más factores de riesgo. Las puntuaciones medias Z halladas en el QUS y BMD para mujeres con 1, 2,

3 o más de 4 factores de riesgo eran similares. Se utilizó el criterio de la OMS para el diagnóstico de OP en las mediciones con BMD y el criterio revisado del QUS. Los resultados mostraron que aproximadamente un tercio de las mujeres postmenopáusicas mayores de 50 años con factores de riesgo, fueron clasificadas como osteoporóticas, en comparación con sólo el 12% de mujeres sin factores clínicos de riesgo. Más de los dos tercios de las mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo fueron, además, identificadas como osteopénicas u osteoporóticas y aproximadamente el 28% fueron valoradas como normales. La proporción de mujeres incluidas dentro de cada categoría diagnóstica fue similar, tanto para el BMD con criterios diagnósticos de la OMS, como para el QUS con criterios diagnósticos revisados, por lo que concluyen que los factores de riesgo para la OP registran las mismas medidas tanto en las Z obtenidas por BUA y SOS como por BMD⁹⁹.

1.3.5.5. Pruebas de Laboratorio

En realidad, los resultados de laboratorio juegan un escaso papel en el diagnóstico positivo de la osteoporosis. Los resultados analíticos de sangre y orina son normales en la osteoporosis involutiva e idiopática, salvo una hipercalciuria moderada, presente sólo en algunos casos de osteoporosis con aumento de la resorción ósea. Sin embargo, es importante disponer de analítica completa de sangre y orina para descartar otros procesos asociados; siendo de especial interés la hormona tiroidea, PTH intacta, carboxiterminal, y metabolitos de vitamina D. En los casos sospechosos de osteoporosis secundaria, descartar osteomalacia, hiperparatiroidismo y alteraciones relacionadas con trastornos de base (hepatopatía, insuficiencia renal, hipertiroidismo)¹²⁰.

1.3.6. Tratamiento de la osteoporosis

La mayoría son efectivos cuando se emplean en fase presintomática. Aumentan la masa ósea o, al menos, el retraso de su pérdida, y algunos fármacos reducen la aparición de fracturas¹⁵⁴.

Cuanto mayor sea el riesgo de desarrollar fracturas, más eficacia de los tratamientos; es decir, aumenta la eficacia en las mujeres que presentan fracturas previas, menor densidad ósea y a corto plazo, en las mujeres de más edad, hasta los 80 años. Este último aspecto no se cumple para la mayoría de mujeres mayores de 80 años, desconociéndose sus causas¹⁵⁵.

La administración de **calcio y vitamina D** está aconsejada cuando se sospecha su carencia y cuando se administra un fármaco antirresortivo. Diversos investigadores han estudiado el efecto de los suplementos de calcio en la incidencia de las fracturas, concluyendo que la administración de 1.200 mg/día de calcio reduce la incidencia de fracturas vertebrales del 51% al 28%, datos no comprobados en mujeres que no han sufrido este tipo de fracturas. En la actualidad se recomienda el consumo entre 1000 y 1500 mg/d¹⁵⁶.

Numerosos estudios observacionales habían comprobado la eficacia de **los estrógenos** en la prevención de la fractura vertebral y de cadera. Grupos de expertos¹⁵⁷ analizaron los datos clínicos publicados en la literatura médica sobre la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos durante la menopausia, y concluyeron que la terapia hormonal sustitutiva (THS) era efectiva en las mujeres que presentaban síntomas de menopausia, como alteraciones del ciclo menstrual, sudoración, oleadas de calor, sequedad vaginal y dolor en la relación sexual. Los estrógenos pueden mejorar la irritabilidad, el dolor articular, los trastornos del sueño y cambios de humor que con frecuencia afectan a la mujer con menopausia.

De igual forma, aseguraban los estudios¹⁵⁷ que la THS era eficaz en la prevención y tratamiento de la osteoporosis asociada a la menopausia, disminuyendo el riesgo de fractura de cadera, vertebral y muñeca. Se planteaba que la dosis mínima para lograr dichos efectos no se conocía, pero que el uso de la THS por tiempo prolongado era necesario, ya que la mayor parte de fracturas ocurrían después de los 65 años.

Con relación a los efectos del THS a nivel cardiaco, los expertos¹⁵⁸ aseguraban hasta el año 2002 que disminuía el riesgo de padecer

enfermedad cardiovascular en mujeres sin antecedentes previos, aunque aumentaba el riesgo de trombosis venosa en miembros inferiores con el consecuente riesgo de tromboembolismo pulmonar, pero consideraban que la magnitud del aumento en números absolutos era pequeña en mujeres sin factores predisponentes. Se recomendaba su uso precoz tras la menopausia, y su interrupción facilitaba la rápida desaparición de sus efectos beneficiosos. En cualquier caso, las recomendaciones¹⁵⁷ de administración de THS se dirigían hacia el análisis del beneficio-riesgo individualizado, y se planteaban los diferentes autores que estas conclusiones apenas estaban respaldadas por ensayos clínicos, cuestionándose su condición de fármaco de elección⁸⁸.

Posteriormente, los resultados del estudio WHI¹⁵⁸ (Women's Health Initiative Trial) y MWS¹⁵⁹ (Million Women Study) han dirigido a los clínicos y organizaciones a revisar las recomendaciones del THS, al demostrar que los riesgos son mayores que los beneficios.

El estudio WHI¹⁵⁸ comenzó en 1993 y fue publicado entre julio de 2002 y marzo de 2004, está considerado el primer gran estudio experimental diseñado para determinar los riesgos mayores y beneficios del THS. Compara los efectos de un preparado combinado continuo (estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona, y sólo estrógenos en mujeres histerectomizadas) con los efectos del placebo, en más de 16.608 mujeres sanas entre 50 y 79 años. El estudio suspendido prematuramente por sus resultados, confirmó un aumento del riesgo de cáncer de mama (26%) en mujeres tratadas con terapia hormonal continua (estrógenos y progestágenos). Este incremento del riesgo era mayor conforme aumentaba la duración del tratamiento, y se considera que su diagnóstico pudiera estar dificultado por el aumento de la densidad mamaria que produce el tratamiento hormonal. La parte del estudio publicada en 2004 que estudió el uso de monoterapia (sólo estrógenos) en mujeres con histerectomía se suspendió también prematuramente por la identificación de un aumento en el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

El estudio observacional MWS¹⁵⁹ ha examinado los efectos de los distintos tipos de THS sobre la incidencia de cáncer de mama, en aproximadamente un millón de mujeres postmenopáusicas del Reino Unido. Este estudio confirmó el incremento del riesgo de cáncer de mama asociado a los estrógenos en monoterapia e indicó que el riesgo asociado al uso de THS combinado (estrógeno/progestágeno) era sustancialmente superior.

Entre los beneficios obtenidos por la THS, los estudios¹⁶⁰ incluyen el alivio efectivo de los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis y las fracturas, y la reducción del riesgo de cáncer colorrectal.

Las diferentes organizaciones profesionales^{161,162} y organismos de farmacovigilancia¹⁶³ coinciden en sus recomendaciones: a) No utilizar el THS para prevenir ACV o IAM. B) No usar la asociación estrógeno/progesterona para prevenir eventos CV en mujeres postmenopausica sana; y, c) El THS podrá indicarse en mujeres menopáusicas sintomáticas con deterioro de su calidad de vida, por corto periodo de tiempo y a la dosis mínima eficaz.

Por ello, en la actualidad, no se considera la TSH como terapia de primera línea a largo plazo para la prevención de las fracturas asociadas a osteoporosis, y ha dejado de tener validez la indicación de THS como preventivo primario de enfermedad cardiovascular.

La calcitonina y bifosfonatos, se han mostrado eficaces en prevenir fracturas vertebrales, y los bifosfonatos también, sobre las fracturas no vertebrales. Además de su eficacia, la consideración de la presencia o ausencia de efectos secundarios o beneficios colaterales permite establecer el tratamiento adecuado. Los bifosfonatos actúan disminuyendo la pérdida de masa ósea y aumentan la masa ósea, disminuyendo el riesgo de fracturas. Los resultados a partir del estudio PROOF¹⁶⁴ indican que la calcitonina resulta eficaz en la disminución de las fracturas vertebrales a una dosis recomendada de 200 U/día. Entre los bifosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato y pamidrato) su efecto potente y rápido ocasiona hipocalcemia que obliga a administrar calcio.

Los SERMs¹⁶⁵ (Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), constituyen un nuevo grupo de fármacos, no hormonales, que en función del tejido en el que actúan poseen una acción similar a los estrógenos. Dentro de este grupo el único disponible para el tratamiento de la osteoporosis es **el raloxifeno**¹⁶⁵, que produce algunos de los efectos beneficiosos de los estrógenos, disminuyendo la pérdida de masa ósea, aumentando la masa ósea y disminuyendo la probabilidad de que se produzcan fracturas, además, posee efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, y carecerían de los perjudiciales más temidos: cáncer de endometrio y de mama. Según los datos proporcionados por el estudio MORE, el número de pacientes con nuevas fracturas vertebrales disminuyó¹⁶⁵.

Dentro de los SERM de nueva generación, **el lasofoxifeno** está en fase II del ensayo clínico para determinar la seguridad y eficacia del mismo.

El Ranelato de Estroncio¹⁶⁶. Los ensayos clínicos TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) y SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) sugieren que puede reducir el riesgo de fractura de cadera en mujeres con osteoporosis en un 36%, y reducir tanto el riesgo de fractura de cadera como vertebrales en mujeres con osteopenia hasta en un 59% en un periodo de tres años. Su mecanismo de acción implica el incremento de la formación de hueso por activación preferente de los osteoblastos, al tiempo que reduce su resorción; lo que lo convierte en una terapia de primera línea para combatir la osteoporosis posmenopáusica.

El Teriparatida¹⁶⁷, es una versión sintética de la PTH. La produce el E. coli mediante tecnología de ADN recombinante. Imita los efectos de la hormona producida por la glándula paratiroides; por ello se utiliza para aumentar la formación de hueso (acción preferente sobre los osteoblastos), aumenta la reabsorción de calcio intestinal y la reabsorción renal del mismo. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas, pero no las fracturas de cadera. Se administra por inyección subcutánea diaria de 20 mcgr durante 18 meses.

La eficacia de los diferentes fármacos no es comparable entre sí (tabla 19). Al no existir ensayos aleatorizados que comparen las diversas alternativas, los datos que provienen de los diferentes ensayos no son comparables por la diferencia de población estudiada, diferentes diseños, intervenciones y mediciones¹¹⁰.

Tabla 19. Grado de recomendación para los diferentes fármacos¹¹⁰ en la reducción de riesgo de fractura

Fármaco	Fractura		
	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales	Fracturas de fémur
Calcio	A	B o C	B o C
Vitamina D	C	C	C
Calcio + vitamina D	-	A*	A*
THS	B	A	A**
Raloxifeno	A	NE	NE
Tibolona	-	-	-
Etidronato	A	NE	NE
Alendronato	A	A	A
Risedronato	A	A	A
Calcitonina	B	NE	NE
Flavonoides	-	-	-
Paratormona	A	A	A**
Anabolizantes	-	-	-

[NE: No eficacia demostrada en ensayo clínico con asignación aleatoria (EAC). No diseñados específicamente para el tipo de fractura. *Eficaz en población asilar con déficit, asociada a calcio. ** Eficacia para fractura no vertebral, que incluye fémur. Los EAC se han realizado prácticamente en su totalidad añadiendo calcio y, en un gran número vitamina D]

No se puede jerarquizar en función de la magnitud de su efecto, y las decisiones sobre el uso de uno de ellos debe basarse en los datos de eficacia, el objetivo terapéutico deseado, la tolerabilidad, los efectos asociados positivos o negativos, la comodidad y pauta de administración, y la opinión informada de la paciente¹¹⁰.

Sin embargo, los diferentes autores coinciden en plantear que el mejor tratamiento de la osteoporosis es su prevención, por lo que difunden como bases generales esenciales del tratamiento, los cambios en los estilos de vida, la alimentación y el ejercicio físico adecuado¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

En poblaciones asiáticas, los estudios epidemiológicos muestran que las dietas que incluyen de forma habitual alimentos ricos en fitoestrógenos

[como es el caso de la soja y derivados (tofu o cuajada de soja, shoyu o salsa de soja...)], pueden desempeñar un papel beneficioso, con un menor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares y fracturas como consecuencia de la osteoporosis¹⁷¹.

En su mayoría, los autores coinciden en sus previsiones sobre un aumento progresivo de la incidencia de osteoporosis en los próximos años, debido al cambio demográfico producido por el aumento en la esperanza de vida¹⁷², el incremento de los hábitos tóxicos y al sedentarismo^{93,123,172}. La OMS creó la "Década del hueso y la Articulación", iniciativa multidisciplinar que pretendía, a nivel mundial, mejorar la calidad de vida de todos los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas, reconociendo que la osteoporosis constituiría uno de los problemas sociosanitarios del siglo XXI, lo que dará lugar a un cambio en las prioridades de los sistemas de salud de todo el mundo⁶⁶.

La importancia del impacto social de la osteoporosis en el momento actual y en el futuro próximo, la convierten en tema de estudio de especial interés, fundamentalmente en aquellas poblaciones en las que no existen datos suficientes, ni estudios que identifiquen su prevalencia.

1.4. OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Se utiliza el término de osteoporosis primaria para las situaciones en que la disminución de masa ósea puede ser explicada por los cambios involutivos del envejecimiento, así como por los cambios hormonales de la menopausia; reservando el concepto de osteoporosis secundaria a la causada o exacerbada por otras patologías o medicamentos¹⁷³.

Unos autores plantean la necesidad de separar el concepto de osteopenia y disminución del contenido mineral ósea inducido por diferentes enfermedades, procesos fisiológicos o patológicos e incluso fármacos, de la auténtica osteoporosis con manifestación de fracturas, por considerar que en ciertas enfermedades la osteoporosis puede ser debida más al azar que a una verdadera relación patogénica¹⁷⁴. Otros autores prefieren llamarles "factores de riesgo", ya que su impacto se añade a otros factores reconocidos; y un tercer grupo, plantean que la singularidad de su clínica y manifestaciones histológicas, y los variados mecanismos de producción, las diferencian en entidades bien definidas¹⁷⁵.

La prevalencia de casos de osteoporosis secundaria es muy variable, depende de la edad, sexo, raza, no suele tratarse de una causa aislada sino que es frecuente la asociación de un conjunto de ellas. La prevalencia en varones diagnosticados de osteoporosis llega al 64%¹⁷⁶ y en mujeres perimenopausicas está próxima al 50%, disminuyendo después de la menopausia hasta el 20 y el 30%¹⁷⁷.

Las causas de osteoporosis secundarias son múltiples^{173,175} (tabla 20 y 21). Los autores plantean que este amplio abanico de patologías, algunas de ellas con escasas manifestaciones, exigen la realización de estudios protocolizados y orientados clínicamente, escalonarse de acuerdo a su rentabilidad diagnóstica, y ajustarse a la mayor eficacia con un coste razonable¹⁷⁷.

Tabla 20. Causas de osteoporosis secundaria¹⁷³

1. Enfermedades endocrinológicas	
A) Estados hipogonadales Insensibilidad a los andrógenos Trastornos de la conducta alimentaria Amenorrea de las atletas Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Menopausia precoz Síndrome de Turner o de Klinefelter	B) Patologías endocrinas Acromegalia Insuficiencia suprarrenal Enfermedad de Cushing Diabetes mellitus tipo I Hiperparatiroidismo primario y secundario Secreción tumoral de PTH related peptide Hipertiroidismo Déficits nutricionales (Ca, Vit D, Mg..)
2. Enfermedades gastrointestinales	
Enfermedad celíaca Gastrectomía Malabsorción Enfermedad inflamatoria intestinal	Cirrosis biliar primaria Enfermedad hepática grave Insuficiencia pancreática exocrina
3. Trastornos genéticos	
Hemocromatosis Hipofosfatasia Osteogénesis imperfecta Síndrome de Ehlers-Danlos Síndrome de Marfan	Síndrome de Menkes Síndrome de Riley-Day Porfirias Enfermedades de depósito
4. Trastornos hematológicos	
Mieloma múltiple Leucemias y linfomas	Mastocitosis sistémicas Anemia perniciosa
5. Enfermedades reumáticas	
Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante
6. Trasplantes de órganos	
Trasplante de médula	Trasplante de riñón, hígado, corazón y pulmón
7. Drogas	
Heparina y Cumarínicos Anticomieles Ciclosporina y tacrolimus Drogas citotóxicas	Glucocorticoides y ACTH Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas Metotrexate

Tabla 21. Clasificación tradicional de osteoporosis secundaria¹⁷⁵

1. Enf. endocrinas	2. Enf. Gastrointestinales	3. Trast. de Médula ósea
Hipogonadismo	Gastrectomía subtotal	Mieloma múltiple
Agnesia gonadal	Sdr. de malabsorción	Mastocitosis congénita
Glucocorticoides	Ictericia obstructiva	Carcinoma diseminado
Hipertiroidismo	crónica	
Hiperparatiroidismo primario	Desnutrición grave	
	Cirrosis biliar primaria	
4. Conectivopatías	5. Causas diversas	6. Fármacos
Osteogénesis imperfecta	Inmovilización	Glucocorticoides
Homocistinuria	Alcoholismo crónico	Administración crónica de anticonvulsivantes
Sdr. de Marfan		

Dado que el comentario pormenorizado de todas estas patologías supera ampliamente los objetivos del presente estudio, nos centraremos en las causas de osteoporosis secundarias asociadas a factores físicos, tóxicos y medicamentosos.

1.4.1. Osteoporosis secundaria a agentes físicos: Inmovilización y ejercicio físico

Entre los agentes físicos se incluye el estudio de la inmovilización y los efectos del ejercicio físico como causa de osteoporosis secundaria.

Las diferentes fuerzas ejercidas sobre el hueso, el estrés mecánico, la presión y la tensión muscular, constituyen como se señaló, los estímulos para la remodelación del tejido óseo^{25,36,38}. La ausencia de estos factores tiene como consecuencia la pérdida acelerada de hueso, demostrada en estudios con personas que padecen paraplejia, encamamiento prolongado⁴¹ y vuelos espaciales⁴⁰.

Se sabe que la inmovilización produce un “desacoplamiento” del ciclo de remodelamiento óseo con disminución de la formación ósea y con un importante aumento de la destrucción del hueso¹⁷⁸. Los diferentes autores plantean que la mejor manera de prevenir la pérdida de masa ósea por el encamamiento es limitar al máximo el mismo y reiniciar la movilización siempre que sea posible^{41,178}.

En relación con el ejercicio físico, los estudios plantean que la contracción muscular y la fuerza de la gravedad resultan las fuerzas mecánicas principales que, en condiciones normales, se aplican sobre el hueso y afectan tanto a la estructura como a la geometría ósea, exigiendo la adaptación progresiva del cuerpo para sus habituales condiciones de carga^{38,41,179}. No se conocen los mecanismos por el que el ejercicio actúa sobre el metabolismo óseo. Diferentes autores¹⁷⁹ opinan que la generación de cargas eléctricas moviliza los minerales (Ca y P), otros sugieren la liberación de Pg-E2 en cultivos celulares como respuesta a las fuerzas mecánicas. Se extrapolan los supuestos efectos del ejercicio físico sobre el remodelamiento óseo a partir del conocimiento de los efectos que la inmovilización genera sobre el hueso¹⁷⁹.

La relación entre el ejercicio y la masa esquelética es compleja, en ella influye además del tipo e intensidad del ejercicio, el área esquelética involucrada, el peso corporal y la dieta entre otros^{25,26,38,39}. Los estudios diferencian entre las repercusiones del ejercicio en los atletas, según se trate de ejercicio que incrementa la masa ósea o de ejercicio intenso que requiere control del peso corporal^{32,41,180}. En cualquier caso, plantean que el exceso de ejercicio supone un efecto negativo sobre el esqueleto relacionado con la existencia de una disfunción gonadal, hipofisaria y adrenal^{42,61,180}, además de alteraciones en la absorción de la Vit D¹⁸¹, descenso de la excreción urinaria de calcio^{31,181} y de los niveles séricos de osteocalcina, lo que sugiere una suspensión transitoria de la actividad osteoblastica¹⁸².

1.4.2. Osteoporosis secundaria a agentes tóxicos: Alcohol, tabaco y cafeína

El consumo crónico de **alcohol** se relaciona con la aparición de enfermedad metabólica ósea, pudiendo llegar a desarrollar osteopenia^{54,55,183,184} y por esa razón aumentar la incidencia de fracturas¹⁸⁴. Se desconoce su prevalencia, aunque se ha descrito que la incidencia de fracturas es mayor en los alcohólicos que en la población normal^{53-59,186-187}. El porcentaje de pacientes alcohólicos con fracturas, ya sean vertebrales o costales, se encuentra entre 15% y el 35%^{185,186}. La

razón de ello parece radicar, por un lado, en que los pacientes alcohólicos sufren caídas y accidentes con mayor frecuencia, y por otro lado en la existencia de una enfermedad metabólica ósea, especialmente osteoporosis, diagnosticada tanto por métodos histológicos como radiológicos^{188,189} o densitométricos.

La etiopatogenia de la osteoporosis alcohólica probablemente es multifactorial¹⁸⁴, no habiéndose encontrado relación directa entre la ingesta de alcohol y la osteoporosis. Algunos autores describen el desarrollo de osteoporosis solamente en aquellos alcohólicos que son delgados, por lo que el peso corporal se comportaría como un factor protector frente a las fracturas¹⁹⁰.

Los diferentes autores describen que los pacientes alcohólicos crónicos estables, en su mayoría presentan niveles normales de calcio sérico total e ionizado, y sólo en el 20% de los pacientes hospitalizados por intoxicación etílica o por síndrome de abstinencia, presentan hipocalcemia¹⁹¹ y aumento de la excreción de magnesio y calcio en la orina por acción directa del etanol sobre los túbulos renales¹⁹¹, y alteraciones gastrointestinales, ya que el alcohol provoca un descenso en la absorción intestinal de calcio¹⁹² y magnesio, que junto con las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, pueden condicionar una menor absorción de calcio.

También los niveles séricos de fosfato suelen encontrarse dentro de los límites normales en los pacientes alcohólicos estables, habiéndose descrito la hipofosfatemia aguda solamente en los pacientes hospitalizados¹⁹³, aunque es preciso considerar que numerosas causas pueden producir hipofosfatemia en el alcohólico⁴¹ (tabla 22).

En los pacientes alcohólicos existe una gran variedad de alteraciones en los diferentes metabolitos de la vitamina D, aunque es difícil delimitar hasta qué punto se debe a la ingesta de alcohol en sí mismo o se debe a otros factores relacionados con el alcoholismo, entre los que destaca la hepatopatía crónica¹⁹⁴.

Tabla 22. Causas de hipofosfatemia en el paciente alcohólico⁴¹

1. Disminución de la ingesta
Dieta inadecuada
Malabsorción
Alteración del metabolismo de la vitamina D
Utilización de antiácidos
2. Pérdida urinaria
Hipomagnesemia
Lesión hística
3. Captación celular
Hiperventilación y alcalosis respiratoria
Infusión con glucosa y/o insulina

Las alteraciones más frecuentes, según los autores, son:

- Disminución de la exposición solar. Quizá por una mayor tendencia a la vida nocturna y por ser pacientes con frecuentes ingresos hospitalarios. Se ha descrito la pérdida de las variaciones estacionales de la 25-hidroxivitamina D (25-(OH))¹⁹⁴.
- Menor ingesta y malabsorción de vitamina D. En caso de existir una inadecuada exposición solar, los niveles de vitamina D pueden mantenerse dentro de los límites normales con un aporte dietético adecuado. Sin embargo, en los alcohólicos, la malnutrición es un hallazgo frecuente¹⁹⁵. Además, la esteatorrea y la colestasis pueden producir una absorción intestinal menor de vitamina D al ser una vitamina liposoluble¹⁹⁴. Sin embargo, si se aumenta de forma importante la cantidad de vitamina D por vía oral, puede evitarse el efecto nocivo de la malabsorción¹⁹⁶.
- Alteración de la 25 hidroxilación hepática. Se ha descrito esta alteración de la vitamina D como consecuencia directa del alcohol, independientemente del grado de hepatopatía¹⁹⁷, pero el descenso observado en los niveles de 25-HCC es más pronunciado a medida que aumenta la hepatopatía¹⁹⁸, observándose las más intensas en la cirrosis hepática. Sin embargo, los resultados de los diferentes estudios son contradictorios.

- Alteración de la proteína D. Esta proteína es una alfa-globulina, sintetizada por los hepatocitos, cuya misión es transportar la vitamina D2, D3, 25-HCC y 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 DHCC). Se ha publicado un descenso en los niveles de proteína D en los pacientes con cirrosis alcohólica¹⁹⁹, aunque no se ha podido establecer una correlación entre los niveles de proteína D y la cirrosis²⁰⁰.

En relación con las posibles alteraciones endocrinas generadoras de osteoporosis en los pacientes alcohólicos, es preciso conocer que el alcohol produce atrofia de las gónadas masculinas, disminuyendo la secreción de testosterona²⁰¹. Dado que ésta, a su vez, favorece la secreción y acción de la calcitonina, el déficit de la testosterona podría, indirectamente, disminuir el efecto beneficioso de la calcitonina en el esqueleto²⁰², además de que el hipogonadismo se ha descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis y fractura de la extremidad proximal del fémur en varones ancianos²⁰³.

Las alteraciones óseas como etiopatogenia de la osteoporosis en pacientes alcohólicos crónicos están relacionadas con la disminución de la formación y mineralización ósea. Los diferentes estudios plantean que el alcohol parece ejercer un efecto directo sobre los osteoblastos, afectando a su actividad y disminuyendo la formación ósea²⁰⁴.

En su tratamiento, la condición básica es la supresión del consumo de alcohol lo más precozmente posible, no resultando de utilidad los tratamientos habituales con calcitonina ni otros fármacos antirresortivos como el etidronato, considerándose medidas útiles, una nutrición adecuada, el ejercicio regular y en los casos donde la ingesta de calcio no sea adecuada, suplementos de calcio de hasta 1500 mg/día, al menos para evitar una mayor pérdida de masa ósea⁴¹.

En cuanto al **tabaco** como causa de osteoporosis secundaria, los estudios epidemiológicos relacionan el consumo de tabaco con una menor masa ósea^{52,205}. Se obtuvo una correlación inversa entre masa ósea y cantidad de cigarrillos consumidos^{51,206}. Los autores consideran poco probable que el tabaco por sí mismo sea capaz de producir osteoporosis y plantean su

intervención como un mecanismo etiopatológico indirecto generando diferentes efectos:

- Efecto antiestrogénico del tabaco: Estudios epidemiológicos han establecido que las mujeres fumadoras son relativamente estrógeno-deficientes, además del mayor riesgo de osteoporosis^{17,51}, suelen tener la menopausia más precozmente que las no fumadoras²⁰⁶ y una menor incidencia de carcinoma de endometrio, mastopatía fibroquística y endometriosis. El tabaco altera el metabolismo estrogénico aumentando la formación de estrógenos-catecol inactivos²⁰⁷, por ello las fumadoras tienen niveles sericos de androstendiona, testosterona, estrona y estradiol menores²⁰⁸.
- Efecto sobre el peso corporal: Es conocido el efecto anorexígeno del tabaco. Las mujeres fumadoras son más delgadas, atribuyéndose a ese menor peso el riesgo de padecer osteoporosis²⁰⁶.
- Efecto directo sobre el hueso: Efecto aún más discutido sobre todo en varones. Se ha descrito menor absorción intestinal de calcio en las mujeres fumadoras y por ello una mayor pérdida de masa ósea postmenopáusica a nivel del radio²⁰⁹, aunque por otra parte consideran que posiblemente el tabaco también influye en la obtención del pico de masa ósea, sobre todo si este hábito tóxico se adquiere en el periodo de la adolescencia, antes de adquirir dicho pico.

Al igual que sucede con la población general la mujer posmenopáusica debe suprimir el tabaco, especialmente si desea recibir tratamiento hormonal.

Para finalizar, cabe mencionar a la **cafeína** como etiología tóxica de osteoporosis secundaria. En algunos estudios epidemiológicos se asocia el consumo de cafeína (café y té) con una menor masa ósea²¹⁰. La cantidad de cafeína que produciría esta patología sería el equivalente a tres tazas de café al día²¹⁰. Se cree que la cafeína disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta su excreción urinaria¹⁷. Sin embargo, es difícil

valorar el riesgo que de forma aislada supone el café; se tiende a considerar una serie de factores dentro de los cuales está la cafeína²¹⁰.

1.4.3. Osteoporosis secundaria a medicamentos

En 1983 aparece la clasificación de osteoporosis tipo I y tipo II que dio paso a la llamada osteoporosis tipo III que abarca enfermedades y medicamentos que separan un cuadro general de otro secundario²¹¹.

Entre las características generales aplicables a este tipo III (osteoporosis secundaria a medicamentos) destaca que aparece a cualquier edad; que no existe una localización particular de las fracturas, pudiendo aparecer a cualquier nivel; se considera asociada a factores como la edad, la menopausia, la alimentación, los factores propios de la enfermedad (hiperparatiroidismo), la existencia de hábitos tóxicos y físicos como la inactividad y la delgadez²¹¹. En cuanto a la densitometría demuestra que se afectan por igual la porción trabecular y cortical del hueso. La alteración del metabolismo mineral implica valores de PTH normal, disminuidos o aumentados. La absorción del Calcio y la vitamina D puede estar disminuida y se encuentra influida por la edad. La vitamina D3 puede estar normal, aumentada o disminuida. En cuanto a la excreción urinaria de calcio, se considera que puede ser variable. En relación con los marcadores óseos, la osteocalcina, piridinolina, entre otras, dependen de la situación formativa/resortiva en el hueso⁸⁴.

Los factores asociados deben valorarse cuidadosamente en cada paciente. Existen diferentes procesos crónicos en los que la supervivencia y calidad de vida que se consigue con la propia medicación es tolerable, junto a una benigna evolución de la propia enfermedad en sí misma hacen posible la coincidencia de factores que modifican el contenido mineral óseo como alcohol y tabaco, que aceleran la presencia de un cuadro osteopénico que posiblemente se podría dilatar en su presentación, como quedó expuesto en el apartado anterior. Por ello y desde el punto de vista epidemiológico, es difícil precisar en su inicio y a veces en su desarrollo, la presentación de este tipo de osteoporosis secundaria a la influencia de medicamentos²¹¹.

Para la estadística de la Clínica Mayo oscilaría entre un 20-35% y para el Reino Unido entre el 40-55%, cuando en un Centro específico se valora esta incidencia con carácter acumulado²¹². En las distintas publicaciones en la literatura española podría variar entre un 20-45%²¹³.

El uso clínico de los fármacos que más habitualmente son estudiados²¹¹ (tabla 23) como generadores de osteoporosis secundarias a la administración de los mismos, se centra en el estudio de corticoides, heparina, Hipervitaminosis A, actualizadores de la acción de hormonas tiroideas y anticonvulsivantes.

Tabla 23. Principales medicaciones que solos o asociados pueden disminuir el contenido mineral óseo con tendencia a producir osteoporosis²¹¹

Medicaciones
Hormonas tiroideas
Anticonvulsivantes
Glucocorticoides
Quimioterapia (Vincristina, Ciclofosfamida)
Diuréticos que estimulan Calciuria
Ciclosporina A
GnRH agonistas y antagonistas
Litio en administración crónica
Fenotiacinas
Anticoagulantes
Teofilinas
Psicotropos
Vitamina A
Indometacina
Retinoides

Entre los efectos que sobre el hueso generan los diferentes fármacos es preciso hacer una mención especial a los fármacos anticonvulsivantes por su relación con las alteraciones óseas.

Entre los hallazgos más significativos de los estudios realizados con respecto a la acción de los fármacos anticonvulsivantes con el metabolismo óseo, se han encontrado: osteopenia, fracturas, hipocalcemia e hipofosfatemia, entre otros. En los pacientes tratados con este tipo de fármacos es habitual la polifarmacia y la mezcla con psicotropos. Se sabe que alteran el remodelamiento óseo, generando osteoporosis de elevado recambio, similar al generado en el

hiperparatiroidismo primario²¹⁴. No se conoce bien el mecanismo por el que los fármacos anticonvulsivantes interfieren en el metabolismo óseo, unos estudios muestran una reducción en la síntesis de la vitamina D, otros sugieren como causa, la inhibición primaria de la absorción intestinal del calcio y el hiperparatiroidismo reactivo compensador²¹⁵.

En la última década los estudios plantean que la acción de los fármacos anticonvulsivantes interfiere con el metabolismo del calcio y de la vitamina D provocando una forma suave de osteomalacia²¹⁶.

En el trabajo objeto de esta tesis centramos el interés en los efectos de los fármacos psicotropos en relación con la posible etiopatogenia de osteoporosis secundaria.

1.5. PSICOFÁRMACOS Y MASA ÓSEA

En 1984, en la conferencia de consenso sobre osteoporosis, se identificó a la misma como un trastorno debilitante que afecta a millones de personas en el mundo y que está asociado con una morbilidad significativa²¹⁷. Por otro lado, una gran proporción de la población general sufre de desórdenes mentales mayores²¹⁸ y muchos de ellos son tratados con medicamentos psicotropos. El desarrollo de los psicofármacos en los últimos cincuenta años ha revolucionado la práctica psiquiátrica.

Se entiende por psicótrpos a las sustancias que, introducidas en el organismo con una intención terapéutica, ejercen su acción sobre el psiquismo de la persona. Numerosas sustancias se incluyen dentro de este término, que abarca antidepresivos, benzodiacepinas, neurolépticos, antiepilépticos y litio. En las personas con desórdenes mentales, a menudo sus tratamientos incluyen la polifarmacia; todas ellos psicofármacos que además de sus efectos deseados, presentan numerosos efectos adversos sobre los diferentes sistemas y aparatos²¹⁹ (tabla 24 y 25).

Tabla 24. Efectos secundarios más frecuentes de las benzodiacepinas²¹⁹

Benzodiacepinas	Efecto adverso
SNC	Hipersedación
Respiratorio	Hiperventilación
Cardiovascular	Hipotensión
Endocrino	Ganancia de peso
	Ginecomastia
	Problemas sexuales
	Alteraciones menstruales

Tabla 25. Efectos secundarios más frecuentes de los neurolépticos²¹⁹

Neurolépticos	Efecto adverso
SNC	Distonías agudas
	Acatisia
	Parkinsonismo
Cardiovascular	Hipotensión
Endocrino	Ganancia de peso
	Hiperprolactinemia
	Problemas sexuales
	Amenorrea

Todos los psicofármacos tienen en común como efecto secundario la ganancia de peso. En este sentido, los trabajos de Baptista²²⁰ ponen de manifiesto que la administración de psicofármacos, sobre todo antipsicóticos, durante un largo periodo de tiempo, produce un aumento excesivo de peso que afecta hasta al 50% de los pacientes. Este efecto secundario ya se identificó en los primeros informes sobre el uso de determinados antipsicóticos a finales de los 50, desde entonces, este efecto secundario se ha estudiado repetidamente en pacientes bajo tratamiento con psicofármacos.

En los distintos estudios²²⁰⁻²²² se analiza la magnitud del aumento de peso que varía entre un 8.9% y un 39% en función de la dosis y del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento; la influencia del sexo que predomina en mujeres; el tipo de desorden mental, siendo más frecuente en personas que sufren esquizofrenia.

Sobre la obesidad humana, Baptista²²⁰ identifica los principales factores relacionados con el desarrollo y/o mantenimiento de la obesidad, no estando claro cuál es el factor primario que desencadena los acontecimientos que llevan al excesivo aumento de peso. Entre ellos se describen la predisposición genética, el aumento de la ingesta calórica, el estrés psicológico (que activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal) como generadores de anormalidades endocrinas que faciliten la acumulación de grasa, específicamente en la zona abdominal²²⁰ (figura 5). Distintos autores plantean que es de esperar un ligero aumento de peso o una reposición del peso anterior tras la recuperación de un desorden mental. Lo que no quiere decir, que sea necesario un excesivo aumento de peso para la mejora clínica y éste debería evitarse²²³.

Stanton²²³ ha declarado que éste es un problema que se ha tratado de forma incorrecta, y que se precisa de estudios controlados de seguimiento para determinar con mayor precisión las variantes clínicas y farmacológicas que más influyen en el incremento de peso. La estrategia preventiva más efectiva planteada por los autores es la de identificar de antemano a los pacientes propensos a la obesidad, para que participen en programas que incluyan dieta y actividad física²²³.

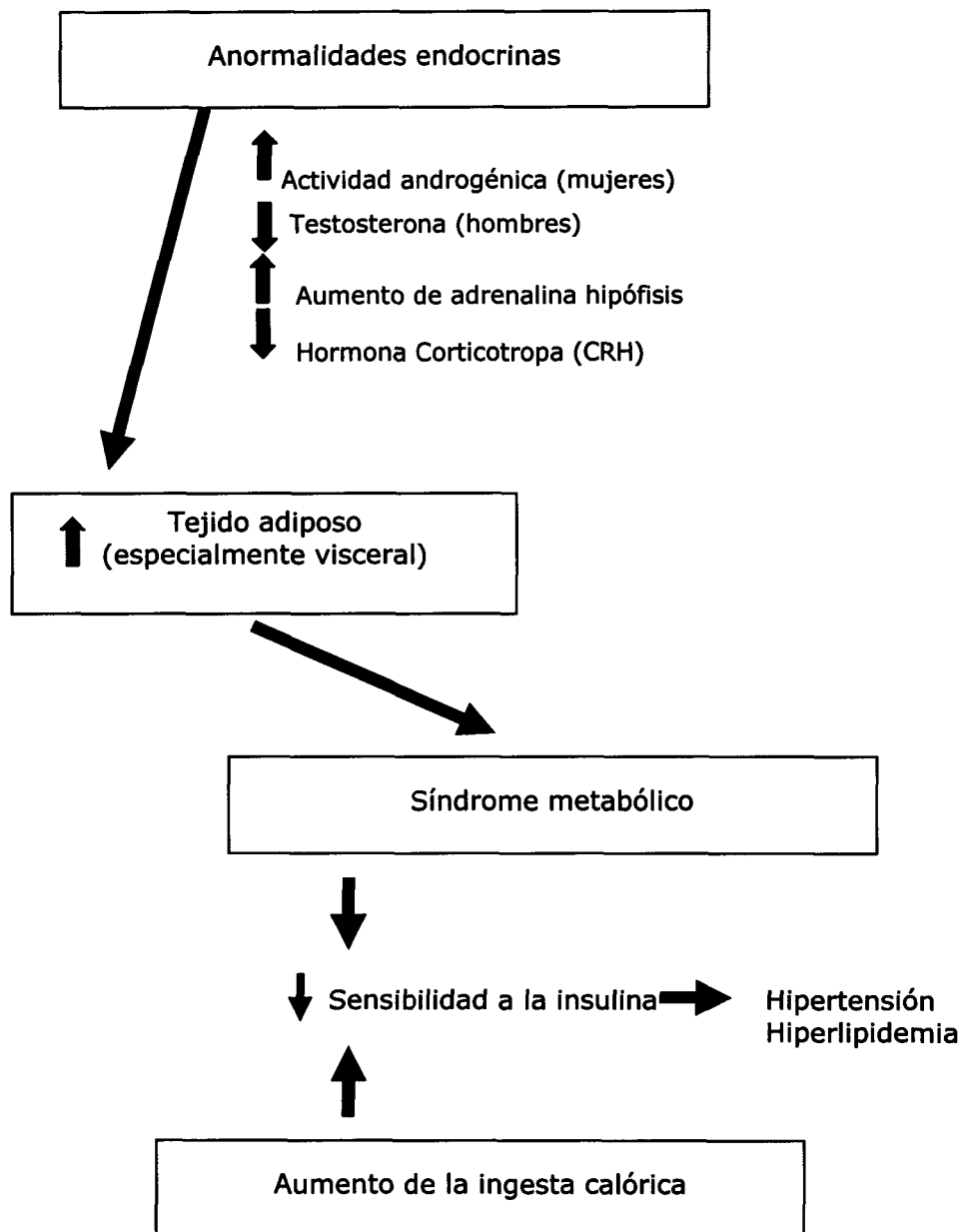


Figura 5: Anormalidades endocrinas y metabólicas detectadas en sujetos con obesidad primaria²²⁰

La escasa bibliografía existente hasta el momento que aborde la asociación entre desórdenes mentales, uso de medicamentos psicotropos, y disminución de la densidad mineral ósea (BMD) o de la masa ósea, pone de manifiesto que su estudio pudiera ser de interés para la salud pública²¹¹.

El potencial decremento de la densidad mineral ósea en pacientes psiquiátricos ha sido sólo recientemente reconocido, considerándose que tanto la documentación publicada, como la valoración de los pacientes, se encuentran en etapas iniciales²¹¹.

Los psicofármacos y dentro de ellos los neurolépticos, son eficaces controlando los síntomas de psicosis. Entre sus efectos generan reacciones del sistema nervioso autónomo, discrasias sanguíneas, efectos cardiovasculares, síntomas extrapiramidales y alteraciones endocrinas, que incluyen alteraciones menstruales, de la libido, ginecomastia, galactorrea, infertilidad, aumento de peso y edemas^{224,225}, todos ellos considerados el resultado de la acción de los neurolépticos, valorada por la elevación de los niveles de prolactina. La literatura recoge que los neurolépticos y psicotropos en general, inducen hiperprolactinemia, probablemente por interferir con la producción de dopamina en el hipotálamo^{3,211,226}.

Otros autores sugieren que los neurolépticos producen alteraciones en el metabolismo del calcio y estudian el hueso para buscar su relación con la masa ósea²²⁷.

La dificultad de evaluar la relación de cada neuroléptico y el trastorno endocrino y sexual que genera, puede atribuirse a: 1) la variabilidad individual²²⁸, 2) al hecho de que se administran a los pacientes más de un psicotropo al mismo tiempo, 3) los cambios en el estado psíquico que a menudo requieren cambios en los fármacos y en sus dosis, y 4) la exactitud de la historia del paciente y su aceptación del tratamiento²¹⁸.

Mientras la osteoporosis ha sido asociada con hiperprolactinemia^{226,229}, su asociación con el uso de neurolépticos ha sido escasamente evaluada. La etiología de la osteoporosis causada por neurolépticos es poco conocida, fundamentalmente por dos motivos:

- 1) Se desconoce la acción del neuroléptico sobre el hueso (ninguna evidencia está disponible para apoyar esta posibilidad). Está en su contra, el hecho de que en ocasiones aparece una mejora en la densidad del hueso mientras se administran neurolépticos²³⁰.

2) La hiperprolactinemia asociada puede disminuir la densidad del hueso, inducida por la reducción de la secreción de estrógenos por el ovario. Este mecanismo también involucra una disminución en la frecuencia del pulso de gonadotrofinas y una disminución de la estimulación ovárica²³⁰.

Los posibles efectos de los neurolépticos en el eje pituitario suprarrenal, independientes de la prolactina, tampoco han sido totalmente demostrados²³¹.

En su conjunto, son escasos los estudios que relacionan psicofármacos con osteoporosis, tal es así, que al realizar la revisión bibliográfica para la elaboración de esta tesis nos hemos encontrado que en la base de datos de Medline sólo existen publicados 18 trabajos que asocian osteoporosis con desórdenes mentales, de los cuales se excluyeron los que relacionaban osteoporosis y anorexia. En total 11 trabajos abordan aspectos de la posible relación entre psicofármacos y masa ósea.

A continuación se resumen los aspectos más destacables de los trabajos publicados que relacionan osteoporosis y psicofármacos:

- Kartaginer y cols²³¹, exponen un caso clínico de una mujer con 4 años de galactorrea, con disminución de la DMO en fémur y espina; FA y Ca normales, sin síntomas de deterioro en su clínica psiquiátrica. La investigación de laboratorio mostró un aumento de prolactina y de Dihidroepiandrosterona, con testosterona total, libre, levothyroxina, TSH, FSH y LH normales. Con una DMO (L2-L4) de 1.211 g/cm² y de 0.81, 0.71 y 0.59 g/cm² en cuello femoral, y región del trocánter respectivamente. Sin evidencia de fracturas radiológicas lumbosacras. El problema endocrino se trató con bromocriptina, con la mejoría progresiva de la DMO al normalizarse la prolactina. Concluyen que los pacientes con hiperprolactinemia neuroléptico-inducida asociada con galactorrea, exceso de andrógenos, hipoestrogenemia y osteoporosis, pueden mejorar con bromocriptina. Vinculan los niveles bajos de estrógenos a la osteoporosis y otras secuelas indeseables y sugieren que las mujeres con hiperprolactinemia sean tratadas con

bromocriptina para minimizar el riesgo de osteoporosis. El síndrome de hiperprolactinemia neuroléptico-inducida puede ser desagradable para el paciente y puede requerir la disminución del tratamiento con neurolépticos o su supresión, con el consiguiente riesgo de descompensación de su psicosis²³¹.

- Shenoy y col²³² describen, igualmente, el caso de una paciente con esquizofrenia que presentaba amenorrea y galactorrea secundaria a hiperprolactinemia inducida por Haloperidol, en cuyo caso la supresión del tratamiento provocaría la reaparición de los síntomas psiquiátricos. Concluyen que la hiperprolactinemia asociada con neurolépticos puede producir hipoestrogenemia, osteoporosis, exceso de andrógenos y síndrome amenorrea-galactorrea cuyo riesgo requiere una evaluación cuidadosa y precoz²³².
- Halbreich y Palter²³³, intentan analizar los procesos fisiopatológicos potencialmente relacionados con la aceleración de osteoporosis en pacientes psiquiátricos, para ello, realizan una revisión de los trabajos publicados, que ubican entre los años 1986 y 1995. Describen la detección de osteoporosis y fracturas lumbares en grupos pequeños de pacientes esquizofrénicos y con depresión mayor, tanto en varones como en mujeres, que tomaban neurolépticos. Al realizarles la biopsia ósea detectaron calcificación alterada. Los autores hacen referencia a la limitada bibliografía encontrada y lo relacionan con la posibilidad de que la osteoporosis no sea diagnosticada en los pacientes psiquiátricos. Así mismo, plantean que posiblemente la osteoporosis pueda ser más prevalente en pacientes con desórdenes mentales mayores, sobre todo si son tratados con medicamentos psicotropos. Afirman que en estos pacientes la disminución acelerada en BMD pudiera ser atribuida a los fármacos que pueden disminuir las cifras de estrógenos y testosterona, producir polidipsia y aumentar la actividad de diferentes "interleucinas", y también generan hiperprolactinemia e hipercortisolemia (Figura 6). En este estudio los autores informan de forma breve de disminuciones de BMD en

pacientes diagnosticados de trastornos mentales, describen los mecanismos implicados en la formación y resorción del hueso y los factores que influyen en estos mecanismos (Figura 7). Finalmente, valoran la posible asociación entre desórdenes psiquiátricos, medicamentos psicotropos y los procesos dinámicos del hueso. Sugieren que algunos de estos trastornos pueden ser prevenidos y retrasar la disminución de BMD²³³.

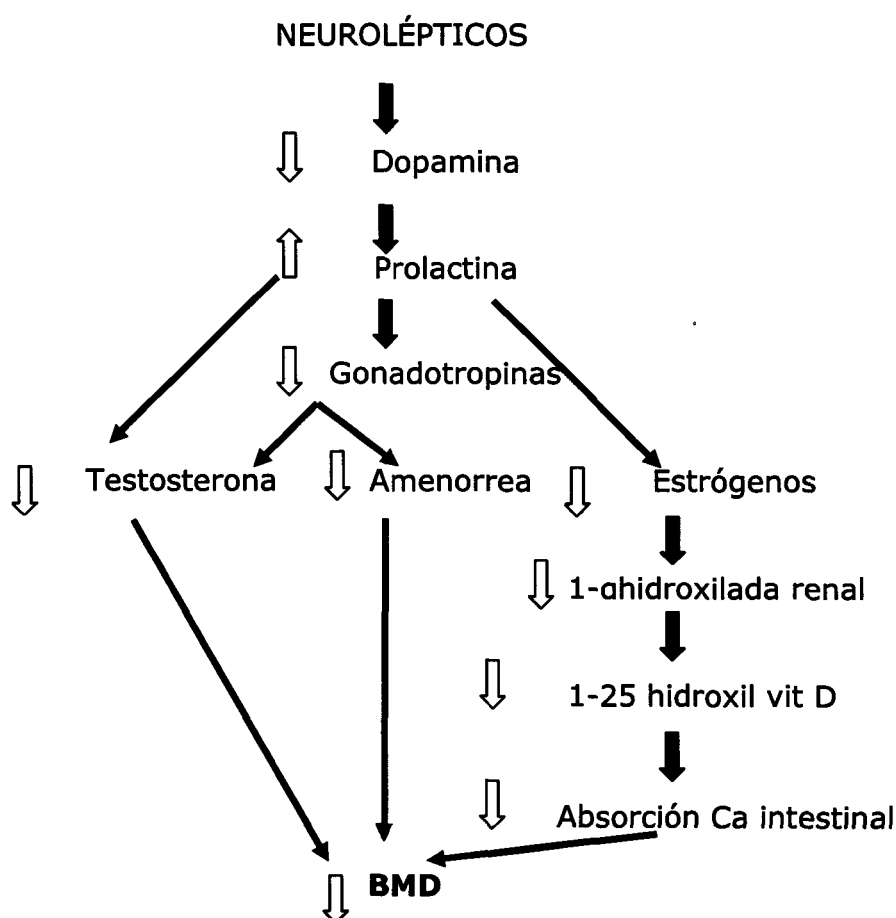


Figura 6. Mecanismos posibles de la disminución de la BMD inducida por neurolepticos²³³

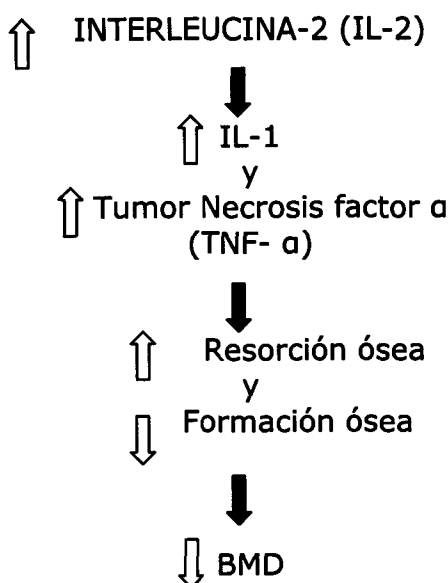


Figura 7. Citoquinas y osteoporosis en pacientes con esquizofrenia²³³

- Licinio y cols²³⁴, realizan un estudio comparativo entre un grupo de 10 pacientes diagnosticados de esquizofrenia a los que les suspenden el tratamiento con neurolépticos y los comparan con un grupo de 10 sujetos sanos. Los autores, partiendo de que la Interleucina-2 (IL-2) aumenta la neurotransmisión dopaminérgica y participa en el crecimiento celular y en la autoinmunidad, postulan que los niveles elevados de interleucina-2 central, pudieran contribuir a que la neurotransmisión dopaminérgica y el fenómeno autoinmune pueda elevarse, así como la morfología anormal del cerebro en algunos pacientes esquizofrénicos. Parten de la hipótesis de la dopamina. Considera que el cuadro clínico de la esquizofrenia está provocado por el incremento de la neurotransmisión dopaminérgica y en la misma línea, consideran los factores inmunes o virales como posibles factores de importancia en la patogénesis de la esquizofrenia. Debido a la labor de llave de la interleucina-2 en la respuesta inmune y por sus efectos en la liberación de la dopamina en los tejidos cerebrales, los autores hipotetizaban si la interleucina-2 pudiera estar elevada a nivel central en la esquizofrenia. En sus resultados hallaron niveles más altos de interleucina-2, pero no de interleucina-1alfa,

en el suero de los pacientes esquizofrénicos que los encontrados en los sujetos sanos. Los estudios in vitro han demostrado que los neurolepticos, tales como la clorpromacina y el haloperidol, no tienen efecto sobre la producción de Interleucina 1 linfocito, pero suprime significativamente la producción de Interleucina-2 linfocito²³⁵ en los linfocitos T y B. La Interleucina-2 también puede ser sintetizada por otras células linfoides, por el SNC, por las neuronas o células gliales²³⁶. Datos coincidentes con la hipótesis de los autores de que la Interleucina-2 puede contribuir a la patofisiología de la esquizofrenia. Plantean que el bloqueo neuroleptico de los receptores dopaminérgicos posiblemente pueda inhibir la producción de Interleucina-2 en la esquizofrenia, y sugieren estudios posteriores para determinar si el tratamiento crónico con neurolepticos reduce los niveles centrales de Interleucina-2 en estos pacientes²³⁴.

- Rinieris y cols²³⁷, partiendo de los efectos del tratamiento con haloperidol como bloqueador de los receptores dopaminérgicos sobre el eje gonadal pituitario, realizan un estudio en el que comparan dos muestras de 30 varones diagnosticados de esquizofrenia paranoide. A un grupo lo tratan con pequeñas dosis ascendentes de haloperidol hasta 15 mg/día, al otro con dosis relativamente altas, hasta 60 mg/día. El fin es identificar cambios en la liberación de: prolactina, hormona luteínica y testosterona. Los resultados muestran niveles de prolactina elevados en ambos grupos, no afectando a la LH y la disminución significativa de testosterona en el grupo tratado con dosis altas de haloperidol. Con ello confirmaron el efecto conocido de los neurolepticos sobre la elevación de la prolactina mediante el bloqueo postsináptico de los receptores de dopamina D2 del sistema tuberoinfundibular y determinaron que son dependientes de la dosis. No queda claro el mecanismo por el que la testosterona sufre un descenso significativo en el grupo tratado con dosis altas de haloperidol. Los autores plantean que pudiera deberse a un aumento del metabolismo de la testosterona en el hígado o una conversión de

testosterona en estradiol y dihidrotestosterona en los tejidos periféricos, en tanto que los neurolépticos tales como la clorpromacina, afectan a la actividad enzimática microsomal hepática en los pacientes esquizofrénicos²³⁸; aconsejan la realización de nuevos estudios que aclaren el mecanismo exacto por el que el haloperidol provoca la supresión de testosterona en pacientes varones esquizofrénicos²³⁷.

- Abraham y cols²³⁹, plantean la posibilidad de limitar los factores de riesgo de osteoporosis en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Consideran que las enfermedades son un problema común en los pacientes esquizofrénicos mayores, de los cuales un 58% padecen una enfermedad significativa distinta de la esquizofrenia; un 13% padecen tres o cuatro problemas médicos, siendo la osteoporosis uno de ellos. A pesar de la importancia de esta comorbilidad, reconocen que los pacientes esquizofrénicos de edad avanzada han recibido escasa atención; lo que les condujo a pretender conocer la prevalencia de fracturas osteoporóticas en pacientes psicóticos mayores. Para comprobar este hecho, realizaron un estudio retrospectivo con una muestra de 141 pacientes diagnosticados, el 67% de esquizofrenia, el 13 % de desorden mental sin demencia orgánica y un 9% con desorden esquizoafectivo. La muestra tenía mayor proporción de mujeres (59 vs 41%) con predominio de raza blanca (92 vs 8%); y el tiempo medio de hospitalización era de 23,4 años. El 25% de los pacientes ancianos habían sufrido una fractura osteoporótica no traumática en vértebra, cadera o muñeca. Esta proporción les llevó a plantearse si los pacientes esquizofrénicos poseían factores de riesgo adicionales para sufrir osteoporosis, además de los ya establecidos como género, edad, peso, ejercicio físico y raza. Los autores se cuestionan si la mayor proporción de osteoporosis tiene alguna significación fisiopatológica en la esquizofrenia, o es una consecuencia secundaria de la enfermedad. Sin embargo, están a favor de la existencia en los pacientes esquizofrénicos de factores de riesgo adicionales, incluyendo la adicción a la nicotina,

polidipsia y tratamientos largos con neurolépticos, lo cual conduciría a la reducción de la densidad mineral ósea que puede tener lugar en estos pacientes con mayor riesgo de osteoporosis. Más del 80% de los pacientes psicóticos consumían tabaco y alrededor del 40% fumaban una cajetilla de cigarrillos o más al día. Plantean que al menos en mujeres, el consumo de tabaco interfiere en los efectos de protección de los estrógenos en la pérdida ósea. Con la adicción nicotínica comprobaron que aproximadamente el 25% de los pacientes esquizofrénicos tenían polidipsia, con poliuria secundaria que reducía el tiempo de reabsorción del calcio en los túbulos renales, llevando a la pérdida del mismo. Otro factor de riesgo que consideraron fue la elevación de la prolactina debido al tratamiento de larga duración con neurolépticos, considerando éste como un factor predisponente para la osteoporosis. Los estudios analizados por los autores plantean que el grado de pérdida ósea se relaciona con la duración de la hiperprolactinemia ($p < \text{o igual } 0.01$) y no con las cifras absolutas de prolactina o de testosterona. Concluyen que los pacientes psiquiátricos ancianos poseen múltiples factores de riesgo para la osteoporosis que representan un factor de impacto negativo sobre el tratamiento y su resultado. A pesar de la alta prevalencia, la osteoporosis frecuentemente permanece subdiagnosticada en los pacientes esquizofrénicos y los factores subyacentes siguen siendo escasamente estudiados. Valoran que la reducción de osteoporosis entre los pacientes esquizofrénicos significaría una mejoría importante en la calidad de vida de estos pacientes, así como una posibilidad de disminuir los costes hospitalarios de sus secuelas²³⁹.

- Bastrup y cols²⁴⁰, analizan la BMD en 50 pacientes esquizofrénicos que dividen en tres grupos según el tipo de tratamiento con neuroléptico al que estaban sometidos, los comparan con tres grupos control. En todos los casos (enfermos y sanos) se cumplía que no presentaban ni alteraciones renales, ni digestivas, y la creatinina en suero era normal. Midieron la BMD por

fotoabsorciometría. De los resultados destaca que el 86% del grupo de enfermos esquizofrénicos tenía una BMD más baja de lo normal ($p < 0.001$), no hallando diferencias significativas intergrupo ($p > 0.05$) ni en ningún índice del metabolismo del calcio. Discuten que los pacientes esquizofrénicos sometidos a tratamiento con neurolépticos a largo plazo sufren pérdida de hueso con un promedio del 14%. Las variables bioquímicas en estos pacientes fueron normales. Plantean que esta combinación de osteopenia con bioquímica normal sugiere que el tipo de déficit óseo de los esquizofrénicos es más osteoporosis que osteomalacia²⁴⁰.

- Petty²⁴¹, revisa la información existente sobre los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos, comparando los efectos de los antipsicóticos típicos sobre el aumento de hiperprolactinemia, con los antipsicóticos atípicos (risperidona). Refiere que hasta la introducción de los primeros antipsicóticos atípicos (Clozapina, 1975) se asumía que la hiperprolactinemia era una consecuencia inevitable del tratamiento con cualquier fármaco antipsicótico y entre otros riesgos y complicaciones (amenorrea, pérdida de libido, hirsutismo ocasional...) planteaba que a largo plazo parecía existir una fuerte evidencia que podía asociar la hiperprolactinemia con la reducción de la densidad del hueso, y posiblemente con un mayor riesgo de osteoporosis en mujeres²⁴¹.
- Halbreich y cols²⁴², estudiaron la densidad mineral ósea en una muestra de pacientes en tratamiento ambulatorio (35 hombres y 33 mujeres), diagnosticados de diferentes desórdenes mentales: depresión mayor, esquizofrenia, manía, trastorno esquizoafectivo y trastorno por desajuste. Para ello utilizaron la absorciometría de doble fotón en lumbar y cuello femoral. También midieron los niveles de prolactina, estrógenos, cortisol y testosterona. En sus resultados informan que, tanto hombres como mujeres, presentaban niveles disminuidos de BMD, pero, especialmente los varones, tenían un descenso muy significativo de la densidad mineral ósea (35% presentaban valores por debajo de 2 SD),

comparándolo con el grupo de referencia por edad y sexo. Suponen que los pacientes tratados con antidepresivos y neurolépticos pudieran tener disminuida la BMD en etapas en los que se supone normal para su edad y sexo, pudiendo tener mayores riesgos de sufrir fracturas y sus complicaciones asociadas. Concluyen que los resultados pudieran estar relacionados con hipogonadismo gonadotrófico, especialmente en los sujetos varones con niveles disminuidos de testosterona. Estos datos no pudieron ser confirmados por haber utilizado una muestra de sujetos muy pequeña y por no haber comparado el grupo de enfermos con un grupo de control sin tratamiento farmacológico, que les permitiera establecer las posibles diferencias existentes entre los factores relacionados con el diagnóstico y los efectos relacionados con el tratamiento. Los autores sugieren que este es un problema que podría estar descuidándose actualmente, apoyados en que los escasos datos identificados de osteoporosis no se habían diagnosticado clínicamente. Consideran que posiblemente algunas quejas de dolor referidas por los pacientes no siempre se evaluaban apropiadamente. Por otro lado, planteaban que las fracturas son la consecuencia extrema de la disminución de BMD, y no necesariamente tienen que aparecer siempre, incluidos aquellos casos de un alto riesgo de padecerlas²⁴².

- Dikson y Glazer²⁴³, estudian la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos tradicionales y plantean que en la clínica, los médicos han tenido que asumir que el aumento de la prolactina en suero es el precio que hay que pagar por la eficacia de los antipsicóticos. Establecen las consecuencias del aumento de prolactina en suero, pero tanto en hombres como en mujeres, los estados de hipogonadismo son un factor de riesgo que, asociado al riesgo de osteoporosis, incrementan la morbilidad^{243,244}. Los estudios prospectivos de pérdida ósea en mujeres con hiperprolactinemia demuestran que la disminución de la densidad de la masa ósea está más relacionada con un déficit estrógeno,

que por los niveles aumentados de prolactina per se. Plantean que otros factores de riesgo a considerar son el tabaquismo, el estilo de vida sedentario, las deficiencias nutricionales y quizá otros factores desconocidos relacionados con la esquizofrenia en sí misma. Concluyen con la afirmación de que la osteoporosis en pacientes esquizofrénicos ha sido estudiada de forma inadecuada, más si consideramos que debe ser un tema de particular interés en los pacientes en un determinado rango de edad, con tratamientos prolongados con neurolépticos²⁴³.

- Keeley et al²⁴⁵, estudian una muestra pequeña de varones con esquizofrenia tratados con neurolépticos y los compara con una muestra de sujetos control, encontrando que la BMD era menor en los pacientes en tratamiento con neuroleptico, que en los controles de la misma edad. Hallaron aumentos estadísticamente significativos en prolactina, hormona sexual, y disminución en la LH y en testosterona libre. Los valores de prolactina no correlacionaban con la BMD²⁴⁵.

Tras la revisión de los escasos trabajos publicados hasta el momento, parece de interés iniciar una línea de investigación que permita una aproximación al conocimiento de la prevalencia y los posibles factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en personas con desórdenes mentales que están en tratamiento con psicotropos.

1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de los psicotropos sobre la masa ósea en los pacientes del Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica de la Red de Salud Mental de Gran Canaria, en comparación con una muestra de población no sometida a tratamiento con psicotropos.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar la masa ósea en una población de hombres y mujeres, comparando los resultados en los dos Grupos de estudio.
2. Conocer la prevalencia de osteoporosis en los Grupos de estudio, siguiendo los criterios densitométricos propuestos por la OMS.
3. Determinar la prevalencia de osteoporosis en la población estudiada, siguiendo los nuevos criterios densitométricos propuestos para mediciones por ultrasonidos.
4. Analizar en los sujetos de estudio la influencia del peso y del IMC, en la masa ósea.
5. Comparar los datos antropométricos, ginecológicos e ingesta de calcio, en ambos Grupos de estudio y analizar la influencia de los mismos sobre la masa ósea.
6. Identificar y comparar los factores de riesgo de osteoporosis presentes en cada Grupo de estudio.
7. Analizar la influencia de los psicofármacos en la aparición de osteoporosis.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. DISEÑO

Se trata de un estudio de caso-control

2.2. SUJETOS

El estudio se ha realizado en 120 personas, de las cuales el 68.8% son varones (n= 73) y el 39.2% mujeres (n= 47). Una muestra formada por 60 personas configura el Grupo Caso, y presenta la característica de que habitualmente consumen psicotropos. Otra muestra de 60 personas forma el Grupo Control que no consumen psicotropos. Ambos Grupos de estudio son de edades similares.

2.2.1. Grupo Caso

El Grupo Caso (n=60) está formado por un 61.7% de varones (n=37) y un 38.3% mujeres (n=23), con edades comprendidas entre 24 y 71 años y una edad media de 48.3 años, (SD= +/- 11.4) (Apéndice IIA).

Todos los sujetos están diagnosticados de esquizofrenia y otros tipos de psicosis, según los criterios del CIE-10 y en tratamiento con psicofármacos desde hace más de 10 años. El diagnóstico de esquizofrenia y otras psicosis se llevó a cabo por clínicos con experiencia.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de esta muestra se especifican en las tablas 26 y 27 respectivamente.

Tabla 26. Criterios de inclusión del Grupo Caso

Diagnosticado de trastorno esquizofrénico y otras psicosis, según los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades
Estar ingresado en el Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica en el momento de realizar el estudio
Más de dos años de tratamiento continuado con psicofármacos
Consentimiento por escrito para participar en el estudio

Tabla 27. Criterios de exclusión del Grupo Caso

Cualquier otro diagnóstico diferente al especificado
Pacientes en cuyos tratamientos no estén presentes los psicofármacos
Sujetos que no dispongan de la capacidad de comprensión suficiente para responder al cuestionario
En tratamiento con psicofármacos desde un periodo inferior a dos años
No dar el consentimiento para participar en el estudio

2.2.2. Grupo Control

El Grupo Control está integrado por un 60% de varones (n=36) y un 40.0% de mujeres (n=24), en edades comprendidas entre 28 y 73 años y una edad media de 50,27 años, (SD = +/- 11.4) (Apéndice IIA).

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de esta muestra se especifican en las tablas 28 y 29 respectivamente.

Tabla 28. Criterios de inclusión del Grupo Control

No estar diagnosticado de ningún trastorno psiquiátrico
No estar en tratamiento farmacológico, ni haber estado en tratamiento con psicofármacos
Consentimiento escrito para participar en el estudio

Tabla 29. Criterios de exclusión del Grupo Control

Cualquier diagnóstico que indique enfermedad orgánica o psíquica
Personas en tratamiento con psicofármacos
Sujetos que no dispongan de la capacidad de comprensión suficiente para responder al cuestionario
No dar el consentimiento para participar en el estudio

2.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

En los dos grupos se estudiaron como variables independientes de carácter sociodemográfico, la edad, el sexo, el tiempo de hospitalización (entendido como tiempo transcurrido desde su último ingreso), los años de evolución de la enfermedad, la edad de inicio de la misma, la historia ginecológica, diagnósticos y tratamientos previos de osteoporosis, fracturas, caídas, el consumo de lácteos, cafeína, alcohol, hábito tabáquico, actividad física desarrollada, el índice de masa corporal y la presencia de enfermedades y tratamientos con influencia en el hueso.

En el estudio se han considerado como variables dependientes: el consumo global de psicotropos (entendido como consumo de estos fármacos en los últimos dos años). Se ha considerado "consumo de psicotropos" cuando había consumo de neurolépticos y benzodiazepinas.

2.4. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN

Se han utilizado los siguientes instrumentos:

1. Entrevista clínica.
2. Historias clínicas del Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica.
3. Protocolo oficial de la Unidad Metabólica Ósea (UMO) del Hospital Universitario Insular de Las Palmas (Apéndice IA). Este protocolo incluye el cuestionario del Grupo de trabajo sobre protocolos y práctica clínica de la Sociedad Española de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral (SEIOMM), al cual se le ha añadido la variable "actividad física desarrollada"³⁹.

A través de este instrumento se han valorado los grupos de variables expuestos en la tabla 30.

4. Pesa con tallímetro incorporado, para la medición del índice de masa corporal.

Tabla 30. Variables analizadas

-
- A. Características de la muestra: Sexo, edad, raza y datos ginecológicos en el subgrupo de mujeres
- B. Datos antropométricos: Peso, talla, índice de masa corporal
- C. Datos relacionados con estilos de vida: tabaquismo, ingesta de alcohol, café, lácteos y actividad física
- D. Datos relacionados con osteoporosis: diagnóstico previo, fracturas, caídas y capacidad para la movilización, medicación y enfermedades con influencia en el hueso, determinación de la masa ósea (marcadores ultrasónicos óseos)
-

5. Ultrasonógrafo Sahara ® (Hologic ®, Bedford, MA, USA) (Figura 8): Para la estimación de la densidad mineral ósea (QUS: Ultrasonidos).



Figura 8. Ultrasonógrafo Sahara ® (Hologic ®, Bedford, MA, USA)

Su funcionamiento consiste en la colocación del pie del paciente en un receptáculo. La zona a explorar queda convenientemente inmovilizada mediante un fijador. A continuación, un sistema motorizado apoya dos elastómeros blandos sobre los laterales del calcáneo, en los que previamente se ha aplicado un gel conductor. Uno de los elastómeros actúa como emisor, transmitiendo una señal sónica inaudible de alta frecuencia, mientras el otro elastómero se comporta como receptor,

recogiendo la señal, que es procesada para determinar la velocidad y atenuación del sonido.

2.5. PROCEDIMIENTO

Este apartado se plantea en tres secciones; en primer lugar, se describen las características generales del proceso relativas a la selección de las muestras; en segundo lugar, se detalla el procedimiento en relación con la entrevista personal y datos de la Historia clínica; y por último, se describe el procedimiento llevado a cabo para el análisis de la masa ósea.

2.5.1. Proceso de selección de la muestra

El estudio ha sido realizado en el Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica de la Red de Salud Mental de Gran Canaria, durante el periodo de octubre de 2002 a julio de 2004. La Red de Salud Mental de la isla de Gran Canaria está integrada en las estructuras asistenciales del Servicio Canario de Salud. En ella están organizados todos los dispositivos de salud mental del territorio según indica la Ley General de Sanidad²⁴⁶ (LGS). Dentro de esta red, se encuentra el Servicio de Rehabilitación al que llegan pacientes desde las diferentes Unidades de Salud Mental (USM) del ámbito comunitario y desde las Unidades de Internamiento Breve (UIB), unidades hospitalarias para pacientes agudos.

Las personas ingresadas en URA, en su mayoría, padecen de un trastorno mental crónico manifestado por el predominio de síntomas negativos, comparten una serie de rasgos y tendencias que evidencian las secuelas de la enfermedad y el grado de deterioro de la persona. Entre estas manifestaciones destacan: el desinterés, la anhedonia, el embotamiento afectivo, la dificultad para el manejo personal, el déficit de autocuidado, la tendencia al abandono, la tendencia a la pobreza, la tendencia a la inmovilidad y a un déficit de actividades físicas.

Entre los programas específicos de rehabilitación psicosocial, cuyo fin es potenciar la autonomía de los pacientes, incrementar las habilidades personales, sociales y laborales, de manera que les permita un mayor

desarrollo personal y facilitar el incremento de la independencia, se plantea instruir a los pacientes para que tengan hábitos de vida más saludables y sean capaces de reconocer factores perjudiciales para su salud. Dentro de estos últimos objetivos, queda enmarcado el presente estudio, que pretende analizar el efecto de los psicotropos sobre la masa ósea e identificar entre otros, los factores de riesgo que pudieran estar presentes o actuando de coadyuvantes en la aparición de osteoporosis en este grupo.

En el momento del estudio se encontraban hospitalizados en URA 136 pacientes, con un tiempo medio de hospitalización de 7.7 años, con un mínimo de hospitalización inferior a 1 año y un máximo de 47 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad era de 20,19 años, con un mínimo de 5 años y un máximo de 46. La edad media de inicio de la enfermedad es de 24.2 años, con un rango entre 13 y 44 años.

Tras la solicitud de los pertinentes permisos oficiales a la Dirección de Salud Mental de Gran Canaria, y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (tablas 26 y 27), quedaron excluidos del mismo 76 personas, 46 de ellas por no responder al criterio del diagnóstico clínico, quedando la población susceptible de estudio en 60 sujetos, que representaban el 44.1% del total de los pacientes inicialmente seleccionados.

La selección del Grupo Control fue realizada tras una convocatoria abierta a personas que trabajaban en los Hospitales Insular y Psiquiátrico (personal de la limpieza, auxiliar de enfermería, de enfermería y médico) para que participaran voluntariamente en el estudio o para que transmitiesen la información a familiares, amigos o vecinos, que desearan participar en el estudio y otorgar su consentimiento escrito.

Se presentaron 90 personas a la entrevista a las que se les aplicaron los criterios de selección (tablas 28 y 29), quedando excluidos del mismo 30 personas por no cumplir el criterio: "no estar en tratamiento con psicofármacos", quedando la población susceptible de estudio en 60 sujetos, que representan el 66.6% del total de las personas inicialmente seleccionadas.

2.5.2. Proceso de recogida de datos

En ambos grupos la recogida de datos fue realizada mediante entrevista personal e individualizada, que se llevó a cabo en la consulta del psiquiatra de la URA del Hospital Psiquiátrico. En ella se informó a los participantes de los objetivos y planteamientos del estudio, de la metodología a seguir y del protocolo utilizado. Se les pidió información de carácter personal, asegurándoles la máxima confidencialidad y se les solicitó el consentimiento informado.

Además de la entrevista a los sujetos del Grupo Caso, previa solicitud de los permisos pertinentes a la Dirección de Salud Mental y al Jefe de Servicio de la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica, a los que se brindó información sobre los objetivos del estudio y del uso que se daría a los datos, se recopiló de las Historias Clínicas la información referida a: datos sociodemográficos, diagnóstico y subtipos clínicos, años de evolución de la enfermedad y tiempo de hospitalización, edad de inicio de la enfermedad y medias de estancias. Además, se revisó la información referida a la analítica básica contenida en la Historia Clínica que permitió descartar patologías renales, hepáticas, cardiovasculares, endocrinas y otros procesos psicopatológicos asociados, tales como epilepsia, anorexia, bulimia y amenorrea, todos ellos como sabemos, criterios de exclusión de la muestra. De la Historia Clínica se extrajo la información relacionada con antecedentes personales y tratamientos con psicotropos.

Para la utilización del protocolo oficial de la Unidad Metabólica Ósea (UMO) del Hospital Universitario Insular de Las Palmas, se solicitó el permiso pertinente al Jefe de Servicio de la UMO.

En las entrevistas personales se practicó la exploración física y se cumplimentó el cuestionario, con lo que se recogieron y agruparon los datos, según se detalla a continuación:

a) Talla y peso, con ropa ligera y descalzos, en una pesa con tallímetro incorporado, para el cálculo del índice de masa corporal o índice de Quetelet [$\text{peso(Kg)}/\text{talla(m}^2\text{)}$] (IMC), que es el índice de mayor difusión en el ámbito de los estudios epidemiológicos²⁴⁷. Aunque el IMC mide más

la masa corporal total que la masa grasa, se correlaciona estrechamente con la cantidad de grasa corporal²⁴⁸, permitiendo distribuir y comparar a los sujetos de una población según su exceso de peso; permite realizar tanto comparaciones individuales y grupales de una misma población como entre grupos y poblaciones distintas. En la primera Conferencia Internacional sobre el control de peso celebrada en Suiza²⁴⁹ (1985) se admitió como definición de peso ideal un IMC entre 20 y 25, pero ya anteriormente, tanto en América²⁵⁰ como en Europa²⁵¹, se había propuesto la siguiente clasificación basada en el IMC: obesidad grado I o sobrepeso, valores comprendidos entre 25 y 30; obesidad grado II, entre 30 y 40; y obesidad grado III u obesidad mórbida, superior a 40. La superficie corporal (expresada en m²) se calculó mediante nomograma estándar (Apéndice IB).

b) El consumo de cigarrillos se estimó mediante las tres preguntas siguientes: ¿fuma Vd. en la actualidad? (Sí, No). En caso afirmativo ¿cuántos cigarrillos fuma de promedio diariamente? Y, finalmente, ¿ha fumado alguna vez en el pasado, de forma habitual? Según esta información los grupos fueron clasificados en fumadores y no fumadores, considerando como no fumadores a los sujetos que no han fumado nunca y fumadores a todos los demás.

c) Para estimar el consumo de alcohol, se interrogó a los sujetos sobre este hábito, clasificando a los mismos en 2 grupos: no bebedores (abstemios o que muy ocasionalmente ingerían alcohol), y bebedores (aquellos que consumían alcohol de forma habitual). Considerándose las equivalencias siguientes: (tabla 31).

Tabla 31. Equivalencias de alcohol¹¹⁰

1 cerveza = 10 gr de alcohol
1 vaso de vino = 10 gr de alcohol
½ copa de destilados = 10 gr de alcohol

d) El consumo de café se determinó preguntando si tomaban o no y, en caso afirmativo, ¿cuántos al día? No se consideraron los descafeinados. El contenido de las bebidas es diferente como se puede apreciar en las siguientes equivalencias (tabla 32).

Tabla 32. Equivalencias de cafeína²⁵²

1 taza de café = 80-140 mg de cafeína
1 taza de té = 30-50 mg de cafeína
1 taza de cacao = 5 mg de cafeína
360 ml bebida de cola = 50 mg de cafeína

e) La ingesta de calcio se obtuvo preguntando por el número de vasos de leche, yogur y queso que ingerían, teniendo en cuenta las siguientes equivalencias²⁵³ (Tabla 33).

Tabla 33. Equivalencias de calcio²⁵³

1 litro de leche = 1200 mg de calcio
1 yogur = 150 mg de calcio
100 grs. de queso = 2 vasos de leche = 4 yogures

f) La actividad física realizada en el tiempo libre el último año, fue medida clasificando a los sujetos de ambos grupos en dos categorías: sedentarios (sujetos que declaran estar la mayor parte del tiempo libre casi totalmente inactivos: como leer, ver la televisión, ir al cine...) y, activos (sujetos que realizan algún tipo de ejercicio físico al menos durante 20 minutos todos los días)²⁵⁴.

Los datos relacionados con osteoporosis, diagnóstico previo de osteoporosis, fracturas osteoporóticas, caídas y la capacidad para la movilización, se registraron siguiendo el protocolo de la SEIOMM¹¹⁰ (Apéndice IA)

Dentro de las medicaciones con influencia en el hueso, se descartaron el uso de esteroides, hormonas tiroideas, inmunodepresores, tiazidas, antiepilépticos y anticoagulantes.

En cuanto a las enfermedades con influencia en el hueso, se descartaron la urolitiasis, hiperparatiroidismo, malabsorción intestinal, hipogonadismo en el varón, conectivopatías, hipertiroidismo y antecedentes de fracturas osteoporóticas en familia de primer grado.

Así mismo, se recoge información sobre la presencia de dolor de espalda y el uso habitual de analgésicos.

2.5.3. Proceso de medición de la masa ósea

Para la medición de la masa ósea se sustituyó el protocolo habitual de la SEIOM con DEXA, por la medición por ultrasonidos en calcáneo, para ello se procedió a determinar la masa ósea con el Ultrasonógrafo Sahara®.

Diariamente se llevaron a cabo controles de calibrado con el Phantom o simulador de talón. Los resultados se enviaron periódicamente al servicio técnico para su comprobación.

Para su medición el sujeto se sienta en una silla manteniendo la espalda recta, colocando el pie derecho en el receptáculo del ultrasonógrafo (se utilizó el pie derecho por ser el pie dominante, ya que en la muestra no había personas zurdas). Mediante un fijador el pie queda inmovilizado. Un sistema motorizado permite que dos elastómeros blandos (figura 9), a los que previamente se aplica un gel conductor, se apoyen sobre los laterales del calcáneo.

El instrumento efectúa las medidas y presenta los resultados impresos.

A cada sujeto se le realizaron dos determinaciones sucesivas con un intervalo de 5 minutos, asegurando la adecuada colocación del pie, con el fin de corroborar el resultado y eliminar los errores de medición.



Figura 9. Ultrasonógrafo Sahara®, disposición de los elastómeros

Con el Sahara® se midieron los marcadores ultrasónicos óseos en la región de interés del calcáneo, la atenuación ultrasónica de banda ancha, (BUA) y la velocidad del sonido (SOS), a partir de ellos se obtuvo el Índice Cuantitativo Ultrasónico, también conocido por Índice de consistencia, el cual se definió por:

$$Qui-Stiffness = 0.41 \times (SOS + BUA) - 571$$

Además, el ultrasonógrafo Sahara® facilita una estimación de la densidad mineral ósea (BMD), que se logra a partir de una combinación lineal entre el BUA y el SOS.

$$BMD \text{ estimada} = 0.002592 \times (BUA + SOS) - 3.687 \text{ g/cm}^2$$

La masa ósea también se expresa en función del Tscore, cuya fórmula es:

$$Tscore = \frac{(\text{Valor obtenido en el paciente} - \text{Valor teórico del paciente a los 30 años})}{\text{Desviación típica teórica del paciente a los 30 años}}$$

Como valores teóricos para cada grupo de edad, se aceptaron los publicados por el grupo de trabajo de la osteoporosis, el cual estableció y publicó los valores normales en una población española compuesta por 2.442 personas^{130,254}.

2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Efectuada la recogida de datos y las mediciones, fueron introducidos en una base de datos diseñada para tal fin, en el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 11 para Windows²⁵⁵, para lo cual contamos con las oportunas licencias.

Para las variables de estudio se han aplicado los siguientes estadísticos:

- Estadísticos Descriptivos: para calcular los estadísticos univariantes, tales como mínimo-máximo, media, mediana, desviación típica, distribución de frecuencias y distribución de porcentajes
- Estadísticos Comparativos²⁵⁶: para calcular los estadísticos sobre diferentes variables, t-test, test de Wilcoxon, test de la ji-cuadrado, test de Kolmogorov-Smirnov, modelo de análisis de co-varianza, análisis de evolución utilizando los GAM (generalized additive model).

Para cada uno de los grupos de estudio, las variables numéricas se resumieron como medias y desviaciones estándar, y las categóricas como porcentajes. Las medias se compararon con el t-test o con el test de

Wilcoxon, según se dieran o no, los supuestos de normalidad y los porcentajes mediante el test de la ji-cuadrado. La normalidad de las variables numéricas se examinó mediante exploración gráfica y se confirmó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para los marcadores ultrasonográficos óseos (*Bua*, *Sos* y *Qui-Stiffness*) se obtuvieron medias ajustadas por aquellos factores que mostraron clara significación estadística entre ambos grupos de estudio (IMC y hábito tabáquico). Para tal fin se consideró el modelo de análisis de la covarianza:

$$E[\text{marcador} | \text{grupo}, \text{tabaco}, \text{IMC}] = \theta + \alpha \times (\text{grupo}) + \beta \times (\text{tabaco}) + \gamma \times (\text{IMC})$$

donde *grupo* se codificó como 1/0 para *caso/control* y *tabaco* como 1/0 para *fumador/no fumador* (el primer miembro representa el valor esperado del marcador para cada grupo de estudio, estatus de fumador y valor de IMC).

El modelo se estimó por el método de la máxima verosimilitud. Las medias ajustadas se obtuvieron en cada grupo sustituyendo el IMC por la media global (27.22 Kg/m²) y la variable tabaco por 0.5. Las medias ajustadas se compararon utilizando el correspondiente F-test. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

En orden a obtener cotas máximas, al 95% de confianza para la reducción de los marcadores en el grupo de sujetos tratados con psicofármacos, se obtuvo para cada uno de los referidos marcadores un intervalo de confianza al 95% para la reducción absoluta ajustada por edad y tabaco (la cual corresponde al parámetro α del modelo de análisis de la covarianza). Representamos el estimador de la disminución por $\hat{\alpha}$ y el intervalo de confianza por $[\hat{\alpha}_L; \hat{\alpha}_U]$. Si representamos por $\hat{\mu}_C$ la media ajustada del marcador en el Grupo Control, la disminución media

porcentual del marcador la definimos como $100 \times \hat{\alpha} / \hat{\mu}_C$ y la disminución máxima por $100 \times \hat{\alpha}_U / \hat{\mu}_C$.

Se analizó la evolución del Qui-Stiffness utilizando los GAM (generalized additive model) según IMC y edad en cada uno de los grupos de estudio.

El ajuste no paramétrico se realizó utilizando splines cúbicos. Los grados de libertad se determinaron mediante validación cruzada. Este análisis se realizó mediante el procedimiento R mgcv (Apéndice IIB).

III. RESULTADOS

Se muestran en tablas y figuras, con el siguiente esquema:

3.1. Características basales de las poblaciones de estudio: Estudio descriptivo de las muestras de estudio, datos antropométricos, ginecológicos, ingesta de calcio y factores de riesgo en Grupo Caso y Grupo Control.

3.2. Resultados de los marcadores ultrasónicos óseos en los grupos de estudio.

3.3. Comparación de los resultados de masa ósea según los criterios de la OMS y los establecidos por el grupo GIUMO.

3.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS POBLACIONES DE ESTUDIO

3.1.1. Características del Grupo Caso

La población estudiada está formada por un 61.7% de varones frente al 38.3% de mujeres (figura 10), cuya edad media es de 48.3 ± 11.4 años, estando sus límites entre 24 y 71 años, con una distribución según los diferentes grupos de edad en la que destaca la mayor proporción de sujetos (61,6%) en los grupos comprendidos entre los 40 y los 59 años (Figura 11), en ambos sexos (Apéndice IIA-IA).

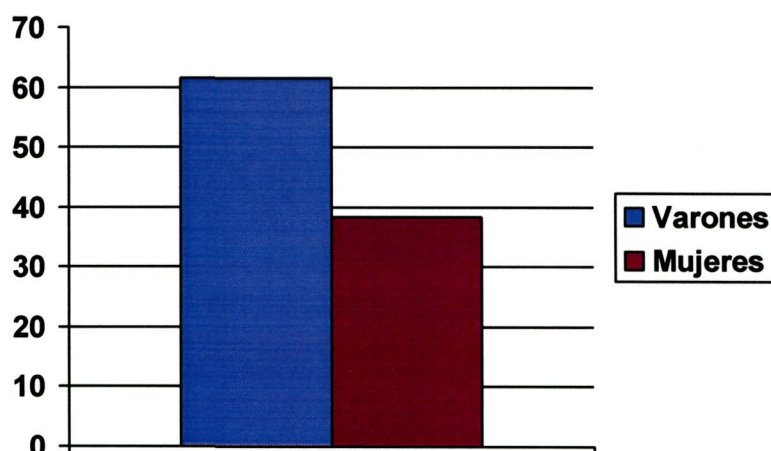


Figura 10. Distribución del Grupo Caso según sexo

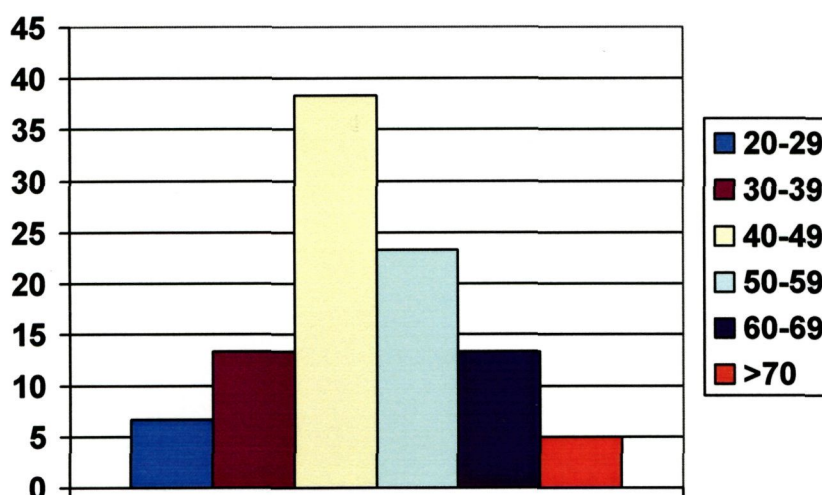


Figura 11. Distribución del Grupo Caso según la edad

Tabla 34. Datos antropométricos del Grupo Caso

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Edad	24	71	48.3	47.5	11.4
Talla (cm)	143	190	165.8	165.5	9.7
Peso (Kg)	40	115	77.6	75.0	16.1
IMC (Kg/m ²)	16.6	37.8	28.2	26.5	5.0

El Índice de masa corporal, obtenido a partir de las variables estatura y peso (tabla 34), recoge un valor medio de $28.2 \text{ Kg/m}^2 \pm 5.0$, estando sus límites entre 16.6 y 37.8. La distribución del IMC en el Grupo Caso revela que el 69.9% presenta algún tipo de obesidad (tipo 1, 2 o 3) (tabla 35, figura 12), siendo el sobrepeso tipo 1 más prevalente en varones.

Tabla 35. Distribución del Grupo Caso según IMC

IMC (Kg/m ²)	Frecuencia	%
Delgado <20	1	1.7
Normal 20-24.9	14	23.3
Sobrepeso (Ob I) 25-29.9	28	46.7
Obesidad II 30-34.9	8	13.3
Obesidad III >35	9	15.0

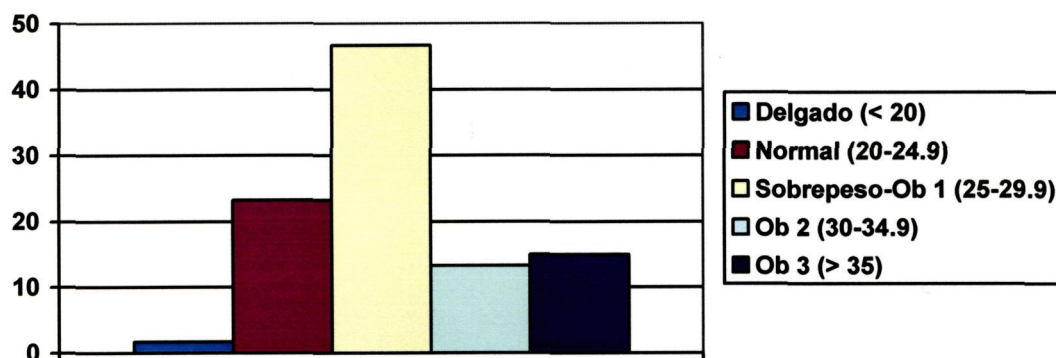


Figura 12. Distribución del Grupo Caso según el IMC

Los resultados ginecológicos del Grupo Caso (N=23), se exponen en la tabla 36.

Tabla 36. Datos ginecológicos de las mujeres del Grupo Caso

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Edad menárquia	10	15	13.17	13	1.46
Edad menopausia	26	56	46.8	50	10.26
Paridad	1	7	3.44	4	2.29
Meses amenorrea	2	264	108.5	108	96.7

Del total de mujeres que presentan la menopausia en este grupo (39.13%), es preciso destacar que sólo dos casos de las mujeres estudiadas sufrieron la menopausia antes de los 50 años. Del total de mujeres el 39.3% tienen entre 1 y 7 hijos, de las cuales el 66.6% no amamantaron a sus hijos. De las mujeres que sí lo hicieron el 11.1% lo hicieron entre 1 y 9 meses y el resto entre 10 meses y 2 años.

En relación con las características de las menstruaciones, decir que el 43.5% refiere tenerla de forma regular y el 56.5% irregular. El 34.8% de las mujeres presentaban amenorrea, de las cuales el 45.45% la presentaban desde hacía más de 10 años. En este grupo ningún caso fue sometido a anexectomía bilateral (Apéndice IIA-IA).

En relación con los factores de riesgo presentes en el Grupo Caso, en la figura 13 se recogen los estilos de vida de dicha población, referente a hábitos de consumo de alcohol, tabaco, cafeína y actividad física

desarrollada. Es preciso destacar la escasa ingesta de alcohol (11.6%) frente al 88.3% que no consumen, el elevado porcentaje de población con hábito tabáquico (75.0%), más frecuente en varones (2:1) y de cafeína (81.7%), también más frecuente en varones, así como el alto porcentaje de población con hábitos de vida sedentaria (66.7%), aspecto similar en ambos sexos.

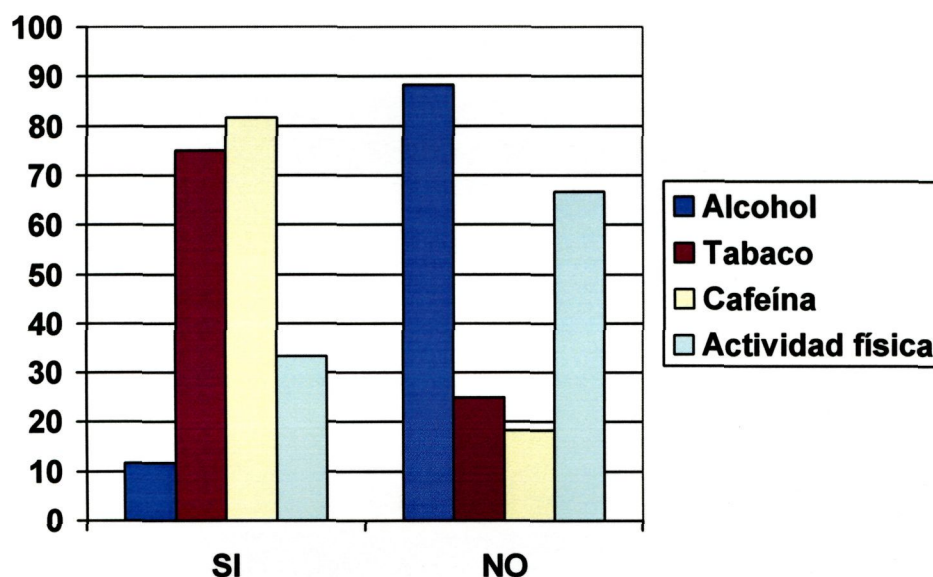


Figura 13. Identificación en el Grupo Caso de hábitos de vida

Por otro lado, cabe destacar que no existen diferencias destacables entre los distintos tóxicos consumidos por los sujetos del grupo, en relación a los años de consumo. Para el tabaco, la media de años de consumo es de 20.64 años con un mínimo de 4 y un máximo de 45. Para el alcohol la media de años de consumo es de 11.43 con un mínimo de 1 y un máximo de 40, y para la cafeína, la media de años de consumo es de 15.67, con un mínimo de 2 y un máximo de 50.

En cuanto al consumo diario de estas sustancias, la media de consumo de tabaco es de 28.38 cigarrillos/día, con un mínimo de 5 y un máximo de 60. El consumo en gramos de alcohol día es de 31.43, con un mínimo de 10 y un máximo de 120. Para la cafeína, el consumo diario representa

3.22 tazas de café/día con un mínimo de 1 y un máximo de 8 (Apéndice IIA-IA).

Por último, en relación con los factores de riesgo, señalar que la ingesta de lácteos en la dieta presenta una media de 416.67 mg/día (+/- 2,08 raciones/día), con un mínimo de 0 mg y un máximo de 1000 mg/día.

Siguiendo el protocolo de valoración pasamos a mostrar los resultados obtenidos en otros factores de riesgo. Antes de realizar este estudio en ningún sujeto existía previamente un diagnóstico de osteoporosis, ni estaban en tratamiento para la osteoporosis. No existían antecedentes de fractura ósea, ni se halló antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas. El 10% de las personas había sufrido caídas en el último año con una media de 1,90 caídas/año. Ninguno de ellos presentaba dificultad para levantarse de la silla y el 95.0% de los sujetos consumían hipnóticos/tranquilizantes para dormir (Apéndice IIA-IA).

En cuanto al consumo de fármacos con influencia en el hueso, los resultados recogidos para este Grupo Caso pone de manifiesto que el 36.7% de la muestra tenía entre sus psicofármacos, antiepilépticos, y no presentaban ninguna de las enfermedades con influencia en el hueso.

No existe ningún sujeto-caso que padezca de cifosis, y el 23.3% de la muestra refiere dolores de espalda, sin embargo, ninguno de ellos consume analgésicos de forma habitual y sólo el 8,3% consume analgésicos de manera ocasional.

Referente al consumo habitual de psicofármacos, abarca sustancias como Risperidona (28.3%), Sinogán (23.3%), Haloperidol (15.0%), Etumina (25.0%), Meleril (3.3%), Leponex (15.0%), Marcen (1.7%), Tegretol (23.3%), Escazine (3.3%), Largatrex (1.7%), Largactil (1.7%), Nemactil (3.3%), Decentán (8.3%), Rivotril (16.7%), Majeptil (3.3%), Desconex (3.3%), Cisordinol (3.3%), Ziprexa (8.3%), Frinova (1.7%), Deprax (1.7%), Akineton retard (40%), Depakine (6.7%), Neuroléptico depot IM (40%), Distraneurine (1.7%), Hipnóticos/tranquilizantes (95.5%) (Apéndice IIA-IA).

En relación con los valores de T-score obtenidos mediante el Hologic-Sahara (R), el 20 % del Grupo Caso presenta valores inferiores a -1.8, es decir, presentan osteoporosis, de los cuales el 12.3% son varones y el 7.7% mujeres, en tratamiento con psicotropos.

3.1.2. Características del Grupo Control

La población estudiada está formada por un 60 % de varones frente a un 40% de mujeres (figura 14), cuya edad media fue de 50.2 ± 11.4 años, estando sus límites entre 28 y 73 años, con una distribución según los diferentes grupos de edad en la que destaca la mayor proporción de sujetos (63,3%) en los grupos comprendidos entre los 40 y los 59 años (Figura 15), en ambos sexos (Apéndice IIA-IB).

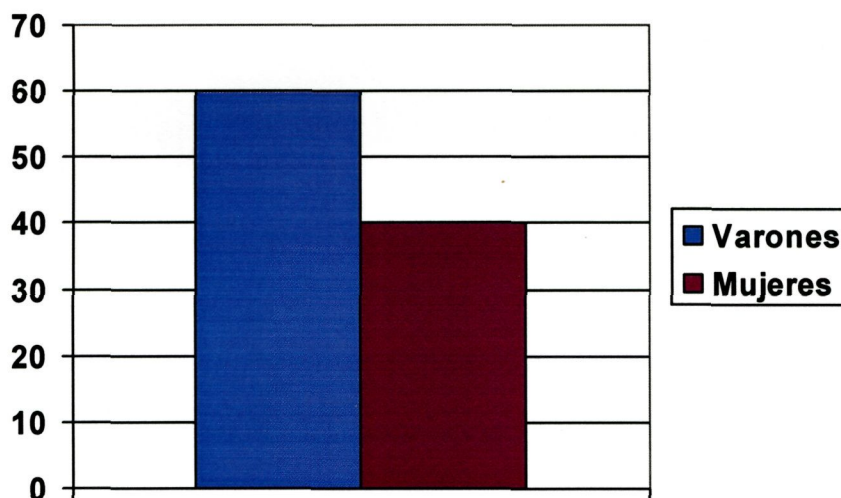


Figura 14. Distribución del Grupo Control por sexo

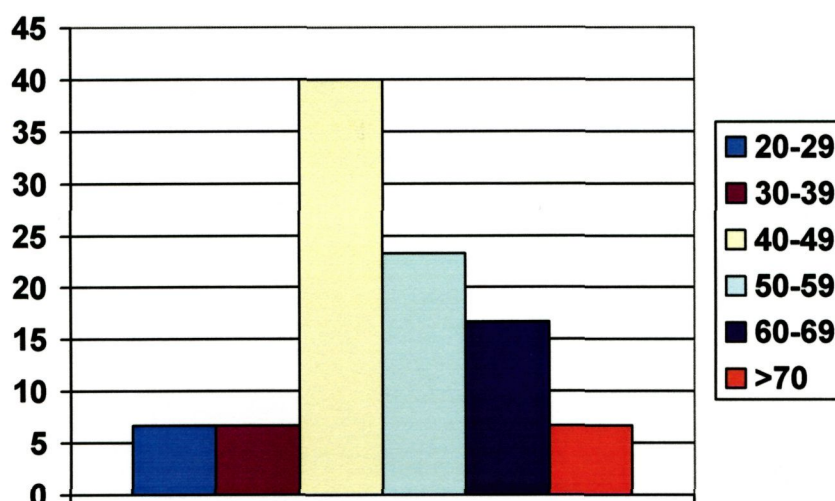


Figura 15. Distribución del Grupo Control según edad

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Edad	28	73	50.2	49.0	11.4
Talla (cm)	154	185	166.5	164.5	8.0
Peso (Kg)	46	118	72.9	70.0	14.0
IMC (Kg/m ²)	17.5	41.9	26.2	26.2	4.7

Tabla 37. Datos antropométricos del Grupo Control

El Índice de masa corporal, obtenido a partir de las variables estatura y peso (tabla 37), muestra un valor medio de $26.2 \text{ Kg/m}^2 \pm 4.7$, estando sus límites entre 17.5 y 41.9. La distribución del IMC en el Grupo Control revela que el 49.3% presenta algún tipo de obesidad (tipo I, II ó III) (tabla 38, figura 16), de los cuales el 27.6% son mujeres y el 21.3% son varones.

Tabla 38. Distribución del Grupo Control por IMC

(Kg/m ²)	Frecuencia	%
Delgado <20	2	3.3
Normal 20-24.9	24	40
Sobrepeso (Ob I) 25-29.9	27	45
Obesidad II 30-34.9	4	6.7
Obesidad III >35	3	5.0

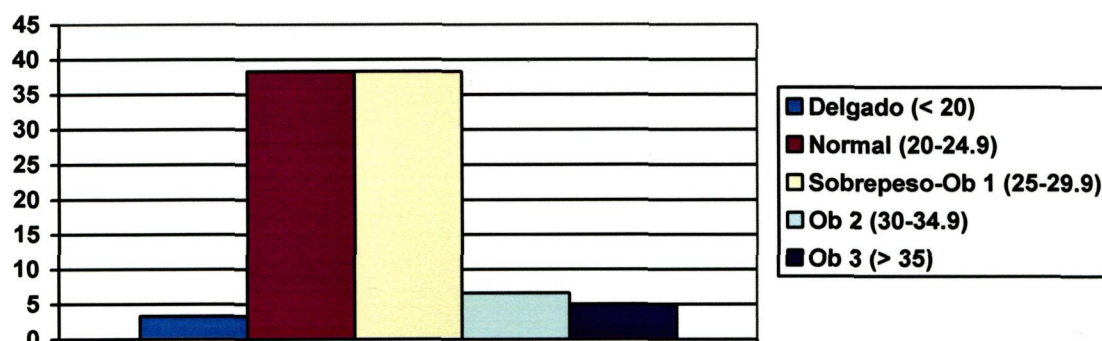


Figura 16. Clasificación del Grupo Control según IMC

Los resultados ginecológicos del Grupo Control (n=24), se recogen en la tabla 39.

Tabla 39. Datos ginecológicos de las mujeres del Grupo Control

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	Desv. típica
Edad menárquia	10	16	12.08	12.5	1.72
Edad menopausia	39	57	49.9	53	6.5
Paridad	1	5	2.95	3	1.32
Meses amenorrea	10	276	106.14	84	80.31

Del total de mujeres que presentan la menopausia en este grupo, (58.33%), el 35.71% la presentaron antes de los 50 años. El 91.30% tuvieron entre 1 y 7 hijos, de las cuales el 33.33% no los amamantaron, y el 64.28% lo hicieron entre 1 y 9 meses (Apéndice IIA-IB).

En relación con las menstruaciones, el 75% refiere tenerla de forma regular y el 25% irregular. El 58.3% presentaban amenorrea, de las cuales el 35.71% la tenían desde hacía más de 10 años. En relación a la anexectomía bilateral, sólo el 8.3% habían sido sometidas a la misma.

En la figura 17 se recogen los estilos de vida de este grupo, tales como, consumo de alcohol, tabaco, cafeína y actividad física desarrollada. En los sujetos destaca la escasa ingesta de alcohol (26.7%), que aparece exclusivamente en varones, frente al 73.3% que no consume. El alto porcentaje de hábito tabáquico (46.6%), más frecuente en varones (2:1)

y el elevado consumo de cafeína (65%), en este caso el mayor porcentaje aparece en las mujeres. En ambos sexos, sin diferencia, el hábito de vida sedentario es una variable presente en un alto porcentaje (63.3%).

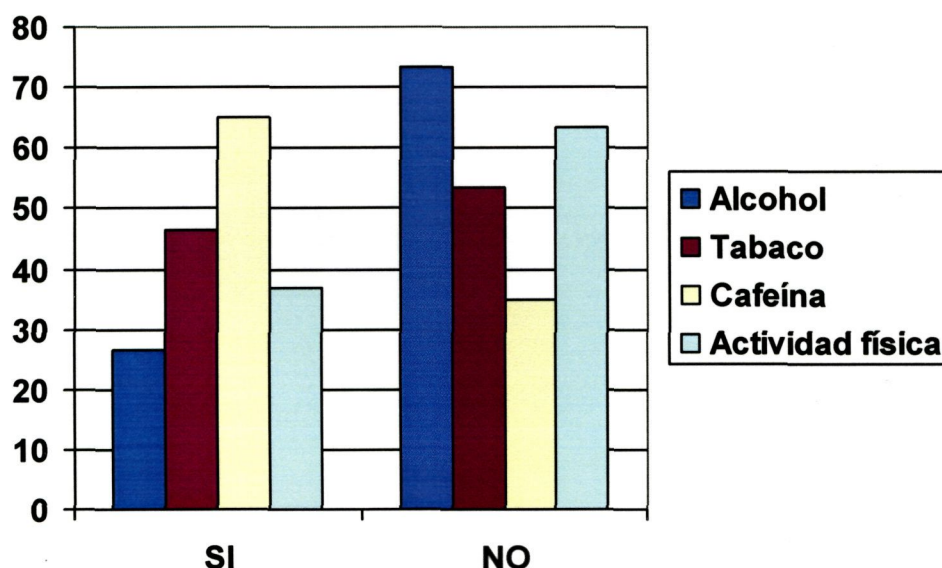


Figura 17. Identificación en el Grupo Control de hábitos de vida

No existen diferencias entre los distintos tóxicos consumidos por los sujetos del grupo en relación a los años de consumo. La media de años de consumo de tabaco es de 21.74, con un mínimo de 2 y un máximo de 60. En cuanto al alcohol, la media de años de consumo es de 22.94, con un mínimo de 1 y máximo 40 años. Para la cafeína, la media de años de consumo ha sido de 22.92, con un mínimo de 5 y un máximo de 50.

La media de consumo diario de tabaco es de 19.50 cigarrillos/día con un mínimo de 2 y un máximo de 60. El consumo medio de alcohol es de 26.25 gr. de alcohol/día con un mínimo de 10 y un máximo de 60. En cuanto al café, el consumo medio es de 2.33 tazas de café/día, con un mínimo de 1 y un máximo de 6 (Apéndice IIA-IB).

Por último, la ingesta de lácteos en la dieta presenta en este grupo una media de 456.67 mg/día (+/- 2.28 raciones/día), con un mínimo de 0 mg y un máximo de 1000 mg/día.

En ningún sujeto existía previamente un diagnóstico de osteoporosis, ni estaban en tratamiento para dicha enfermedad. En el 1,7% de la muestra existen entre sus antecedentes una fractura ósea no osteoporótica, no se halló antecedentes familiares de fracturas osteoporóticas. El 10% de las personas había sufrido caídas en el último año con una media de 1,90 caídas/año. Ningún sujeto presentó dificultad para levantarse de la silla y el 11.7% de los sujetos consumen hipnóticos/tranquilizantes para dormir.

En relación con el consumo de fármacos con influencia en el hueso, el 1.7% de los sujetos consumen esteroides, un porcentaje similar toman hormonas tiroideas y no presentan ninguna de las enfermedades con influencia en el hueso (Apéndice IIA-IB).

El 1.7% de los sujetos refiere padecer cifosis, el 51.7% del total de la muestra control presenta dolor de espalda y la proporción de ellos que consumen analgésicos de forma habitual asciende al 33.3%, de los cuales el 5% lo hace de forma diaria y el 28.3% de manera ocasional.

En cuanto al consumo habitual de cualquier tipo de psicofármacos, sólo el 5% del Grupo Control toma Distaneurín y el 11.7% ingiere hipnóticos/tranquilizantes de forma habitual.

En relación con los valores de T-score obtenidos mediante el Hologic-Sahara (R), el 18.3 % del Grupo Control presenta valores inferiores a -1.8, es decir, presentan osteoporosis, de los cuales el 14.9% son mujeres y el 3.4% varones.

3.2. RESULTADOS ESTADÍSTICOS DE LAS VARIABLES MÁS SIGNIFICATIVAS

De todas las variables descritas sólo existen diferencias significativas en el peso, el IMC(Kg/m²), consumo de tabaco y café (tabla 40) (Apéndice IIA-II).

Tabla 40. Características basales de las poblaciones de estudio y grado de significación de los resultados

	Grupo		P
	Casos N = 60	Controles N = 60	
Hombre/Mujer	61.7/38.3	60.0/40.0	NS
Edad (Años)	48.3 (±11.4)	50,3 (± 11.4)	NS
Peso (Kg)	77.7 (±16.2)	72.9 (±14.1)	0.09
Talla (cm)	165.8 (±9.7)	166.5 (±8.0)	NS
IMC (Kg/m ²)	28.1 (±5.0)	26.3 (± 4.7)	0.041
Fumadores (%)	75.0	46.7	0.001
Café (%)	81.7	65.0	0.039
Activos (%)	33.3	36.7	NS

La tabla 41 muestra las medias y desviaciones estándar observadas por grupo de estudio, así como las ajustadas. El ajuste se decidió realizar por IMC y hábito tabáquico dado que estas variables mostraban fuerte asociación con la variable de estudio (la asociación con el consumo de café fue más débil). Por otra parte, el coeficiente de correlación Qui-Stiffness-IMC fue de 0.208 (p = 0.023). De esta forma, la eventualidad de un cierto grado de protección en la elevación del IMC de la masa ósea aconsejaba el ajuste por esta variable. Nótese que en el indicador principal (Qui-Stiffness), la diferencia de medias se reduce, al realizar el ajuste (Apéndice IIA-II).

Tabla 41. Parámetros ultrasonográficos óseos

	Grupos		P	Diferencia de medias (IC 95%)	Disminución (%)	
	Casos N = 60	Controles N = 60			Media	Máxima
BUA (dB/MHz)	74.63 (±21.69) 72.48 (67.23 ; 77.73) (*)	70.48 (±17.11) 71.51 (66.59 ; 76.42)	NS NS	-0.98 (-8.29 ; 6.34)	-1.3	8.8
SOS (m/seg)	1545 (±39) 1541 (1532 ; 1551)	1543 (±28) 1545 (1536 ; 1553)	NS NS	3.1 (-9.7 ; 16.0)	0.2	1.0
QUI- STIFFNESS	93.05 (±22.20) 90.72 (84.96 ; 96.48)	90.56 (±17.68) 91.60 (86.20 ; 97.00)	NS NS	0.88 (-7.15 ; 8.92)	1.0	9.7

(*) Ajuste por IMC a 27.22 Kg/m² y tabaco (0.5).

Los siguientes gráficos (figuras 18, 19 y 20) muestran la evolución del Qui-Stiffness según IMC (18) y edad (19) por grupo de estudio, así como la asociación del Qui-Stiffness con el IMC (20). Nótese la correlación del parámetro ultrasonográfico óseo con el IMC y la indiferencia del grupo.

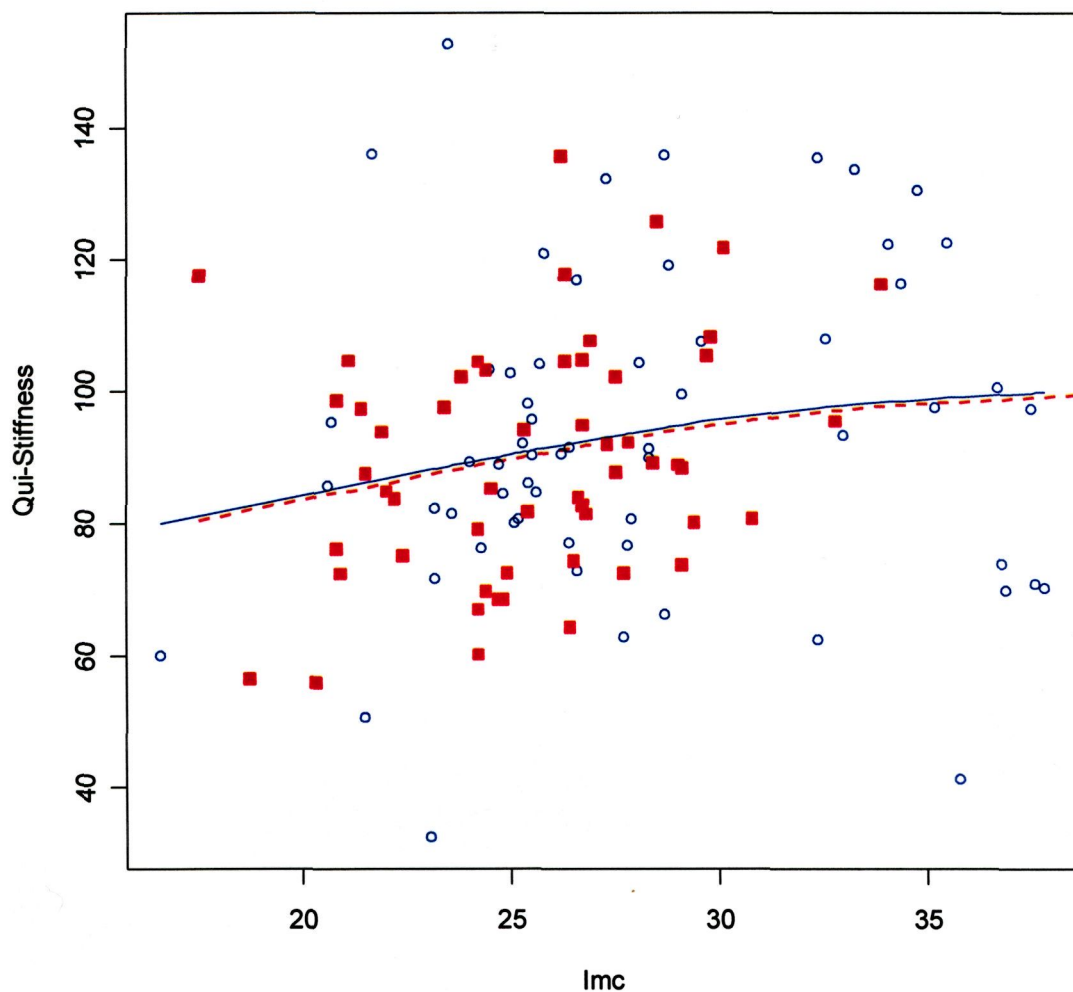


Figura 18. Evolución del Qui-Stiffness según IMC y por grupo de estudio
(○ = caso ; ■ = control)

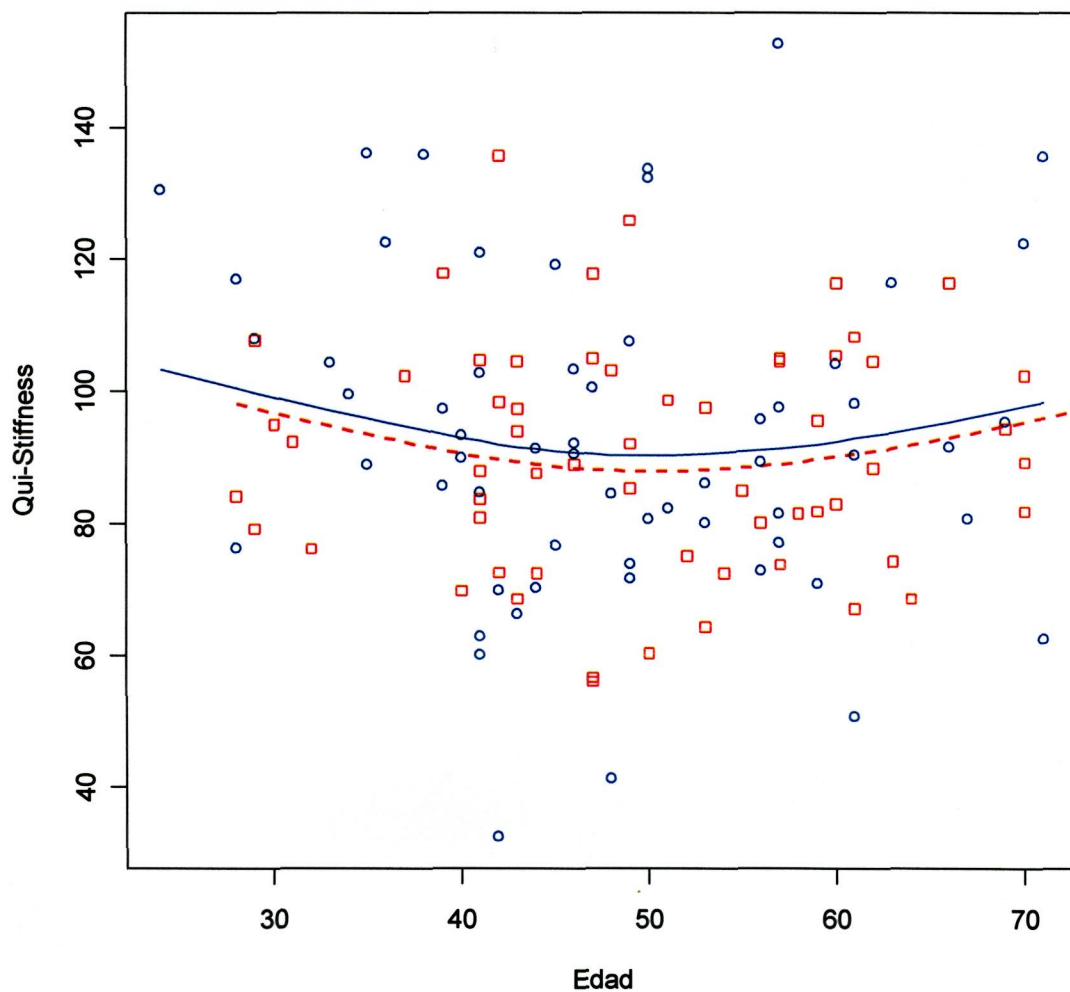


Figura 19. Evolución del Qui-Stiffness según edad por grupo de estudio
(○ = caso; □ = control)

No se observa disminución significativa de la masa ósea (evaluada por Qui-Stiffness) a lo largo de las edades.

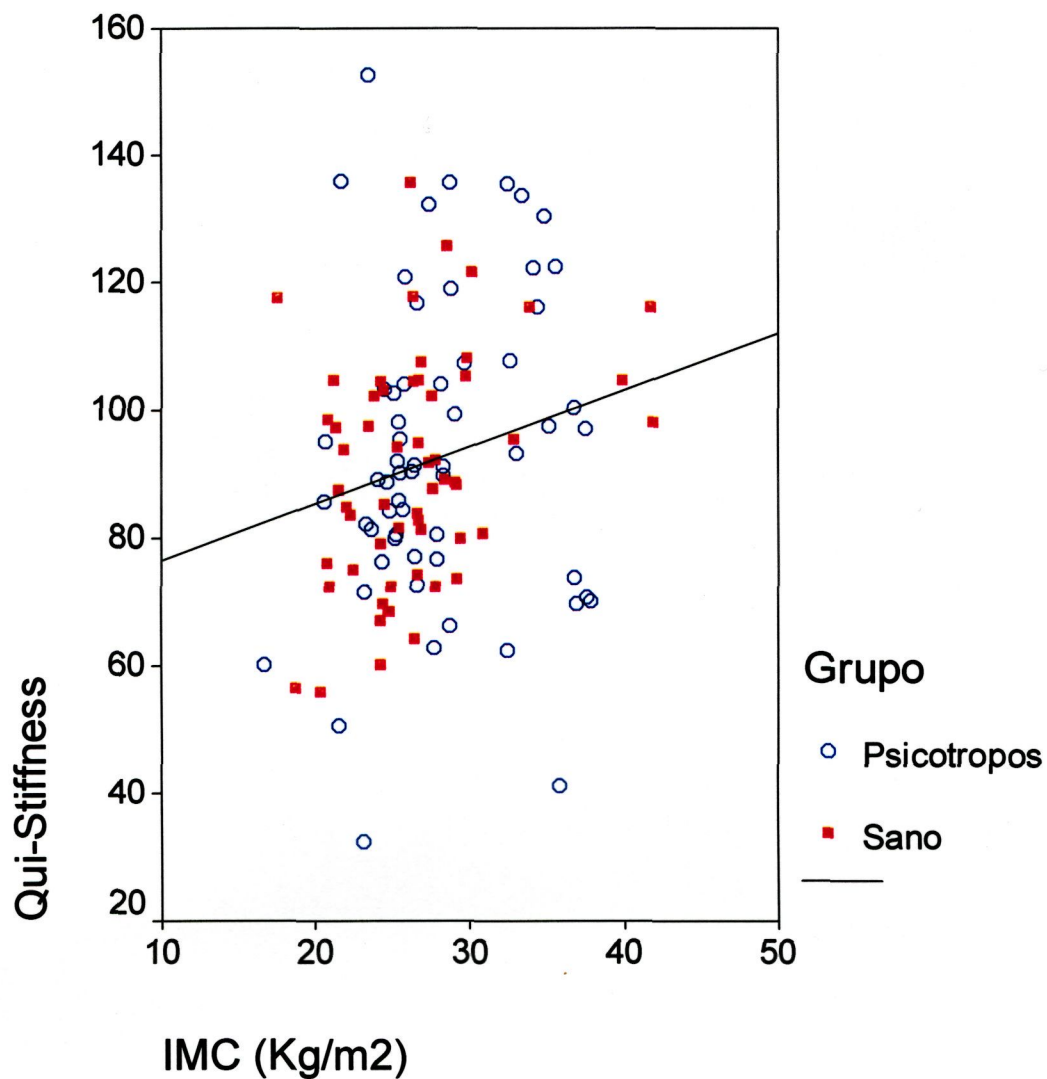


Figura 20. Asociación Qui-Stiffness con IMC

3.3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MASA ÓSEA SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA OMS Y LOS ESTABLECIDOS POR EL GRUPO GIUMO

Recordando los criterios establecidos por la OMS⁸⁷ y por el grupo de trabajo GIUMO¹⁰⁷, en las tablas 42 y 43 se exponen los resultados densitométricos obtenidos para el Grupo Caso y Grupo Control (Apéndice IIA-IA y IB).

Tabla 42. Resultados densitométricos de ambos Grupos según los criterios de clasificación del GIUMO

GIUMO	Grupo			
	Caso		Control	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Normal (T:>0= -1,8)	48	80.0	49	81.7
Osteoporosis (T:<0= -1.8) ^(*)	12	20.0	11	18.3

(*) No significativo (p = 0.817)

Tabla 43. Resultados densitométricos de ambos Grupos según los criterios de clasificación de la OMS

OMS	Grupo			
	Caso		Control	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Normal/Osteopenia (T:>0= -1 y -2.5)	57	95.0	57	93.9
Osteoporosis (T:<0= -2.5)	3	5.0	3	5.0

IV. DISCUSIÓN

Los objetivos de este trabajo han permitido analizar los efectos de los psicotropos sobre la masa ósea, evaluada por ultrasonografía en el calcáneo, así como, otros factores de riesgo: alcohol, tabaco y café, en relación con la posible etiopatogenia de osteoporosis secundaria.

Los diferentes teóricos ponen de manifiesto el importante impacto social de la osteoporosis en la población en general, convirtiéndola en una enfermedad de especial interés sobre todo en aquellas poblaciones en las que no existen datos suficientes, ni estudios que identifiquen su prevalencia, tal es el caso de la población con desórdenes mentales que en este trabajo se estudia, en la que no se conoce el efecto que sobre la masa ósea tienen los psicofármacos con los que son tratados de forma crónica.

Según los resultados del estudio que hemos realizado, en los pacientes que toman psicofármacos la osteoporosis no es una condición médica asociada al trastorno mental que padecen, en contra de lo expuesto por Abraham y cols²³⁹, que plantean que un 13% de los pacientes esquizofrénicos padecen tres o cuatro condiciones médicas asociadas a su trastorno principal, y que la osteoporosis es una de ellas. Sin embargo, reconocemos con ellos que a pesar de la importancia del problema, los pacientes esquizofrénicos reciben poca atención al respecto.

En este estudio el porcentaje de personas que padecen osteoporosis es escaso y no significativo; pero en términos de frecuencias, la proporción de osteoporosis en el Grupo que consumen psicotropos es mayor en varones que en mujeres (12.3% vs 6.4%), lo que resulta un dato relevante, puesto que se invierte la prevalencia establecida hasta el momento, siempre superior en mujeres. Este resultado va en la misma línea de los obtenidos por Stein¹⁷², que plantea una mayor prevalencia de osteoporosis secundaria en varones que en mujeres perimenopausicas; por el contrario, los resultados del Grupo Control se encuentran con una proporción superior de osteoporosis en mujeres (14.9% vs 5.5%) acorde con los resultados de los trabajos del grupo de Sosa¹⁰⁷, desarrollados sobre la población española, que revelan que la prevalencia de osteoporosis es siempre superior en la mujer con respecto a los varones

en todos los tramos de edad e independientemente del criterio diagnóstico utilizado.

En relación con el objetivo específico de este trabajo, que pretendía analizar la influencia de los psicofármacos en la aparición de osteoporosis, tras el análisis de los datos, los resultados obtenidos muestran que no hay diferencias significativas entre el grupo de personas que toman psicofármacos y el grupo de población sana. Las únicas diferencias significativas halladas entre los dos grupos aparecen en relación con el peso, el IMC y los hábitos tóxicos, tales como el consumo de café y tabaco.

Con respecto a los datos antropométricos, nuestros resultados muestran que, tanto varones como mujeres, tienen una estatura adecuada a la normalidad. En cuanto al peso, destaca el Grupo Caso en que ninguno de los sujetos se encuentra dentro del rango de normopeso. Atendiendo al IMC, existe una mayor proporción de personas en el rango de obesidad mórbida y extrema (tipo III y IV) en ambos grupos ($p > 0.041$).

Es obligada la discusión sobre los instrumentos de valoración utilizados para evaluar la masa ósea. Comparar los resultados porcentuales obtenidos (tabla 42), según los puntos de corte y criterios establecidos por el grupo de estudio de la OMS^{86,87} mediante DEXA, con los resultados obtenidos por ultrasonografía en el cálcaneo utilizando los criterios propuestos por el grupo GIUMO. En nuestro estudio, utilizando los criterios de la OMS, aumenta la proporción de sujetos identificados como normales y osteopénicos, y disminuyen los diagnosticados de osteoporóticos. Sin embargo, otros grupos de investigación, [Ayers y cols¹⁰⁰, Frost y cols¹⁰², Blake y cols¹⁰³, Faulksner y cols¹⁰⁵, Sosa y cols¹⁰⁷] cuestionan la equivalencia de los criterios densitométricos de la OMS y su posible aplicación en los ultrasonidos, e incluso la propia OMS recomienda realizar estudios locales que permitan obtener valores de referencia en las diferentes poblaciones. Por ello, en este estudio se establece el punto de corte para el diagnóstico de osteoporosis con ultrasonidos (QUS) en una T-score de -1.8 tal y como recomienda Blake y cols¹⁰³ y el grupo GIUMO¹⁰⁷, y se clasifican a los sujetos en normales (sanos vs no

osteoporóticos) y osteoporóticos, descartando la osteopenia, como sugieren los estudios del grupo de Cetin¹⁰¹. Los resultados de nuestro trabajo, según este último planteamiento, aunque no resulten significativos, reflejan una mayor proporción de personas osteoporóticas, lo que implica que un mayor número de personas serán puestas en tratamiento. En ello, coincidimos con el planteamiento del grupo GIUMO, que no consideran válidos los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis por ultrasonometría, dada la baja prevalencia obtenida.

Nuestra experiencia en el uso de la técnica con ultrasonidos nos permite considerarla, tal y como sugieren Glüer⁹⁸ y Knapp y cols⁹⁷, como un método que posibilita realizar estimaciones en calcáneo de forma sencilla, barata y fiable para la evaluación del estatus óseo; además de contemplar las afirmaciones de los trabajos de Frost y cols⁹⁹, que la considera tan válida como la DEXA en la predicción del riesgo de fractura. Los estudios de las dos últimas décadas muestran que la medición con ultrasonidos en el calcáneo, no sólo sirve como alternativa de la DEXA, sino que indica aspectos de la calidad ósea¹⁴⁹⁻¹⁵¹. En relación con este planteamiento, considerando los resultados obtenidos del análisis estadístico y en relación con los indicadores óseos utilizados (QUI-Stiffness como proceso derivado del BUA y del SOS, íntimamente relacionado con la cantidad de hueso), no podemos afirmar, ni negar, que los psicotropos afecten a la masa ósea, pero, sí podemos confirmar que de hacerlo sufriría variaciones nunca superiores al 9.7% en relación al Grupo Control.

Llama la atención el hecho de que la influencia que tiene la edad sobre los parámetros ultrasonográficos óseos, aparece un descenso evidente de la densidad mineral ósea entre los 55 y los 65 años²⁵. En la población estudiada la estabilidad de los parámetros del QUI se mantienen con escasos cambios.

En relación con el IMC hemos encontrado similitud con los trabajos de otros autores^{254,257}, donde los sujetos con mayor IMC presentan menos índice de QUI-Stiffness, a pesar de ser la población con más edad, lo que relaciona al sobrepeso o la obesidad con una cierta protección frente a la

osteoporosis. Autores como Robot y cols²⁴² sostienen, que las mujeres obesas tienen una masa ósea más alta que las de igual edad, y menor peso. Este efecto protector lo relacionan con factores de tipo mecánico y con la síntesis de estrógenos en el tejido adiposo. En nuestro caso, el mayor IMC en personas con menor índice de QUI-Stiffness, también podría sugerirnos que “a más obesidad, menos osteoporosis”, sin embargo, con los indicadores ultrasonográficos óseos utilizados, no hemos podido comprobar esta afirmación, que sí se hace, en las conclusiones de los trabajos en los que se utilizan los parámetros de DEXA.

Ello induce a plantear que, para poder responder a la pregunta de si los psicotropos tienen efecto sobre la masa ósea, deberíamos proceder a realizar determinaciones de parámetros óseos con DEXA a todos los sujetos de la población estudiada, para que pudiéramos comprobar si la medición de la masa ósea por ultrasonidos proporciona o no, una mejor predicción del riesgo de fractura si se le compara con otros métodos por separados tal y como plantean otros autores^{102,120,152,153}.

Por otro lado, las importantes discrepancias planteadas por los distintos autores en la prevalencia de osteoporosis, sugiere la necesidad de llegar a un consenso sobre el punto de corte adecuado en función del T-score para realizar el diagnóstico de osteoporosis por ultrasonometría.

En cuanto a los factores de riesgo de osteoporosis en pacientes con desórdenes mentales, nuestros resultados van en la línea de los trabajos realizados por Abraham y cols²³⁹, Dikson y Glazer²⁴³. Según nuestros resultados, se confirma la existencia de importantes factores de riesgo adicionales en el Grupo Caso, el tabaquismo ($p < 0.001$). Coincidimos con estos autores en identificar a los pacientes con desórdenes mentales como grandes consumidores de tabaco, más del 75% de los casos, mayoritariamente varones, frente al 52% de las mujeres. Lo consumen hace más de 20.64 años, siendo el consumo de esta sustancia de una cajetilla y media diaria. En contra de los resultados obtenidos por otros autores^{51, 52, 56, 205-209}, no hemos hallado correlación entre baja masa ósea,

e intensidad y tiempo de consumo de tabaco, ni en varones, ni en mujeres.

A pesar de que algunos autores²⁰⁶ plantean que la acción anorexígena del tabaco induciría sobre todo en las mujeres, a estar más delgadas, y se atribuye a ese menor peso, el riesgo de padecer osteoporosis. Nuestros resultados muestran una población con un elevado consumo de tabaco, elevados IMC y resultados no significativos de osteoporosis.

Según nuestros resultados, el consumo de cafeína ($p < 0.039$) afecta al 81.7% de los sujetos del Grupo Caso, de los cuales el 86.5% son varones y el 73.9% mujeres, con una media de 15.67 años de consumo. No hemos encontrado asociación entre el consumo de cafeína y menor masa ósea, a pesar de que el consumo diario es de 3,3 tazas/día, lo cual diverge de las afirmaciones de otros autores²¹⁰, en las que concretan en 3, el número de tazas/día necesarias para generar osteoporosis.

Sin embargo, con los indicadores ultrasonográficos óseos utilizados, es difícil valorar el riesgo que de forma aislada supone el café. Coincidimos con otros autores²¹⁰ en la idea de considerar una serie de factores dentro de los cuales esté la cafeína.

El alto consumo de tabaco y cafeína presente en los pacientes con desórdenes mentales, es preocupante. Su identificación como factores de riesgo, nos dirige a plantear que es necesario incluir en investigaciones y estudios puestos en marcha para la población general, a las personas con desórdenes mentales. Esto permitirá conocer la influencia de dichos factores en la génesis de otras complicaciones orgánicas en este grupo de población, tales como: procesos broncopulmonares y de riesgo cardiovascular. Por el mismo motivo, es preciso tenerlos en cuenta en las campañas de prevención y diagnóstico precoz, tan ampliamente difundidas entre la población general.

Los resultados en los distintos estudios sobre la repercusión de la ingesta de alcohol como factor de riesgo de osteoporosis^{56-60,182-189,194-202}, son discrepantes. No podemos pronunciarnos al respecto, puesto que los sujetos de nuestro estudio mayoritariamente son no consumidores (90%). El escaso consumo de alcohol de ambos grupos de estudio, no

nos permite conocer su influencia como factor de riesgo de osteoporosis, a diferencia de las afirmaciones de Diamond y cols²⁰⁴, que sí los consideran factores de riesgo junto con las deficiencias nutricionales.

Este bajo consumo de alcohol nos dirige a distintos planteamientos. Por un lado, los pacientes que consumen psicotropos, lo asocian, como hemos comprobado, con el consumo elevado de otras sustancias psicoactivas (cafeína, nicotina). Pudiera pensarse, que las personas las consumen, por un lado, para contrarrestar los efectos sedativos inducidos por los psicotropos, y en consecuencia, no consumen alcohol para evitar sumar efectos sedativos a los generados por los fármacos.

Por otro lado, con respecto al Grupo Caso, el hecho de provenir la muestra del ámbito sanitario, nos dirige hacia dos planteamientos diferentes, ¿está la población sanitaria más concienciada, y consume menos alcohol?, o por el contrario, ¿las respuestas dadas por este grupo están enmascaradas?

En cuanto a la actividad física, llama la atención que no existan diferencias significativas entre el Grupo de pacientes en tratamiento con psicotropos y el Grupo de sujetos sanos; era de esperar que este último presentara mayor nivel de actividad física. Es preciso considerar que, en el primer Grupo se encuentran presentes diferentes factores que inducen al sedentarismo, tales como, el importante efecto sedativo de los psicotropos, y, las características relacionadas con la enfermedad de base, entre cuyos síntomas negativos están presentes: la abulia, el desinterés y la tendencia a la inactividad. Partiendo de esta premisa, podríamos preguntarnos con respecto al grupo de sanos, en los que supuestamente no estarían presentes los factores antes mencionados, ¿qué factores pueden estar presentes en nuestro medio, que favorecen los altos niveles de sedentarismo entre la población sana?; ¿qué medidas se toman desde el sistema sanitario?; ¿qué papel está desarrollando la Educación para la Salud a este nivel entre la población general?

Por otro lado, también nos podemos preguntar si los aspectos descritos como síntomas negativos propios de la entidad clínica "esquizofrenia", pudieran estar presentes en la vida cotidiana de las personas

supuestamente "sanas", ¿están presentes entre la población general el desinterés, la apatía y la inactividad?, ¿qué repercusiones pueden tener para nuestra sociedad?

A pesar de todo, nuestros resultados no han podido demostrar que el estilo de vida sedentario sea un factor de riesgo de osteoporosis en los grupos estudiados.

En relación con la ingesta de lácteos en la dieta, se podía esperar que la mayoría de los sujetos del Grupo Caso (68.3%) se encontraría en el porcentaje correspondiente a la ingesta de 400 mgrs (dos raciones). El hecho de estar ingresados en un centro hospitalario hace a las personas dependientes de los lácteos que se les ofrecen. La dieta hospitalaria sólo incluye lácteos en el desayuno y en la cena, estando en este caso, por debajo de las necesidades consideradas como idóneas. Los resultados muestran que no existen diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Es preciso puntualizar que los actuales dispositivos de salud mental, no son instituciones cerradas y las personas están menos institucionalizadas que en otras épocas, lo que les lleva a satisfacer sus necesidades nutricionales en muchos casos, fuera de la institución sanitaria.

Por otro lado, no hemos detectado diferencias significativas ni riesgo de padecer osteoporosis entre las mujeres con periodos de lactancia y mayor número de hijos, a diferencia de otros estudios⁶¹.

Los resultados obtenidos con respecto al elevado IMC en los pacientes en tratamiento con psicotrópicos son acordes a los obtenidos por distintos autores en los trabajos publicados en los últimos 10 años²³⁰⁻²⁴³, que señalan que la administración de psicofármacos, sobre todo antipsicóticos durante un largo periodo de tiempo, produce un aumento excesivo de peso que afecta al 50% de los pacientes y se reconoce como efecto secundario de los mismos²¹⁹⁻²²¹.

Nos planteamos que el elevado IMC presente en los pacientes tratados con psicotrópicos, es un problema que necesita de estudios controlados de seguimiento, que permita determinar con mayor precisión las variantes clínicas y farmacológicas que más influyen en ese incremento de peso.

A pesar de que los estudios publicados son escasos, la mayoría ponen de manifiesto el potencial decremento de la densidad mineral ósea en pacientes psiquiátricos^{231-234,239-245}; una minoría, en cambio, mantiene una postura divergente asignándole a los neurolépticos la responsabilidad de la ligera mejoría en la densidad de la masa ósea durante el tratamiento²²⁷. En nuestro trabajo no hemos hallado significación en los resultados que relacionan psicotropos con osteoporosis, en contra de la opinión de otros autores^{227,233,243,245} que relacionan la escasa bibliografía, con el hecho de que la osteoporosis no esté siendo diagnosticada en los pacientes psiquiátricos.

Con respecto a estos resultados, en primer lugar, la evidencia de los pocos trabajos publicados hasta el momento en personas que padecen trastornos mentales, nos hace cuestionarnos lo siguiente: ¿realmente esta población está recibiendo en materia de salud, el mismo interés que la población general? Supuestamente sus derechos están equiparados al resto de personas, según establece la LGS. En segundo lugar, planteamos la necesidad de continuar la línea de investigación iniciada con este trabajo, que nos aproxime al conocimiento de la prevalencia y los posibles factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en personas con desórdenes mentales. Del mismo modo, es necesario ampliar en los estudios las muestras de sujetos con desórdenes mentales, para que permitan la generalización de los resultados.

Al analizar la proporción de pacientes que manifiestan dolor de espalda (23%) y que sólo consumen analgésicos ocasionalmente el 8.3%, y comparándolos con los sujetos sanos que manifiestan el mismo tipo de dolor (51.7%), de los que un 33.3% consume analgésicos y, el 5% lo hace a diario, nos hace pensar que posiblemente algunas quejas de dolor referidas por los pacientes, no siempre sean evaluadas apropiadamente. Por otro lado, en la población general está más extendida la autoadministración de analgésicos sin prescripción médica, a diferencia de los pacientes ingresados en un centro sanitario, que no toman tratamiento si no son prescritos por facultativos.

Durante el estudio hemos podido apreciar en las Historias Clínicas, la ausencia de datos relevantes sobre la salud física de las personas con desórdenes mentales, y por ello, consideramos que estos pacientes están recibiendo poca atención para descartar otros problemas médicos, como la osteoporosis, que pudieran estar asociados a su proceso psíquico.

Considerando las previsiones de los diferentes autores, que auguran un aumento progresivo de la incidencia de osteoporosis por el cambio demográfico y el aumento de la longevidad, es necesario resaltar que el mejor tratamiento de la osteoporosis es la prevención, por lo que tras los resultados obtenidos en esta Tesis, sería aconsejable la puesta en marcha de acciones específicas dirigidas a mejorar los estilos de vida, la alimentación y el ejercicio físico en cualquier grupo de población.

V. CONCLUSIONES

A modo de conclusión general, podemos destacar que, al analizar el efecto de los psicotropos sobre la masa ósea de los pacientes del Servicio de Rehabilitación Psiquiátrica en Gran Canaria, no existen diferencias en comparación con una muestra de población no sometida a tratamiento con psicotropos.

1. La comparación de la masa ósea en hombres y mujeres de los dos grupos estudiados no presenta diferencias significativas en relación con el sexo, a pesar de que en el grupo de personas tratadas con psicotropos la proporción de osteoporosis es mayor en varones que en mujeres.
2. La prevalencia de osteoporosis aplicando los criterios densitométricos propuestos por la OMS, es del 5% en ambos Grupos de estudio.
3. La prevalencia de osteoporosis aplicando los criterios densitométricos propuestos para mediciones por ultrasonidos, es del 20% para el grupo Caso, y del 18.3% para el grupo Control.
4. La influencia del sobrepeso y el aumento del IMC presente en ambos grupos, nos dirige a plantear que los mismos pudieran indirectamente constituirse en un factor protector contra la osteoporosis.
5. No hemos encontrado diferencias entre los Grupos Caso y Control, con respecto a datos antropométricos, ginecológicos e ingesta de calcio, no pudiendo afirmar la posible influencia de los mismos sobre la masa ósea.

6. El consumo de tabaco y de cafeína aparecen como los factores de riesgo de osteoporosis más significativos en las personas que consumen psicotropos, frente a los que no los consumen.
7. No hemos podido comprobar el efecto que sobre la masa ósea generan los psicotropos, pero si podemos afirmar que, con respecto a la población sana, es previsible un comportamiento de la masa ósea similar en ambos grupos con el paso de los años; en cualquier caso, afirmamos que de aparecer diferencias, la variación entre ambos grupos nunca superaría el 9.7%.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Bloom W, Fawcett DW. Tratado de histología. 8ª ed. Barcelona: Labor;1981
- ² Smith R. Osteoporosis-a problem of bone formation?. Postgrad Med J 1984;60:383-5
- ³ Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. Histología funcional. Texto y atlas. Barcelona: Jims;1980. p. 130-1
- ⁴ Cummings SR, Kelsey JC, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporosis fractures. Epidemiol Rev 1985;7:178-208
- ⁵ Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. N Engl J Med 1995;332:302-11
- ⁶ Roddman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. Calcif Tissue Int 1993;53(supl 1):94-8
- ⁷ Smith R. Osteoporosis. Causes, consequences and control. En: Sheppard MC. Editores. Advanced Medicine. London: Balliere Tindall;1988. p. 31-40
- ⁸ Frost HM. Pathogenetic mechanisms of the osteoporosis. En: Uthoff HK. Editores. Current concepts of bone fragility. Berlin: Springer Verlag;1986. p. 329-61
- ⁹ Canalis E. Regulation of bone remodelling. En: Favus M. Editores. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996. p. 29-34
- ¹⁰ Mundy GR. Bone remodelling. En: GR Mundy. Editores. Bone remodelling and its disorders. London: Martin Dunitz Ltd;1995. p. 1-11
- ¹¹ Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. New Eng J Med 1989;318
- ¹² González J, Riancho JA. Etiopatogenia y fisiopatología de la osteoporosis. Medicine 1992;6:22-31
- ¹³ Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Association between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2239-43
- ¹⁴ Carani C, Qin K, Simoni M, Faustino-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1997;337:91-5
- ¹⁵ Kawaguchi H, Pilbeam CC, Vargas SJ, Morse EE, Lorenzo JA, Raisz LG. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvariae. J Clin Invest 1995;96:539-48
- ¹⁶ Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, Kung VT, Williams C, Pacifici R. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. Endocrinology 1995;136:3054-61
- ¹⁷ Farrerons MJ. Fisiopatología de la osteoporosis. En: Calaf i Alsina J. Bifosfonatos y osteoporosis posmenopáusica. Barcelona: SCM;2003. p. 19-29
- ¹⁸ Mundy GR. New concepts in bone metabolism: clinical implications. Hosp. Tract 1991;26(Supl 1):7-12
- ¹⁹ Lewis DB, Liggitt HD, Effmann EL, Motley ST, Teitelbaum SL, Jepsen KJ, et al. Osteoporosis induced in mice by overproduction of interleukin-4. Proc Natl Acad Sci 1993;90:11618-22
- ²⁰ Demas P, Garner P. Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D y Kelsey J. Editores. Osteoporosis. San Diego: Academia Press;1996. p. 1075-88

- ²¹ Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2447-50
- ²² Campusano C, López JM, González G, Rojas A, Arteaga E, Rodríguez J. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea y densidad ósea en mujeres sanas postmenopáusicas. *Rev Med Chil* 1993;121:1000-5
- ²³ Prestwood KM, Pilbeam CC, Burleson JA, Woodiel FN, Delmas PD, Deftos LJ, et al. The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:366-71
- ²⁴ Cooper GS. Genetic studies of osteoporosis: What have we learned? *J Bone Min Res* 1999;14:1646-8
- ²⁵ López NA, Yoldi MB, Farrerons MJ. Factores determinantes de la masa ósea. *Jano* 1994;1095:642-7
- ²⁶ Kanis JA. Osteoporosis and its consequences. En: JA Kanis. Editor. *Osteoporosis*. Oxford: Blackwell Science Ltd;1994. p. 1-21
- ²⁷ Trotter M, Broman GE, Peterson RR. Densities of bones of white and Negro skeletons. *Am J Orthop* 1960;42-A:50-8
- ²⁸ Nelson DA, Kleerekoper M, Parfitt AM. Bone mass, skin color and body size among black and white women. *Bone Miner* 1988;4:257-64
- ²⁹ Gran SM, Pao EM, Rihl. Compact bone in Chinese and Japanese. *Science* 1964;143:1439-4
- ³⁰ Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987;80:706-10
- ³¹ Optimal Calcium Intake-NIH Consensus Conference.[Editorial]. *JAMA* 1994;272:24
- ³² Peris P. Importancia del calcio y del ejercicio en el mantenimiento de la masa ósea. *Jano* 1994;1096:755-9
- ³³ Matcovich V, Kostial K, Siminovic I, Buzina R, Brodarek A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540-9
- ³⁴ Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function, and age in women: evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. *J Bone Miner Res* 1991;6:125-32
- ³⁵ Barragry JM, France MW, Corless D, Gupta SP, Switala S, Boucher BJ et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults. *Clin Sci Mol Med*. 1978;55:213-20
- ³⁶ Bonjour J Ph. Invertir en tus huesos. Como afecta la dieta, los estilos de vida y la genética al desarrollo óseo en los jóvenes. *Reemo* 2002;11:16-8
- ³⁷ Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:773-9
- ³⁸ Eximan JA, Sambrook PN, Nelly PJ, Pocock NA. Exercise and its relation with genetic influences in the determination of bone mineral density. *Am J Med* 1991; 91 Supl 5B:5-9
- ³⁹ Mussolino ME, Looker AC, Orwoll ES. Jogging and bone mineral density in men: results from NHANES III. *Am J Public Health* 2001;91:1056-9
- ⁴⁰ Rambaut PC, Goode AW. Skeletal changes durin space flight. *Lancet* 1985;2:1050-2
- ⁴¹ Sosa Henríquez M. Osteoporosis secundarias a agentes físicos y tóxicos. En: A. Rapado Errazti, Asociación Hispana Española de Estudio de la Osteoporosis y metabolismo Mineral (AHOEMO). Editores. *Osteoporosis secundarias*. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115

- ⁴² Gemen NJ, Rey B. Can exercise prevent osteoporosis? *Br J Rheumatol* 1991;30:2-4
- ⁴³ Overton TR, Hangartner TN, Heath R. Effect of physical activity on bone: gamma ray computed tomography. En: De Luca. Editor. *Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment*. Baltimore: Baltimore University Park Press;1981. p.147-58
- ⁴⁴ Drinkwater BL. Weight-bearing exercise and bone mass. En: *Osteoporosis*. *Phys Med Rehab* 1995;6:567-78
- ⁴⁵ Balasch J. Cambios endocrinos en el climaterio y menopausia. En: *Aspectos clínicos del climaterio y menopausia*. IV Curso Internacional "Avances 90 en gineco-obstetricia y reproducción humana". 1991. p. 9-16
- ⁴⁶ Rapado A. Osteoporosis y menopausia. *Jano* 1994;1096:739-43
- ⁴⁷ Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of ageing and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984;311:1273-5
- ⁴⁸ Ettinger B, Presman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2239-43
- ⁴⁹ Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555-61
- ⁵⁰ Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553-60
- ⁵¹ Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:331-8
- ⁵² Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. Cigarette smoking, obesity and bone mass. *J Bone Miner Res* 1989;4:737-41
- ⁵³ Seeman E, Melton III LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-83
- ⁵⁴ Boonyaratavej N, Suriyawongpisal P, Takkinsatien A, Wanvarie S, Rajatanavin R, Apiyasavat P. Physical activity and risk factors for hip fracture in Thai women. *Osteoporos Int* 2001;11:219-27
- ⁵⁵ Hannan MT, Nelson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LNA, Wilson PWF, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-20
- ⁵⁶ Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E, Michaëlsson K, Alberts A, Persson I, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-8
- ⁵⁷ Tudor-Locke C, McColl RS. Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach. *Osteoporos Int* 2000;11:1-24
- ⁵⁸ Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1693-701
- ⁵⁹ Yuan Z, Dawson N, Cooper CC, Einstadter D, Cebul Hainbeste, Rimm AA. Effects of alcohol-related disease on hip fracture and mortality: a retrospective cohort study of hospitalized medicare beneficiaries. *Am J Pub Health* 2001;91:1089-93
- ⁶⁰ Hogan HA, Argueta F, Moe L, Nguyen LP, Sampson HW. Adult-onset alcohol consumption induces osteopenia in female rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:746-54
- ⁶¹ Stevenson JC, Lees B, Devonport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: Risk factors for future osteoporosis? *Br J Med* 1989;298:924-8

- ⁶² Lindsay Hainbeste, Hart DM. The minimun effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984;63:759-63
- ⁶³ Sosa HM, Lainez SP, Domínguez CM, Travesí GMI, Castro MR, Cabrera AE, et al. La osteoporosis en el embarazo y los criterios diagnósticos de osteoporosis por densitometría. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998;7:60-4
- ⁶⁴ Fujita T. Osteoporosis. Past, present and future. *Osteoporos int* 1997;7(suple3):S6-S9
- ⁶⁵ Appelboom T, Body JJ. The antiquity of osteoporosis: more questions than answers. *Calcif Tissue Int* 1993;53:367-9.
- ⁶⁶ Sosa Henríquez M. Osteoporosis, prevención y tratamiento. Barcelona: Glosa Publisher; 2000
- ⁶⁷ Frigo P, Lang C. Osteoporosis in a women of the Early Bronze Age. *N Engl J Med* 1995;333:1468
- ⁶⁸ Arden N, Cooper C. present and future of osteoporosis: epidemiology. En: PJ Meunier. Editor. *Osteoporosis: diagnosis and management*. London: Martin Dunitz 1998. p.1-1
- ⁶⁹ Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA* 1941;116:2465-74
- ⁷⁰ Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Hong Kong. *Am J Med*. 1993;94:646-50
- ⁷¹ Documento final de la conferencia consenso sobre ¿Quiénes son candidatos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis? Italfármaco. Amsterdam. 1996;5:155-8
- ⁷² El Documento Canario sobre la Osteoporosis. Documento de consenso. Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas. Servicio Canario de Salud. Ed Permanyer. Barcelona 1998. p. 7-10
- ⁷³ Compston JE, Clifford JR. Osteoporosis. *J&C ed médicas* 1999;7-9
- ⁷⁴ Ponce A, Rodríguez M. Osteoporosis. Definición, importancia social, fracturas y masa ósea. *Rev Esp Reumatol* 1998;(supl. esp):7-8
- ⁷⁵ Fogelman I, Ryan P. Osteoporosis: a growing epidemia. *Br J Clin Pract* 1991;45:189-96
- ⁷⁶ Campodarve I, Díez A. Tipos clínicos de osteoporosis. En: *Osteoporosis*. [Editorial]. Salvat. 1992; p. 37-51
- ⁷⁷ Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986;314:1676-86
- ⁷⁸ Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model of involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and Type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in ageing men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73
- ⁷⁹ Sosa Henríquez M. Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: A. Rapado Errazti y M. Díaz Curiel, Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO). Editores. *Manual Práctico de Osteoporosis en Atención Primaria*. Madrid: ed Jarpyo 1996;35-44
- ⁸⁰ Massó M. Epidemiología de la osteoporosis. En *Osteoporosis. Prevención y tratamiento*. [Editorial]. Byk Leo; 1994; p. 23-28
- ⁸¹ Hawker GA. The Epidemiology of osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23(supl. 45):2-5
- ⁸² Kessenich CR, Guyatt GH, Rosen CJ. Health-Related Quality of life and Participation in Osteoporosis Clinical Trials. *Calcif Tissue Int* 1998;62:189-92
- ⁸³ Ross PD. Osteoporosis. Frequency, Consequences and Risk Factors. *Arc Intern Med* 1996;156:1399-411

- ⁸⁴ Riggs BL. Osteoporosis. En: Wyngaarden JB, Smith LLH. Editores. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 18 ed. Mexico: Interamericana 1986. p. 1673-8
- ⁸⁵ Wolf AD, ST. John Dixon A. Fracturas en la Osteoporosis. En: Osteoporosis: Una guía clínica. Madrid: ed Jarpyo 1988. p. 155-67
- ⁸⁶ Ibañez BR. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Revista electronica Anales Navarra 2003; Vol 26 (Supl 3) [en línea] 13 agosto de 2004. URL disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup3/suple3a.html>
- ⁸⁷ World Health Organization. Assesment of Osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Thecnical Report Series. Genova.1994
- ⁸⁸ Melton LJ, Atkinson E, O 'Fallon WM, Whaner HW, Riggs BL. Longterm fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. J Bone Miner Res 1993;8:1227-33
- ⁸⁹ Arboleda R, Morales A, Fiter J. Efecto del alendronato sobre la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Un metanálisis de los estudios publicados. Med Clin 2000;114:79-84
- ⁹⁰ Melton LJ III. Chrischilles EA, Cooper C, Lane A, Riggs BL. How many women have osteoporosis? J Bone Min Research 1992;7:1005-10
- ⁹¹ Silman AJ. On behalf of the European vertebral osteoporosis study group (EVOS). The European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). Abstract book. Fourth International Symposium on Osteoporosis. Hong-Kong; 1993. p. 7
- ⁹² O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Sil-Man AJ, et al. The prevalence of vertebral deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-8
- ⁹³ Informe sobre la Osteoporosis en la Comunidad Europea. Acción para la prevención. Desarrollar huesos fuertes y prevenir fracturas. Comunidades Europeas/European Foundation for Osteoporosis; 1998. p. 4-5
- ⁹⁴ Sosa M. El Documento Canario sobre la Osteoporosis. Las Palmas: Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas. Servicio Canario de Salud; 1998. p. 5
- ⁹⁵ Sosa M. Revisión de Conjunto: La fractura osteoporótica de cadera en España. Res Esp Enf Metab Óseas 1993;2:189-192
- ⁹⁶ Diaz M, Garcia J, Carrasco J, Honorato J, Pérez R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clin 2001;116:86-88
- ⁹⁷ Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. Multisite quantitative ultrasound: precision, age-and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray Absorptiometry. Osteoporos Int 2001;12:456-64
- ⁹⁸ Glüer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. J Bone Miner Res 1997;12:1280-8
- ⁹⁹ Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Quantitative ultrasound and bone mineral density are equally strongly associated with risk factors for osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:406-16
- ¹⁰⁰ Ayers M, Prince M, Ahmadi S, Baran DT. Reconciling quantitative ultrasound of the calcaneus with X-ray-based measurements of the central skeleton. J Bone Miner Res 2000;15:1850-5
- ¹⁰¹ Cetin A, Erturk H, Celiker H, Sivri A, Hascelik Z. The role of quantitative ultrasound in predicting osteoporosis defined by dual X-ray absorptiometry. Rheumatol Int 2000;20:55-9
- ¹⁰² Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? Osteoporos Int 2000; 11:321-30

- ¹⁰³ Blake DM, Knapp K, Fogelman I. Should equivalent T-scores be based on absolute fracture risk? *Osteoporos Int* 2001;12(Suppl 2):S8-9
- ¹⁰⁴ López Rodríguez F. Rendimiento de una técnica cuantitativa de ultrasonidos en una unidad de metabolismo óseo.[Tesis Doctoral] Granada. 2001
- ¹⁰⁵ Faulksner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999;2:343-50
- ¹⁰⁶ Wahner HW. Use of densitometry in management of osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Editores. *Osteoporosis*. San Diego, California: Academic Press, 1996; p 1055-74
- ¹⁰⁷ Sosa Henríquez M, Saavedra Santana P, Alegre López J, Gómez Alonso C, González Macías J, Guañabens Gay N et al. Prevalencia de osteoporosis en la población española por ultrasonografía de calcáneo en función del criterio diagnóstico utilizado. Datos del estudio GIUMO. *Rev Clin Esp* 2003;203:329-33
- ¹⁰⁸ Lin JD, Chen JE, Chang HY, Ho C. Evaluation of bone mineral density by quantitative ultrasound of bone in 16.862 subjects during routine health examination. *Br J Radiol* 2001;74:602-6
- ¹⁰⁹ Ingle BM, Sherwood KE, Eastell R. Comparison of two methods for measuring ultrasound properties of the heel in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:500-5
- ¹¹⁰ SEIOMM. Osteoporosis Postmenopáusica: Guía de Práctica Clínica. *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506
- ¹¹¹ Grupo de trabajo sobre protocolos y práctica clínica SEIOMM. Datos básicos en osteoporosis. *Remo* 2000;9:84-5
- ¹¹² Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en Canadá. *Canadian Medical Association Journal*. 2002;167(suppl 10). En: Sosa Henríquez M. *Protocolos osteoporosis*. SEMI 2004;9:152
- ¹¹³ Osteoporosis: Guidelines for the Physicians (FORE). IV ed 2002. URL disponible en: <http://www.fore.org>
- ¹¹⁴ Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis. (ICSI). Minesota (EEUU) En: Sosa Henríquez M. *Protocolos osteoporosis*. SEMI 2004;9:152
- ¹¹⁵ Virtama P, Mahonen H. Thicknee of the Cortical Layer as an Estimate of Mineral Content Of Human Finger Bones. *Br J Radiol* 1960;33:60-2
- ¹¹⁶ Meunier PJ, Bressot C, Vignon E, Edouard C, Alexandre C, Coupron P et al. Radiological and histological evolution of postmenopausal osteoporosis treated with sodium-fluoride-vitamin D-calcium: preliminary results. In: *Symposium CEMO. Fluoride and bone*. Medicine et Hygiene Geneve 1978
- ¹¹⁷ Singh M, Riggs BL, Beabout JW, Jowsey J. Femoral trabecular-pattern index for evaluation of spinal osteoporosis. *Ann Int Med* 1972;77:63-7
- ¹¹⁸ Dequeker J, Gautama K. Femoral Trabecular Pattern in Asymptomatic Spinal Osteoporosis and Femoral Neck Fracture. *Clin Radiol* 1974;25:243-6
- ¹¹⁹ Puig J, Galofré N, Martínez MT. Métodos de determinación no invasiva de la masa ósea. En: *Osteoporosis*. Barcelona: Salvat Pharma 1992:53-60
- ¹²⁰ Belmonte Serrano MA. Diagnóstico de la osteoporosis.[en línea] 2003 [acceso 13 de junio 2003]; URL disponible en: <http://reuma.rediris.es/svr/documentacion/osteoporosis.html>
- ¹²¹ Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993;3:107-10

- 122 Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Research* 1994;9:1137-41
- 123 Betancor P. Relación coste-eficacia en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de la osteoporosis. *Formación Continuada en osteoporosis*. Barcelona. Ediciones Mayo 2000; 6
- 124 Serrano S, Marinoso ML. Histomorfometría ósea. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, editores. *Patología ósea metabólica*. Barcelona: Sandoz 1990. p. 71-89
- 125 Hahn BH. Osteoporosis: diagnosis and management. *Bull Rheum Dis* 1988;38:1-9
- 126 Geusens P. Avances en la medición ósea incruenta. *Calcif Tissue Int* (ed esp) 1992;1 supl: 25-30
- 127 Jergas M, Genant HK. Contributions of bone mass measurements by densitometry in the definition and diagnosis of osteoporosis. En: Meunier PJ. Editores. *Osteoporosis: Diagnosis and Management*. London: Martín Dunitz; 1998. p. 37-57
- 128 Slossman DO, Rissoll R, Donat A, Bonjour JP. Vertebral bone mineral density measured laterally by dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 1990;1:23-9
- 129 Gillespy III T, Gillespy MP. Osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 1991;1:77-84
- 130 Sosa M, Henández D, Estevez S, Rodríguez M, Limiñana JM y Saavedra P et al. The Range of Bone Mineral Density in Healthy Canarian Women by Dual X-ray Absorptiometry Radiography and Quantitative Computer Tomography. *J Clin Densitom* 1998; 1:385-93
- 131 Genant HK, Ettinger B, Harris ST, Block JE, Steiger P. Tomografía computerizada cuantitativa en la valoración de la osteoporosis. En: Riggs BL, Melton LJ. Editores. *Osteoporosis: Etiología, diagnóstico y tratamiento*. New Cork: Raven-Press. (ed esp) Harofarma; 1989. p.241-71
- 132 Johnston CC, Stermende CHW, Melton LJ III. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 1991;329:1105-9
- 133 Bonfiel W, Tulley AE. Ultrasonic análisis of the Young's modulus of cortical bone. *Biomedical engineering* 1982;4:23-7
- 134 Rosenthal L. Influence of Bone Quality on Precision of Calcaneal Ultrasonometry. *Calcif Tissue Int* 1997;61:139-41
- 135 Del Rio Barquero L. Mediciones óseas con ultrasonidos. *Eemo* 1997;6:37-42
- 136 Salamote LM, Krall EA, Harris S, Dawson Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single x-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:87-90
- 137 Gonelli S, Cepollaro C, Agnus D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C. Diagnostic value of ultrasound analisis and bone densitometry as predictor of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995;5:413-8
- 138 Buxein ML, Courtney AC, Hayes WC. The calcaneus correlate with the failure loads of cadaveric femurs. *Calcif Tissue Int* 1995;56:99-103
- 139 Hans D, Dargent-Molina P, Scout AM. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1996;348:511-4
- 140 Cheng S, Tylavsky F, Carbone L. Utility of ultrasound to assess risk of fracture. *JAGS* 1997;45:1-13. In: Cheng S, Suominen H, Ollikainen S, Goll J, Sipilä S, Taaffe D. Comparison of Ultrasound and Bone Mineral Density Assessment of the Calcaneus with Different Regions of Interest in Healthy Early Menopausal Women. *J Clin Densitom* 1999;2:117-26
- 141 Glüer CG, Barkmann R. Ultrasoun Thechniques in Osteoporosis. In: Current Research in Osteoporosis and Bone Mineral Measurement. Ring EFJ, Elvins DM, Bhalla KB. Editores. British Institute of Radiology, London, 1998;55-7

- ¹⁴² Blake GM, Hered RJ, Millar CG, Fogelman I. Should broadband ultrasound attenuation be normalized for the width of the calcaneus? *Br J Radiol* 1994;67:1206-9
- ¹⁴³ Kotzki Po, Buyck D, Hans D, Thomas E, Bonnel F, Favier F et al. Influence of fat on ultrasound measurements of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:91-5
- ¹⁴⁴ Brooke-Wavell K, Jones PR, Pye DW. Ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurement of the calcaneus: influence of region of interest location. *Calcif Tissue Int* 1995;57:20-4
- ¹⁴⁵ Kasalicky P, Kocian J, Adamova L. Side differences in heel QUS and relation to weight-bearing load. *J Clin Densitom* 1998;1:102
- ¹⁴⁶ Hans D, Schott AM, Arlot ME, Sornay E, Delmas PD, Meunier PJ. Influence of anthropometric parameters on ultrasound measurements of os calcis. *Osteoporos Int* 1995;5:371-6
- ¹⁴⁷ Evans WD, Jones EA, Owen GM. Factors affecting the in vivo precision of broadband ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol* 1995;40:137-51
- ¹⁴⁸ Cheng S, Suominen H, Ollikainen S, Goll J, Sipilä S, Taaffe D. Comparison of Ultrasound and Bone Mineral Density Assessment of the Calcaneus with Different Regions of Interest in Healthy Early Menopausal Women. *J Clin Densitom* 1999;2:117-26
- ¹⁴⁹ Hans D, Scout AM, Neunier PJ. Ultrasonic assessment of bone: a review. *Eur J Med* 1993;2:157-63
- ¹⁵⁰ Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives: ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993;8:517-25
- ¹⁵¹ Del Río Barquero L. Mediciones óseas con ultrasonido. FHOEMO. Barcelona 1997;3:37-42
- ¹⁵² Claus-C. Quantitative Ultrasound Techiques for the Assessment of Osteoporosis: Expert Agreement on Current Status. Glüer for the International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Min Research* 1997;12:1280-88
- ¹⁵³ Rosenthal L. Influence of Bone Quality on Precision of Calcaneal Ultrasonometry. *Calcif Tissue Int* 1997;61:139-141
- ¹⁵⁴ Nolla J, Martínez M, Pujol M. Tratamiento de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 1998; (supl. Esp):25-9
- ¹⁵⁵ González J, Olmos J. Tratamiento de la osteoporosis: Una visión global. En: Sosa M. Editor. Formación continuada en osteoporosis. Mayo-Italfarmaco 1999;5:9-15
- ¹⁵⁶ Hosking D. Importancia patogénica de la carencia de calcio y vitamina D en la osteoporosis. *Adis Int* 2000;1:2-4
- ¹⁵⁷ Conclusiones de un panel de expertos sobre beneficios de estrógenos en menopausia. [en línea] 12 julio 1999 [acceso 7 mayo 2001]; URL disponible en: <http://www.saludhoy.com/htm/noticias/1999/jul12a99.html>
- ¹⁵⁸ WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33
- ¹⁵⁹ MWS. Breast cancer and hormona-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27
- ¹⁶⁰ WHI. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003;290:1729-38
- ¹⁶¹ Contreras P, Bianchi M, Valdivia I, Arteaga E, Montañó R, Villaseca P y cols. Sociedad Chilena de Climaterio. El Estudio WHI y la THR: Posición Oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio. Sugerencias Terapéuticas. *Medwave*, 3(5)[en línea] Junio 2003, [acceso 13 mayo de 2004]. URL disponible en: <http://www.medwave.cl/perspectivas/Climaterio5/2.act>

- 162 American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2000
- 163 Información de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios para el Profesional sanitario. Restricción de las indicaciones terapéuticas de la THS. Subdirección general de Medicamentos de uso humano. Madrid. 23/enero/2004
- 164 Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *AM J Med* 2000;109:267-76
- 165 Bruce MD, Dennis M, Black PhD, Bruce H, Ronald K et al. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con raloxifeno. Resultados de un ensayo clínico aleatorizado de 3 años de duración. *J Am Med A* 1999;282:637-645
- 166 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2005;90:816-822
- 167 Teriparatide for postmenopausal osteoporosis. *Drug Ther Bull* (abstract). 2004;42:93-5
- 168 Rapado EA. Prevención de la osteoporosis. Formación continuada en osteoporosis. Barcelona;2000. p. 4
- 169 Del Pino J, Pérez E, Fernández M, Corral L, García M, Reyes A. Tratamiento de la osteoporosis: Medidas no farmacológicas. En: Sosa HM. Formación continuada en osteoporosis. Mayo-Italfarmaco 1999;5:3-8
- 170 Morales A, Bachiller J, Rey J. Prevención de la osteoporosis. *Rev Esp Reumatol* 1998;(supl.):21-24
- 171 Consumer.es Ersky. Alimentación en el adulto y la vejez. La menopausia. [en línea] 2003 [acceso 14 abril 2003]. URL disponible en: http://www.consumer.es/web/es/alimentacion/salud_y_alimentacion/adulto_y_vejez/2003/02/14/57265.php
- 172 Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G; EPIDOS Group. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2000;1:881-8
- 173 Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:115-34
- 174 Kanis JA. Osteoporosis and osteopenia. *J Bone Mineral Res* 1990;5:209-11 En: Rapado A. Osteoporosis secundarias. AHOEMO. Editores. Madrid: Pharma Consult; 1994:V
- 175 Riggs BI, Melton LJ. Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Raven Press. New York 1988; 155-180. En: Rapado EA. Osteoporosis secundarias. AHOEMO. Editores. Madrid: Pharma Consult; 1994;XI-XII
- 176 Harper KD, Webw TJ. Secondary Osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:325-48
- 177 Lafita J, Pineda J, Fuentes C, Martinez JP. Osteoporosis secundarias. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2003;26(Supl 3)
- 178 Minaire P. Immovillization osteoporosis: a review. *Clin Reumatol* 1989;8:95-103 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes físicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 179 Smith EL, Raab DM. Osteoporosis and phisical activity. *Acta Med Scand* 1985;Supp711:149-56

- 180 Hale RW, Kosasa T, Krieguer J, Pepper S. A Marathon: the immediated effect ofs female runnes`sluteinizin hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and cortisol levels. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:550-8
- 181 Yeh J, Aloia J. Effect of physical activity on calciotropic hormones and calcium balance in rats. *Am Jm Fisiol* 1990;158:E263-268
- 182 Malm HT, Ronny-Sibula HM, Viinikka LU, Ylikorcala OR. Marathon running acompanied by trascient decreases in urinary calcium and serum osteocalcin levels. *Calcif Tissue int* 1993;52:209-11
- 183 Saville PD. Changes in bonne mass with age and alcoholism. *J Bonne Joint Surge* 1965;47:429-99 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes fisicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 184 Bikle DD. Effects of alcohol abuse on bonne. *Compr ther* 1988;14:16-20 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes fisicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 185 Wilkinson G, Cundy T, Parsons Y, Lawson-Matthew P. Metabolic bonne disease and fractures inmale alcoholics: a pilot study. *Br J Addic* 1985;80:65-8 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes fisicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 186 Kristensson H, Lunden A, Nilsson BE. Fracture incidence and diagnostic roentgen in alcoholics. *Acta Orthop Scand* 1980;51:205-7
- 187 Israel Y, Orego H, Holt S, McDonal DW, Meema HE. Identification of alcohol abuse: thoracic fractures on routine X-rays as indicators of alcoholics. *Alcoholism* 1980;4:420-422
- 188 Dalen N, Lamke B. Bonne Mineral Losses in alcoholics. *Acta Orthop Scan* 1971;47:469-71
- 189 Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism. Frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986;80:393-7
- 190 Crilly RG, Delaquierre-Richardson L. Current bonne mass and body weight changes in alcoholic males. *Calcif Tissue Int* 1990;46:169-172
- 191 Kaldfleish JM, Lindeman RD, Ginn HE, Smith WO. Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects. *J Clin Invest* 1963;42:1471-5
- 192 Levine BS, Walling MW, Coburn JW. Intestinal absorption of calcium: its assessment, normal physiology and alterations in various diseases states. *Disorders of Mineral Metabolism Vol 2. Calcium Fisiology*. Ed Bronner F, Coburn JW. New York Academic Press, 1982;103-88
- 193 Knochel JP. Derangements of phosphate, magnesium, and calcium homeostasis in chronic alcoholism. En: *DKidney in liber disease*. 2nd edition ed M. Epstein. Elsevier Science Publishing Company, 1983. 203-27 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes fisicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 194 Lund B, Sorensen OH, Gilden M. The hepatic conversion of vitamin D in alcoholics with varying degrees of liber affection. *Acta Med Scan* 1977;202:221-24
- 195 Askew FA, Bourdillon RD, Bruce HM, Henkins RGG, Webster TA. The destilation of vitamin D. *Proc R Soc Biol* 1931;107:76-90 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes fisicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 196 Posner DB, Russell RM, Absood S, et al. Effective 25-hidroxylation of vitamin D2 in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1978;74:866-70

- 197 Lieber CS, Dawson CS, Some metabolic effects of ethyl alcohol. *Am J Med* 1962;33:319-27
- 198 Sosa M, Navarro MC, Font de Mora TA. Estudio del metabolismo del calcio en el alcoholismo crónico. II) Parathormona, calcitonina y 25-hidroxycolecalciferol. *An Med In* 1985;2:369-72
- 199 Imawari M, Akanuma Y, Itakura H, Muto Y, Kosaka K, Goodman DS. The effects of diseases of the liver on serum 25-hydroxyvitamin D and on the serum binding protein for vitamin D and its metabolites. *J Lab Clin Med* 1979;93:171-80
- 200 Barragry JM, Long RG, France MW, Wills MR, Boucher BJ, Sherlock S. Intestinal absorption of cholecalciferol in alcoholic liver disease and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:559-64 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes físicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 201 Gluud CH. Serum testosterone concentrations in men with alcoholic cirrhosis: background for variations. *Metabolism* 1987;36:373-8 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes físicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 202 Ricolenza H. Osteopenia alcoholica. En: Osteoporosis como síndrome. Ed H. Rico Lenza. Ciba-Geigy. Barona 1988
- 203 Stanley HL, Schmidtt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a mineral trauma hip fracture in elderly men?. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:766-71
- 204 Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *AM J Med* 1989;86:282-88
- 205 Slemenda CW. Cigarettes and the skeleton. *N Engl J Med*. 1994;330:430-1
- 206 McDermontt MT, Wytte MC. Bone mineral content in smokers. *South Med J* 1988;81:477-80 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes físicos y tóxicos en: Rapado E. AHOEMO ed. Osteoporosis secundarias. Madrid: pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 207 Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of tobacco in women. *AM J Obstet Gynecol* 1990;162:502-14
- 208 Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum steroids, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med* 1985;313:973-5
- 209 Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:331-8
- 210 Johansson C, Hellstrom D, Lerner U, Osterberg T. Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing* 1992;21:20-6 En: Sosa H. Osteoporosis secundaria a agentes físicos y tóxicos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994. p. 95-115
- 211 Escobar-Jiménez F, Campos MM, Muñoz M, Torres E, López PJ. Osteoporosis secundarias a medicamentos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994;7:117-28
- 212 Compston JE. Osteoporosis. *Clinical endocrinology* 1990;33:653-82 En: Escobar-Jiménez F, Campos MM, Muñoz M, Torres E, López PJ. Osteoporosis secundarias a medicamentos. En: Rapado E. AHOEMO. Editores. Osteoporosis secundarias. Madrid: Pharma Consult; 1994;7:117-28
- 213 Rico H, Rosa M, Panigua MC, Espinos D. Remodelamiento óseo disminuido en pacientes tratados con anticonvulsivantes. *Med Clin* 1982;79:224-6

- ²¹⁴ Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallanger BB. Decreased serum ionized calcium and normal Vit D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:103-9
- ²¹⁵ Walk JD, Larkins RG, Terry-Quinee D, Peter ST, Ross DL, Sloman JG. Chronic diphenylhydantoin therapy does not reduced plasma 25-hydroxyvitamin D. *Clin Endocrinol* 1979;11:267-74
- ²¹⁶ Richens A, Rowed JF. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1970;73-6 En: Baastrup PC, Christiansen C, Transbol I. *Neuropsychobiology* 1980;6:56-9
- ²¹⁷ Consensus Conference. Osteoporosis. *J Am Med of General Psychology* 1981;38:1270-2
- ²¹⁸ Regier DA, Boyd JH, Burke JD, Rae DS, Myllers JK, Kramer M et al. One-month prevalence of mental disorders de unitets states: based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Pshych* 1988;45:977-86. En: Halbreich U, Palter S. Accelerated Osteoporosis in Psychiatric Patients: Posible Pathophysiological Processes. *Schiz Bulletin* 1996;22:447-54
- ²¹⁹ Fernández LA, Mas HJ. Terapéuticas psiquiátricas. *Medicine* 1999;6:3011-8
- ²²⁰ Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16
- ²²¹ Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgins P, Downs M. Clozapine-induced weight gain: prevalence an clinical relavance. *And J Pschyatry* 1992;149:68-72
- ²²² Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Linjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvensen Y. Risperidone versus perphenazine in the tretment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:395-402
- ²²³ Stanton JM. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review. *Schizophr Bull* 1995;21:463-72
- ²²⁴ Degen K. Sexual dysfunction in women using major tranquilizers. *Psychosomatics* 1982; 23:959
- ²²⁵ Horrobin DF. Prolactin: Role in health and disease. *Drugs* 1979;17:409
- ²²⁶ Frantz AG. Prolactin. *N Engl J Med* 1978;298:201
- ²²⁷ Martín A, Moline J, Etienne T, Rigalleau J, Weill JD, Rougereau A. Effects thes psycotropes sur le métabolisme phosphocalcique. *J Pharmac Clin* 1975;2:16-20. En: Baastrup PC, Christiansen C, Transbol I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology* 1980;6:56-9
- ²²⁸ Wallach J. Interpretation of Diagnostic Test. Trird edition. Boston, Little, Brown, 1978. p. 83. En: Kartaginer, J, Ataya K, Mercado A y Abbasi A. Osteoporosis Associated with Neuroleptic Treatment. A Case Report. *J Repr Med* 1990;35:198-202
- ²²⁹ Koppelman MC, Kurtz DW, Morrish KA. Vertebral body bone mineral content in hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;214:1038
- ²³⁰ Yen S. Prolactin and human reproduction. In reproductive endocrinology. Edited by S Yen, Rjaffe. Philadelphia, WB Saunders, 1986 pp237-263 En: Kartaginer, J, Ataya K, Mercado A y Abbasi A. Osteoporosis Associated with Neuroleptic Treatment. A Case Report. *J Repr Med* 1990;35:198-202
- ²³¹ Kartaginer, J, Ataya K, Mercado A y Abbasi A. Osteoporosis Associated with Neuroleptic Treatment. A Case Report. *J Repr Med* 1990;35:198-202
- ²³² Shenoy RS, Ettigi P, Johnson CH. Bromocriptine in the treatment of galactorrhea caused by Haloperidol: A case study. *J Clin Psychopharmacol* 1983;3:187

- ²³³ Halbreich U, Palter S. Accelerated Osteoporosis in Psychiatric Patients: Possible Pathophysiological Processes. *Schiz Bulletin* 1996;22:447-54
- ²³⁴ Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Cristal JH. Elevated CSF levels of Interleukin-2 in Neuroleptic-Free Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1408-10
- ²³⁵ Boukhris W, Kouassi E, Revillard JP. Differential effect of mixed D1/D2 and selective D2 dopaminergic antagonist on mouse T and B lymphocyte proliferation and interleukin production in vitro. *Inmunopharmacol Immunotoxicol* 1988;10:501-12. En: Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Cristal JH. Elevated CSF levels of Interleukin-2 in Neuroleptic-Free Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1408-10
- ²³⁶ Lapchak PA, Araujo DM, Quirion R, Beaudet A. Immunohistochemical localization of interleukin 2-like immunoreactivity and interleukin 2 receptors (Tac antigen-like immunoreactivity) in the rat brain. *Neuroscience* 1991;44:172-84
- ²³⁷ Rinieris P, Hatzimanolis J, Marcianos M, Stefanis C. Effects of treatment with various doses of haloperidol on the pituitary-gonadal axis in male schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1989;22:146-9
- ²³⁸ Harman AW, Frewin DB, Prestly BG. Comparative enzyme-inducing effects of chlorpromazine and fluphenazine therapies in psychotic patients. *Psychopharmacology* 1980;69:35-7
- ²³⁹ Abraham G, Friedman RH, Berghese C, De León J. Osteoporosis and schizophrenia: Can we limit known risk factors? [Correspondence]. *Society of Biological Psychiatry* 1995
- ²⁴⁰ Baastrup PC, Christiansen C, Transbol I. Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology* 1980;6:56-9
- ²⁴¹ Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanisms of action. *Schizop Res* 1999;35:S67-S73
- ²⁴² Halbreich U, Rojsansky N, Palter S, Hreshchysyn M, Kreeger J, Bakhai Y, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosomatic Med* 1995; 57:484-91
- ²⁴³ Dikson R, Glazer W. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizop Res* 1999;35:S75-S86
- ²⁴⁴ Conference Report Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis *Osteoporos Int* 1991;1:114-7
- ²⁴⁵ Keeley EJ, Reiss JP, Drinkwater DT, Faiman C. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997;3:209-13
- ²⁴⁶ Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE de 29 de abril de 1986
- ²⁴⁷ Quiles IJ, Vioque J. Prevalencia de obesidad en la Comunidad Valenciana. *Med Clin* 1996;106:529-33
- ²⁴⁸ Revicki IRG. Relationship between body mass indexes and measure of body adiposity. *Am J Public Health* 1986;76:992-4
- ²⁴⁹ James WPT. Conditions predisposing to major health problems. En: James WPT, editor. *Healthy Nutrition. European Series of World Health Organization nº 24*. Copenhagen: WHO, 1988
- ²⁵⁰ Bray GA. Definition, measurement and classification of the syndromes of obesity. *Int J Obes* 1978;2:99-112
- ²⁵¹ Garrow JS. *Treat obesity seriously. A Clinical manual*. Londres: Churchill Livingstone, 1981
- ²⁵² Moro SMA, Lizasoain HI, Ladero QJM. Xantinas y otros estimulantes. En: Lorenzo P, Lizasoain I, LaderoJM, Leza JC. *Drogo dependencias*. Ed Médica Panamericana. 1998;5:185

- ²⁵³ Pennington JA, Chuch HN. Food values of portions commonly used. 13ª edición. New York. Harper & Row 1980
- ²⁵⁴ Sablón GN. Influencia de la obesidad sobre el metabolismo mineral óseo. [Tesis Doctoral] Las Palmas. 2002
- ²⁵⁵ SPSS: Statistical Package for the Social Sciences. Versión 11.0 for Windows 98. SPSS Inc. Chicago, Illinois
- ²⁵⁶ Hastie TJ, Tibshirani RJ, Friedman J. The Elements of Statistical Learning. Data, Inference and Prediction. Springer-Verlag. 2001
- ²⁵⁷ Ribot C, Tremollieres F, Puoilles JM. The effect of obesity on postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. Adv Nutr Res 1994;9:257-71

VII. APÉNDICES

Apéndice IA: DATOS BÁSICOS EN OSTEOPOROSIS

Grupo de trabajo sobre protocolos y práctica clínica. SEIOMM¹¹⁰

HC: _____
Clave: _____
Fecha: ____/____/____

Apellidos y Nombre: _____
Sexo: 1V 2M Edad: ____años Fecha de nacimiento____/____/____ Teléfono_____

Edad de menarquia____años Edad de menopausia____años
Paridad_____
Menstruaciones: 1 regular 2 irregular Amenorrea: 1 Sí 2 No
Duración____meses acumulados
Anexectomía bilateral: 1 Sí 2 No Lactancia____meses acumulados

Diagnóstico previo de osteoporosis¹: 1 Sí 2 No
Tratamiento previo de osteoporosis²: 1 Sí 2 No
Fracturas osteoporóticas: 0 No 1 Vértabras 2 Cadera 3 Colles 4 Otras
Tabaco: 1 Sí 2 No 3 Exfumador Consumo diario: ____ cigarrillos Años____
Alcohol: 1 Sí 2 No 3 Exbebedor Consumo diario: ____ gr.³ Años____
Cafeína: 1 Sí 2 No Consumo diario:____ tazas Años____
Caídas en el último año: 1 Sí 2 No N°____
Capacidad para levantarse de una silla: 1 Sí 2 No
Hipnóticos/tranquilizantes: 1 Sí 2 No Cantidad diaria____pastillas
Ingesta de lácteos en la dieta: __raciones/día
(1 ración=1 vaso de leche=1 yogur=1 porción de queso=200 mg)

Medicación con influencia en el hueso:
(Que reciba o haya recibido durante más de 6 meses al año, oral o inhalada)
Esteroides: 1 Sí 2 No Tiazidas: 1 Sí 2 No
Antiepilépticos: 1 Sí 2 No Hormonas tiroides: 1 Sí 2 No
Inmunodepresores: 1 Sí 2 No Anticoagulantes: 1 Sí 2 No

Enfermedades con influencias en el hueso:
Urolitiasis:1 Sí 2 No Hipogonadismo en el varón: 1 Sí 2 No
Hiperparatiroidismo 1^{ario} 1 Sí 2 No Conectivopatías: 1 Sí 2 No
Malabsorción intestinal: 1 Sí 2 No Hipertiroidismo:1 Sí 2 No
Antecedentes en familia de primer grado de fracturas osteoporóticas: 1 Sí 2 No
Estatura actual:_____cm. Peso:_____kg Envergadura:_____cm.
Cifosis: 1 Sí 2 No

Dolor de espalda: 1 Sí 2 No

Necesidad habitual de analgésicos: 1 No 2 Diario 3 Ocasional

- ¹ Según lo indique el paciente, sea o no correcto
² Incluye cualquier tratamiento (ver página 2) independientemente del tiempo que lo haya recibido
³ 1 cerveza = 1 vaso de vino = ½ copa de destilados = 10 gr. de alcohol

Pruebas realizadas: Laboratorio

<u>Pruebas básicas</u>	<u>Pruebas opcionales</u>	
Hemograma completo	TCH	NTX
Bioquímica elemental	Proteinograma	CTX
V.S.G.	PTH	Calciuria
	Testosterona	Piridinolinas
	25 hidroxVit D	Osteocalcina
	Fosfatasa alcalina ósea	

Rayos X

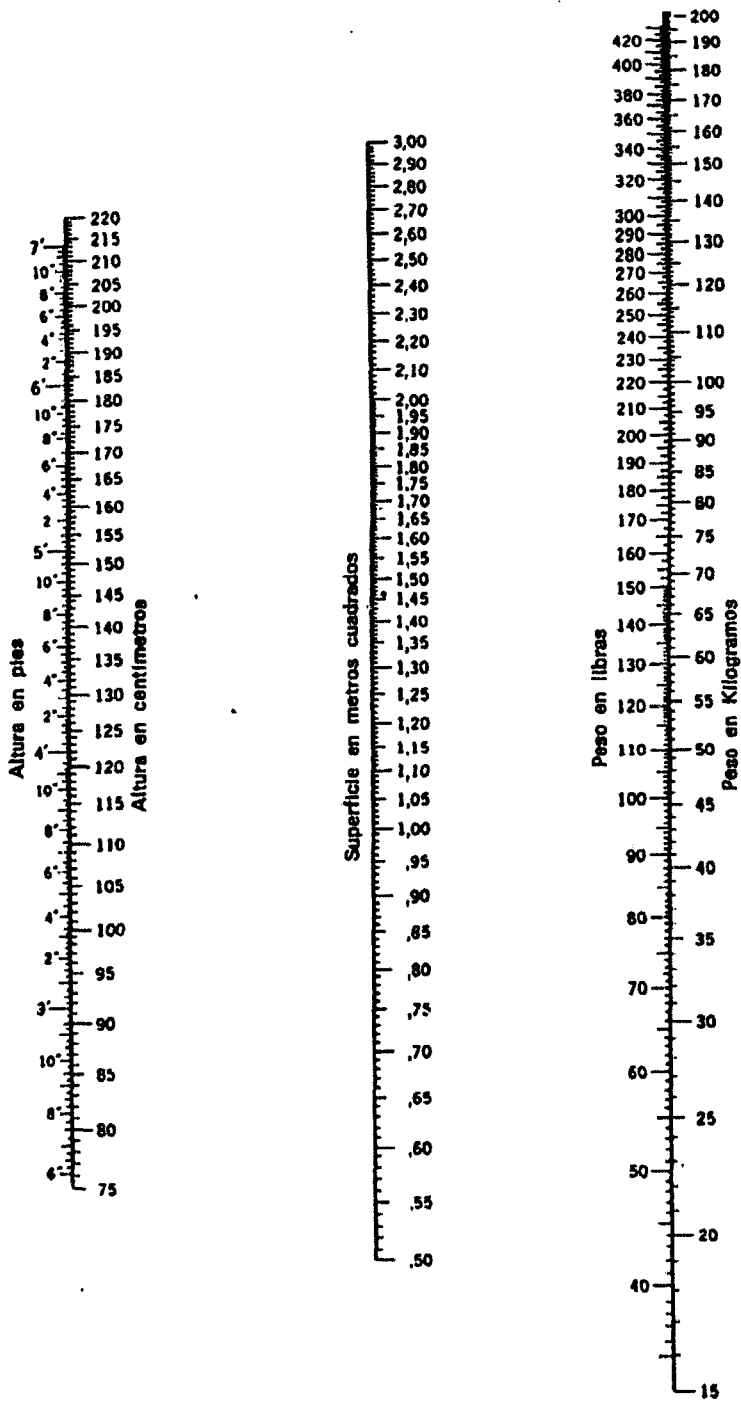
Rx lateral dorso-lumbar: 1 Sí 2 No Existe fractura vertebral: 1 Sí 2 No
Número de vértebras afectadas:____
Localización: 1 Lumbar 2 Dorsal 3 Dorsolumbar

Indicación de la medida de la masa ósea

Menopausia con factores de riesgo
Osteopenia / Fracturas en Rx simple
Tratamiento prolongado con fármacos o tóxicos que afectan al hueso
Enfermedades que afectan al metabolismo óseo
Otros motivos no recogidos en los puntos anteriores

- A. Medida de masa ósea por DEXA (Hologic)
1. Columna lumbar L2-L4: DMO gr/cm²:_____
2. Cuello femoral: DMO gr/cm²:_____Total
de cadera_____gr/cm²
- B. Medida de masa ósea por ultrasonidos
- QUI/stiffness:_____SOS m/seg:_____BUA
dB/MHz_____BMD gr/cm²_____

Apéndice IB: Normograma de Bray para el cálculo de la superficie corporal



• De Boothby, W. M. y Sandiford, R. B.: Boston M. & S. J. 185:337, 1921.

Apéndice IIA: Salidas SPSS

I. Estadística Descriptiva

Grupos de sujeto

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sano	60	50,0	50,0	50,0
	Tto. psicotropos	60	50,0	50,0	100,0
	Total	120	100,0	100,0	

IA. Características del Grupo Caso

Distribución por Sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Varón	37	61,7	61,7	61,7
	Mujer	23	38,3	38,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Distribución por grupos de edad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	20-29	4	6,7	6,7	6,7
	30-39	8	13,3	13,3	20,0
	40-49	23	38,3	38,3	58,3
	50-59	14	23,3	23,3	81,7
	60-69	8	13,3	13,3	95,0
	> 70	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos antropométricos

		Edad	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)
N	Válidos	60	60	60	60
	Perdidos	0	0	0	0
Media		48.3	165.8	77.6	28.2
Mediana		47.5	165.5	75.0	26.5
Desviación típica		11.4	9.7	16.1	5.0
Mínimo		24	143	40	16.6
Máximo		71	190	115	37.8

Distribución por IMC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Delgado <20	1	1,7	1,7	1,7
	Normal 20-24.9	14	23,3	23,3	25,0
	sobrepeso 25-29.9 (Ob1)	28	46,7	46,7	71,7
	30-34.9 (Ob2)	8	13,3	13,3	85,0
	>35 (obesidad 3)	9	15,0	15,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos ginecológicos

		Edad de menarquía	Edad de menopausia	Paridad	Meses acumulados de amenorrea
N	Válidos	23	9	9	11
	Perdidos	37	51	51	49
Media		13,17	46,89	3,44	108,55
Desviación típica		1,466	10,265	2,297	96,702
Mínimo		10	26	1	2
Máximo		15	56	7	264

Datos relacionados con los hábitos de vida

		Consumo de tabaco diario	Años de consumo de tabaco	Consumo de alcohol diario
N	Válidos	45	7	60
	Perdidos	15	53	0
Media		28,38	20,64	31,43
Mediana		20,00	20,00	20,00
Desviación típica.		14,894	10,353	39,340
Mínimo		5	4	10
Máximo		60	45	120

		Años de consumo de alcohol	Consumo de cafeína diario	Años de consumo de cafeína
N	Válidos	49	49	60
	Perdidos	11	11	0
Media		11,43	3,22	15,67
Mediana		4,00	3,00	15,00
Desviación típica		14,234	1,735	9,054
Mínimo		1	1	2
Máximo		40	8	50

Consumo de tabaco

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	45	75,0	75,0	75,0
	No	15	25,0	25,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Consumo de alcohol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	7	11,6	11,63	11,6
	No	53	88,3	88,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Consumo de cafeína

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	49	81,7	81,7	81,7
	No	11	18,3	18,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Actividad física

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sí	20	33,3	33,3	33,3
No	40	66,7	66,7	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Datos relacionados con la ingesta de lácteos

	Ingesta de lácteos en la dieta: raciones/día	Ingesta de lácteos en la dieta: mg/día
N Válidos	60	7
Perdidos	0	53
Media	2,08	416,67
Mediana	2,00	400,00
Desviación típica	,944	188,811
Mínimo	0	0
Máximo	5	1000

Ingesta de lácteos en la dieta: raciones/día

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	4	6,7	6,7	6,7
Sí	4	6,7	6,7	13,3
No	41	68,3	68,3	81,7
3	7	11,7	11,7	93,3
4	2	3,3	3,3	96,7
5	2	3,3	3,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Ingesta de lácteos en la dieta: mg/día

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	4	6,7	6,7	6,7
200	4	6,7	6,7	13,3
400	41	68,3	68,3	81,7
600	7	11,7	11,7	93,3
800	2	3,3	3,3	96,7
1000	2	3,3	3,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Otros datos

Diagnóstico previo de osteoporosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	100,0	100,0	100,0

Tratamiento previo de osteoporosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	100,0	100,0	100,0

Fracturas osteoporóticas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	100,0	100,0	100,0

Caídas en el último año

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	6	10,0	10,0	10,0
	No	54	90,0	90,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Número de caídas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	5	8,3	8,3	8,3
	2	1	1,7	1,7	10,0
	Total	6	10,0	10,0	10,0
	0	54	90,0	90,0	90,0
Total		60	100,0	100,0	100,0

Datos sobre Cifosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	No	60	100,0	100,0	100,0

Datos sobre dolor de espalda

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	13.9	23,3	23,3	23,3
	No	46.1	76,7	76,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos sobre consumo de analgésicos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Habitual	0	00,0	00,0	00,0
	Ocasional	5	8,3	8,3	8,3
	No	55	91,7	91,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos relacionados con los tratamientos psicofarmacológicos

Tto: Risperidona

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	17	28,3	28,3	28,3
	No	43	71,7	71,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Sinogan

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	14	23,3	23,3	23,3
	No	46	76,7	76,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Haloperidol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	9	15,0	15,0	15,0
	No	51	85,0	85,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Etumina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	15	25,0	25,0	25,0
	No	45	75,0	75,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Meleril

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	3,3	3,3	3,3
	No	58	96,7	96,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Leponex

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	9	15,0	15,0	15,0
	No	51	85,0	85,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Marcen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Tegretol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	14	23,3	23,3	23,3
	No	46	76,7	76,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Largatrex

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Largactil

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Nemactil

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	3,3	3,3	3,3
	No	58	96,7	96,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Decentán

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	5	8,3	8,3	8,3
	No	55	91,7	91,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Majeptil

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	3,3	3,3	3,3
	No	58	96,7	96,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Desconex

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	3,3	3,3	3,3
	No	58	96,7	96,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Cisordinol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	5	8,3	8,3	8,3
	No	55	91,7	91,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Zyprexa

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	5	8,3	8,3	8,3
	No	55	91,7	91,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Frinova

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Deprax

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	



Tto: Akineton Retard

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	24	40,0	40,0	40,0
	No	36	60,0	60,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto Depot IM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	36	60,0	60,0	60,0
	Cisordinol quincenal	2	3,3	3,3	63,3
	Cisordinol mensual	5	8,3	8,3	71,7
	Modecate quincenal	4	6,7	6,7	78,3
	Modecate mensual	5	8,3	8,3	86,7
	Lonseren quincenal	2	3,3	3,3	90,0
	Lonseren mensual	6	10,0	10,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Distraneurine

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Hipnóticos/Tranquilizantes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	57	95,0	95,0	95,0
	No	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Consumo de tratamientos con influencia en el hueso

Tto: Depakine

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	4	6,7	6,7	6,7
	No	56	93,3	93,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Rivotril

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	10	16,7	16,7	16,7
	No	50	83,3	83,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos ultrasonográficos

		QUI/stiffness	SOS m/seg	BUA dB/MHz	BMD gr/cm2
N	Válidos	60	60	60	60
	Perdidos	0	0	0	0
Media		93,033	1544,987	74,632	,51197
Mediana		90,750	1543,050	73,400	,49800
Desviación típica		24,4683	38,9561	21,6857	,154599
Mínimo		32,4	1445,6	26,2	,129
Máximo		152,6	1638,7	126,2	,889

Resultados densitométricos según criterios del grupo GIUMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal (T:>0= -1,8)	48	80,0	80,0	80,0
	Osteoporosis (T:<0= -1.8)(*)	12	20,0	20,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Resultados densitométricos según criterios de la OMS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal/Osteopenia (T:>0= -1 y -2.5)	57	95,0	95,0	95,0
	Osteoporosis (T:<0= -2.5)	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

IB. Características del Grupo Control

Distribución por sexo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Varón	36	60,0	60,0	60,0
	Mujer	24	40,0	40,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Distribución por grupos de edad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	20-29	4	6,7	6,7	6,7
	30-39	4	6,7	6,7	13,3
	40-49	24	40,0	40,0	53,3
	50-59	14	23,3	23,3	76,7
	60-69	10	16,7	16,7	93,3
	> 70	4	6,7	6,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos antropométricos

		Edad	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)
N	Válidos	60	60	60	60
	Perdidos	0	0	0	0
Media		50.2	166.5	72.9	26.2
Mediana		49.0	164.5	70.0	26.2
Desviación típica		11.4	8	14.0	4.7
Mínimo		28	154	46	17.5
Máximo		73	185	118	41.9

Distribución por IMC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Delgado <20	2	3,3	3,3	3,3
	Normal 20-24.9	24	40,0	40,0	43,3
	sobrepeso 25-29.9 (Ob1)	27	45,0	45,0	88,3
	30-34.9 (Ob2)	4	6,7	6,7	95,0
	>35 (obesidad 3)	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos ginecológicos

		Edad de menarquia	Edad de menopausia	Paridad	Meses acumulados de amenorrea	Meses acumulados de lactancia
N	Válidos	24	14	21	14	21
	Perdidos	36	46	39	46	39
Media		12,88	49,93	2,95	106,14	4,29
Desviación típica		1,727	6,522	1,322	80,317	2,513
Mínimo		10	39	1	10	1
Máximo		16	57	5	276	7

Anexectomía bilateral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	3,3	8,3	8,3
	No	22	36,7	91,7	100,0
	Total	24	40,0	100,0	
Perdidos	0	36	60,0		
Total		60	100,0		

Datos relacionados con hábitos de vida

		Consumo de tabaco diario	Años de consumo de tabaco	Consumo de alcohol diario
N	Válidos	28	27	16
	Perdidos	32	33	44
Media		19,50	21,74	26,25
Mediana		15,00	20,00	20,00
Desviación típica		15,274	13,424	17,078
Mínimo		2	2	10
Máximo		60	60	60

		Años de consumo de alcohol	Consumo de cafeína diario	Años de consumo de cafeína
N	Válidos	39	39	16
	Perdidos	21	21	44
Media		22,94	2,33	22,92
Mediana		23,00	2,00	20,00
Desviación típica		12,135	1,264	10,898
Mínimo		1	1	5
Máximo		40	6	50

Consumo de tabaco

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	28	46,6	46,6	46,6
	No	32	53,3	53,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Consumo de alcohol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	16	26,7	26,7	26,7
	No	44	73,3	73,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Consumo de cafeína

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	39	65,0	65,0	65,0
	No	21	35,0	35,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Actividad física

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	22	36,7	36,7	36,7
	No	38	63,3	63,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos relacionados con la ingesta de lácteos

		Ingesta de lácteos en la dieta: raciones/día	Ingesta de lácteos en la dieta: mg/día
N	Válidos	60	60
	Perdidos	0	0
Media		2,28	456,67
Mediana		2,00	400,00
Desviación típica		1,585	316,959
Mínimo		0	0
Máximo		5	1000

Ingesta de lácteos en la dieta: raciones/día

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	12	20,0	20,0	20,0
	Sí	6	10,0	10,0	30,0
	No	15	25,0	25,0	55,0
	3	13	21,7	21,7	76,7
	4	8	13,3	13,3	90,0
	5	6	10,0	10,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Ingesta de lácteos en la dieta: mg/día

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	12	20,0	20,0	20,0
	200	6	10,0	10,0	30,0
	400	15	25,0	25,0	55,0
	600	13	21,7	21,7	76,7
	800	8	13,3	13,3	90,0
	1000	6	10,0	10,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Otros datos**Diagnóstico previo de osteoporosis**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	100,0	100,0	100,0

Tratamiento previo de osteoporosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	60	100,0	100,0	100,0

Fracturas osteoporóticas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	59	98,3	98,3	98,3
	Otras	1	1,7	1,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Caídas en el último año

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	6	10,0	10,0	10,0
	No	54	90,0	90,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Número de caídas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	6	10,0	100,0	100,0
Perdidos	0	54	90,0		
Total		60	100,0		

Datos relacionados con tratamientos con influencia en el hueso

Tto: Esteroides

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Hormonas tiroideas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos sobre Cifosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	1	1,7	1,7	1,7
	No	59	98,3	98,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos sobre dolor de espalda

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	31	51,7	51,7	51,7
	No	29	48,7	48,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos sobre consumo de analgésicos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Diaria	3	5,0	5,0	5,0
	Ocasional	17	28,3	28,3	33,3
	No	40	66,7	66,7	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos relacionados con los tratamientos psicofarmacológicos

Tto: Distraneurine

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	57	95,0	95,0	95,0
	21	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Tto: Hipnóticos/Tranquilizantes

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	7	11,7	11,7	11,7
	No	53	88,3	88,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Datos ultrasonográficos

		T-score	QUI/stiffness	SOS m/seg	BUA dB/MHz	BMD gr/cm2
Válidos	60	60	60	60	60	60
Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		-,765	90,565	1518,675	94,925	,49632
Mediana		-,850	88,950	1541,450	72,900	,48600
Desviación típica		1,000	17,6803	197,1970	184,8747	,111731
Mínimo		-2,7	55,8	31,2	35,2	,277
Máximo		1,8	135,6	1611,4	1497,6	,781

Resultados densitométricos según criterios del grupo GIUMO

GIUMO Control		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal (T: >= -1,8)	49	81.7	81.7	81.7
	Osteoporosis (T: <= -1.8)(*)	11	18.3	18.3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Resultados densitométricos según criterios de la OMS

OMS/Control		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal/Osteopenia (T:>0= -1 y -2.5)	57	95,0	95,0	95,0
	Osteoporosis (T:<0= -2.5)	3	5,0	5,0	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

II. Estadística Comparativa

Tabla 40: Características basales de las poblaciones de estudio y grado de significación de los resultados

Tabla de contingencia Sexo * Grupo de sujeto

			Grupo de sujeto		Total
			Sano	en tto. psicotropos	
Sexo	Varón	Recuento	36	37	73
		% de Grupo de sujeto	60,0%	61,7%	60,8%
	Mujer	Recuento	24	23	47
		% de Grupo de sujeto	40,0%	38,3%	39,2%
Total		Recuento	60	60	120
		% de Grupo de sujeto	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,035 ^b	1	,852
N de casos válidos	120		

- a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
- b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,50.

Actividad física * Grupo de sujeto

Tabla de contingencia

			Grupo de sujeto		Total
			Sano	en tto. psicotropos	
Actividad física	Sí	Recuento	22	20	42
		% de Grupo de sujeto	36,7%	33,3%	35,0%
	No	Recuento	38	40	78
		% de Grupo de sujeto	63,3%	66,7%	65,0%
Total		Recuento	60	60	120
		% de Grupo de sujeto	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,147 ^b	1	,702
N de casos válidos	120		

- a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
- b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,00.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Actividad física (Sí / No)	1,158	,546	2,453
N de casos válidos	120		

Consumo de tabaco

Tabla de contingencia

			Grupo de sujeto		Total
			Sano	en tto. psicotropos	
Consumo de tabaco	Sí	Recuento	28	45	73
		% de Grupo de sujeto	46,7%	75,0%	60,8%
	No	Recuento	32	15	47
		% de Grupo de sujeto	53,3%	25,0%	39,2%
Total		Recuento	60	60	120
		% de Grupo de sujeto	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,108 ^b	1	,001
N de casos válidos	120		

- a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,50.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Consumo de tabaco (Sí / No)	,292	,135	,632
N de casos válidos	120		

Consumo de cafeína * Grupo de sujeto

Tabla de contingencia

			Grupo de sujeto		Total
			Sano	en tto. psicotropos	
Consumo de cafeína	Sí	Recuento	39	49	88
		% de Grupo de sujeto	65,0%	81,7%	73,3%
	No	Recuento	21	11	32
		% de Grupo de sujeto	35,0%	18,3%	26,7%
Total	Recuento		60	60	120
	% de Grupo de sujeto		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,261 ^b	1	,039
N de casos válidos	120		

- a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,00.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Consumo de cafeína (Sí / No)	,417	,180	,968
N de casos válidos	120		

Estadísticos de grupo

Grupo de sujeto		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDADV	Sano	60	50,27	11,419	1,474
	en tto. psicotropos	60	48,30	11,413	1,473
Peso	Sano	60	72,93	14,076	1,817
	en tto. psicotropos	60	77,67	16,180	2,089
Estatura	Sano	60	166,53	8,014	1,035
	en tto. psicotropos	60	165,85	9,718	1,255
IMC (Kg/m2)	Sano	60	26,296	4,7621	,6148
	en tto. psicotropos	60	28,145	5,0362	,6502

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
EDADV	Se han asumido varianzas iguales	,051	,822	,944	118	,347	1,97	2,084	-2,161	6,094
	No se han asumido varianzas iguales			,944	118,000	,347	1,97	2,084	-2,161	6,094
Peso	Se han asumido varianzas iguales	2,432	,122	-1,710	118	,090	-4,73	2,769	-10,216	,749
	No se han asumido varianzas iguales			-1,710	115,782	,090	-4,73	2,769	-10,217	,750
Estatura	Se han asumido varianzas iguales	1,501	,223	,420	118	,675	,68	1,626	-2,537	3,903
	No se han asumido varianzas iguales			,420	113,870	,675	,68	1,626	-2,538	3,905
IMC (Kg/m2)	Se han asumido varianzas iguales	1,836	,178	-2,066	118	,041	-1,849	,8948	-3,6205	-,0766
	No se han asumido varianzas iguales			-2,066	117,633	,041	-1,849	,8948	-3,6205	-,0765

Tabla 41. Medias observadas y ajustadas de los marcadores ultrasónicos óseos

Estadísticos de grupo					
Grupo de sujeto		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
BUA dB/MHz	Sano	60	70,485	17,1071	2,2085
	en tto. psicotropos	60	74,632	21,6857	2,7996
SOS m/seg	Sano	60	1543,122	28,0132	3,6165
	en tto. psicotropos	60	1544,987	38,9561	5,0292
QUI2	Sano	60	90,5650	17,68028	2,28251
	en tto. psicotropos	58	93,0517	22,20266	2,91535
BMD gr/cm2	Sano	60	,49632	,111731	,014424
	en tto. psicotropos	60	,51197	,154599	,019959

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
BUA dB/MHz	Se han asumido varianzas iguales	2,405	,124	-1,163	118	,247	-4,147	3,5659	-11,2081	2,9147
	No se han asumido varianzas iguales			-1,163	111,933	,247	-4,147	3,5659	-11,2120	2,9187
SOS m/seg	Se han asumido varianzas iguales	3,520	,063	-,301	118	,764	-1,865	6,1945	-14,1318	10,4018
	No se han asumido varianzas iguales			-,301	107,144	,764	-1,865	6,1945	-14,1447	10,4147
QUI2	Se han asumido varianzas iguales	1,920	,168	-,674	116	,502	-2,4867	3,68844	-9,79215	4,81870
	No se han asumido varianzas iguales			-,672	108,801	,503	-2,4867	3,70259	-9,82528	4,85183
BMD gr/cm2	Se han asumido varianzas iguales	3,520	,063	-,636	118	,526	-,01565	,024625	-,064415	,033115
	No se han asumido varianzas iguales			-,636	107,423	,526	-,01565	,024625	-,064465	,033165

Ajuste por IMC y tabaco

Análisis de varianza univariante (BUA)

Factores inter-sujetos			
		Etiqueta del valor	N
Grupo de sujeto	1	Sano	60
	2	en tto. psicotropos	60
Consumo de tabaco	1	Sí	73
	2	No	47

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: BUA dB/MHz

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	3536,987 ^a	3	1178,996	3,257	,024
Intersección	8163,091	1	8163,091	22,550	,000
SUJETO	25,296	1	25,296	,070	,792
IMC	2381,686	1	2381,686	6,579	,012
TABACO_R	708,877	1	708,877	1,958	,164
Error	41991,365	116	361,995		
Total	677293,760	120			
Total corregida	45528,352	119			

a. R cuadrado = ,078 (R cuadrado corregida = ,054)

Estimaciones de los parámetros

Variable dependiente: BUA dB/MHz

Parámetro	B	Error típ.	t	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
					Límite inferior	Límite superior
Intersección	44,919	10,798	4,160	,000	23,531	66,307
[SUJETO=1]	-,977	3,695	-,264	,792	-8,295	6,342
[SUJETO=2]	0 ^a	.	.	.	.	.
IMC	,917	,358	2,565	,012	,209	1,625
[TABACO_R=1]	5,205	3,720	1,399	,164	-2,162	12,572
[TABACO_R=2]	0 ^a	.	.	.	.	.

a. Al parámetro se le ha asignado el valor cero porque es redundante.

Medias marginales estimadas

Grupo de sujeto

Variable dependiente: BUA dB/MHz

Grupo de sujeto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
Sano	71,506 ^a	2,482	66,590	76,422
en tto. psicotropos	72,483 ^a	2,650	67,234	77,732

a. Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: IMC (Kg/m2) = 27,220.

Análisis de varianza univariante (SOS)

Factores inter-sujetos

		Etiqueta del valor	N
Grupo de sujeto	1	Sano	60
	2	en tto. psicotropos	60
Consumo de tabaco	1	Sí	73
	2	No	47

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: SOS m/seg

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	6708,739 ^a	3	2236,246	2,007	,117
Intersección	8402165,027	1	8402165,0	7541,848	,000
SUJETO	259,171	1	259,171	,233	,630
IMC	4442,970	1	4442,970	3,988	,048
TABACO_R	2334,152	1	2334,152	2,095	,150
Error	129232,399	116	1114,072		
Total	286228333	120			
Total corregida	135941,138	119			

a. R cuadrado = ,049 (R cuadrado corregida = ,025)

Estimaciones de los parámetros

Variable dependiente: SOS m/seg

Parámetro	B	Error típ.	t	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
					Límite inferior	Límite superior
Intersección	1502,652	18,944	79,321	,000	1465,132	1540,173
[SUJETO=1]	3,126	6,482	,482	,630	-9,712	15,965
[SUJETO=2]	0 ^a	.	.	.	.	.
IMC	1,252	,627	1,997	,048	,010	2,495
[TABACO_R=1]	9,445	6,525	1,447	,150	-3,479	22,370
[TABACO_R=2]	0 ^a	.	.	.	.	.

a. Al parámetro se le ha asignado el valor cero porque es redundante.

Medias marginales estimadas

Grupo de sujeto

Variable dependiente: SOS m/seg

Grupo de sujeto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
Sano	1544,594 ^a	4,354	1535,970	1553,218
en tto. psicotropos	1541,468 ^a	4,649	1532,259	1550,677

a. Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: IMC (Kg/m2) = 27,220.

Análisis de varianza univariante (Qui-Stiffness)

Factores inter-sujetos

		Etiqueta del valor	N
Grupo de sujeto	1	Sano	60
	2	en tto. psicotropos	60
Consumo de tabaco	1	Sí	73
	2	No	47

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Qui-Stiffness

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	3289,203 ^a	3	1096,401	2,512	,062
Intersección	16539,627	1	16539,627	37,895	,000
SUJETO	20,597	1	20,597	,047	,828
IMC	2240,871	1	2240,871	5,134	,025
TABACO_R	943,995	1	943,995	2,163	,144
Error	50629,297	116	436,459		
Total	1065432,421	120			
Total corregida	53918,501	119			

a. R cuadrado = ,061 (R cuadrado corregida = ,037)

Estimaciones de los parámetros

Variable dependiente: Qui-Stiffness

Parámetro	B	Error típ.	t	Significación	Intervalo de confianza al 95%.	
					Límite inferior	Límite superior
Intersección	63,504	11,857	5,356	,000	40,019	86,989
[SUJETO=1]	,881	4,057	,217	,828	-7,154	8,917
[SUJETO=2]	0 ^a	.	.	.	.	.
IMC	,889	,393	2,266	,025	,112	1,667
[TABACO_R=1]	6,007	4,084	1,471	,144	-2,083	14,096
[TABACO_R=2]	0 ^a	.	.	.	.	.

a. Al parámetro se le ha asignado el valor cero porque es redundante.

Medias marginales estimadas

Grupo de sujeto

Variable dependiente: Qui-Stiffness

Grupo de sujeto	Media	Error típ.	Intervalo de confianza al 95%.	
			Límite inferior	Límite superior
Sano	91,601 ^a	2,725	86,203	96,999
en tto. psicotropos	90,720 ^a	2,910	84,956	96,484

a. Las covariables que aparecen en el modelo se evalúan en los siguiente valores: IMC (Kg/m2) = 27,220.

Correlaciones

		IMC (Kg/m2)	Qui-Stiffness
IMC (Kg/m2)	Correlación de Pearson	1	,208*
	Sig. (bilateral)	.	,023
	N	120	120
Qui-Stiffness	Correlación de Pearson	,208*	1
	Sig. (bilateral)	,023	.
	N	120	120

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Apéndice IIB: Programa R para ajuste por edad

```
library(mgcv)
a=read.table("quifina.txt")
names(a)=c("grupo","sexo","edad","imc","tabaco","qui")
attach(a)
ca=subset(a,{grupo==1})
co=subset(a,{grupo==0})

#ANCOVA para Qui vs IMC
mg <- gam(qui ~ grupo + tabaco + imc ,fit=T)
summary(mg)

#Modelo GAM para Qui vs IMC
mg <- gam(qui ~ grupo + s(imc) ,fit=T)
summary(mg)
pca=predict(mg,ca,se.fit=TRUE)
pco=predict(mg,co,se.fit=TRUE)

plot(ca$imc,pca$fit,col="blue",type="l",xlab="Imc",ylab="Qui-
Stiffness",ylim=c(min(qui),max(qui)))
lines(co$imc,pco$fit,col="red",lwd=2,lty=2)
points(ca$imc,ca$qui,col="blue")
points(co$imc,co$qui,col="red",pch=15)

#Modelo GAM para Qui vs edad
mg <- gam(qui ~ grupo + s(edad) ,fit=T)
```

```
summary(mg)
```

```
pca=predict(mg,ca,se.fit=TRUE)
```

```
pco=predict(mg,co,se.fit=TRUE)
```

```
plot(ca$edad,pca$fit,col="blue",type="l",xlab="Edad",ylab="Qui-  
Stiffness",ylim=c(min(qui),max(qui)))
```

```
lines(co$edad,pco$fit,col="red",lwd=2,lty=2)
```

```
points(ca$edad,ca$qui,col="blue")
```

```
points(co$edad,co$qui,col="red",pch=15)
```