

TESIS DOCTORAL

**EVALUCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN LA MONITORIZACIÓN DE LA MUJER MENOPAUSICA
QUE REALIZA TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO,
EN EL AREA DE BARCELONA**

Miguel Ángel Checa Vizcaíno

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Ramón Carreras Collado, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria, por sus consejos, apoyo, tutoría y amistad desde mi época de estudiante en la facultad de medicina en el año 1991 hasta la actualidad con la realización de esta tesis doctoral de la cual es el director.

Al Dr Xavier Nogues de la Unidad de Metabolismo Oseo del Hospital del Mar por sus consejos y recomendaciones al realizar esta tesis doctoral.

Al Dr. Luis del Rio y Joaquim Rosales del centro médico CETIR por introducirme en el manejo de la densitometría.

A Joan Vila del Departamento de Asesoramiento Metodológico en Investigación Médica del Instituto Municipal de Investigación Medica por sus consejos en el estudio estadístico de los datos de esta tesis.

A mis padres, que sin el apoyo de ellos nunca hubiera llegado a licenciarme, ser especialista, ni haber realizado esta tesis.

A mi mujer por su paciencia, su apoyo y sus ánimos, mientras he realizado esta tesis.

A mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria, Adjuntos, Residentes, Enfermeras, Comadronas, Administrativas y la Srta Mar Morales, por haberme acogido y mimado desde mi época de estudiante hasta la actualidad.

INDICE

AGRADECIMIENTOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OSTEOPOROSIS.....	1
1.2. METABOLISMO OSEO	19
1.3. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA	24
1.4. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS UTILIZANDO LA ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGIA (CRITERIOS DE LA O.M.S).	43
1.5. EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA SOBRE EL HUESO	53
2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO	57
3. OBJETIVOS	59
4. PACIENTES Y MÉTODOS	61
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
4.2. PACIENTES.....	63
4.3. CUESTIONARIO.....	65
4.4. MEDIDA DE LA MASA ÓSEA.....	72
4.5. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	76
4.6. SOPORTE INFORMÁTICO.....	79

5. RESULTADOS	80
5.1. DESCRIPCION DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS.....	80
5.2. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL LUMBAR (L1-L4).	87
5.3. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL TRIANGULO DE WARD.	100
5.4. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL TROCÁNTER MAYOR.....	113
5.5. VARIACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL CUELLO FEMORAL RESPECTO AL COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO.	125
5.6. CÁLCULO DEL AHORRO ECONÓMICO QUE HUBIERA SUPUESTO APLICAR LOS NUEVOS CRITERIOS PRONÓSTICOS EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO	139
6. DISCUSIÓN	142
6.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA SUPERIOR A LA VARIABILIDAD DEL DENSITÓMETRO.	145
6.2. INTÉRVALO ENTRE DENSITOMETRÍAS DE MONITORIZACIÓN ÓSEA.	161
6.3. AHORRO ECONÓMICO Y OPTIMIZACION DE RECURSOS 167	
6.4. APORTACION DEL PRESENTE ESTUDIO	168
7. CONCLUSIONES	170

8. BIBLIOGRAFIA 172

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *OSTEOPOROSIS*

1.1.1. DEFINICION

La osteoporosis fue definida en el año 1993 como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea reducida y el deterioro microarquitectónico del tejido óseo (Consensus, 1993).

La masa ósea reducida es una anomalía característica de la osteoporosis. En la osteoporosis se observa un hueso normalmente mineralizado, lo que permite distinguirlo de la osteomalacia.

La otra anomalía observada es el deterioro en la arquitectura ósea normal. Existe un menor número de trabéculas óseas en el hueso osteoporótico y las trabéculas son más delgadas que las normales; además, hay “soportes” horizontales que no se unen con ninguna otra estructura y, por tanto, no proporcionan ningún sostén estructural (Kanis, 1994).

Este deterioro arquitectónico agrava más la integridad ósea provocando una fragilidad esquelética excesiva. Se propuso finalmente una definición integral uniendo ambos conceptos, “enfermedad caracterizada por una masa ósea reducida y un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, lo que conduce a una mayor fragilidad ósea y al aumento del riesgo de fractura”.

En marzo del 2000 se desarrolló la conferencia de consenso de la National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research evaluando un total de 2449 referencias bibliográficas aparecidas entre enero de 1995 hasta diciembre de 1999, evaluadas por los principales expertos de medicina interna, medicina familiar y comunitaria, endocrinología, epidemiología, traumatología, reumatología, obstetricia y ginecología, medicina preventiva y biología, definiendo la osteoporosis como: " un trastorno esquelético que se caracteriza por una disminución de su resistencia y que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad del hueso " (NHI, 2001). La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área de volumen, y está determinado individualmente por el pico de masa ósea y la cantidad de hueso perdido. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, remodelación, daño acumulado (microfracturas), y la mineralización.

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

La osteoporosis es un problema sanitario de primera magnitud. Las fracturas osteoporóticas constituyen una de las primeras causas de mortalidad, morbilidad y de gasto sanitario a nivel mundial. Se calcula que ocurren 1.300.000 fracturas/año osteoporóticas en Estados Unidos (Cummings, 1985). En el Estado Español se estima que unas 500.000 fracturas al año están relacionadas con la osteoporosis y son responsables de más de 80.000 ingresos hospitalarios (Del Llano, 1996; GacetadelosNegocios, 1998). Aproximadamente la mitad de estas fracturas son fracturas vertebrales, una cuarta parte son fracturas de cadera y el cuarto restante fracturas del tercio distal del radio o fracturas de Colles. Las fracturas de la pelvis y las fracturas de cadera se asociaron a una mayor mortalidad, aunque otras afecciones, distintas a la fractura en sí misma, pueden ser la causa de la mayoría de esas muertes. Diversos estudios indican que entre el 12% y el 40% de todos los pacientes con fractura de cadera se mueren dentro de los 6 primeros meses y la tasa de mortalidad observada durante el primer año es entre un 12% y un 20% más elevada que en la población similar con la misma edad y sexo, pero sin fractura (Kanis, 1993). De la mortalidad durante el primer año, se estima que el 10% corresponden a complicaciones postoperatorias. De las personas que sobreviven, entre el 15% y el 25% necesitan curas durante un periodo largo y más del 50% ve disminuida su movilidad o necesita ayuda para realizar las actividades cotidianas,

además de la repercusión psicológica y familiar que se puede derivar (Baudoin, 1996).

Entre los sujetos que sobreviven hasta los 90 años, el 33% de las mujeres tendrán una fractura de cadera. El riesgo de fracturas aumenta exponencialmente con la edad, pero no solo se producen fracturas osteoporóticas en la tercera edad, de por vida el riesgo estimado de sufrir fractura de cadera para mujeres blancas a los 50 años es aproximadamente del 16% (en comparación con el 5 % para los hombres), además de un porcentaje similar de riesgo para fracturas vertebrales y de antebrazo.

El número de mujeres con riesgo de fractura ósea causada por la osteoporosis, es mucho mayor que el número de mujeres que realmente sufren fracturas esqueléticas. La prevalencia de la osteoporosis se estima alrededor del 30% en las mujeres y del 8% en los hombres mayores de 50 años. Esta prevalencia aumenta con la edad siendo el 50% o más en las mujeres de más de 70 años según los criterios del grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Looker, 1997).

Recientemente Diaz-Curiel ha publicado un estudio de la prevalencia de la osteoporosis en España, aplicando los criterios diagnósticos de osteoporosis por valores de T-score de -2.5 o inferiores en la densidad mineral ósea en columna, han hallado una prevalencia del 40% en mujeres de 70-79 años, seguido de la franja de edad de 60-69 años con unos valores del 39%. Si evaluamos estos datos en cuello del fémur, en la franja de edad comprendida entre 70-79 años la prevalencia de

osteoporosis es de 24,2%. Al comparar estos datos con los que se hallan en la literatura mundial observamos que la prevalencia de osteoporosis a nivel de la columna vertebral es superior en España respecto a otras poblaciones de raza blanca mientras que si medimos la osteoporosis a nivel del cuello femoral aquí en España encontramos una prevalencia ligeramente inferior (O' Neill, 1996).

1.1.3. FRACTURAS ÓSEAS

1.1.3.1. *Fracturas vertebrales*

Las fracturas vertebrales se han considerado características y prácticamente diagnósticas de la osteoporosis siendo su manifestación clínica más frecuente (Albright, 1941). La mayoría de estas fracturas (aproximadamente dos de cada tres) son asintomáticas; se diagnostican como un descubrimiento casual en una radiografía torácica o abdominal. En las mujeres que han padecido una fractura vertebral aproximadamente el 19% sufrirán otra en el periodo de un año (Melton, 1993).

La fractura osteoporótica puede manifestarse como la aparición de dolor repentino a nivel lumbar mientras se esta realizando una actividad habitual como levantar un objeto. Este dolor agudo va disminuyendo paulatinamente hasta desaparecer en varias semanas. La presencia de varias fracturas va a comportar la aparición de la cifosis torácica (dorsal) con la disminución de la talla y el desarrollo de la “joroba de la viuda” (Deyo and Weinstein, 2001). Recientemente se han publicado los resultados de una corte española de Oviedo del estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) (Naves Díaz, 2000). La fractura vertebral confirmó ser la fractura osteoporótica más incidente, siendo cuatro veces más frecuente que la de cadera o muñeca. Estos datos son equiparables a la mayoría de países europeos exceptuando los países nórdicos los cuales presentan valores de incidencia más

elevados. Entre las provincias españolas parece no hallarse diferencia tal y como apareció publicado en el estudio EVOS

Tabla 1: Fracturas vertebrales en pacientes mayores de 50 años

Ciudad	
Oviedo	23.5 ± 2.5
Barcelona	26.6 ± 7.4
Las Palmas	22.7 ± 3.0
Madrid	14.9 ± 2.5

Valores expresados en % ± desviación estándar.

1.1.3.2. Fractura de Colles

La incidencia de la fractura de Colles, aumenta de forma lineal desde los 40 a los 65 años es entonces cuando se estabiliza. Se produce un aumento significativo del aumento de estas fracturas justo después de la aparición de la menopausia, relacionado por tanto la aparición de la menopausia con la fractura de Colles (Mallmin and Ljunghall, 1994)(Earnshaw, 1998). La estabilización de la incidencia que se produce a partir de los 65 años se ha relacionado con el mecanismo de la caída, ya que la pérdida de los reflejos motores provocados por la edad va a provocar que los pacientes ancianos no paren las caídas con las manos si no sobre la cadera produciéndose la fractura de cadera (Mallmin, 1992). La prevalencia de fractura de Colles en Oviedo datos del estudio EVOS es de 793 (IC95% 414-1381) por 100.000 personas año (Naves Díaz, 2000).

1.1.3.3. *Fractura de cadera*

La fractura de Fémur es la más grave y con más repercusiones a corto y largo término, con una mortalidad del 12 al 20%(Cauley, 2000). Es además la fractura más fácil de cuantificar en cuanto a prevalencia e incidencia pues siempre requiere de la utilización de recursos hospitalarios que facilitan su registro. En Europa la incidencia de fracturas de fémur es similar a la de Estados Unidos, 80 por 100.000 habitantes por año, variando según los países. La incidencia más alta se da en los países nórdicos y la más baja en los países mediterráneos (Johnell, 1992; Kanis, 1993). En España a lo largo de los últimos años, diversos estudios han recogido la incidencia de la fractura femoral en diferentes regiones (Sosa, 1998)

Tabla 2: Fracturas de cadera en pacientes mayores de 49 años.

	Incidencia		Cociente
	Global	> de 49 años	
Alicante	29		2,0
Barcelona	76,3	225,4	2,9
Salamanca	44,4	132,5	3,0
Sevilla	83		4,7
Madrid	42		2,9
Cantabria	60,6	198	3,4
Gijon	22,0		3,4
Gran Canaria	34,9	161,2	2,8
Valladolid	72,5	264,7	3,2
Asturias	77,6	261,1	3,9

Parece observarse una tendencia creciente en el número de fracturas, probablemente debido al efecto del envejecimiento de la población. Un estudio en Barcelona mostró que la incidencia anual era de 76.3 casos por 100.000 habitantes mayores de 45 años con una relación mujer/hombre de 2,18 (Diez-Perez, 1989). Los costes de la atención aguda fueron de 662,5 millones de pesetas anuales que extrapolados al Estado Español suponían 16.295 millones al año y correspondían a 33.300 fracturas con 31.000 intervenciones quirúrgicas, colocación aproximadamente de 10.000 prótesis de cadera y 767.800 días de estancia hospitalaria (Diez-Perez, 1989). Diversos estudios indican que entre el 12% y el 40% de todos los pacientes con fractura de cadera se mueren dentro de los seis primeros meses y la tasa de mortalidad observada durante el primer año es entre un 12% y un 20% más elevada que en población similar con la misma edad y sexo, pero sin fractura (Knobel, 1992). De la mortalidad durante el primer año, se estima que el 10% corresponde a complicaciones postoperatorias (Fitzpatrick, 2001). De las personas que sobreviven, entre el 15% y el 25% necesitan curas durante un periodo largo y más del 50% ve disminuida su movilidad o necesita ayuda para llevar a cabo las actividades cotidianas, además de las repercusiones psicológicas y familiares que se pueden derivar (Knobel, 1992). Se prevé que en los próximos 30 años el número anual de fracturas de fémur se duplique con el consiguiente aumento de la morbi-mortalidad y los costos (Cummings, 1998). El aumento de la incidencia de la fractura de fémur con la edad está relacionada con el aumento de la fragilidad ósea (Hannan, 1992) y

se ha visto que cada desviación estándar de disminución de la densidad mineral ósea se asocia con un incremento de 2.4 a 3 veces del riesgo de fractura de fémur (Cummings, 1993). No obstante, los factores que pueden influir en las caídas, como la respuesta neuromuscular, agudeza visual, ingesta de algunos medicamentos son también muy importantes en la patogenia de la fractura de fémur, sobretodo a medida que aumenta la edad (Cummings, 1985; Cummings, 1995; Ross, 1990).

1.1.4. OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

Es el factor de riesgo más importante para esta enfermedad (Dempster and Lindsay, 1993), reconocido ya desde la época de Fulton Albright, quien en los años 40 hablaba de la "osteoporosis post-menopausica"(Albright, 1940). La relación entre la menopausia y la osteoporosis se ha establecido firmemente en los últimos años, ya que en el mundo occidental no ha cambiado la edad de presentación de la menopausia que se sitúa alrededor de los 49 años en nuestro medio (Parazzini, 1992), mientras que la esperanza de vida ha aumentado notablemente, de manera que hoy en día ésta supera ampliamente los 80 años. Esto va a condicionar que la mujer pase más de la tercera parte de su vida en menopausia, circunstancia que se produce en este siglo por primera vez en la historia y que es una de las razones que justifica que la prevalencia de la osteoporosis haya ido en aumento en los últimos años. En el otro extremo se ha comprobado que la administración terapéutica de estrógenos, que son precisamente las hormonas cuya producción disminuye en la menopausia, previene la pérdida de masa ósea y la aparición de fracturas (Lindsay, 2002). De todo esto se deduce que la mujer que tenga la menopausia tardíamente (por encima de los 52 años) tendrá un importante factor protector para este síndrome, mientras que en el otro extremo, la mujer que sufra la menopausia de manera precoz antes de los 40 años tendrá un riesgo importante, especialmente si la menopausia se produce como consecuencia de una anexectomía (Chittacharoen, 1999).

Otros autores relacionan la osteoporosis con los años que la mujer está menstruando, más que con la edad en la que se produce la menopausia. Aquí, obviamente, las mujeres que están más años menstruando tendrían mayor exposición a los estrógenos y por lo tanto menos riesgo de osteoporosis y viceversa. Con esto se introduce la edad de aparición de la menarquia como factor de riesgo, pues cuanto más tardía se produzca ésta, más riesgo de osteoporosis (Parazzini, 1996).

La pérdida ósea comienza poco después del inicio de la menopausia y la deficiencia de estrógenos que acompaña a la menopausia. En esta fase ocurre una rápida aceleración de la pérdida ósea, en particular de hueso trabecular (Riggs and Melton, 1990).

Después de la menopausia, los ovarios en muchas mujeres continúan secretando una pequeña cantidad de estradiol, mientras que esta secreción de estradiol no ocurre en otras mujeres. Aunque las concentraciones séricas imperceptibles de estradiol después de la menopausia guardan relación con la escasa densidad ósea (Ettinger, 1998). La pérdida ósea relacionada con la menopausia dura aproximadamente 10 años. Después de este período, el índice de pérdida ósea disminuye equiparándose al índice propio del envejecimiento (Riggs and Melton, 1990).

1.1.4.1. Estrógenos

La evidencia existente sugiere que el principal factor responsable de la pérdida de masa ósea tras la menopausia es el aumento de la resorción, quizá por una mayor sensibilidad de las hormonas y factores que favorecen este fenómeno no reabsortivo (Kritz-Silverstein and Barrett-Connor, 1993).

Existen varios trabajos en la actualidad que han demostrado la acción directa de los estrógenos a nivel del tejido óseo, afectando fundamentalmente a la línea de células reabsortivas, es decir al osteoclasto. Al menos dos posibles mecanismos existen para explicar esta acción: por una acción directa en los precursores de los osteoclastos o vía la mediación de los osteoblastos.

Hoy día conocemos que el osteoclasto deriva fundamentalmente de células mononucleares y no como se había dicho previamente de los macrófagos tisulares. Está establecido que muchas células de la serie mononuclear poseen receptores para estrógeno y que por tanto los estrógenos son capaces de influenciar el crecimiento celular y la división de esas células. No es pues inconcebible que los precursores de los osteoclastos tengan receptores para estrógenos y que por tanto el crecimiento y la diferenciación de estas células puedan ser bajo control de los mismos. Además se conoce hoy día la existencia de sustancias o factores locales que pueden ser estimulados por los estrógenos e inhibir la acción de los osteoclastos, conociendo que el 17-betaestradiol inhibe la interleukina o y el TNF alfa de los monocitos producidos por las

células del estroma de la médula ósea. Los precursores de los osteoblastos producen varias citocinas, algunas de las cuales estimulan y otras inhiben la actividad osteoclástica. Los factores estimulantes de los osteoclastos derivados de los osteoblastos son algunas interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-11), y es obvio que los estrógenos reducen la síntesis de IL-6 en el hueso. Tras la menopausia, las mujeres producen una cantidad mayor de esta interleucina y los precursores de los osteoclastos responden más a ella a causa de la deficiencia estrogénica (Abrahamsen, 1997) . Un posible factor inhibidor de los osteoclastos derivado de los osteoblastos, es el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), cuya producción resulta estimulada por los estrógenos (Filvaroff, 1999). La segunda vía, mediación a través del osteoblasto, se basa en trabajos que han evidenciado que el elemento del hueso necesario para promover la diferenciación del osteoclasto es la presencia de osteoblastos viables (Abrahamsen, 2000). Ya que se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos en estas células, las cuales son capaces de responder al estrógeno alterando su crecimiento y su actividad (Peacey, 1997). La acción de los estrógenos en el osteoblasto estaría mediada por una acción directa o a través de factores locales como linfocinas u otras sustancias que pueden favorecer así mismo el crecimiento de los osteoblastos, un hecho compatible con la estimulación de la formación ósea (Koka, 1998) . Se ha demostrado hoy día que los estrógenos aumentan la proliferación de esta estirpe celular y la síntesis de colágeno en parte a través de la producción de insuline-like factor de crecimiento con la utilización de anticuerpos contra

esas sustancias. El último hallazgo sobre la remodelación ósea como hemos comentado anteriormente es el descubrimiento del sistema RANK/RANKL en el cual la osteoprotegerina actúa bloqueando la interacción entre el osteoblasto y los precursores del osteoclasto e inhibe la formación de estos últimos. Se ha demostrado que el déficit estrogénico disminuye el nivel de osteoprotegerina y el tratamiento con estrógenos aumenta la producción e interrumpe esta vía (Hofbauer, 1999).

Estos hallazgos explican que el déficit estrogénico originado por la menopausia, ya sea natural o quirúrgica, conlleve la existencia de pérdida de masa ósea por ambos mecanismos, por un lado, por el aumento de la resorción ósea que quizá es el hecho más importante y por el otro lado por una disminución en la formación del hueso (Peacey, 1997).

1.1.4.2. Alteraciones de la parathormona

El déficit estrogénico hace al hueso más sensible a la acción de las sustancias y hormonas reabsortivas, entre ellas la parathormona, incrementándose por ello la resorción ósea. El aumento en el calcio urinario y el cociente hidroxiprolina/creatinina en orina que ocurre en la menopausia, relaciona la pérdida de hueso en este periodo con un incremento de la resorción ósea, hecho que se confirma con el análisis histomorfométrico de la biopsia ósea. Conocemos además que la administración de estrógenos en este periodo que es capaz de reducir y normalizar la eliminación urinaria de calcio y el cociente hidroxiprolina/creatinina en orina (Kaji, 1996).

El aumento de la resorción ósea conlleva un incremento plasmático de calcio, con lo cual produce consecuentemente una disminución de la secreción y/o síntesis de parathormona, hecho que provocaría de manera secundaria una disminución de la síntesis renal de 1,25 (OH)₂ vitamina D (Bradbeer, 1992). Conocemos que la PTH es uno de los principales agentes que estimula la acción del enzima 1-hidroxilasa renal, encargada de la formación de este metabolito activo de la vitamina D. Por tanto la menopausia, origina una disminución de los niveles de parathormona, pero hace al hueso más sensible a la acción de la misma.

La utilización sinérgica de estrógenos y parathomona tiene una acción superior sobre el hueso que si utilizamos los fármacos por separado (Samuels, 2001)

1.1.4.3. Alteraciones de la vitamina D

Se conoce que la administración farmacológica de estrógenos incrementa tanto los niveles de proteína transportadora de vitamina D como del 1,25(OH)₂ vitamina D libre, pero no está del todo aclarado que ocurre con los niveles de 1,25(OH)₂ vitamina D en la menopausia. Varios autores, entre ellos Gallager, han encontrado nivel disminuido del mismo en este periodo, hecho que podría explicarse por una menor estimulación de la parathormona al estar descendidos los niveles plasmáticos de esta hormona en la menopausia (Kato, 1997) (Scharla, 1990).

Otros trabajos han podido demostrar que los niveles plasmáticos de estrógenos pueden estimular de manera fisiológica, aunque con menor intensidad que la PTH y la hipofosforemia, la acción de la 1, hidroxilasa renal, incrementando la síntesis de metabolito activo de la vitamina D (Tuppurainen, 1998).

La consecuencia fisiopatológica de este hecho estibaría en una reducción de la absorción intestinal de calcio en estas mujeres, lo que provocaría un balance negativo del mismo y un incremento de la resorción ósea.

1.1.4.4. Otras alteraciones hormonales

Las principales hormonas segregadas por el ovario son, como ya sabemos, el estradiol, la estrona, y la androstendiona. Pero debido a que este último compuesto es producido además por la cápsula suprarrenal, en la misma proporción, y sabiendo que cerca del 3% del mismo es convertido en estrona, la caída del estradiol plasmático con la menopausia es proporcionalmente mayor que la caída de estrona y de androstendiona (Suzuki, 1995). Después de la menopausia, la androstendiona suprarrenal constituye la única fuente de estrona, desde la cual se produce una fuente de estrona, desde la cual se produce una pequeña cantidad de estradiol. Parcialmente este último compuesto se deriva también de la conversión periférica de la testosterona, la cual procede parcialmente de la androstendiona suprarrenal y parcialmente del ovario postmenopausico (Genant, 1990). La conversión periférica de esta sustancia se realiza como sabemos en el tejido graso subcutáneo, lo cual explica que las mujeres extremadamente delgadas no puedan realizar dicha conversión y estén incluidas en los factores de riesgo de la osteoporosis (Parfitt, 1989).

1.2. METABOLISMO OSEO

1.2.1. REMODELADO OSEO

Durante toda la vida, el hueso es remodelado mediante un proceso ordenado de formación y resorción, lo cual ocurre en diminutos focos por todo el esqueleto, denominados "unidades de remodelado". Cada ciclo consiste en un proceso activo en el cual las células precursoras de los osteoclastos son activados, convirtiéndose en múltiples osteoclastos que reabsorben el hueso, creando un túnel en hueso cortical o una "laguna" sobre la superficie de la trabécula. Este periodo dura 1-3 semanas (Parfitt, 1989).

Los osteoclastos desaparecen y dejan paso a los osteoblastos que rellenan el túnel o la laguna. Este periodo finaliza a los 3-4 meses. Sigue a todo ello un periodo de descanso. Los ciclos de remodelado no están sincronizados. Los fenómenos de formación y resorción están íntimamente acoplados en los pacientes jóvenes, de tal forma que el balance neto en los cambios de masa ósea suele ser cero. El ritmo de recambio metabólico está determinado por la frecuencia de activación.

En la pérdida ósea relacionada con la edad (envejecimiento), hay un llenado incompleto del tamaño normal de las cavidades de resorción, que es por tanto, una disminución de la formación ósea normal. Esto resulta en un adelgazamiento de las trabéculas. En la pérdida ósea post-menopausica (estado de elevado recambio metabólico), hay un aumento en el número de osteoclastos que conduce a la creación de una cavidad de resorción anormalmente grande. Sin embargo, esto no se acompaña

por un aumento de la actividad de los osteoblastos, resultando en un llenado incompleto de la cavidad. Todo esto conduce a una destrucción focal de trabéculas, lo que interrumpe la integridad estructural normal de la red de trabéculas (Balena, 1992).

Las drogas útiles para el tratamiento de la osteoporosis disminuyen la tasa de pérdida ósea anormalmente elevada y pueden ayudar a recuperar parte del hueso perdido. El mecanismo puede ser explicado utilizando el concepto del remodelado óseo citado anteriormente. El efecto de las drogas no es uniforme en el esqueleto y en particular puede afectar al hueso trabecular y cortical de forma diferente (Bowman and Miller, 1986). En algunos estudios recientes sobre la prevención de fracturas sugieren que el aumento en la densidad ósea durante el tratamiento puede explicar solo el 40% de la reducción observada en la incidencia de fractura, sugiriendo que han funcionado otros mecanismos. En la actualidad las drogas pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de funcionamiento, como anti-resortivos o estimulantes de la formación.

1.2.2. FACTORES REGULADORES DEL METABOLISMO OSEO

El tejido óseo sufre un recambio constante denominado remodelado óseo, que permite que el hueso responda a medio y largo plazo a las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo. El remodelado óseo se lleva a cabo mediante los procesos de formación (realizados por el osteoblasto) y de resorción ósea (realizados por el osteoclasto). La integridad del esqueleto requiere que los procesos de formación y resorción ósea sean realizados de forma coordinada por las células óseas. Existen varios mecanismos de regulación del remodelado óseo, entre los que destacan factores mecánicos, locales y hormonales.

En los últimos años, se han realizado grandes avances en el conocimiento del mecanismo molecular de la regulación del remodelado óseo, especialmente sobre la relación que existe entre las células óseas; es decir, la relación entre los osteoblastos y sus células precursoras estromales con los precursores hematopoyéticos de los osteoclastos. Este conocimiento se inició con el descubrimiento de varios miembros de la familia del TNF, como la osteoprotegerina (OPG), una proteína con una potente actividad inhibitoria de la osteoclastogénesis (Simonet, 1997; Yano, 1999), seguido por el aislamiento del RANKL (un ligando transmembrana expresado en los osteoblastos) y del RANK (un receptor de las células hematopoyéticas precursoras de los osteoclastos al que se une el RANKL) (Yasuda, 1998)

La interacción entre RANK y RANKL inicia la diferenciación y maduración de los precursores de los osteoclastos que pasan a osteoclastos activos capaces de reabsorber el tejido óseo, mientras que la OPG se une al RANKL bloqueando su interacción con el RANK e inhibiendo el desarrollo de los osteoclastos. Varias hormonas calciotropas y citocinas parecen actuar a través de una capacidad dual (inhibir la producción de OPG y estimular la de RANKL) en la regulación del remodelado óseo.

Debe recordarse que los osteoblastos y los osteoclastos provienen de distintas líneas celulares. Así, los primeros provienen de las células mesenquimales, mientras que los segundos proceden de las células hematopoyéticas monocito-macrófago. El descubrimiento de estos nuevos miembros de la familia del TNF ha proporcionado una información fundamental sobre la relación entre estas líneas celulares. Estudios previos, realizados tanto in vitro como in vivo, observaron que era necesaria la presencia de osteoblastos/células estromales y la interacción de estas células con los osteoclastos para que se produjera la diferenciación y activación de estos últimos. Se indicó que los osteoblastos producían un factor local que inducía la diferenciación del osteoclasto. Inicialmente, este factor recibió el nombre de osteoclast differentiation factor (ODF), también denominado stromal osteoclast forming activity (SOFA). El reciente conocimiento del sistema OPG/RANKL/RANK ha permitido su identificación.

El déficit estrogénico incrementa factores como M-CSF, IL-1, IL-6 y TNF, con el consiguiente aumento de la formación de osteoclastos y de

la resorción ósea (Yano, 1999). Es conocido que el tratamiento estrogénico revierte estos efectos y, además, estimula la producción de OPG. Así mismo, el tratamiento con OPG en ratas ooforectomizadas previene la pérdida ósea. Recientemente se ha demostrado un efecto similar en humanos, en quienes la administración de OPG subcutánea en mujeres posmenopáusicas sanas se asociaba con una importante disminución del remodelado óseo de forma prolongada (Bekker, 2001).

1.3. MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

1.3.1. INTRODUCCION

En la actualidad existen varios métodos disponibles para las mediciones no-invasivas de la masa ósea. En su mayoría, se basan en técnicas que utilizan los rayos-X (anteriormente los rayos γ) y van desde la interpretación subjetiva de las radiografías a las sofisticadas técnicas cuantitativas.

Desde un punto de vista clínico estos pueden ser divididos según la capacidad para efectuar mediciones de masa ósea en el esqueleto completo, con aplicación al análisis/determinación de la composición corporal y los que miden la masa ósea en una única región del esqueleto y se utilizan únicamente en la valoración de las enfermedades metabólicas óseas.

La información proveniente de estas mediciones va desde la medición del grosor cortical (mm) o su volumen (cm^3) a la masa ósea (gr) y contenido mineral (g/cm^3); En algunos sistemas la densidad ósea (densidad por área en g/cm^2 , o densidad en mg/cm^3). El propósito de todos estos métodos es medir la cantidad de los depósitos minerales óseos sobre la base que estos mantienen una composición química constante. Cambios significativos en la composición química de la fase mineral ósea pueden introducir una nueva variable que no está contemplada. Los cambios cualitativos en la composición corporal y deben ser considerados en las mediciones del contenido mineral óseo.

Principios generales de las mediciones in vivo con rayos X y

Rayos γ

Las radiaciones ionizantes son una forma de energía invisible y tienen un gran número de aplicaciones en el campo de la medicina. Los rayos x son parte de la familia de las ondas electromagnéticas, entre las que se incluyen todos los tipos de luz (infrarroja, visible y ultravioleta), ondas de radio, radar y señales de televisión. La característica que distingue este tipo de radiación del resto es su capacidad para ionizar las partículas, de ahí su denominación de "radiaciones ionizantes".

PRODUCCION DE RAYOS X

Para generar un haz de rayos X, es necesario tener (1) una fuente de electrones (2) una diana para que choquen los electrones y (3) una forma de acelerar los electrones a altas velocidades hacia la diana. Los electrones son relativamente fáciles de obtener mediante el calentamiento de un filamento a una temperatura elevada (como una bombilla). Este filamento llamado cátodo y representa el terminal negativo del tubo de rayos X. El terminal positivo del tubo de rayos X es la diana, también llamada ánodo. Cuando los electrones acelerados chocan contra el ánodo, se producen los rayos X por uno de los dos mecanismos siguientes. Si el electrón se encuentra lo bastante cercano a un núcleo de un átomo de la diana, el electrón puede ser desviado perdiendo una cierta cantidad de su energía, esta energía se transforma en un rayo X. El proceso se denomina "bremsstrahlung", o traducido del alemán, radiación de frenado. El segundo proceso ocurre cuando un

electrón incidente choca con otro electrón de la órbita de uno de los átomos del material de la diana, provocando un salto de una órbita a otra para cubrir el agujero, la energía liberada en este proceso se hace en forma de rayo X.

ATENUACION DE RAYOS X

Cuando un rayo X penetra en el cuerpo, pueden ocurrir varias formas de interacción con la materia. La manera más simple de todas es que atraviese el cuerpo sin ningún modo de interacción. Los rayos X que no llegan a atravesar el cuerpo directamente son absorbidos, o dicho de forma más adecuada, atenuados. La atenuación ocurre por medio de tres procesos

Para los rayos de baja energía (por debajo de 30 keV), el rayo X incidente o fotón, impacta con un electrón y arranca el electrón de la órbita atómica, el rayo X se absorbe por completo en este proceso.

Por encima de energías de 30 keV se produce un proceso denominado "efecto Comptón". El rayo X incidente transfiere parte de su energía a un electrón, resultando un fotón atenuado y un rayo X de menor energía.

Rayos de energía por encima de 1 MeV. Se produce el fenómeno llamado "producción de un par", por el cual la alta energía interacciona con el núcleo de un átomo, produciendo un par de partículas de signo opuesto electron/positron. El electrón y el positrón depositan su energía en los tejidos vecinos, para la producción de imágenes no tienen aplicabilidad pero si su utilización terapéutica.

1.3.2. RADIOGRAMETRIA

La radiogrametría es un método que mide el grosor de la cortical utilizando para ello una radiografía convencional AP y un calibre (Barnett and Nordin, 1960). La técnica habitualmente mide la diáfisis de los metacarpianos pero también se han publicado datos sobre otros huesos largos. Determinadas variantes emplean otras fórmulas para estimar el volumen cortical. Aunque esta técnica es relativamente fácil de realizar (a pesar que requiere cierto tiempo de lectura) y esta respaldada por una gran cantidad de datos de referencia, es especialmente su falta de sensibilidad para medir cambios de densidad de la cortical, o lo que es más importante, del hueso trabecular que tiene mayor interés clínico. La erosión intracortical ósea (porosis) asociada con el alto recambio metabólico no puede detectarse y su uso queda restringido al esqueleto apendicular. El error de precisión para las mediciones del hueso cortical es de 5-10%(Naor, 1972). La precisión está limitada por factores técnicos tales como el endurecimiento del haz, la radiación dispersa, variaciones en el grosor del tejido envolvente, cambios en el rendimiento del tubo de rayos X. Combinando las mediciones a varios metacarpianos la precisión mejora alcanzando rangos de 1-2%. El uso de este método ha declinado con la llegada de la absorciometría fotónica simple.

Mediciones corticales sencillas, en amplias muestras de la población proporcionan información que es más útil para propósitos de investigación que para la orientación clínica de un paciente individual. En este sentido los cambios metacarpianos muestran una pérdida del orden

del 0.9% año en las mujeres y de 0.4% año en los hombres de los 50-80 años (Dequeker, 1977).

1.3.3. ABSORCIOMETRIA RADIOGRÁFICA

Asumiendo que la proporcionalidad de la densidad óptica de las radiografías convencionales se utiliza fantomas de calibración que son cuñas de hidroxapatita o de aluminio con densidades conocidas. Habitualmente aplicadas a las regiones periféricas como los metacarpianos o falanges de las manos o calcáneo, el fantoma es colocado en un punto cercano al hueso evaluado en la exploración radiográfica. Originalmente, la calibración subsiguiente y la evaluación de la región de interés tiene que realizarse manualmente. Recientemente, sin embargo, equipos específicos se han desarrollado y se encuentran comercialmente disponibles. Alternativamente, las películas expuestas pueden ser también remitidas a centros de evaluación de referencia que proporcionan los fantomas específicos y los protocolos para la obtención de las imágenes.

La absorciometría radiográfica no requiere la adquisición de un equipo especial. Las fuentes de error incluyen la no-homogeneidad del haz de rayos X y el solapamiento de la masa de tejidos blandos, del proceso de revelado de la película radiográfica, y del dibujo de la región de interés. Algunos de estos factores pueden minimizarse en los centros de evaluación centrales.

El rendimiento de la absorciometría radiográfica ha sido evaluado en numerosos estudios. Los errores de precisión se encuentran entre un 1-3% y los errores de exactitud se sitúan entre 3-6% (Genant, 1996).

Estudios transversales indican que la absorciometría radiográfica de la falange discrimina a los sujetos con o sin fracturas vertebrales mejor que la Densidad mineral ósea del radio, pero no tan bien como la absorciometría radiológica de doble energía de columna (con "Odd ratios" de 1.9, 1.6 y 2.2 respectivamente) (Ross, 1995). Sin embargo, no hay estudios prospectivos relacionando los hallazgos de la absorciometría radiográfica y el riesgo de fractura. La mano también ha sido considerada ser una importante región de medición para la evaluación del crecimiento esquelético.

La desventaja de este procedimiento es que mide la densidad ósea en un sitio que es fundamentalmente cortical, mientras que en la mayoría de los tipos de osteoporosis lo que se pierde preferentemente es el hueso trabecular. Por esta razón, la absorciometría radiográfica no puede recomendarse a menos que sea la única alternativa disponible.

1.3.4. TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA CUANTITATIVA

La tomografía computarizada cuantitativa (TAC) es el único método disponible que puede valorar únicamente el hueso trabecular óseo tanto en regiones del esqueleto axial como periférico. Se considera que es la prueba que tiene una mayor sensibilidad diagnóstica para detectar las diferencias en las enfermedades y la detección de la pérdida ósea relacionada con la edad. Aunque las tomografías del esqueleto periférico se consiguen con equipos específicos, la tomografía computarizada cuantitativa vertebral puede ser conseguida con equipos comerciales convencionales, mediante el uso de fantomas especialmente diseñados. Recientes mejoras de la técnica han reducido la alta dosis de radiación inicial y han mejorado la precisión con el empleo de procedimientos automatizados en la adquisición y en el análisis de los datos. A pesar de ello, la dosis de radiación sigue siendo todavía al menos 30 veces superior que los procedimientos de absorciometría radiológica de doble energía (Genant, 1985). Los equipos dedicados para el TAC periférico emplean dosis de radiación más bajas y presentan una mejor reproducibilidad. La precisión de las mediciones en la columna con TAC de simple energía estaba entre 1-3% (80keV). Cuando se repiten las mediciones en diferentes equipos de TAC pero con el mismo fantoma la precisión fue del 3-4%. Estas mediciones requieren una corrección empírica para el contenido graso de la médula. Los equipos que utilizan doble energía reducen el error debido a la grasa pero conllevan una pérdida de la precisión.

La tomografía computarizada cuantitativa puede ser una técnica de predicción ligeramente mejor para el riesgo de fractura vertebral que la absorciometría radiológica de doble energía anteroposterior de columna (Pacifci, 1990; Yamada, 1994), por que la resistencia estructural del cuerpo vertebral guarda mayor relación con el hueso trabecular en el cuerpo vertebral que con el hueso cortical en las apófisis espinosas (Genant, 2000). La tomografía computarizada cuantitativa se usa raramente en la actualidad debido a su mayor costo y su menor capacidad para poder reproducir resultados. Además requiere una dosis de radiación más elevada que la absorciometría radiológica de doble energía.

1.3.5. ABSORCIOMETRIA FOTÓNICA SIMPLE

Esta técnica fue inicialmente introducida por Cameron y Sorensen en 1963 (Cameron and Sorenson, 1963). Los instrumentos originales utilizaban fuentes emisoras de una única energía como el I^{125} (28keV) o el Am^{241} (60keV) que justifica el nombre de la absorciometría de simple energía o simple fotón. Una de las limitaciones físicas subrayadas en estos métodos es la necesidad que los sectores explorados estén cubiertos o inmersos en un baño de agua o de otros materiales con propiedades equivalentes a los tejidos blandos. Debido a que se aplica un solo tipo de fotón, la máquina no puede diferenciar si el haz fue atenuado por el tejido blando o por el hueso. Por esta razón la absorciometría fotónica simple sólo puede aplicarse a huesos periféricos (el radio y calcáneo) (Puchal, 1991).

Cuando utilizamos esta técnica el hueso es explorado varias veces con intervalos de unos pocos milímetros a lo largo de la diáfisis del radio obteniendo el promedio del diámetro y la cantidad de masa ósea en la región explorada. La trayectoria múltiple aumenta la precisión de las mediciones hasta un error del 1-2%. El diámetro óseo es calculado a partir de la curva de absorción después de considerar el efecto del borde que es dependiente de la energía utilizada. El tejido graso que rodea al hueso incrementa la línea de base, resultando en un error de la cantidad de masa ósea medida. Esto requiere una adecuación y corrección y va de una corrección de 0 en pacientes delgados, hasta un 30% en los

pacientes obesos. La precisión "in vivo" es de un 1.5% (Diez-Perez, 1990).

1.3.6. ABSORCIOMETRIA FOTÓNICA DUAL

El cambio por una fuente de doble energía permite la medición en regiones que no pueden estar rodeadas de una cantidad o grosor constante de tejidos blandos, como pasa en la columna lumbar y tercio proximal del fémur. El isótopo Gd^{153} , que emite fotones en dos distintas energías (100 y 44 keV) estuvo disponible en la década de los 70, permitiendo el diseño de densitómetros que podían explorar diversas regiones del esqueleto. La absorciometría fotónica dual por primera vez podía estudiar el contenido mineral de todo el esqueleto y obtener información de la composición corporal, mediante el modelo de tres compartimentos (masa ósea, masa magra, masa grasa) (Lozano Tonkin, 1992).

El mayor inconveniente de esta técnica es la impureza de los haces de energía por la utilización de isótopos radioactivos, así como la variación de la intensidad del haz en función de la antigüedad de la fuente isotópica que iba disminuyendo en función del decaimiento natural. El costo de la sustitución de la fuente isotópica era muy alto y ocasionalmente se encontraban dificultades para su fabricación, motivos por los cuales se estudio su sustitución por fuentes radiológicas de doble energía, lo que dio lugar a la introducción de la técnica de la absorciometría radiológica de doble energía (Pouilles, 1988).

1.3.7. ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGÍA (DEXA)

La DXA fue introducida comercialmente por HOLOGIC en 1987 y dio respuesta a gran parte de los problemas que contaba la absorciometría fotónica simple sustituyendo la fuente emisora por un tubo de rayos X. El elevado flujo de radiación emitida por el tubo de rayos X permite tiempos de exploración drásticamente menores que la absorciometría fotónica simple (Kelly, 1988). La DXA es el método preferido para medir la densidad ósea porque, con una mínima radiación, da mediciones muy precisas en sitios importantes desde el punto de vista clínico.

El principio de utilización de la DXA se basa en el hecho que las características de atenuación difiere para el hueso y tejidos blandos como función de la energía de los rayos X. La DXA dispone de dos niveles de energía, multiplicando por la atenuación de los tejidos blandos por una constante de tal manera que las diferencias entre los dos perfiles se convierten en cero sobre las áreas de tejidos blandos, los algoritmos crean el mismo efecto como la introducción en el agua de la medición de la absorciometría fotónica simple (Rico and Revilla, 1991).

SISTEMA DE HAZ EN ABANICO

Recientemente varios fabricantes de equipos DXA han introducido el concepto de exploración con "haz de abanico". Los

densitómetros convencionales DXA utilizan un haz lineal y han sido denominados como de "haz de lapicero o lineales" (pencil-beam), conformado por una pequeña colimación de carácter circular que se encuentra enfrentado y alineado contra el detector, aunque el tiempo de exploración, la reproducibilidad y la resolución han mejorado significativamente frente a los sistemas originarios DPA. Los nuevos sistemas utilizan como colimación una estrecha ranura que configura un haz con forma de sección cónica, denominándose de "abanico" en conjunción con un detector de múltiples elementos. Las exploraciones de columna en proyección lateral se pueden obtener rotando el sistema emisor-detector 90°. La utilización de esta geometría permite explorar al paciente siguiendo el eje longitudinal del paciente sin necesidad de movimientos transversales. La geometría de haz en abanico causa una distorsión geométrica que afecta tanto al área proyectada como a la cantidad de masa ósea. Las principales desventajas de la DXA son que la máquina es de gran tamaño (no es portátil), es costosa y no está ampliamente disponible, debido a las políticas de escasos reembolsos por parte de las compañías de seguros.

La DXA se realiza usualmente en la proyección anteroposterior, pero también se puede poner en imágenes la columna en proyección lateral. La DXA lateral de columna permite ignorar las apófisis espinosas, que están integradas por hueso cortical, y mide únicamente la DMO del cuerpo vertebral, que está compuesto por hueso trabecular. La DXA lateral de la columna en posición supina puede ser un mejor factor de

predicción de la fractura columnal que la DXA anteroposterior (Finkelstein, 1994; Myers, 1994).

1.3.8. ULTRASONIDOS

Ninguna de las técnicas mencionadas antes han experimentado un desarrollo tan rápido como los ultrasonidos en estos últimos años. Las primeras investigaciones con éxito limitado datan de los años 60 y 70, y fue tras el trabajo de Langton y col que describió su uso potencial en la osteoporosis (Langton, 1969). Después de varios estudios transversales que mostraban una buena discriminación de pacientes con fracturas fueron publicados en los 80. En los últimos 2-3 años se han instalado varios miles de equipos de ultrasonidos y varios fabricantes de equipos de densitómetros DXA disponen de líneas de fabricación de estos sistemas de medición.

Los ultrasonidos son atractivos debido a la ausencia de radiaciones ionizantes, es menos caro que las exploraciones DXA y los equipos son de pequeño tamaño y pueden en la mayoría de casos ser transportables. Los ultrasonidos cuentan con gran potencial de uso por estos motivos que incluye su utilización en el cribado preventivo de la población (Antonello, 1989). El éxito de los ultrasonidos en la valoración del riesgo de fractura no es sorprendente, ya que durante mucho tiempo atrás han sido utilizados para el estudio de resistencia de materiales. En contraste con la densidad mineral ósea los cambios de los parámetros ultrasónicos reflejan la anisotropía estructural del tejido óseo. Por lo tanto, los ultrasonidos pueden tener un gran potencial para desarrollar un instrumento para la compresión en tres dimensiones de la estructura y resistencia. Sin embargo, esto requiere la valoración de los ultrasonidos

en diferentes direcciones que no pueden realizarse en todas las regiones anatómicas del cuerpo humano.

Las mediciones por ecografía de la rótula o el calcáneo reflejan el riesgo de fractura porque la transmisión sonora a través del hueso guarda relación con la densidad ósea y la resistencia esquelética (Bauer, 1995; Heaney, 1995). El calcáneo es un sitio particularmente útil porque está compuesto principalmente de hueso esponjoso, similar al de la columna vertebral. Las ventajas de esta técnica en comparación con la mayoría de métodos basados en rayos X son su menor costo, su portabilidad y la ausencia de exposición a la radiación. En un amplio estudio prospectivo con 6.189 mujeres postmenopáusicas se demostró que la ecografía cuantitativa del calcáneo sirve para predecir la fractura de cadera con la misma precisión que la densitometría ósea (Bauer, 1997). También existen otros trabajos que aunque correlacionan las mediciones por ultrasonidos y la densidad mineral ósea en el calcáneo favorablemente no hayan esta similitud con la columna o el fémur que son las regiones de mayor interés (Baran, 1991).

1.3.9. RESONANCIA MAGNÉTICA

Una formula incluso más sofisticada que las anteriores es la Resonancia magnética (MRI) que ofrece otra alternativa de valorar las propiedades mecánicas del esqueleto más allá que la densidad mineral ósea. El hueso por si mismo no da ninguna señal cuando se utilizan las técnicas estándar "in vivo". Sin embargo, se han desarrollado dos técnicas distintas para resolver este problema. La MRI de alta resolución genera imágenes "inversas" de la microestructura trabecular despreciando la estructura medular. Para conseguir esto, la resolución espacial debe ser mejorada y esto puede lograrse mediante el estudio de regiones periféricas (Kang, 1999).

La RM cuantitativa, explota sin embargo el fenómeno que la presencia de estructuras de hueso modifica el campo magnético local, causando cambios en las mediciones de los tiempos de relajación (Grampp, 1995). La distribución de los niveles de grises de la imagen resultante por tanto, desprecia los aspectos estructurales que se encuentran por debajo de los límites de resolución. Esta técnica puede ser aplicada en las regiones de medición periféricas y centrales. Las técnicas de proceso de imagen pueden jugar un importante papel en el proceso del análisis. La cuestión principal es distinguir la porción correspondiente a la estructura medular o a la ósea (Kroger, 1995).

Aunque se ha conseguido un progreso substancial en los recientes años, su papel clínico sigue estando por definir. La técnica por

el momento sigue siendo muy costosa pero podría aportar información no obtenible por ningún otro método no invasivo.

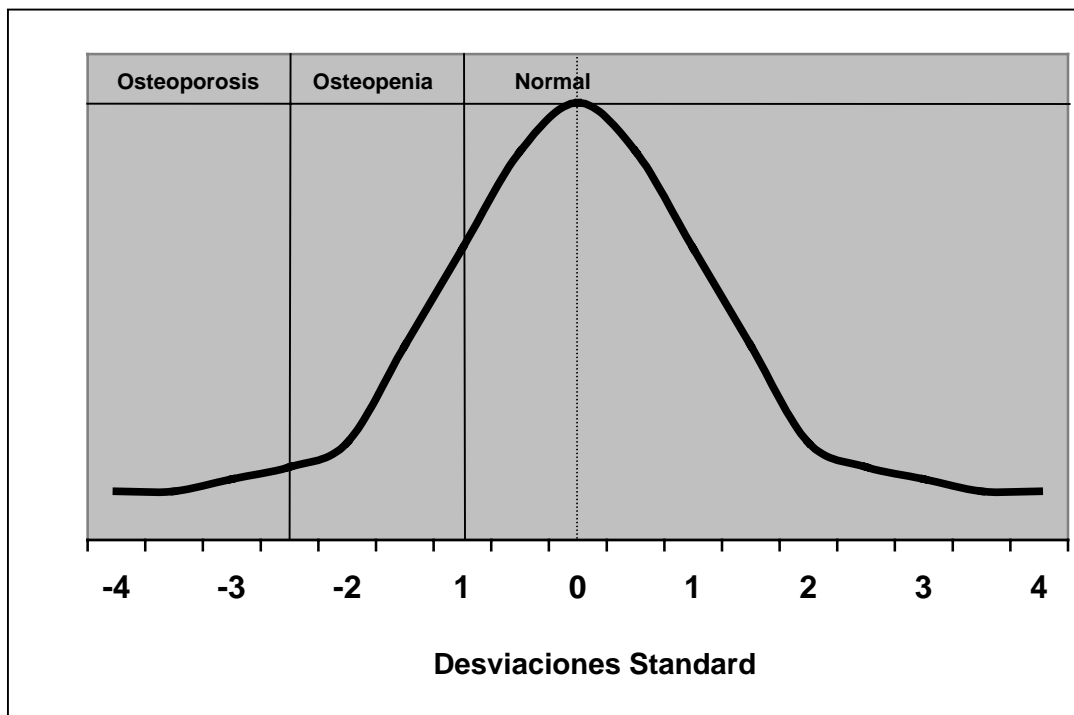
1.4. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS UTILIZANDO LA ABSORCIOMETRIA RADIOLÓGICA DE DOBLE ENERGIA (CRITERIOS DE LA O.M.S).

La densitometría ósea es considerada actualmente como la prueba gold standard a la hora de evaluar el estado del esqueleto. Una masa ósea baja predice mejor la fractura que el colesterol elevado o la hipertensión predicen el infarto (Miller, 1996; 1994).

La utilidad de la densitometría se basa en identificar individuos asintomáticos con riesgo de fractura. La osteoporosis se ha definido en base al nivel de densidad mineral ósea (DMO) o el contenido mineral óseo (BMC) mas que por la presencia de una fractura. Este proceso se desarrollo a partir de 1991 en la conferencia de consenso sobre la osteoporosis y se acabó de completar en 1994 en el comité de la Organización Mundial de la Salud (1994). En esta reunión se llegó al consenso de cambiar los criterios diagnósticos de osteoporosis en función del DMO y el BMC después de evaluar el alto riesgo de fractura que se producía en las pacientes que ya habían tenido una fractura previa. El riesgo de una primera fractura era más elevado en los pacientes que únicamente tenían masa ósea disminuida (Ross, 1991).

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud de normopenia, Osteopenia y Osteoporosis (Figura 1) se basan en comparaciones con el pico de masa ósea del joven adulto (PABM). La distribución del DMO en adultos jóvenes permite aproximar la distribución normal y establecer el pico de masa ósea de adultos jóvenes (PABM) entre 25-35 años. Se estableció como osteoporosis, el corte de ≥ 2.5 desviaciones standard

Figura 1: Criterios diagnósticos de la OMS



por debajo del pico de masa ósea del adulto siendo evaluado en mujeres osteoporóticas postmenopáusicas, este punto de corte implica que aproximadamente un 30% de las mujeres postmenopáusicas estarían diagnosticadas de osteoporosis y el 50% de las que ya habían sufrido una fractura previa también serían incluidas en este diagnóstico. Existe una relación entre la disminución de masa ósea y el riesgo de fractura traumática (Huang, 1998). Debido a la estrecha relación entre la osteoporosis y el riesgo de fractura la OMS catalogó una segunda categoría diagnóstica, la osteopenia la cual alerta al clínico sobre el posible riesgo en pacientes postmenopáusicas o con ciertos diagnósticos o medicaciones asociados a la pérdida de masa ósea. Las mujeres postmenopáusicas que no reciben tratamiento hormonal sustitutivo predeciblemente sufrirán una pérdida de masa ósea. Debido a las posibles consecuencias que el diagnóstico de osteoporosis tiene y la

prevención que se puede realizar antes de que se produzcan las fracturas, el conocimiento del estado de la densidad mineral ósea es un factor muy importante, aunque solo la osteoporosis es un factor de riesgo para que se produzca una fractura por fragilidad también existen otras causas relacionadas con las fracturas como son, el aumento del remodelado óseo, la edad avanzada y la predisposición a las caídas. La OMS adoptó la definición de osteoporosis basado en la comparación de la DMO del paciente con el promedio del pico de DMO de los adultos jóvenes aplicando el T score ($T \text{ score} = \frac{[\text{PABM en g/cm}^2 - \text{la medición DMO en g/cm}^2]}{\text{DS del PABM en g/cm}^2}$). El signo negativo se indica cuando el resultado está por debajo de PABM y el signo positivo es cuando el valor es superior al PABM (Ahmed, 1997). Con este método del t score y comparando con el PABM tenemos siempre la referencia con la que comparar y establecer este riesgo de fractura, sería erróneo comparar la DMO de las pacientes ancianas con el grupo de pacientes de su edad ya que sería ilógico asumir como normal la pérdida de masa ósea que se produce en las pacientes postmenopáusicas y ancianas creyendo que no tienen mayor riesgo de fractura. En ese caso solo las pacientes que perdieran más masa ósea que las demás serían las únicas enfermas y quedarían un grupo muy grande de pacientes no diagnosticadas ni tratadas reconocidas como normales que no lo serían. Si analizamos la prevalencia de la osteoporosis utilizando los datos que comparan con las pacientes de similar edad llegaremos a la conclusión que la osteoporosis no aumenta con la edad. Esto es una aproximación ilógica, porque la disminución de la masa ósea aumenta el riesgo de

fractura y la prevalencia de fractura aumenta con la edad. La utilización de los Z score utilizando la edad produce un infradiagnóstico de osteoporosis (1994). Por lo que concluir que el 80% de las pacientes mayores de 80 años son osteoporóticas utilizando los criterios de T score de la OMS, no es realizar un sobrediagnóstico sabiendo que el 50% de ellas sufrirán una fractura, sino han sido tratadas previamente (Cummings, 1989).

Existen básicamente tres indicaciones en las cuales se aplican las técnicas de medición de la masa ósea que son a) el diagnóstico de osteoporosis y osteopenia, b) predicción del riesgo de fractura ósea c) mediciones seriadas del DMO para valorar la respuesta a intervenciones farmacológicas o a enfermedades que afecten la masa ósea.

1.4.1. DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA

El diagnóstico de osteopenia (T score de >1.0 pero < 2.5) tiene una importancia clínica puesto que indica un rango de densidad ósea donde se pueden establecer estrategias para prevenir la pérdida de masa ósea en la postmenopausia reciente. Este diagnóstico facilita la aceptación de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en las mujeres que no se habían decidido aún a utilizarla (Rubin and Cummings, 1992). La medición de osteopenia central o periférica depende de la edad de la paciente y del lugar del esqueleto donde se ha medido. El DMO no es el mismo en todo el esqueleto, esta discordancia que existe es más relevante en la perimenopausia que en las pacientes mayores de 65 años (Tremollieres, 1993) . En las pacientes ancianas el DMO es similar en cadera, muñeca, dedo o talón. La excepción que se establece es en las mujeres mayores de 65 en la medición en la localización lumbar, puesto que debido a la presencia de los osteofitos o la esclerosis de la columna, se altera la medición en la proyección Anteroposterior (AP) (Rosen, 1995). En estas pacientes sería preferible evaluar la masa ósea con densitometría en la región lumbar pero en la proyección lateral, puesto que es ésta medición la que predice más fiablemente el riesgo de fractura en la mujer anciana (Finkelstein, 1994). Por lo tanto la medición del DMO en las pacientes ancianas parece similar en la localización central o periférica cosa que no sucede en las pacientes postmenopáusicas, estas diferencias en el momento de medición

vendrían dadas por la diferencia en el desarrollo del pico de masa ósea del adulto joven (PABM) en las diferentes localizaciones, así como las diferencias de pérdida de masa ósea que se produce en el hueso cortical y el hueso trabecular en la menopausia temprana.

1.4.2. PREDICCIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

La masa ósea baja es el factor individual objetivo más importante como predictor de fractura osteoporótica. El papel del clínico es identificar los pacientes con baja masa ósea asintomáticos no fracturados utilizando mediciones de masa ósea para decidir el nivel de intervención (Ross, 1991). El riesgo relativo de fractura, ajustado por la edad de la población en el contexto de un estudio individual, es 1.5 a 2.7 veces mayor en los individuos con masa ósea reducida que en la población con masa ósea normal. La relación inversa que se establece entre la baja masa ósea y el incremento de riesgo de fractura debe de ser interpretado cuidadosamente ya que el riesgo solo ha sido determinado en mujeres blancas Americanas y Japonesas con una media de edad de 65 años, el riesgo es todavía mayor en mujeres ancianas y si existen fracturas osteoporóticas previas (Stone, 1998). Entonces ¿tenemos que realizar una densitometría ósea a todas las mujeres postmenopáusicas para valorar su riesgo de fractura? La respuesta es no, la evidencia científica disponible es insuficiente para recomendar la densitometría ósea para el cribaje poblacional o oportunistico de personas asintomáticas (sin fracturas osteoporóticas previas), incluyendo el cribaje de las pacientes menopausicas, ya que tiene un costo relativamente elevado y que no todos los centros tienen acceso a la realización de densitometrías, y en las pacientes que no presentan un riesgo elevado de fractura por densitometría tiene poca

capacidad para discriminar la que se fracturará de la que no (Paul, 1999).

1.4.3. MEDICION SERIADA DE LA MASA ÓSEA

La densitometría ósea puede ser utilizada para monitorizar la evolución de la masa ósea, para evaluar la progresión de una enfermedad o valorar la respuesta ósea a una intervención farmacológica. La respuesta a la utilización de estrógenos, SERMs, bifosforatos o calcitoninas ha de ser valorada en el esqueleto axial (Watts, 1990). Las regiones que más nos interesa valorar son la columna y la región proximal del fémur. La respuesta a los tratamientos en el esqueleto periférico son menos valorables. La magnitud de cambio entre dos DMO consecutivos puede ser expresado como un porcentaje de cambio (%de cambio) entre dos medidas o un cambio absoluto (en g/cm^2) entre dos medidas. Siempre que expresemos el porcentaje de cambio se ha de tener en cuenta el error que se produce por el reposicionamiento de la paciente así como el error producido por la máquina y por último la variabilidad interpersonal del medidor. El cambio en el DMO entre dos mediciones debe de ser por lo menos 2.77 veces el error de precisión para un intervalo de confianza del 95% en cualquier cambio real que se haya producido (Faulkner and McClung, 1995).

Utilizando el cambio absoluto en el DMO expresado en g/cm^2 el margen de error al expresar el intervalo de cambio es menor, por que la precisión al expresar la desviación estándar del DMO es más constante. Cualquier cambio en el DMO mayor de 0.04 g/cm^2 en la proyección anteroposterior de columna o de 0.05 g/cm^2 en el cuello femoral, generalmente son significativas con un nivel de confianza del 95%(Faulkner, 1999). Las mediciones del DMO no deben de ser realizadas en períodos menores

de 12 a 24 meses y probablemente en pacientes con respuesta documentada al tratamiento hormonal substitutivo estas mediciones se puedan espaciar a 3 o 5 años.

Es una regla clínica general siempre que utilicemos mediciones y comparaciones del DMO añadir un error adicional del 1 % al porcentaje de cambio entre dos medidas realizadas por dos máquinas diferentes (Faulkner, 1995).

1.5. EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA SOBRE EL HUESO

La pérdida ósea postmenopáusica es principalmente producida por la ausencia de estrógenos y se previene con la terapia hormonal sustitutiva (Lindsay, 1998; Lindsay and Tohme, 1990). En los años 70 se observó que la terapia estrogénica sustitutiva reducía la pérdida ósea postmenopáusica (Lindsay, 1976; Mazess, 1989) y reducía la incidencia de fracturas vertebrales o de las extremidades (Cauley, 1995). Los efectos de los estrógenos son independientes de la edad y de la época de la menopausia (Christiansen and Lindsay, 1990). Todos estos hallazgos generalizaron la prescripción de la terapia estrogénica desde el inicio de la menopausia y continuarla durante varios años más. Esta recomendación se basa en la rápida pérdida de masa ósea que se produce con la menopausia (Richelson, 1984) y la reducción de pérdida de masa ósea que se produce con la administración de estrógenos y la subsiguiente reducción del riesgo de fractura. Actualmente los estrógenos son la manera más efectiva de prevención de pérdida de masa ósea en la mujer postmenopáusica. El efecto estrogénico es dosis dependiente, lo que significa que si no se adquieren suficientes niveles estrogénicos en suero no se previene la pérdida de masa ósea. La pérdida ósea postmenopáusica afecta a todas las partes del esqueleto, áreas con predominio de hueso trabecular (ej. Vertebrales) y áreas con hueso cortical (ej. Antebrazo y cadera)(Riis, 1996). La terapia estrogénica sustitutiva previene igualmente la pérdida de masa ósea que

se produce en vertebras, cadera y antebrazo (Lindsay and Tohme, 1990; Prince, 1991). La mayoría de estos estudios son caso-control o retrospectivos, y por lo tanto de baja potencia para extraer conclusiones definitivas. El último ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo se ha llevado a cabo en los Estados Unidos y es el estudio PEPI (postmenopausal estrogen and progestin interventions trial) se trata de un ensayo clínico que ha confirmado estos datos beneficiosos sobre la masa ósea y sus efectos durante 3 años (ThePEPIgroup, 1996) demostrando que las pacientes que recibían tratamiento ganaban masa ósea mientras que las pacientes que recibían placebo perdían masa ósea. La continuación de este estudio y otros estudios han demostrado que una vez se suspende el tratamiento hormonal sustitutivo se vuelve a perder masa ósea (Greendale, 2002). También se ha objetivado la disminución de las fracturas de cadera, vertebrales y de otras localizaciones en las pacientes usuarias de la terapia hormonal sustitutiva (Cauley, 1995; Nguyen, 1995). La utilización del tratamiento hormonal sustitutivo de larga duración ha de ser valorada individualmente debido al efecto que los estrógenos tienen sobre la mama y el aumento del riesgo de cáncer de mama que los estrógenos producen (Berkvist, 1989; Colditz, 1998). El cáncer de endometrio que se vio aumentado en los años 70, es un riesgo prácticamente eliminado al añadir la progesterona que es de uso habitual en las pacientes que tienen útero intacto (Voigt, 1991). Los progestagenos tienen una actividad sinérgica con los estrógenos a nivel óseo (Lindsay, 1976) según algunos autores y otros trabajos muestran que tiene un efecto

nulo (Adachi, 1997). La progesterona sin embargo empeoraría el perfil positivo que los estrógenos tienen sobre el aparato cardiocirculatorio (Grodstein, 1996).

Se han criticado en la literatura estos trabajos que indicaban los posibles beneficios que la terapia hormonal sustitutiva tenía sobre la masa ósea, indicando que las pacientes que recibían terapia hormonal sustitutiva tenían un estilo de vida más sano y por lo tanto algunos de los beneficios de la terapia pudieran ser debidos a ese estilo de vida (Barrett-Connor, 1991). Frente a estas afirmaciones el estudio PEPI con un diseño prospectivo y aleatorizado ha demostrado el efecto beneficioso de la THS sobre la masa ósea, independientemente de otros factores, como el hábito tabáquico, el hábito enólico, la ingesta de calcio y el ejercicio físico (ThePEPIgroup, 1996).

La dosis mínima de estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea depende del tipo de preparado que se utilice. Un estudio de Lindsay estableció la dosis de estrógenos conjugados equinos, uno de los más utilizados en Estados Unidos, en 0.625 mg día (Lindsay, 1984) pero la mitad de esta dosis podría ser suficiente si se añaden suplementos de calcio (Ettinger, 1987). El etinilestradiol se puede administrar vía oral, requiriendo dosis diarias de 25 µg para que se produzca un aumento del hueso cortical y si utilizamos la vía transdérmica que es la más generalizada en Europa la dosis es de 50 µg (Field, 1993). La terapia hormonal sustitutiva se puede utilizar de manera continua o de manera cíclica sin que existan diferencias sobre la acción que concierne al hueso (ThePEPIgroup, 1996). A pesar que la dosis mínima

de estrógenos para prevenir la pérdida de masa ósea está bien establecida y ampliamente aceptada algunos autores han observado un 10% de las pacientes con menopausia reciente que no responden (Rozenberg, 1993), esta falta de respuesta puede ser debida según algunos autores a la falta en la cumplimentación (Hassager, 1994) o como se ha publicado recientemente se puede producir una leve pérdida el primer año pero si se continua el tratamiento aparece un incremento compensatorio en los siguientes años (Cauley, 2001) este es el fenómeno de regresión a la media por la cual los tratamientos que se han mostrado efectivos para evitar la pérdida de masa ósea se han de continuar aunque observemos que hay una pérdida el primer año (Cummings, 2000).

2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

La absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) es actualmente la prueba "gold standard" para la medición y monitorización de la masa ósea. En la práctica clínica la DEXA ha demostrado ser útil a la hora de detectar cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en diferentes patologías óseas así, como en el momento de la valoración de distintos tratamientos antiresortivos (Johnston, 1991; Swedish Council, 1997). Pero hemos de conocer que la DEXA presenta unos coeficientes de variación que pueden llegar a alcanzar en alguna de las áreas exploradas al 2,5% (Pors Nielsen, 1998), dato que nos puede dificultar la monitorización de la masa ósea (Genant, 1993) (Paul, 1999). La menopausia natural y quirúrgica conlleva en la mayoría de ocasiones a un aumento del metabolismo óseo junto con un incremento de la resorción, que suele ser el causante de la osteopenia o de la osteoporosis menopáusica. La terapia hormonal sustitutiva es eficaz para prevenir la pérdida de masa que se produce durante la época postmenopáusica, la cual provoca en muchas ocasiones una detención o enlentecimiento de la curva de la pérdida de masa ósea (Cauley, 2001; Greendale, 2002; ThePEPIgroup, 1996), Por último ha aparecido el fenómeno de regresión a la media descrito en el ensayo FIT (Fracture intervention Trial)(Cummings, 2000) por el cual muchas pacientes con tratamiento antiresortivos que perdían masa ósea durante el primer año, lo recuperan en los siguientes.

Con estas premisas, se justifica que el trabajo pretenda evaluar el periodo óptimo para realizar la DEXA de monitorización en nuestro medio, y evitar la realización innecesaria de exploraciones densitométricas en nuestra población.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Predecir que intervalo de tiempo será necesario para encontrar diferencias entre dos densitometrías consecutivas, en mujeres que reciben terapia hormonal sustitutiva, y que las diferencias sean significativas superando el coeficiente de variación del densitómetro

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Analizar los factores de riesgo que influyen en la predicción de la pérdida de masa ósea, entre dos controles consecutivos teniendo en cuenta el coeficiente de variación del densitómetro.

Analizar las diferencias que son superiores al coeficiente de variación del densitómetro en la monitorización de la densidad mineral ósea, en pacientes que reciben estrógenos y pacientes que reciben estrógenos y progesterona.

Evaluar si la ingesta de calcio diaria, es un factor que influye en la pérdida de masa ósea.

Cálculo del ahorro económico al aplicar el nuevo modelo de intervalo en la monitorización ósea de las pacientes que realizan terapia hormonal sustitutiva en nuestra población.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de cohortes en el que se incluyeron todas las pacientes postmenopáusicas que cumplían los criterios de inclusión y que se realizaron una densitometría en el periodo comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 1996 en los servicios de Obstetricia y Ginecología y Medicina Interna (Unidad de Menopausia y Unidad de Metabolismo oseo) del Institut Municipal de Asistencia Sanitaria.

Los controles densitométricos se solicitaban con carácter anual y se realizaban siempre por la misma técnico, para evitar el sesgo producido al utilizar diferentes técnicos (sesgo interobservador. El densitómetro era el modelo HOLOGIC DQR 4500 SL (fan-beam). El periodo de seguimiento finalizó en diciembre del año 2001.

El grupo de las pacientes que recibía tratamiento, era prescrito por los facultativos responsables de la unidad de Menopausia del Hospital del Mar y sólo se incluyeron las pacientes que realizaban terapia hormonal sustitutiva transdérmica. Las pacientes que recibían terapia oral u otro tipo de terapia anti-resortiva no eran incluidas.

En la unidad de Menopausia del Hospital del Mar se realizan 1500 visitas anuales. Desde la unidad de Metabolismo Oseo se reclutaron las mujeres menopáusicas que no realizaron tratamiento hormonal sustitutivo. Con esta premisa pudieron ser incluidas las pacientes necesarias en dos años.

CÁLCULO DE LA "n"

En los primeros registros introducidos en la base de datos se observó que en la primera visita, independientemente del grupo de tratamiento asignado, la media de densitometría ósea en el cuello de fémur era de 0,818 gr/cm² y la DE de 0,115 gr/cm². Asimismo se observó que entre la primera medición y la segunda había una correlación muy alta (aproximadamente $r=0,94$). Se esperaba encontrar una diferencia en las medias de densitometría entre grupos de tratamiento de al menos 0,008 gr/cm² (el 1% de su valor inicial). Con estos datos 51 pacientes en cada grupo son suficientes para hallar con una potencia estadística del 90% y estableciendo el nivel de significación en $p \leq 0,05$ una diferencia entre medias dos grupos de al menos 0,008 gr/cm². Al tratarse de un estudio de cohortes y no un ensayo clínico, teníamos que contar con un número de abandonos elevado. La THS presenta unas tasas de abandono muy elevadas, en la literatura estas tasas de abandono son altas, desde autores como Sturdee que cifran las tasas de abandono a los 6 meses en un 25% (Sturdee, 1998), otros como Pereiro que lo cifran en un abandono al año del 25% (Pereiro, 2001) y Fulkner et al, que lo elevan en un trabajo en que incluyeron a 28,718 mujeres a un 54% en un año (Faulkner, 1998).

4.2. PACIENTES

Se incluyeron en este estudio un total de 3826 pacientes que se distribuyeron en un grupo control sin tratamiento 2393 pacientes, un grupo que habían recibido tratamiento con estrógenos y progesterona 626 pacientes y por último un grupo que sólo recibieron tratamiento con estrógenos 807pacientes. El seguimiento de las pacientes se realizó en periodos anuales según se muestra en la siguiente tabla hasta la fecha de finalización del estudio.

Tabla 3: Distribución de las pacientes visitadas por años

Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	No tratamiento	Estrógenos y progesterona	Estrógenos	Total Pacientes
1 a 2 años	37.6% 899	48.6% 304	54.8% 442	43% 1645
2 a 3 años	26.8% 642	27.1% 170	24.6% 199	26,4% 1011
3 a 4 años	18.7% 448	12.2% 76	12.4% 100	16.3% 624
4 a 5 años	9.6% 229	8.9% 56	6.4% 61	8.8% 336
> de 5 años	7.3% 175	3.2% 20	1.8% 15	5.5% 210

Se expresa en porcentaje y numero total de pacientes

CRITERIOS DE INCLUSION

- Haber realizado una densitometria y el cuestionario (que aparece en el siguiente apartado) durante el periodo de inclusión.
- Edad entre 40 y 65 años.
- Edad de la menopausia entre 40 y 55 años.
- Realizar THS transdérmico para el grupo observado y no realizar ningún tipo de tratamiento antiresortivo (grupo control).

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Menopausia previa a los 40 años y posterior a los 55 años.
- THS estrogénica oral.
- Tratamientos previos o entre densitometrías con bifosfonatos, raloxifeno, calcitoninas, tibolona, fluor.

4.3. CUESTIONARIO

Antes de la realización de la densitometría todas las pacientes eran sometidas a un cuestionario a través del cual eran interrogadas sobre sus datos demográficos, antecedentes familiares de osteoporosis, antecedentes patológicos, fracturas previas, hábitos físicos y tóxicos, medicación relacionada con la masa ósea, fecha de inicio de la medicación, historia ginecológica, encuesta nutricional. Se realizó medición de talla y peso con balanza y estadiómetro.

Se entrevistaba a las mujeres con la ayuda de un cuestionario estructurado, idéntico para todas las pacientes intentado recoger el nombre comercial de los fármacos y posteriormente se les recordaban las dolencias más frecuentes relacionadas con la menopausia y el metabolismo óseo para intentar estimular la memoria de las pacientes postmenopáusicas, lo mismo se realizaba para el cuestionario de hábitos tóxicos y el de los hábitos nutricionales poniéndoles ejemplos de los alimentos.

CUESTIONARIO DENSITOMETRÍA ÓSEA

A Datos demográficos

Apellidos

Nombre

Fecha de nacimiento

Talla:

Peso:

B Antecedentes familiares

Existen antecedentes familiares de osteoporosis en la familia Si/No

C Antecedentes patológicos

Ninguno

Cuadros de malabsorción

Osteogénesis imperfecta.

Raquitismo (intol. Vit D)

Intolerancia a los lácteos

Periodos largos de inmovilización

Artritis crónica Juvenil

Anorexia Nerviosa

Retrasos de crecimiento

Diabetes

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Hipogonadismo

Cirrosis

Insuficiencia Renal Crónica

Hiperparatiroidismo

Endometriosis

Hiperprolactinemia

Neoplasia ginecológica (mama, ovario, útero)

Gastrectomía o resección intestinal amplia.

Asma bronquial crónica

Artritis reumática

Hipercalciuria

Amenorrea prolongada (inducida por el ejercicio)

Prolactinoma

D Fracturas

Ninguna

Columna

Femur

Humero

Pelvis

Antebrazo

Costillas

Dedos manos/pies.

Otras

E Hábitos

Actividad física.

Actividad sedentaria.

Actividad derivada de algún trabajo.

Deambulación (paseos, golf, Jogging)

Gimnasia

Natación

Tenis

Otros

Intensidad de la Actividad Física

Ocasional (1h semana)

<5h semana

>5h semana

Tabaco

No fumador

Ex fumador

Fumador

Nº cigarros día.

Alcohol

Ocasional

Habitual

Consumo de cerveza

Botellin de 200 cc= 8gr alcohol; botellin de 300 cc= 12 gr alcohol.

Consumo de vino, cava o champagne

1 vaso de vino con agua (50 cc)= 5 gr; 1 vaso de vino sin agua (100 cc)= 10 gr.

Consumo de licores:

1 copa, 40 cc= 14 gr.

Consumo de carajillos

1 vaso (20 cc)= 7 gr; 1 vaso (60 cc)= 9 gr.

Medicamentos

Fecha de inicio de la medicación dd/mm/aa

Ninguno

Anticonceptivos orales

Tratamientos de esterilidad

Tratamiento Endometriosis

Corticoides

Hormonas tiroideas

Antiacidos

Anticonvulsivantes

Antidepresivos (sales de litio)

Heparina

Diuréticos (tiacídicos)

Quimioterapia

Estrógenos orales

Estrógenos transdérmicos

Calcio

Vit D

Calcitonina

Fluor

Difosfonatos

Progesterona

Anabolizantes

Raloxifeno
Tamoxifeno
Calcio + Vit D
Tibolona
Alendronato
Risedronato
Tiludronato
Pamidronato
Fluor + vit D + Calcio

F Historia ginecológica.

Edad menarquia.
Número de gestaciones superiores a 6 meses.
Lactancia. Duración total en meses.
Edad de la menopausia
Anexectomia bilateral
Histerectomia

G Encuesta nutricional

Leche

Nº vasos D/S/M; 1 vaso= 200 cc= 250 mg Ca⁺⁺

Crema de leche

C. C D/S/M; (100 cc= 90 mg Ca⁺⁺)

Nata

Gr. D/S/M; (1 ración= 100 gr= mg Ca⁺⁺)

Flanes y natillas

Gr D/S/M; (1 unidad=125 gr= 110 mg Ca⁺⁺)

Yogures

(natural) nº unidades D/S/M; 1 unidad=125 cc= 140 mg Ca⁺⁺

(con frutas) D/S/M; 1 unidad= 125 cc= 210 mg Ca⁺⁺

Helados

Nº raciones D/S/M; 1 ración = 60 gr.= 130 mg Ca⁺⁺

Mantequilla

Nº raciones D/S/M; 1 ración= 15 gr = 18 mg Ca⁺⁺

Salsa bechamel

Nº de veces D/S/M; aplicación de platos una vez = 115 mg Ca⁺⁺

Chocolate con leche

Gr. D/S/M; 100 gr = 115 mg Ca⁺⁺, tableta 150 gr.

Confituras

Gr D/S/M; 100 gr = 20 mg Ca⁺⁺

Quesos

Tipo "petit Suisse"; nº unidades D/S/M; 100 gr = 110 mg Ca⁺⁺

En porciones; 1 porción = 30 gr. 110 mg Ca⁺⁺

Queso fresco; gr. D/S/M; 100 gr = 160 mg Ca⁺⁺

Queso manchego; gr. D/S/M; 100 gr. = 1000 mg Ca⁺⁺

Queso parmesano; gr. D/S/M; 100 gr. = 1150 mg Ca⁺⁺

Queso rocafort y azules; gr. D/S/M; 100 gr. = 750 mg Ca⁺⁺

Queso en lonchas; gr. D/S/M; 100 gr. = 900 mg Ca⁺⁺

Queso camembert; gr. D/S/M; 100 gr. = 154 mg Ca⁺⁺

Huevos

Nº de huevos D/S/M; 1 huevo = 27 mg Ca⁺⁺

Consumo sardinas

Nº de sardinas D/S/M

1 sardina = 285 mg Ca⁺⁺

Carnes.

Pollo; gr D/S/M; 100 gr. = 16 mg Ca⁺⁺

Buey; gr D/S/M; 100 gr. = 10 mg Ca⁺⁺

Cerdo; gr D/S/M; 100 gr. = 10 mg Ca⁺⁺

Pates; gr D/S/M; 100 gr. = 22 mg Ca⁺⁺

Legumbres y frutos secos

Legumbres cocidas: Gr. D/S/M; 1 ración = 55 mg Ca⁺⁺ 12 taza = 100 gr.

Legumbres crudas: Gr D/S/M; 1 ración = 80 gr. = 100 mg Ca⁺⁺

Almendras secas: 1 puñado = 6 almendras = 60-65 (65 gr = 150 mg Ca⁺⁺)

Avellanas: 1 puñado 45-50 gr (50 gr = 100 mg Ca⁺⁺).

Cacahuets: 1 puñado = 45-50 gr (50 gr = 100 mg Ca⁺⁺)

Higos secos: 7 higos = 100 gr (160 mg Ca⁺⁺)

Nueces: 1 puñado = 50 gr = 35 mg Ca⁺⁺

Frutos y verduras

Espinacas y endivias: nº ración D/S/M; 3-4 endivias/ 1 plato espinacas= 200 gr.= 360 mg Ca⁺⁺

Berros: nº ración D/S/M; 200 gr = 360 mg Ca⁺⁺

Col cocida. Brocoli: nº ración D/S/M; 200 gr/1 plato = 320 mg Ca⁺⁺

Judias verdes: gr D/S/M; 100 gr= 140 mg Ca⁺⁺

Zanahorias: gr D/S/M; 100 gr= 40 mg Ca⁺⁺

Patatas: gr D/S/M; 100 gr= 15 mg Ca⁺⁺

Tomates: gr D/S/M; 100 gr= 11 mg Ca⁺⁺

Aceitunas negras: (1 ración aceitunas pequeñas= 100 gr = 40u =100 mg Ca⁺⁺); (1 ración aceitunas grandes= 100 gr.= 20 u. = 100 mg Ca⁺⁺).

Naranjas: gr D/S/M; 100 gr= 20 mg Ca⁺⁺.

Pan y cereales

Pan: 1 rebanada de pan= 20-30 gr= 15 mg Ca⁺⁺.

Tostadas: 1 rebanada 7-10 gr= 50 mg Ca⁺⁺.

TOTAL.....

4.4. MEDIDA DE LA MASA ÓSEA

La densidad mineral ósea fue medida en la columna lumbar de L1 a L4 y en el cuello del fémur no dominante a todas las pacientes en la visita inicial y en las consecutivas, mediante la técnica de la Absociometría dual de rayos X (DEXA). La técnica de la DEXA se basa en la absorción que experimenta un doble haz de rayos X, uno de alta y otro de baja energía. Tras la sustracción de la absorción de los tejidos blandos, se calcula la densidad mineral ósea a partir de la absorción por el hueso de cada uno de los rayos (Sartoris, 1990).

El densitómetro utilizado consta de: a) Unidad de exploración, integrada por un tubo de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma y un ordenador encargado de gobernar el sistema, producir digitalización y análisis de imagen, y finalmente, aportar los datos densitométricos; y b) Consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del del ordenador, videoimpresora y un sistema de almacenamiento de los datos.

El sistema de rayos X está formado por un tubo emisor que emite de forma pulsátil dos haces de 70 y 140 Kev de energía, colimados puntualmente mediante colimadores de Erbio y latón respectivamente. Antes de cada exploración, y de forma automática, se lleva a cabo un proceso de autocalibrado con un disco interno con cuatro estándares de densidad diferente. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al conteo de radiación efectuado por el cristal

escintilador de yoduro de Cesio en cada punto que, posteriormente, se refleja en pantalla en una escala de blancogrisés.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencial de la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, y con el cociente de ambos, la densidad por unidad de superficie.

El procedimiento operativo se iniciaba con la colocación del paciente en decúbito supino sobre la unidad de exploración, desprovisto de cualquier objeto metálico sobre las áreas a explorar. Cuando se realiza la exploración de la columna lumbar se corregía la lordosis fisiológica mediante la elevación de los miembros inferiores sobre un soporte de goma espuma, con una angulación de 45° del fémur respecto al plano de exploración (Cody, 1989).

Posteriormente se realizaba la colocación de la extremidad proximal del fémur no dominante colocando una férula de rotación interna de unos 10° en el pie homolateral para corregir la discreta rotación externa a que está sometida la articulación de la cadera (Yoshikawa, 1994).

Una vez colocada la paciente, se situaba el eje fuente-detector en la perpendicular a la 5ª vertebra lumbar (unos 2-3 cm por debajo del ombligo) o en la zona media externa del Trocánter mayor, localizando por palpación, con la ayuda de un localizador provisto de una emisión láser, en columna lumbar o cadera respectivamente. Se determinaba un

campo de exploración de 15-20 cm de largo y 10-15 cm de ancho, en función del tamaño de la paciente, y se efectuaba un barrido en líneas de 0,10 cm, con una resolución de cada punto de 0.0965 cm y una velocidad de barrido de 21mm/s.

Una vez finalizada la exploración y con la imagen digitalizada en pantalla se procedía al análisis de la misma. El técnico seleccionaba el campo útil de exploración, que en el caso de la columna lumbar se limita desde el borde superior de L1 al inferior de L4, con una anchura de 119 líneas (píxeles) homogéneamente distribuidas a ambos lados. En el caso de la cadera se sitúan los márgenes unos 5 píxeles por fuera del borde del trocánter mayor (lado externo) y de los bordes superior e inferior de la articulación de la cadera (lado superointerno) y 10 píxeles por debajo del Trocánter menor (lado inferior)

Una vez se había seleccionado el campo de exploración se delimitan automáticamente los diferentes subsectores óseos (vértebras por separado o cuello, Trocánter, interTrocánterea, triangulo de Ward en la cadera), si bien en ocasiones era preciso la colocación manual para conservar la máxima homogeneidad (por ejemplo situar la separación intervertebral en la zona media del espacio discal o la caja de limitación del cuello femoral lo más tangentemente posible al trocánter mayor)(Gomez Alonso, 1996).

A continuación, el sistema informático procedía a realizar las diferentes operaciones matemáticas para calcular la densidad, exigiendo, en un punto intermedio, la comprobación de la consideración del tejido óseo que se había seleccionado para el cálculo, momento en el

cual es posible la adición o eliminación de zonas erróneamente consideradas (siempre en función de las diferencias de densidad) como tejidos blandos u óseos.

Una vez finalizaba el proceso de cada zona explorada, y dentro de ella, de los subsectores establecidos, se obtienen los valores del área en cm^2 , contenido mineral óseo (BMC) en gramos y densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm^2 referida al área de proyección (Gomez Alonso, 1996).

Se realizaba un programa de control de calidad diario, mediante la densitometría sobre un fantomas, para descartar cualquier tipo de fallo en el sistema de emisión/captación de rayos X, del sistema de calibración o incluso de los componentes puramente mecánicos del sistema (Finkelstein, 1994).

Los coeficientes de variación (CV) del densitómetro para las diferentes áreas a explorar eran:

Tabla 4: Coeficiente de variación del Densitometro HOLOGIC DQR 4500

Coeficiente de variación del densitómetro	
Area explorada	Coeficiente de variación en %
L1-L4	1.05 %
Cuello fémur	2.3%
Triangulo de Ward	1.4%
Trocánter mayor	1.5%

4.5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se resumen con su frecuencia absoluta y el porcentaje relativo a la categoría de pertenencia. Las cuantitativas con la media y la desviación estándar o cuando la variable se aleja de la distribución normal con la mediana y los cuartiles 1 y 3.

En el análisis bivariado se utilizaron la prueba de Ji al cuadrado o alternativamente la prueba exacta de Fisher. La relación entre las variables dicotómicas y las continuas se analizó con prueba t de Student o con prueba U de Mann-Whitney. Cuando la variable presentó más de dos categorías se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis.

En los análisis multivariados el Índice de Masa Corporal (IMC) se dicotomizó estableciendo el punto de corte en 25, puesto que fue el punto en el que además de tener sentido clínico en la práctica habitual, en un modelo bivariado de regresión logística el gráfico de los coeficientes tras introducir el IMC en deciles separaba mejor los grupos y fue el punto de corte que presentó menor deviance (mayor verosimilitud).

Un criterio similar se utilizó para categorizar la variable edad, estableciendo el punto de corte en 55 años.

Los valores de T-Score previos en cada punto de medición (Cuello de fémur, y Columna Lumbar) se clasificaron como “osteoporosis” los valores $\leq -2,5$ y “osteopenia” si presentaron valores $> -2,5$ y $\leq -1,5$.

Para cada localización de densitometría se realizaron dos modelos multivariantes de regresión logística (RL). En el primero se consideró que la paciente había perdido masa ósea más allá de la variabilidad del método si, respecto al valor de T-Score en la primera visita, en alguna de las sucesivas de seguimiento la diferencia excedía en un 2,3% para el Cuello de fémur, un 1,4% para el triángulo de Ward, un 1,5% para el Trocánter Mayor y un 1,05% para la Columna Lumbar. Las variables que mostraron una asociación al menos marginalmente significativa en los análisis bivariados se incluyeron en un modelo de RL en el que se forzó la entrada de la variable tratamiento (nada, estrógenos y estrógenos+progesterona) y eliminando las restantes si su exclusión no disminuía significativamente la deviance y, como control de un potencial efecto confusor, si los parámetros de las restantes variables no se modificaban más allá del 15%. Se testaron todas las interacciones de primer orden.

Para el segundo modelo de RL se seleccionaron las mujeres que se tenía información de dos visitas consecutivas separadas entre ellas más de un año y menos de dos. Considerando como respuesta disminuir en un año la densidad ósea más allá de la variabilidad del método, se realizó un modelo multivariado de regresión logística incluyendo en el modelo las variables IMC, edad y clasificación de la densitometría el año anterior a la respuesta. La bondad de ajuste del modelo se realizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se consideró que las variables mejoraban el modelo si su inclusión disminuía significativamente la

deviance. Se testaron todas las interacciones de primer orden. Asimismo se calculó para cada combinación de factores la probabilidad de disminuir en un año la densidad ósea más allá de la variabilidad del método.

4.6. SOPORTE INFORMÁTICO

Se creó una base de datos utilizando el programa Access 97 para Windows (Microsoft, Redmond, USA). Los cálculos estadísticos se han realizado con el SPSS 10.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, USA). Para la realización de los gráficos se ha utilizado el programa Power Point 97 para Windows (Microsoft Redmond, USA) y para el manuscrito el programa Word 97 para Windows (Microsoft, Redmond, USA).

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCION DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS

Se incluyeron en este estudio un total de 3826 pacientes que se habían realizado una densitometría y completado el cuestionario durante el periodo comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1995. Se distribuyeron en un grupo control sin tratamiento 2393 pacientes, un grupo que habían recibido tratamiento con Estrógenos y Progesterona 626 pacientes y por último un grupo que sólo recibieron tratamiento con Estrógenos 807pacientes.

5.1.1. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La mayoría de las pacientes pertenecían a la zona metropolitana de Barcelona como aparece en la tabla A. Teniendo mayor número de pacientes en los distritos dependientes directamente del Hospital del Mar y la Esperanza, como son Ciutat Vella, San Martí. Barceloneta, Vila Olimpica y L'eixample.

::

Tabla 5: Localización de las Pacientes

AREA	"n"	%
Barcelones norte y Maresme	70	1.83%
Ciutat Vella	247	6.45%
Eixample	512	13.38%
Gracia-Horta-Guinardó	300	7.84%
L'Hospitalet	117	3.06%
Nou Barris	244	6.38%
San Andreu	359	9.38%
Sant Martí	545	14.24%
Sans-Les Corts-Sarria	102	2.67%
Sant. Coloma Gramanet	77	2.02%
Barceloneta	318	8.31%
Vila Olímpica	118	3.08%
Otras localizaciones	817	21.35%

se muestra en número total y porcentaje.

5.1.2. DATOS FÍSICOS Y ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS

No se halló diferencias significativas en la edad, edad menarquia, edad de la menopausia, número de gestaciones, talla de las pacientes. Únicamente aparecieron diferencias significativas entre los grupos en el peso de las pacientes, siendo el grupo sin tratamiento el que tenía mayor peso 65,02 Kg., frente a 63,04 Kg. del grupo de estrógenos y progesterona y 62,84 kg. del grupo de estrógenos. Al realizar el cálculo del índice de masa corporal no se hallaron tampoco diferencias entre los grupos a estudio (ver tabla 6).

Tabla 6: Características físicas y antecedentes gineco-obstétricos.

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2393	626	807				
Edad (años)	53.23 (5.09)	53.13 (4.63)	52.54 (4.65)	0.071	0.068	0.103	0.063
Edad menarquia (años)	12.95 (1.59)	12.99 (1.54)	12.98 (1.50)	0.804	0.834	0.893	0.990
Edad menopausia (años)	47.72 (4.08)	46.78 (4.03)	47.63 (4.00)	0.342	0.437	0.872	0,452
Número de gestaciones	2.31 (1.37)	2.19 (1.27)	2.22 (1.26)	0.006	0.101	0.235	0.879
Talla (cm)	155.84 (6.00)	155.83 (5.84)	155.75 (5.82)	0.934	1.000	0.931	0.961
Peso (kg)	65.02 (10.11)	63.04 (8.52)	62.84 (9.06)	<0.001	<0.001	<0.001	0.710
Índice de masa corporal (Kg/m²)	26.33 (4.07)	26.01 (3.69)	26.00 (3.62)	0.093	0.351	0.487	0.678

Los resultados se expresan como la media y entre paréntesis la desviación típica.

5.1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES Y ENFERMEDADES RELACIONADOS CON LA OSTEOPOROSIS

No se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes al analizar los antecedentes de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo, ni los antecedentes familiares de osteoporosis. El antecedente de hipotiroidismo, fue el que hallamos en mayor número de pacientes en el grupo que recibía estrógenos 11(1,4%) frente a las 4 (0,2%) del grupo sin tratamiento y 4 (0,6%) en el grupo de estrógenos y progesterona, con una significación estadística de $p < 0,001$ (ver tabla 7). Al igual sucedió en el grupo de pacientes con antecedentes de asma, con un porcentaje inferior de pacientes en el grupo que no recibía tratamiento hormonal sustitutivo 0.5% de las pacientes, frente a un 1.4% del los grupos que si recibían tratamiento $p = 0.009$.

Tabla 7: Antecedentes patológicos de las pacientes incluidas.

	No tratamiento	Estrógenos + Progesterona	Estrógenos	P
"n"	2393	626	807	
Antecedentes familiares de osteoporosis	542(22.7%)	156 (24.9%)	205 (25.4%)	0.260
Antecedentes patológicos de enfermedades que afecten a la masa ósea	49 (2.1%)	23 (3.7%)	29 (3.6%)	0.058
Cuadros de malabsorción	1 (0.0%)	1 (0.2%)		0.402
Intolerancia a la lactosa	5 (0.2%)		1(0.1%)	0.473
Inmovilización por largos periodos	3 (0.1%)			0.399
Hipotiroidismo	4 (0.2%)	4 (0.6%)	11 (1.4%)	<0.001
Hipertiroidismo	9 (0.4%)	6 (1.0%)	3 (0.4%)	0.160
Hipogonadismo	1 (0.0%)			0.736
Insuficiencia Renal	3 (0.1%)			0.399
Hiperparatiroidismo	2 (0.1%)			0.542
Gastrectomía	3 (0.1%)			0.399
Asma	11 (0.5%)	9 (1.4%)	11 (1.4%)	0.009
Artritis reumatoidea	6 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.4%)	0.647

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

5.1.4. TRATAMIENTOS QUE AFECTAN AL METABOLISMO OSEO

En el grupo de pacientes que recibían tratamiento con estrógenos había un número mayor de mujeres que realizaban tratamientos que afectaban al metabolismo oseo 23 (12,9%), frente a 16 (0,6%) en el grupo sin tratamiento y 12 (1,9%) en el grupo que realizaba tratamiento con estrógenos y progesterona ver (tabla 8). Haber recibido corticoides durante mas de 6 meses es claramente el factor que ha influido para que aparezcan estas diferencias, debido a que la mayoría de las pacientes pertenecían al grupo de estrógenos 15 (1,9%) y estrógenos y progesterona 9 (1,4%) frente al grupo que no recibía tratamiento, en el que solo aparecían 6 (0,3%) (ver tabla 8).

Tabla 8: Descripción de las medicaciones concomitantes que afectan al metabolismo oseo

	No tratamiento	Estrógenos + Progesterona	Estrógenos	P
"n"	2393	626	807	
Tratamientos que afecten al metabolismo óseo	16 (0.6%)	12 (1.9%)	23 (2.9%)	<0.001
Tratamiento con corticoides >6 meses	6 (0.3%)	9 (1.4%)	15 (1.9%)	<0.001
Tratamiento con quimioterapia	5 (0.2%)			0.216
Tratamiento con sales de litio	5 (0.2%)	3 (0.5%)	7 (0.9%)	0.037
Tratamiento con anticonvulsionantes			1 (0.1%)	0.159

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

5.1.5. HABITOS TÓXICOS E INGESTA DE CALCIO DIARIA

No se halló diferencias globales en la ingesta diaria de calcio en los tres grupos ver (tabla 9). En los grupos de pacientes que habían recibido estrógenos, y estrógenos y progesterona, había más pacientes fumadoras y exfumadoras. En el grupo de estrógenos 118 (14,7%) y en el grupo de estrógenos y progesterona 94 (15%) frente al grupo sin tratamiento 169 (11,5%) con una significación estadística $p < 0.042$. Los resultados se muestran en la (tabla 9).

Tabla 9: Hábitos tóxicos e ingesta de calcio en la dieta

	No tratamiento	Estrógenos + Progesterona	Estrógenos	P
Tabaquismo "n"	2393	626	689	
No fumadora	2073 (88.5%)	532 (85.0%)	689(85.4%)	0.042
Ex fumadora	93 (4.0%)	28 (4.5%)	36 (4.5%)	
Fumadora	176 (7.5%)	66 (10.5%)	82 (10.2%)	
Alcoholismo "n"	2339	626	804	
Ocasional	2306 (98.6%)	618 (98.7%)	798(99.3%)	0.410
Habitual	33 (1.4%)	8 (1.3%)	6 (0.7%)	
Ingesta de calcio gr/día (D.Típica)	819.9 (282.3)	835 (306.0)	820.6(276.7)	0.119

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

5.1.6. DENSIDAD MINERAL ÓSEA BASAL EN LAS DIFERENTES AREAS EXPLORADAS

Al evaluar la densidad mineral ósea basal en las diferentes áreas exploradas, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos a estudio, ver tabla 10.

Tabla 10: Densidad mineral ósea basal

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2342	626	807				
Columna L1-L4 g/cm²	1.009 (0.166)	0.992 (0.156)	1.000 (0.149)	0.128	0.064	0.353	0.606
"n"	2384	584	768				
Cuello g/cm²	0.835 (0.119)	0.818 (0.109)	0.823 (0.104)	0.452	0.241	0.396	0.655
"n"	2342	620	798				
Triángulo de Ward g/cm²	0.727 (0.141)	0.710 (0.129)	0.714 (0.123)	0.224	0.672	0.793	0.816
"n"	2387	584	770				
Trocánter mayor g/cm²	0.712 (0.115)	0.693 (0.110)	0.696 (0.105)	0,381	0.478	0.526	0.876

Los resultados se expresan como la media en gr/cm² y entre paréntesis la desviación típica

5.2. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL LUMBAR (L1-L4).

En este apartado describiremos la evolución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitómetro. Los datos de mayor relevancia serán los que provoquen una pérdida de masa ósea superior al 1.05%

5.2.1. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN COLUMNA LUMBAR (L1-L4), EN FUNCIÓN DE LA OPCIÓN TERAPEUTICA

Globalmente, se encontró una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, durante el periodo del estudio, en el 65.8% (1540) de las pacientes que no recibían tratamiento, frente al 15.5% (97) del grupo que se trataba con estrógenos y progesterona y el 14.4% (116) del grupo que solo recibía estrógenos, apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento y el grupo control $p < 0,001$ ver (tabla 11).

Tabla 11: Variación superior al 1,05% al final del estudio

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2342	626	807				
Variación significativa de DMO Lumbar L1-L4	1540 (65.8%)	97 (15.5%)	116 (14.4%)	<0.001	<0,001	<0.001	0.527

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

Una vez analizadas las diferencias globales entre los diferentes grupos pasamos analizar las diferencias que se producían año tras año

dentro de los tres grupos estudiados. El único grupo donde aparecieron diferencias significativas fue el grupo que no recibían tratamiento con una $P < 0.001$. En el grupo de las pacientes que recibían estrógenos y el grupo de estrógenos y progesterona no aparecieron diferencias significativas al comparar la pérdida de masa ósea de año en año. En las (tablas 12,13 y 14) se muestran los resultados.

No aparecieron diferencias significativas entre los grupos que realizaban tratamiento, pero si que se estableció una diferencia estadísticamente significativa $P > 0,001$ entre el grupo de estrógenos y el grupo que no recibía tratamiento, y el grupo de estrógenos y progesterona y el que no recibía tratamiento, ver (grafica 2).

Tabla 12: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

No tratamiento			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	Variación no significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	Variación significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	n
<1 año	49,5% 93	50.5% 95	188
1 a 2 años	43.2% 299	56.8% 394	693
2 a 3 años	31.8% 204	68.2% 438	642
3 a 4 años	27.6% 121	72.4% 318	439
4 a 5 años	24.3% 52	75.7% 162	214
> de 5 años	19.9% 33	80.1% 133	166
Total	34.3% 802	65.8% 1540	2342

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje $P < 0.001$.

Tabla 13: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos y progesterona			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	Variación significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	n
<1 año	86.5% 77	13.5% 12	89
1 a 2 años	86.5% 186	13.5% 29	215
2 a 3 años	86.5% 147	13.5% 23	170
3 a 4 años	78.9% 60	19.7% 16	76
4 a 5 años	78.6% 44	21.4% 12	56
> de 5 años	75% 15	25% 5	20
Total	84.5% 529	15.5% 97	626

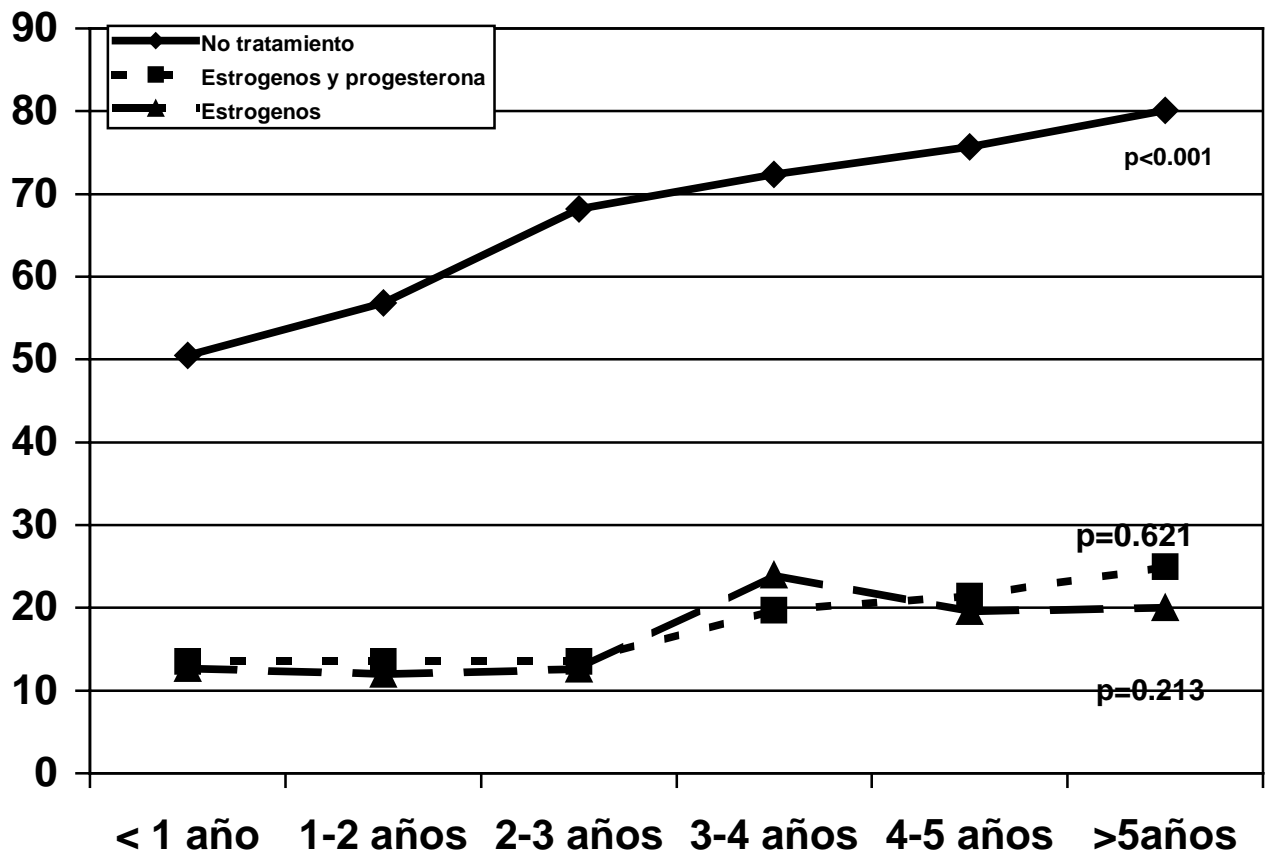
Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P=0.621.

Tabla 14: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	Variación significativa de densidad mineral ósea Lumbar (L1-L4)	n
<1 año	87.3% 110	12.7% 16	126
1 a 2 años	88.0% 278	12.0% 38	316
2 a 3 años	87.4% 174	12.6% 25	199
3 a 4 años	76.0% 76	24% 24	100
4 a 5 años	80.4% 41	19.6% 10	51
> de 5 años	80% 12	20% 3	15
Total	85.6% 691	14.4% 116	807

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P=0.213.

Figura 2: Variación significativa de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en columna vertebral.



Evolucion de la DMO en columna lumbar. Porcentaje de mujeres que han sufrido una variación ósea superior al coeficiente de variación. No existen diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. $P < 0,001$ entre el grupo que no recibía tratamiento y los grupos que recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

5.2.2. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA COLUMA LUMBAR (L1-L4), EN FUNCIÓN DE LOS DATOS FÍSICOS, ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

La edad de la paciente aparece como un dato significativo $p > 0,001$ para que se produzca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, siendo las pacientes de menor edad 52,76 años DE 4,73 años las que presentan un variación superior al 1,05% frente a las pacientes que pierden masa ósea en una cantidad inferior al coeficiente de variación con una media de edad de 54,14 años DE 5,06 años. Otro dato que influye en la pérdida de masa ósea es el índice de masa corporal, las pacientes con un menor índice de masa corporal 26,12 Kg/m^2 DE 3,8 Kg/m^2 sufren en mayor número una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación, respecto a las que tienen un índice de masa corporal superior 26.80 Kg/m^2 DE 4.02 Kg/m^2 con una significación estadística $p < 0,001$. Ver (tabla 15).

Tabla 15: Pérdida de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares

	Variación no significativa de DMO Lumbar	Variación significativa de DMO Lumbar	"p"
"n"	2022	1753	
Edad	54.14 (5.06)	52.76 (4.73)	<0.001
Edad menarquia	13.01 (1.57)	19.91 (1.55)	0.073
Edad menopausia	47.44 (4.14)	47.66 (3.98)	0.089
Número de gestaciones	2(2-3)	2(2-3)	0.212
Índice de masa corporal Kg/m²	26.80 (4.02)	26.12 (3.8)	<0.001
	Variación no significativa de DMO Lumbar	Variación significativa de DMO Lumbar	"p"
Antecedentes familiares de osteoporosis	473 (23.4%)	446 (25.4%)	0.143
Antecedentes patológicos de enfermedades que afecten a la masa ósea	50 (2.5%)	51 (2.9%)	0.407

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

5.2.3. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA COLUMA LUMBAR (L1-L4), EN FUNCIÓN DE LA MEDICACIÓN QUE REALIZABA LA PACIENTE

No se hallaron diferencias significativas en función de sí las pacientes realizan tratamientos que afectan a la masa ósea exceptuando en el grupo de las pacientes que han tomado más de 6 meses corticoides, donde aparecían más pacientes 1,1% (22) en el grupo que tenían una de masa ósea inferior al coeficiente de variación de densitómetro, frente a 0,5% (8) de las pacientes que tenían una pérdida superior al coeficiente de variación. Ver (tabla 16).

Tabla 16: Variación de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función de la medicación que realizaba la paciente

	Variación no significativa de DMO Lumbar	Variación significativa de DMO Lumbar	"p"
"n"	2022	1753	
Tratamientos que afecten al metabolismo óseo	33 (1.6%)	17 (1.0%)	0.076
Tratamiento con corticoides >6 meses	22 (1.1%)	8 (0.5%)	0.029
Tratamiento con quimioterapia	1 (0.0%)	4 (0.2%)	0.132
Tratamiento con sales de litio	10 (0.5%)	5 (0.3%)	0.308
Tratamiento con anticonvulsivos	1 (0.0%)		0.352

Los resultados se muestran como número de casos y porcentaje

5.2.4. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA COLUMA LUMBAR (L1-L4), EN FUNCIÓN DE LOS HABITOS TOXICOS Y LA INGESTA DE CALCIO

No se encontraron diferencias significativas entre grupos a la hora de evaluar el tabaquismo. En cuanto a la ingesta de alcohol se hallaron diferencias significativas apareciendo en el grupo que perdía masa ósea en menor cantidad que el coeficiente de variación del densitómetro, más pacientes que consumían alcohol habitualmente 1,6% (32) frente a 0,9% (15) en el grupo que perdían mas masa ósea, con una significación estadística marginal $p=0.044$. La ingesta de calcio diaria no afecta a las diferencias entre perder masa ósea en mayor o menor cantidad que el coeficiente de variación. Ver (tabla 17).

Tabla 17: variación de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los habitos toxicos y la ingesta de calcio

	Variación no significativa de DMO Lumbar	Variación significativa de DMO Lumbar	"p"
Tabaquismo "n"	2022	1753	
No fumadora	1770 (87.5%)	1524 (86.9%)	
Ex fumadora	77 (3.8%)	80 (4.6%)	0.508
Fumadora	175 (8.7%)	149 (8.5%)	
Alcoholismo "n"	2022	1753	
Ocasional	1986 (98.4%)	1736 (99.1%)	
Habitual	32 (1.6%)	15 (0.9%)	0.044
Ingesta de calcio gr/día (D.Típica)	818.15 (276.02)	833.25 (295.45)	0.106

Los resultados se muestran como número total de casos y porcentaje entre paréntesis o media y desviación típica entre paréntesis.

5.2.5. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA COLUMA LUMBAR (L1-L4), EN FUNCIÓN DE EL DMO Y EL T-SCORE PREVIO

En este apartado analizamos si los valores de la densitometría basal, eran importantes para predecir una pérdida de masa ósea, superior al coeficiente de variación del densitómetro. Aparecieron dos datos significativos, el primero fue observar que las pacientes con mayor densidad mineral ósea DMO 1.045 gr/cm² DE 0,156 gr/cm² eran las que perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro y lo mismo sucedía con las pacientes que tenían mayor T-Score -1,289, que también perdieron masa ósea en mayor cantidad, que el coeficiente de variación de la máquina en las siguientes densitometrías, ambos datos con una significación estadística p<0.001. Ver (tabla 18).

Tabla 18: Pérdida de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función del DMO y el t-score previo

	Variación no significativa de DMO Lumbar	Variación significativa de DMO Lumbar	"p"
"n"	2022	1753	
DMO L1-L4 gr/cm²	0.980 (0.160)	1.045 (0.156)	<0.001
T-SCORE L1-L4	-1.833 (1.335)	-1.289 (1.305)	<0.001

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis.

5.2.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA SUPERIOR AL COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO EN COLUMNA LUMBAR (L1-L4)

Una vez analizados los resultados anteriores en la columna lumbar (L1-L2) se realizó una regresión múltiple incluyendo los datos que habían sido significativos, para así poder efectuar un cálculo del riesgo de poder encontrar diferencias en las densitometrías siguientes y que estas diferencias fueran superiores al coeficiente de variación del densitómetro. Se ajustó por los parámetros de edad de la paciente, edad de la menopausia, índice de masa corporal y espacio temporal entre densitometrías.

El tratamiento con estrógenos aparece como factor protector Odd Ratio 0,472 IC95% (0.389-0.572) para que aparezca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, también el tratamiento con estrógenos y progesterona son un factor protector Odd Ratio 0.414 IC 95% (0.346-0.494) ambos con una significación estadística <0,001. Otros factores protectores son la edad superior a 55 años Odd Ratio 0.618 IC 95% (0.534-0.715) y el índice de masa corporal superior a 25 Kg/m² Odd Ratio 0.604 IC 95% (0.525-0.694) con una p<0,001. Tener la menopausia en una edad superior a los 45 años es un factor de riesgo para perder masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 1.300 IC 95% (1.118-1.511). Otro factor explorado era el diagnóstico de la densitometría previa basal, la normopenia era el factor de riesgo más importante como predictor del riesgo de pérdida de masa ósea superior

al coeficiente de variación del densitómetro con un Odd Ratio 2.553 IC 95% (2.100-3.105) y la Osteopenia también lo fue en menor grado un factor de riesgo con una Odd Ratio 1.879 IC 95% (1.575-2.242) con una significación estadística $p < 0.001$. Ver (tabla 19).

Tabla 19: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en columna lumbar (L1-L4)

	O.R.	IC 95%		"p"
		Inferior	Superior	
Tratamiento con estrógenos	0.472	0.389	0.572	<0.001
Tratamiento con estrógenos y progesterona	0.414	0.346	0.494	<0.001
Edad >55 años	0.618	0.534	0.715	<0.001
Índice de masa corporal > a 25 kg/m²	0.604	0.525	0.694	<0.001
Menopausia > 45 años	1.300	1.118	1.511	<0.001
Osteopenia en la DEXA basal	1.879	1.575	2.242	<0.001
Normopenia en la DEXA basal	2.553	2.100	3.105	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

Por último nos quedaba por explorar cuando se presentaba el riesgo de aparecer diferencias entre la densitometría basal y las densitometrías sucesivas en los grupos con tratamiento hormonal sustitutivo, puesto que en las diferencias que aparecían en estos grupos no eran significativas globalmente. No se hallaron diferencias significativas al realizar la densitometría en un periodo inferior a dos años Odd Ratio 0.320 IC 95% (0.885-1.452) $p=0.320$ o realizarla en un periodo inferior a los 3 años Odd Ratio 1.197 IC 95% (0.963-1.628) $P=0.227$, no es hasta periodos superiores a los 3 años cuando aparece riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del

densitómetro Odd Ratio 1.869 IC 95% (1.420-2.460) con una significación estadística $p < 0.001$. Lo mismo sucedía cuando los controles eran a partir de los 4 años con Odd Ratio 2.164 IC 95% (1.492-3.138) $p < 0.001$. Ver (tabla 20)

Tabla 20: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento

Periodo desde la primera densitometria	O.R.	IC 95%		"p"
		Inferior	Superior	
1- 2 años desde el primer control	0.320	0.885	1.452	0.320
2- 3 años desde el primer control	1.197	0.963	1.628	0.227
3- 4 años desde el primer control	1.869	1.420	2.460	<0.001
4- 5 años desde el primer control	2.164	1.492	3.138	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

5.2.7. PREDICCIÓN DE LA VARIACIÓN DE MASA ÓSEA DE FORMA SIGNIFICATIVA EN LA COLUMNA LUMBAR (L1-L5)

Procedimos a reunir los factores que modificaban la variación de masa ósea de forma significativa, y expresarlo en forma de un cuadro pronóstico. Los factores fueron el valor de la densitometría previa, si realizaba tratamiento y el tipo de tratamiento, la edad de la paciente al realizarse la densitometría y el índice de masa corporal. Ver (tabla 21).

Tabla 21: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en la columna lumbar (L1-L5)

Normopenia/ Osteopenia leve	No tratamiento	<55 años	IMC<25	61,2%
			IMC>25	51,9%
		>55 años	IMC<25	47,3%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	42,1%
			IMC>25	24,4%
		>55 años	IMC<25	19,9%
			IMC>25	13,0%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	28,5%
			IMC>25	21,0%
>55 años		IMC<25	16,6%	
		IMC>25	11,1%	
Osteopenia moderada/ Osteopenia severa/ Osteoporosis	No tratamiento	<55 años	IMC<25	41,9%
			IMC>25	33,3%
		>55 años	IMC<25	28,8%
			IMC>25	22,1%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	15,2%
			IMC>25	11,9%
		>55 años	IMC<25	8,6%
			IMC>25	3,8%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	15,2%
			IMC>25	9,3%
		>55 años	IMC<25	6,2%
			IMC>25	1,9%

IMC: Índice de masa corporal. Los resultados aparecen como probabilidad de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitometro. En la prueba de Hosmer-Lemeshow este modelo predice la realidad de la muestra con una gran fiabilidad $p > 0,001$.

5.3. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL TRIANGULO DE WARD.

En este apartado describiremos la evolución de la densidad mineral ósea en el Triángulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitómetro. Los datos de mayor relevancia serán los que provoquen una pérdida de masa ósea superior al 1.4%

5.3.1. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TRIANGULO DE WARD, EN FUNCIÓN DE LA OPCION TERAPEUTICA

Globalmente, se encontró una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, durante el periodo que duró el estudio, en el 66.1% (1536) de las pacientes que no recibían tratamiento frente al 14.5% (90) del grupo que se trataba con estrógenos y progesterona y 14.7% (117) del grupo que sólo recibía estrógenos, apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento y el grupo control $p < 0,001$. Ver (tabla 22).

Tabla 22: Pérdida ósea superior al 1,4% al final del estudio

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2324	620	798				
Variación de DMO Triangulo de Ward superior al 1.4%	1536 (66.1%)	90 (14.5%)	117 (14.7%)	<0.001	<0.001	<0.001	0.961

Una vez analizadas las diferencias globales entre los diferentes grupos pasamos analizar las diferencias que se producían año tras año

dentro de los tres grupos estudiados. El único grupo donde aparecieron diferencias significativas fue el grupo que no recibían tratamiento con una $P < 0.001$. En el grupo de las pacientes que recibían estrógenos y el grupo de estrógenos y progesterona no aparecieron diferencias significativas al comparar la pérdida de masa ósea año a año. En las (tablas 23,24 y 25) se muestran los resultados.

No aparecieron diferencias significativas entre los grupos que realizaban tratamiento, pero si que se estableció una diferencia estadísticamente significativa $P > 0,001$ entre el grupo de estrógenos y el grupo que no recibía tratamiento, y el grupo de estrógenos y progesterona y el que no recibía tratamiento, ver (grafica 3).

Tabla 23: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.

No tratamiento			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	n
<1 año	48.1% 89	51.9% 96	185
1 a 2 años	43.6% 302	56.4% 391	693
2 a 3 años	30.5% 192	69.5% 438	630
3 a 4 años	27.5% 120	79.5% 317	437
4 a 5 años	25.2% 54	74.8% 160	214
> de 5 años	18.8% 31	81.2 % 134	165
Total	33.9% 788	66.1% 1536	2324

Tabla 24: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos y progesterona			
----------------------------------	--	--	--

Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	n
<1 año	87.4% 76	12.6% 11	87
1 a 2 años	88.8% 191	11.2% 24	215
2 a 3 años	86.4% 146	13.6% 23	169
3 a 4 años	80% 60	20% 15	75
4 a 5 años	78.2% 43	21.8% 12	55
> de 5 años	73.7% 14	26.3% 5	19
Total	85.5% 530	14.5% 90	620

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P<0.342.

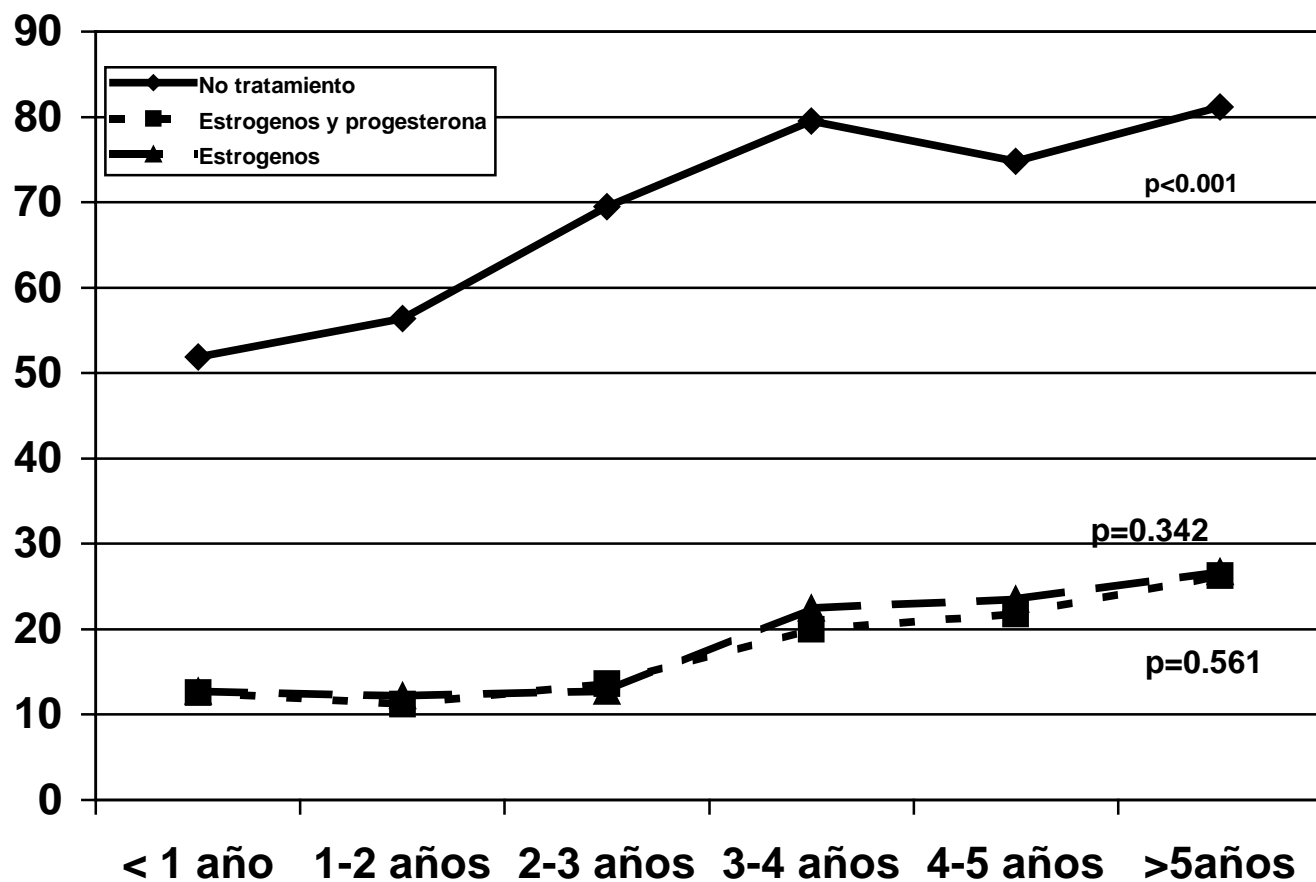
Tabla 25: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.

Estrógenos

Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	n
<1 año	87.3% 110	12.7% 16	126
1 a 2 años	87.8% 273	12.2% 38	311
2 a 3 años	87.3% 273	12.7% 25	197
3 a 4 años	74.5% 76	22.5% 22	98
4 a 5 años	76.5% 39	23.5% 12	51
> de 5 años	73.3% 11	26,7% 4	15
Total	85.3% 681	14.7% 117	798

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P<0.561.

Figura 3: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el triangulo de Ward.



Evolucion de la DMO en el triangulo de Ward. Porcentaje de mujeres que han sufrido una pérdida ósea superior al coeficiente de variación. No existen diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. $P < 0,001$ entre el grupo que no recibía tratamiento y los grupos que recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

5.3.2. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TRIANGULO DE WARD, EN FUNCIÓN DE LOS DATOS FÍSICOS, ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

La edad de la paciente aparece como un dato significativo $p > 0,001$ para que se produzca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, siendo las pacientes de menor edad 53.00 años DE 4,91 años las que presentan un pérdida superior al 1,4%, frente a las pacientes que pierden masa ósea en una cantidad inferior al coeficiente de variación con una media de edad de 53.94 años DE 4,97 años. Otro dato que influye en la variación de masa ósea es el índice de masa corporal, las pacientes con un menor índice de masa corporal 26,32 Kg/m² DE 3,97 Kg/m² sufren en mayor número una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación, respecto a las que tienen un índice de masa corporal superior 26.80 Kg/m² DE 4.02 Kg/m² con una significación estadística $p = 0.024$. Ver (tabla 26).

Tabla 26: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triángulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares

	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	"p"
"n"	1999	1743	
Edad	53.94 (4.97)	53.00 (4.91)	<0.001
Edad menarquia	13.01 (1.56)	12.91 (1.56)	0.035
Edad menopausia	47.43 (4.14)	47.66 (3.99)	0.085
Número de gestaciones	2(2-3)	2(2-3)	0.982
Índice de masa corporal Kg/m ²	26.61 (3.92)	26.32 (3.97)	0.024
	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	"p"
Antecedentes familiares de osteoporosis	482 (24.1%)	428 (24.6%)	0.753
Antecedentes patológicos de enfermedades que afecten a la masa ósea	52 (2.6%)	48 (2.8%)	0.773

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

5.3.3. VARIACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TRIANGULO DE WARD, EN FUNCIÓN DE LA MEDICACIÓN QUE REALIZABA LA PACIENTE

Se hallaron diferencias significativas en función de sí las pacientes realizan tratamientos que afectan al metabolismo óseo apareciendo 1,7% (34) pacientes en el grupo de que presentaba una pérdida ósea inferior al coeficiente de variación frente a un 0,9% (16) en el grupo que presentaba una pérdida superior al coeficiente de variación. Esta diferencia era producida en parte gracias a las pacientes que tomaba sales de litio. Que representaban el 0,6% (12) en el grupo que perdía masa ósea en un grado inferior al coeficiente de variación del densitómetro. Ver (tabla 27).

Tabla 27: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente

	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	"p"
"n"	1999	1743	
Tratamientos que afecten al metabolismo oseo	34 (1.7%)	16 (0.9%)	0.037
Tratamiento con corticoides >6 meses	20 (1.0%)	10 (0.6%)	0.144
Tratamiento con quimioterapia	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0.547
Tratamiento con sales de litio	12 (0.6%)	3 (0.2%)	0.039
Tratamiento con anticonvulsionantes	1 (0.1%)		0.534

Los resultados se muestran como número de casos y porcentaje en paréntesis

5.3.4. PÉRDIDA SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TRIANGULO DE WARD, EN FUNCIÓN DE LOS HABITOS TOXICOS Y LA INGESTA DE CALCIO

No se hallaron diferencias significativas entre grupos en función de los hábitos tóxicos y la Ingesta de Calcio. Ver (tabla 28).

Tabla 28: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio

	Variación no significativa de DMO en el triángulo de Ward	Variación significativa de DMO en el triángulo de Ward	"p"
Tabaquismo "n"	1999	1743	
No fumadora	1767 (88.4%)	1501 (86.1%)	0.111
Ex fumadora	75 (3.8%)	80 (4.6%)	
Fumadora	157 (7.9%)	162 (9.3%)	
Alcoholismo "n"	1995	1720	
Ocasional	1969 (98.7%)	1720 (98.8%)	0.791
Habitual	26 (1.3%)	21 (1.2%)	
Ingesta de calcio gr/día (D.Típica)	818.15 (277.6)	824.0 (293.88)	0.134

Los resultados se muestran como número total de casos y porcentaje entre paréntesis o media y desviación típica entre paréntesis.

**5.3.5. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD
MINERAL ÓSEA EN EL TRIANGULO DE WARD. EN
FUNCIÓN DE EL DMO Y EL T-SCORE PREVIO**

En este apartado analizamos si los valores de la densitometría basal, eran importantes para predecir una pérdida de masa ósea, superior al coeficiente de variación del densitómetro, en la siguiente densitometría. Aparecieron dos datos significativos, el primero fue observar que las pacientes con mayor densidad mineral ósea DMO 0.757133 gr/cm² DE: 0,133 gr/cm² eran las que perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro y lo mismo sucedía con las pacientes que tenían mayor T-Score -1,128 que también perdieron masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variación de la máquina en las siguientes densitometrías ambos datos con una significación estadística p<0.001. Ver (tabla 29).

Tabla 29: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función de el DMO y el t-score previo

	Pérdida de DMO Triangulo Ward inferior al 1,4%	Pérdida de DMO Triangulo Ward superior al 1,4%	"p"
"n"	1999	1743	
DMO Triangulo de Ward gr/cm²	0.702 (0.133)	0.757 (0.133)	<0.001
T-SCORE Triangulo de Ward	-1.484 (0.994)	-1.128 (1.005)	<0.001

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis.

5.3.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA SUPERIOR AL COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO EN EL TRIANGULO DE WARD

Una vez analizados los resultados anteriores en el triángulo de Ward se realizó una regresión múltiple incluyendo los datos que habían sido significativos, para así poder efectuar un cálculo del riesgo de hallar diferencias en las densitometrías siguientes y que estas diferencias fueran superiores al coeficiente de variación del densitómetro. Se ajustó por los parámetros de edad de la paciente, edad de la menopausia, índice de masa corporal y espacio temporal entre densitometrías.

El tratamiento con estrógenos aparece como factor protector Odd Ratio 0.452 IC95% (0.372-0.549) para que aparezca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, también el tratamiento con estrógenos y progesterona son un factor protector Odd Ratio 0.402 IC 95% (0.336-0.480) ambos con una significación estadística <0,001. Otros factores protectores son la edad superior a 55 años Odd Ratio 0.719 IC 95% (0.620-0.833) y el índice de masa corporal superior a 25 Kg/m² Odd Ratio 0.710 IC 95% (0.616-0.819) con una p<0,001. Tener la menopausia en una edad superior a los 45 años es un factor de riesgo para perder masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 1.263 IC 95% (1.079-1.254). Otro factor explorado era el diagnóstico de la densitometría previa basal, la normopenia era el factor de riesgo más importante como predictor del riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro con un Odd Ratio 2.813 IC

95% (2.179-3.632) y la Osteopenia también lo fue en menor grado un factor de riesgo con una Odd Ratio 2.012 IC 95% (1.586-2.553) con una significación estadística $p < 0.001$. Ver (tabla 30).

Tabla 30: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el triangulo de Ward

	O.R.	IC 95% Inferior	Superior	"p"
Tratamiento con estrógenos	0.452	0.372	0.549	<0.001
Tratamiento con estrógenos y progesterona	0.402	0.336	0.480	<0.001
Edad >55 años	0.719	0.620	0.833	<0.001
Indice de masa corporal > a 25	0.710	0.616	0.819	<0.001
Menopausia > 45 años	1.263	1.079	1.254	0.003
Osteopenia en la DEXA basal	2.012	1.586	2.553	<0.001
Normopenia en la DEXA basal	2.813	2.179	3.632	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

Por último nos quedaba por explorar cuando se presentaba el riesgo de aparecer diferencias entre la densitometría basal y las densitometrías sucesivas en los grupos con tratamiento hormonal sustitutivo, puesto que en las diferencias que aparecían en estos grupos no eran significativas globalmente. No se hallaron diferencias significativas al realizar la densitometría en un periodo inferior a dos años Odd Ratio 1.104 IC 95% (0.861-1.417) $p=0.436$ o realizarla en un periodo inferior a los 3 años Odd Ratio 1.313 IC 95% (0.924-1.640) $P=0.312$, no es hasta periodos superiores a los 3 años cuando aparece riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 2.248 IC 95% (1.706-2.962) con una

significación estadística $p < 0.001$. Lo mismo sucedía cuando los controles eran a partir de los 4 años con Odd Ratio 2.921 IC 95% (2.117-4.031) $p < 0.001$. Ver (tabla 31)

Tabla 31: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento.

Tiempo desde la primera densitometria	O.R.	IC 95%		"p"
		Inferior	Superior	
1- 2 años desde el primer control	1.104	0.861	1.417	0.436
2- 3 años desde el primer control	1.213	0.924	1.640	0.325
3- 4 años desde el primer control	2.248	1.706	2.962	<0.001
4- 5 años desde el primer control	2.921	2.117	4.031	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

5.3.7. PREDICCIÓN DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA DE FORMA SIGNIFICATIVA EN EL TRIANGULO DE WARD

Procedimos a reunir los factores que modificaban la variación de masa ósea de forma significativa, y expresarlo en forma de un cuadro pronóstico. Los factores fueron el valor de la densitometría previa, si realizaba tratamiento y el tipo de tratamiento, la edad de la paciente al realizarse la densitometría y el índice de masa corporal. Ver (tabla 32).

Tabla 32: Predicción de la pérdida de masa ósea de forma significativa en el triangulo de Ward

Normopenia/ Osteopenia leve	No tratamiento	<55 años	IMC<25	43,8%
			IMC>25	32,8%
		>55 años	IMC<25	40,8%
			IMC>25	29,9%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	25,6%
			IMC>25	15,2%
		>55 años	IMC<25	22,7%
			IMC>25	12,6%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	18,3%
			IMC>25	13,9%
		>55 años	IMC<25	15,6%
			IMC>25	9,6%
Osteopenia moderada/ Osteopenia severa/ Osteoporosis	No tratamiento	<55 años	IMC<25	26,9%
			IMC>25	17,7%
		>55 años	IMC<25	24,2%
			IMC>25	15,5%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	14,9%
			IMC>25	7,1%
		>55 años	IMC<25	12,6%
			IMC>25	5,2%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	9,3%
			IMC>25	2,8%
		>55 años	IMC<25	7,3%
			IMC>25	1,3%

IMC: Índice de masa corporal. Los resultados aparecen como probabilidad de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitometro. El la prueba de Hosmer-Lemeshow este modelo predice la realidad de la muestra con una gran fiabilidad $p > 0,001$.

5.4. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL TROCÁNTER MAYOR.

En este apartado describiremos la evolución de la densidad mineral ósea en el trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitómetro. Los datos de mayor relevancia serán los que provoquen una pérdida de masa ósea superior al 1.5%

5.4.1. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TROCÁNTER MAYOR, EN FUNCIÓN DE LA OPCIÓN TERAPÉUTICA

Globalmente se encontró una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, durante el periodo que duró el estudio, en el 57.5% (1373) de las pacientes que no recibían tratamiento frente al 14.4% (84) del grupo que se trataba con estrógenos y progesterona y 15,5% (119) del grupo que solo recibía estrógenos, apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento y el grupo control $p < 0,001$ Ver (tabla 33).

Tabla 33: Variación de masa ósea superior a 1.5% en el Trocánter mayor en el global del estudio

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2387	584	770				
Variación de DMO Trocánter mayor superior al 1.5%	1373 (76.1%)	84 (12.0%)	119 (15.5%)	<0.001	<0.001	<0.001	0.031

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

Una vez analizadas las diferencias globales entre los diferentes grupos pasamos a comparar las diferencias que se producían año tras año dentro de los tres grupos estudiados. No aparecieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos cuando analizamos las variaciones año tras año. Ver (tabla 34,35,36).

No aparecieron diferencias significativas entre los grupos que realizaban tratamiento, pero si que se estableció una diferencia estadísticamente significativa $P > 0,001$ entre el grupo de estrógenos y el grupo que no recibía tratamiento, y el grupo de estrógenos y progesterona y el que no recibía tratamiento, ver (Figura 4).

Tabla 34: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.

No tratamiento			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	n
<1 año	69.2% 96	50.8% 99	195
1 a 2 años	50.8% 358	49.2% 346	704
2 a 3 años	40.6% 260	59.4% 381	641
3 a 4 años	39.3% 176	60.7% 272	448
4 a 5 años	38.4% 86	61.6% 138	224
> de 5 años	21.7% 38	78.3% 137	175
Total	42.5% 1014	57.5% 1373	2387

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje $P=0.093$

Tabla 35: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos y progesterona			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	n
<1 año	87.8% 72	12.2% 10	82
1 a 2 años	88.9% 185	11.1% 23	208
2 a 3 años	87.1% 142	12.9% 21	163
3 a 4 años	81.2% 56	18.8% 13	69
4 a 5 años	73.5% 36	26.5% 13	49
> de 5 años	69.2% 9	30.8% 4	13
Total	85.6% 500	14.4% 84	584

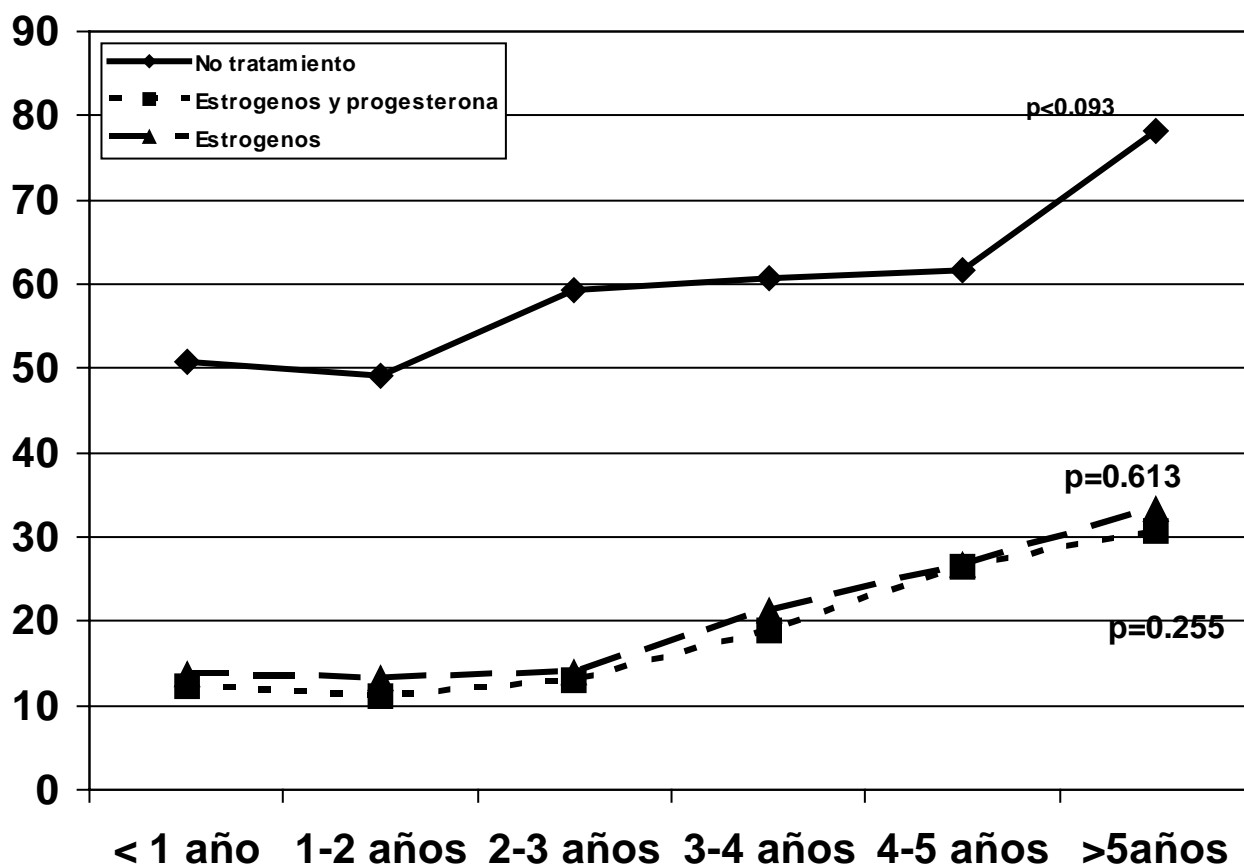
Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P=0.613.

Tabla 36: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.

Estrógenos			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometría	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	n
<1 año	86.3% 101	13.7% 16	117
1 a 2 años	86.8% 270	13.2% 41	311
2 a 3 años	86.1% 167	13.9% 27	194
3 a 4 años	78.7% 74	21.3% 20	94
4 a 5 años	73.3% 33	26.7% 12	45
> de 5 años	66.7% 6	33.3% 3	9
Total	84.5% 651	15.5% 119	770

Tabla 30. Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P=0.255.

Figura 4: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el Trocánter mayor



Evolucion de la DMO en el Trocánter mayor. Porcentaje de mujeres que han sufrido una pérdida ósea superior al coeficiente de variación. No existen diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. $P < 0,001$ entre el grupo que no recibía tratamiento y los grupos que recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

5.4.2. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TROCÁNTER MAYOR, EN FUNCIÓN DE LOS DATOS FÍSICOS, ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

La edad de la paciente aparece como un dato significativo $p=0.011$ para que se produzca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, siendo las pacientes de menor edad 53.00 años DE: 4,91 años las que presentan un variación superior al 1,4% frente a las pacientes que pierden masa ósea en una cantidad inferior al coeficiente de variación con una media de edad de 53.94 años DE: 4,97 años. Otro dato que influye en la variación de masa ósea es el índice de masa corporal. Las pacientes con un menor índice de masa corporal, 26,32 Kg/m² DE: 3,97 Kg/m² sufren en mayor número una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación, respecto a las que tienen un índice de masa corporal superior 26.80 Kg/m² DE: 4.02 Kg/m² con una significación estadística $p=0.001$. Ver (tabla 37).

Tabla 37: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares

	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	"p"
"n"	2165	1576	
Edad	53.61 (4.87)	53.35 (5.09)	0.011
Edad menarquia	12.99 (1.59)	12.93 (1.53)	0.291
Edad menopausia	47.45 (4.06)	47.66 (4.09)	0.126
Número de gestaciones	2 (2-3)	2(2-3)	0.341
Índice de masa corporal	26.66 (3.89)	26.22 (4.02)	0.001
	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	"p"
Antecedentes familiares de osteoporosis	536 (24.8%)	374 (23.7%)	0.470
Antecedentes patológicos de enfermedades que afecten a la masa ósea	61 (2.8%)	39 (2.5%)	0.521

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

5.4.3. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TROCÁNTER MAYOR, EN FUNCIÓN DE LA MEDICACIÓN QUE REALIZABA LA PACIENTE

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en función de los tratamientos que tomaban las pacientes y que afectaban al metabolismo óseo. Ver (tabla 38).

Tabla 38: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente

	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	"p"
"n"	2165	1576	
Tratamientos que afecten al metabolismo óseo	35 (1.6%)	15 (1.0%)	0.085
Tratamiento con corticoides >6 meses	22 (1.0%)	8 (0.5%)	0.096
Tratamiento con quimioterapia	3 (0.1%)	2 (0.1%)	1.00
Tratamiento con sales de litio	10 (0.5%)	5 (0.3%)	0.605
Tratamiento con anticonvulsionantes	1 (0.0%)		1.00

Los resultados se muestran como número de casos y porcentaje entre paréntesis.

5.4.4. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TROCÁNTER MAYOR, EN FUNCIÓN DE LOS HABITOS TOXICOS Y LA INGESTA DE CALCIO

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en función de los hábitos tóxicos de las pacientes, ni la ingesta diaria de Calcio. Ver (tabla 39).

Tabla 39: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio

	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	"p"
Tabaquismo "n"	2165	1576	
No fumadora	1914 (88.4%)	1353 (85.9%)	0.717
Ex fumadora	74 (3.4%)	81 (5.1%)	
Fumadora	177 (8.2%)	142 (9.0%)	
Alcoholismo "n"	2163	1572	
Ocasional	2137 (98.8%)	1551 (98.7%)	0.767
Habitual	26 (1.2%)	21 (1.3%)	
Ingesta de calcio gr/día (D.Típica)	826.68 (280.9)	824.02 (291.5)	0.126

Los resultados se muestran como número total de casos y porcentaje entre paréntesis o media y desviación típica entre paréntesis.

5.4.5. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL TROCÁNTER MAYOR, EN FUNCIÓN DE EL DMO Y EL T-SCORE PREVIO

En este apartado analizamos si los valores de la densitometría basal, eran importantes para predecir una pérdida de masa ósea, superior al coeficiente de variación del densitómetro, en la siguiente densitometría. Aparecieron dos datos significativos, el primero fue observar que las pacientes con mayor densidad mineral ósea DMO 0.729 gr/cm² DE 0,110 gr/cm² eran las que perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro y lo mismo sucedía con las pacientes que tenían mayor T-Score -0.553 que también perdieron masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variación de la máquina, en las siguientes densitometrías, ambos datos con una significación estadística p<0.001. Ver (tabla 40).

Tabla 40: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función de el DMO y el t-score previo

	Variación no significativa de DMO en el Trocánter mayor	Variación significativa de DMO en el Trocánter mayor	"p"
"n"	2165	1576	
DMO Trocánter mayor gr/cm²	0.699 (0.114)	0.729 (0.110)	<0.001
T-SCORE Trocánter mayor	-0.822 (1.036)	-0.553 (1.006)	<0.001

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis.

5.4.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA SUPERIOR AL COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO EN EL TROCÁNTER MAYOR

Una vez analizados los resultados anteriores, en el Trocánter mayor se realizó una regresión múltiple incluyendo los datos que habían sido significativos, para así poder efectuar un cálculo del riesgo de hallar diferencias en las densitometrías siguientes y que estas diferencias fueran superiores al coeficiente de variación del densitómetro. Se ajustó por los parámetros de edad de la paciente, edad de la menopausia, índice de masa corporal y espacio temporal entre densitometrías.

El tratamiento con estrógenos aparece como factor protector Odd Ratio 0.575 IC 95% (0.475-0.696) para que aparezca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, también el tratamiento con estrógenos y progesterona son un factor protector Odd Ratio 0.640 IC 95% (0.507-0.719) ambos con una significación estadística $<0,001$. Otros factores protectores son la edad superior a 55 años Odd Ratio 0.712 IC 95% (0.614-0.825) y el índice de masa corporal superior a 25 Kg/m² Odd Ratio 0.640 IC 95% (0.555-0.738) con una $p<0,001$. Tener la menopausia en una edad superior a los 45 años es un factor de riesgo para perder masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 1.269 IC 95% (1.118-1.511). Otro factor explorado era el diagnóstico de la densitometría previa basal, la normopenia era el factor de riesgo más importante como predictor del riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro con un Odd Ratio 3.140 IC

95% (2.067-4.771) y la Osteopenia también lo fue en menor grado un factor protector con una Odd Ratio 2.049 IC 95% (1.350-3.110) con una significación estadística $p < 0.001$. Ver (tabla 41).

Tabla 41: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el Trocánter mayor

	O.R.	IC 95%		"p"
		Inferior	Superior	
Tratamiento con estrógenos	0.575	0.475	0.696	<0.001
Tratamiento con estrógenos y progesterona	0.604	0.507	0.719	<0.001
Edad >55 años	0.712	0.614	0.825	0,003
Índice de masa corporal > a 25 Kg/m²	0.640	0.555	0.738	<0.001
Menopausia > 45 años	1.269	1.087	1.406	0.006
Osteopenia en la DEXA basal	2.049	1.350	3.110	0.001
Normopenia en la DEXA basal	3.140	2.067	4.771	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

Por último nos quedaba por explorar cuando se presentaba el riesgo de aparecer diferencias entre la densitometría basal y las densitometrías sucesivas en los grupos con tratamiento hormonal sustitutivo, puesto que las diferencias que aparecían en estos grupos no eran significativas globalmente. No se hallaron diferencias significativas al realizar la densitometría en un periodo inferior a dos años Odd Ratio 0.916 IC 95% (0.719-1.167) $p=0.480$ o realizarla en un periodo inferior a los 3 años Odd Ratio 1.225 IC 95% (0.915-1.568) $P= 0.110$, o incluso inferior a los 4 años Odd Ratio 1.381 IC 95% (0.958-1.723) $P= 0.116$. Es al realizar los controles a partir de 4 años cuando aparecía el riesgo de

encontrar diferencias significativas respecto a la densitometría basal Odd

Ratio 1.459 IC 95% (1.072-1.985) $p=0.014$. Ver (tabla 42).

Tabla 42: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento

Tiempo desde la primera densitometria	O.R.	IC 95% Inferior	Superior	"p"
1- 2 años desde el primer control	0.916	0.719	1.167	0.480
2- 3 años desde el primer control	1.225	0.915	1.568	0.110
3- 4 años desde el primer control	1.381	0.958	1.723	0.166
4- 5 años desde el primer control	1.459	1.072	1.985	0.014

Tabla 42: O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

5.4.7. PREDICCIÓN DE LA VARIACIÓN DE MASA ÓSEA DE FORMA SIGNIFICATIVA EN EL TROCÁNTER MAYOR

Procedimos a reunir los factores que modificaban la variación de masa ósea de forma significativa, y expresarlo en forma de un cuadro pronóstico. Los factores fueron el valor de la densitometría previa, si realizaba tratamiento y el tipo de tratamiento, la edad de la paciente al realizarse la densitometría y el índice de masa corporal. Ver (tabla 43).

Tabla 43: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en el Trocánter mayor

Normopenia/ Osteopenia leve	No tratamiento	<55 años	IMC<25	43,8%
			IMC>25	32,8%
		>55 años	IMC<25	40,8%
			IMC>25	29,9%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	25,6%
			IMC>25	15,2%
		>55 años	IMC<25	22,7%
			IMC>25	12,6%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	18,3%
			IMC>25	13,9%
		>55 años	IMC<25	15,6%
			IMC>25	9,6%
Osteopenia moderada/ Osteopenia severa/ Osteoporosis	No tratamiento	<55 años	IMC<25	26,9%
			IMC>25	17,7%
		>55 años	IMC<25	24,2%
			IMC>25	15,5%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	14,9%
			IMC>25	7,1%
		>55 años	IMC<25	12,6%
			IMC>25	5,2%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	9,3%
			IMC>25	2,8%
		>55 años	IMC<25	7,3%
			IMC>25	1,3%

IMC: Índice de masa corporal. Los resultados aparecen como probabilidad de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro. El la prueba de Hosmer-Lemeshow este modelo predice la realidad de la muestra con una gran fiabilidad $p > 0,001$.

5.5. **VARIACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEAL A NIVEL DEL CUELLO FEMORAL RESPECTO AL**

COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO.

En este apartado describiremos la evolución de la densidad mineral ósea en el cuello femoral, respecto al coeficiente de variación del densitómetro. Los datos de mayor relevancia serán los que provoquen una variación de masa ósea superior al 2.3%

5.5.1. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL CUELLO FEMORAL, EN FUNCIÓN DE LA OPCIÓN TERAPEUTICA

Globalmente se encontró una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, durante el periodo que duró el estudio, en el 52.3% (1247) de las pacientes que no recibían tratamiento frente al 9.1% (53) del grupo que se trataba con estrógenos y progesterona y 9.6% (74) del grupo que solo recibía estrógenos, apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento y el grupo control $p < 0,001$. Ver (tabla 44).

Tabla 44: Variación de masa ósea superior a 1.5% en el Trocánter mayor en el global del estudio

	A: No tratamiento	B: Estrógenos + Progesterona	C: Estrógenos	"p" global	"p" AvsB	"p" AvsC	"p" BvsC
"n"	2384	584	768				
Pérdida de DMO Cuello femoral superior al 2.3%	1247 (52.3%)	53 (9.1%)	74 (9.6%)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.073

Los resultados se muestran como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

Una vez analizadas las diferencias globales entre los diferentes grupos pasamos analizar las diferencias que se producían año tras año

dentro de los tres grupos estudiados. El único grupo donde aparecieron diferencias significativas fue el grupo que no recibían tratamiento con una $P < 0.001$. En el grupo de las pacientes que recibían estrógenos y el grupo de estrógenos y progesterona no aparecieron diferencias significativas al comparar la variación de masa ósea año tras año. En las (tablas 45,46 y 47) se muestran los resultados.

No aparecieron diferencias significativas entre los grupos que realizaban tratamiento, pero si que se estableció una diferencia estadísticamente significativa $P > 0,001$ entre el grupo de estrógenos y el grupo que no recibía tratamiento, y el grupo de estrógenos y progesterona y el que no recibía tratamiento, ver (Figura 5).

Tabla 45: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

No tratamiento			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	Variación no significativa de la DMO en cuello femoral	Variación significativa de la DMO en cuello femoral	n
<1 año	60% 117	40% 78	195
1 a 2 años	57.9% 407	42.1% 296	703
2 a 3 años	46.9% 300	53.1% 340	640
3 a 4 años	40.9% 183	59.1% 264	447
4 a 5 años	37.2% 85	62.3% 144	229
> de 5 años	28.6% 50	71.4% 125	175
Total	47.7% 1142	52.3% 1247	2384

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje $P < 0.001$.

Tabla 46: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos y progesterona			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	Variación no significativa de la DMO en cuello femoral	Variación significativa de la DMO en cuello femoral	n
<1 año	92.7% 76	7.3% 6	82
1 a 2 años	91.8% 191	8.2% 17	208
2 a 3 años	90.8% 148	9.2% 15	163
3 a 4 años	88.4% 61	11.6% 8	69
4 a 5 años	89.8% 44	10.2% 5	49
> de 5 años	84.6% 11	15.4% 2	13
Total	90.9% 531	9.1% 53	584

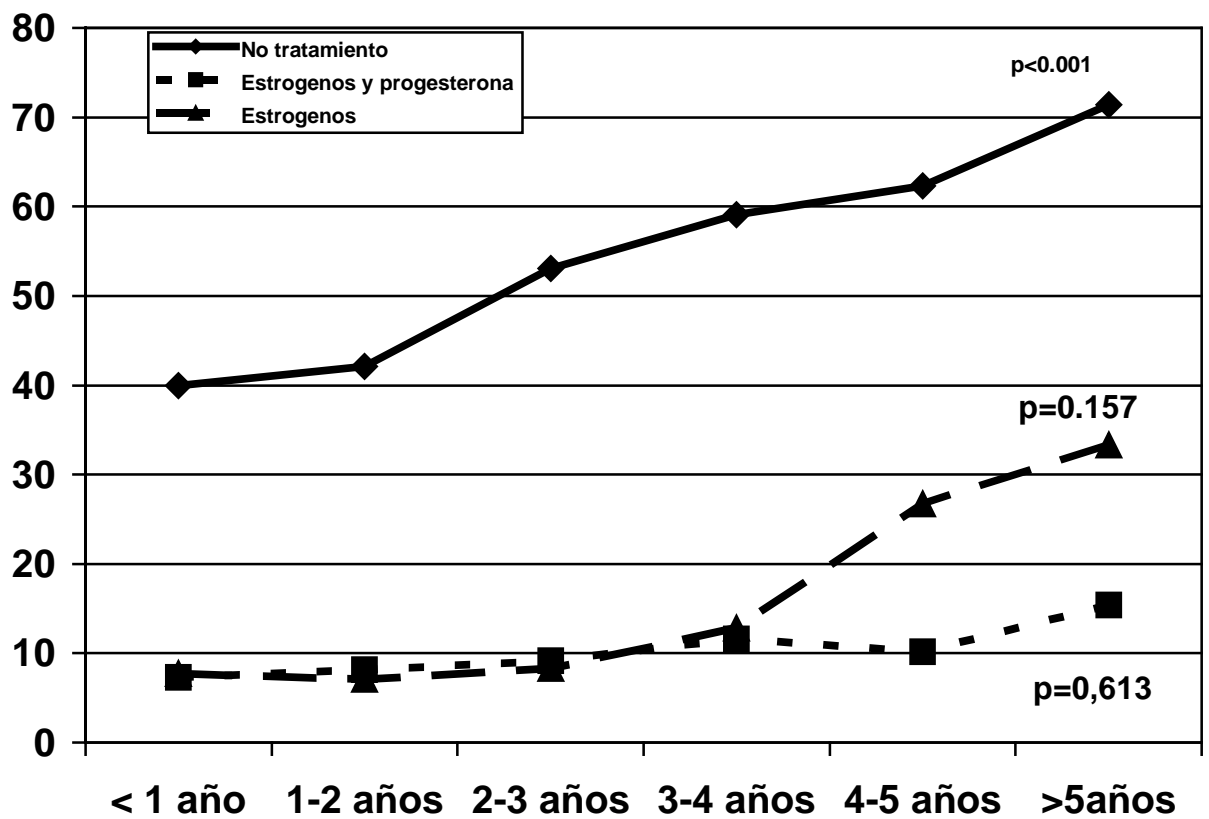
Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P<0.613.

Tabla 47: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro

Estrógenos			
Diferencia temporal respecto a la primera densitometria	Variación no significativa de la DMO en cuello femoral	Variación significativa de la DMO en cuello femoral	n
<1 año	92.3% 108	7.7% 9	117
1 a 2 años	92.9% 288	7.1% 22	310
2 a 3 años	91.7% 177	8.3% 16	193
3 a 4 años	87.2% 82	12.8% 12	94
4 a 5 años	73.3% 33	26.7% 12	45
> de 5 años	66.7% 6	33.3% 3	9
Total	90.4% 694	9.6% 74	768

Se expresan los resultados como el número de pacientes y el porcentaje P<0.157.

Figura 5: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el cuello femoral.



Evolucion de la DMO en el cuello femoral. Porcentaje de mujeres que han sufrido una pérdida ósea superior al coeficiente de variación. No existen diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. $P < 0,001$ entre el grupo que no recibía tratamiento y los grupos que recibían tratamiento hormonal sustitutivo.

5.5.2. VARIACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL CUELLO FEMORAL, EN FUNCIÓN DE LOS DATOS FÍSICOS, ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

La edad de la paciente aparece como un dato significativo $p > 0,001$ para que se produzca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, siendo las pacientes de menor edad 53.02 años DE 4,90 años las que presentan un pérdida superior al 2.3% frente a las pacientes que pierden masa ósea en una cantidad inferior al coeficiente de variación con una media de edad de 53.78 años DE 4,99 años. Otro dato que influye en la variación de masa ósea con una significación estadística marginal es la edad de la menopausia las pacientes con una edad de menopausia superior presentaban una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación 47,76 años DE: 4.00 años , frente a las pacientes con una edad de la menopausia inferior 47,41 años DE 4.11. (Tabla 48).

Tabla 48: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares

	Variación no significativa de DMO Cuello femoral	Variación significativa de DMO Cuello femoral	"p"
"n"	2362	1374	
Edad	53.78 (4.99)	53.02 (4.90)	<0.001
Edad menarquia	12.99 (1.58)	12.91 (1.53)	0.138
Edad menopausia	47.41 (4.11)	47.76 (4.00)	0.040
Número de gestaciones	2 (2-3)	2(2-3)	0.181
Índice de masa corporal	26.55 (3.83)	26.35 (4.14)	0.136
	Variación no significativa de DMO Cuello femoral	Variación significativa de DMO Cuello femoral	"p"
Antecedentes familiares de osteoporosis	573 (24.2%)	337 (24.5%)	0.826
Antecedentes patológicos de enfermedades que afecten a la masa ósea	69 (2.9%)	31 (2.3%)	0.228

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis o número de casos y porcentaje entre paréntesis.

5.5.3. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL CUELLO FEMORAL, EN FUNCIÓN DE LA MEDICACIÓN QUE REALIZABA LA PACIENTE.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en función de los tratamientos que tomaban las pacientes y que afectaban al metabolismo óseo. Ver (tabla 49).

Tabla 49: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente

	Variación no significativa de DMO Cuello femoral	Variación significativa de DMO Cuello femoral	"p"
"n"	2362	1374	
Tratamientos que afecten al metabolismo oseo	36 (1.5%)	14 (1.0%)	0.197
Tratamiento con corticoides >6 meses	23 (1.0%)	7 (0.5%)	0.126
Tratamiento con quimioterapia	2 (0.1%)	3 (0.2%)	0.280
Tratamiento con sales de litio	11 (0.5%)	4 (0.3%)	0.418
Tratamiento con anticonvulsionantes	1 (0.0%)		0.446

Los resultados se muestran como número de casos y porcentaje

5.5.4. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL CUELLO FEMORAL, EN FUNCIÓN DE LOS HABITOS TOXICOS Y LA INGESTA DE CALCIO

Aparecieron más pacientes fumadoras y ex fumadoras en el grupo de pacientes que habían perdido masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación de la máquina 14,3% (197) respecto al grupo que había perdido masa en un número inferior al coeficiente de variación 11,7% (277) con una significación estadística de $p=0.020$. No se hallaron diferencias en función de la ingesta de calcio. Ver (tabla 50).

Tabla 50: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio

	Variación no significativa de DMO Cuello femoral	Variación significativa de DMO Cuello femoral	"p"
Tabaquismo "n"	2362	1374	
No fumadora	2090 (88.3%)	1177 (85.7%)	0.020
Ex fumadora	83 (3.5%)	72 (5.2%)	
Fumadora	194 (8.2%)	125 (9.1%)	
Alcoholismo "n"	2362	1373	
Ocasional	2335 (98.9%)	1353 (98.5%)	0.407
Habitual	27 (1.1%)	20 (1.5%)	
Ingesta de calcio gr/día (D.Típica)	823.51 (279.65)	829.10 (295.18)	0.565

Los resultados se muestran como número total de casos y porcentaje entre paréntesis o media y desviación típica entre paréntesis.

5.5.5. VARIACIÓN SIGNIFICATIVA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL CUELLO FEMORAL, EN FUNCIÓN DEL DMO Y EL T-SCORE PREVIO

En este apartado analizamos si los valores de la densitometría basal, eran importantes para predecir una pérdida de masa ósea, superior al coeficiente de variación del densitómetro, en la siguiente densitometría. Aparecieron dos datos significativos, el primero fue observar que las pacientes con mayor densidad mineral ósea DMO 0.866 gr/cm² DE 0,116 gr/cm² eran las que perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro y lo mismo sucedía con las pacientes que tenían mayor T-Score -0.944 que también perdieron masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variación de la máquina en las siguientes densitometrías, ambos datos con una significación estadística p<0.001. Ver (tabla 51).

Tabla 51: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitómetro, en función de el DMO y el t-score previo

	Variación no significativa de DMO Cuello femoral	Variación significativa de DMO Cuello femoral	"p"
"n"	3362	1374	
DMO Cuello femoral gr/cm²	0.820 (0.111)	0.866 (0.116)	<0.001
T-SCORE Cuello femoral	-1.324 (0.925)	-0.944 (0.968)	<0.001

Los resultados se muestran como media y desviación típica entre paréntesis.

5.5.6. FACTORES DE RIESGO PARA LA PÉRDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA SUPERIOR AL COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL DENSITÓMETRO EN EL CUELLO FEMORAL

Una vez analizados los resultados anteriores del cuello femoral se realizó una regresión múltiple incluyendo los datos que habían sido significativos, para así poder efectuar un cálculo del riesgo de hallar diferencias en las densitometrías siguientes y que estas diferencias fueran superiores al coeficiente de variación del densitómetro. Se ajustó por los parámetros de edad de la paciente, edad de la menopausia, índice de masa corporal y espacio temporal entre densitometrías.

El tratamiento con estrógenos aparece como factor protector Odd Ratio 0.481 IC95% (0.389-0.596) para que aparezca una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, también el tratamiento con estrógenos y progesterona son un factor protector Odd Ratio 0.498 IC 95% (0.411-0.602) ambos con una significación estadística <0,001. Otros factores protectores son la edad superior a 55 años Odd Ratio 0.799 IC 95% (0.689-0.927) $p= 0.003$ y el índice de masa corporal superior a 25 Kg/m^2 Odd Ratio 0.684 IC 95% (0.591-0.791) con una $p<0,001$. Tener la menopausia en una edad superior a los 45 años es un factor de riesgo para perder masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 1.245 IC 95% (1.066-1.455) con una $p=0.006$. Otro factor explorado era el diagnóstico de la densitometría previa basal, la normopenia era el factor de riesgo más importante como predictor del riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, con un Odd

Ratio 2.735 IC 95% (1.993-3.755) y la Osteopenia también lo fue en menor grado un factor protector, con una Odd Ratio 1.514 IC 95% (1.111-2.062) con una significación estadística $p < 0.001$. Ver (tabla 52).

Tabla 52: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el cuello femoral

	O.R.	IC 95% Inferior	Superior	"p"
Tratamiento con estrógenos	0.481	0.389	0.596	<0.001
Tratamiento con estrógenos y progesterona	0.498	0.411	0.602	<0.001
Edad >55 años	0.799	0.689	0.927	0.003
Índice de masa corporal > a 25	0.684	0.591	0.791	<0.001
Menopausia > 45 años	1.245	1.066	1.455	0.006
Osteopenia en la DEXA basal	1.514	1.111	2.062	0.009
Normopenia en la DEXA basal	2.735	1.993	3.755	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

Por último nos quedaba por explorar cuando se presentaba el riesgo de aparecer diferencias entre la densitometría basal y las densitometrías sucesivas en los grupos con tratamiento, puesto que en las diferencias que aparecían en estos grupos no eran significativas globalmente. No se hallaron diferencias significativas al realizar la densitometría en un periodo inferior a dos años Odd Ratio 1.081 IC 95% (0.828-1.411) $p=0.568$ o realizarla en un periodo inferior a los 3 años Odd Ratio 1.291 IC 95% (0.952-1.738) $P= 0.176$, no es hasta periodos superiores a los 3 años cuando aparece riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio 1.910 IC 95% (1.433-2.545) con una significación estadística $p < 0.001$. Lo mismo

sucedía cuando los controles eran a partir de los 4 años con Odd Ratio 3.236 IC 95% (2.218-4.722) $p < 0.001$. Ver (tabla 53).

Tabla 53: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento

Tiempo desde la primera densitometria	O.R.	IC 95%		"p"
		Inferior	Superior	
1- 2 años desde el primer control	1.081	0.828	1.411	0.568
2- 3 años desde el primer control	1.192	0.952	1.438	0.176
3- 4 años desde el primer control	1.910	1.433	2.545	<0.001
4- 5 años desde el primer control	3.236	2.218	4.722	<0.001

O.R: Odd Ratio . IC 95% : Intervalo de confianza del 95%

5.5.7. PREDICCIÓN DE LA VARIACIÓN DE MASA ÓSEA DE FORMA SIGNIFICATIVA EN EL CUELLO FEMORAL

Procedimos a reunir los factores que modificaban la variación de masa ósea de forma significativa, y expresarlo en forma de un cuadro pronóstico. Los factores fueron el valor de la densitometría previa, si realizaba tratamiento y el tipo de tratamiento, la edad de la paciente al realizarse la densitometría y el índice de masa corporal. Ver (tabla 54).

Tabla 54: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en el Trocánter mayor

Normopenia/ Osteopenia leve	No tratamiento	<55 años	IMC<25	43,8%
			IMC>25	32,8%
		>55 años	IMC<25	40,8%
			IMC>25	29,9%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	25,6%
			IMC>25	15,2%
		>55 años	IMC<25	22,7%
			IMC>25	12,6%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	18,3%
			IMC>25	13,9%
		>55 años	IMC<25	15,6%
			IMC>25	9,6%
Osteopenia moderada/ Osteopenia severa/ Osteoporosis	No tratamiento	<55 años	IMC<25	26,9%
			IMC>25	17,7%
		>55 años	IMC<25	24,2%
			IMC>25	15,5%
	Estrógenos	<55 años	IMC<25	14,9%
			IMC>25	7,1%
		>55 años	IMC<25	12,6%
			IMC>25	5,2%
	Estrógenos + Progesterona	<55 años	IMC<25	9,3%
			IMC>25	2,8%
		>55 años	IMC<25	7,3%
			IMC>25	1,3%

IMC: Índice de masa corporal. Los resultados aparecen como probabilidad de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro. El la prueba de Hosmer-Lemeshow este modelo predice la realidad de la muestra con una gran fiabilidad $p > 0,001$.

5.6. CÁLCULO DEL AHORRO ECONÓMICO QUE HUBIERA SUPUESTO APLICAR LOS NUEVOS CRITERIOS PRONÓSTICOS EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Si utilizamos el intervalo anual de monitorización que indicábamos previamente al estudio y usamos como referencia el precio que marca el Institut Català de la Salut, por el que se tasa la densitometría en 39,85 Euros. Hubiéramos indicado un total de 4299 densitometrías de control a las pacientes que recibían terapia hormonal sustitutiva en tres años significaría un gasto económico de 171.315,15 Euros. Pero si utilizamos los criterios pronósticos analizados en este trabajo y considerando que al menos se debería tener a priori una probabilidad superior al 15% de presentar cambios más allá de la variabilidad del método para indicar la densitometría, únicamente repetiríamos anualmente la densitometría a 241 pacientes durante tres años con un costo total de 28.811,55 Euros y al resto de las pacientes (1433 pacientes) únicamente les repetiríamos la densitometría a los 3 años de tratamiento, con un costo total de 47.501,2 Euros. Aplicando este método hubiera supuesto un ahorro global de 95.002,4 Euros (15.807.069 pesetas). A continuación presentamos el cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en cada localización anatómica evaluada ver Tablas 55, 56, 57, 58

Tabla 55: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el triángulo de Ward.

Monitorización de la masa ósea anualmente

DEXA anual	1418 pacientes	4254 DEXA	169521,9 Euros
Monitorización de la masa ósea en función de los nuevos criterios pronósticos			
DEXA 3 años	1030 pacientes	1030 DEXA	-41045,5 Euros
DEXA anual	388 pacientes	1164 DEXA	-46385,4 Euros
Total ahorro			82091 Euros

Tabla 56: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el Cuello del Fémur

Monitorización de la masa ósea anualmente

DEXA anual	1352 pacientes	4056 DEXA	161631,6 Euros
Monitorización de la masa ósea en función de los nuevos criterios pronósticos			
DEXA 3 años	1206 pacientes	1206 DEXA	-48059,1 Euros
DEXA anual	146 pacientes	438 DEXA	-17459,3 Euros
Total ahorro			96118,2 Euros

Tabla 57: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en la zona Lumbar (L1-L4).

Monitorización de la masa ósea anualmente

DEXA anual	1433 pacientes	4299 DEXA	171315,15 Euros
Monitorización de la masa ósea en función de los nuevos criterios pronósticos			
DEXA 3 años	1200 pacientes	1200 DEXA	-47820 Euros
DEXA anual	233 pacientes	699 DEXA	-27855,15 Euros
Total ahorro			95640 Euros

Tabla 58: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el Trocánter mayor

Monitorización de la masa ósea anualmente

DEXA anual	1354 pacientes	4062 DEXA	161870,7 Euros
Monitorización de la masa ósea en función de los nuevos criterios pronósticos			
DEXA 3 años	1156 pacientes	1156 DEXA	-46066,6 Euros
DEXA anual	198 pacientes	594 DEXA	-23670,9 Euros
Total ahorro			92133,2 Euros

6. DISCUSIÓN

La revisión exhaustiva de la literatura y tras varias búsquedas bibliográficas podemos decir que, es el primer trabajo que evalúa el tiempo necesario transcurrido entre dos densitometrías para que aparezcan diferencias superiores al coeficiente de variación del densitómetro, en mujeres que realizan terapia hormonal sustitutiva.

La menopausia conlleva, en general, un aumento del metabolismo óseo, lo que puede suponer la pérdida de masa ósea y la consiguiente osteoporosis postmenopáusica. Cuando la resorción supera la formación ósea se produce la osteopenia y la osteoporosis postmenopáusica (Heaney, 1978). Este mecanismo puede ser evaluado y medido mediante la densidad mineral ósea utilizando la densitometría (DEXA) (Recker, 1992). La utilización de la terapia hormonal sustitutiva se ha demostrado como un factor enlentecedor de la pérdida de masa ósea y en algunos casos la detención de esta pérdida (Marcus, 1999) (ThePEPIgroup, 1996). La DEXA es un buen medidor de la densidad mineral ósea y se ha demostrado como la prueba "gold standard" a la hora de diagnosticar y monitorizar la densidad mineral ósea (Consensus, 2001). Pero esta prueba sigue siendo un método indirecto de esta medida y presenta una cierta variabilidad, lo que comporta un cierto margen de inexactitud a la hora de realizar sus mediciones. El presente estudio ha valorado la exactitud de este método en la monitorización seriada de la masa ósea, intentando aislar las variables que van a influir para predecir cambios detectables por la DEXA y que estos cambios

superen al coeficiente de variabilidad que presenta el densitómetro al realizar sus medidas.

En el presente estudio hemos intentado evaluar, los factores que van a influir a la hora de determinar cuando vamos a realizar la siguiente densitometría de monitorización, en la paciente postmenopáusica que recibe tratamiento hormonal sustitutivo transdérmico. Nuestro objetivo es el de reducir el número global de densitometrías de monitorización en las pacientes que reciben terapia.

Aunque existen recomendaciones sobre la indicación de cuando realizar la primera densitometría en función de factores de riesgo (Orimo, 2001) (Espallargues, 2001), no existen trabajos que indiquen cuando se debe realizar la monitorización de las pacientes que están en tratamiento hormonal sustitutivo transdérmico, siendo esta una de las causas más frecuentes de indicación de la densitometría, que alcanzaría en Cataluña al 52% de las densitometrías que se realizan anualmente (Espallargues, 1999).

La densitometría ósea puede ser utilizada para evaluar la respuesta del hueso a las intervenciones farmacológicas. La evaluación de la columna y cadera son las zonas que en nuestro trabajo y en la literatura se proponen como las más indicadas para realizar estas mediciones (Lufkin, 1992).

La magnitud del cambio entre densitometrías puede ser medida, como porcentaje de cambio entre dos medidas o por el cambio absoluto entre dos medidas en gr/cm^2 , cualquiera de los dos métodos es correcto para evaluar este cambio. Pero este método de medición posee una

variabilidad inherente a la medición y a la máquina que es diferente según el área explorada y viene determinada por el fabricante además de la del técnico (Faulkner, 1996) en nuestro trabajo los coeficientes de variación eran: Cuello femoral 2,3%, Triángulo de Ward 1,4%, Trocánter mayor 1,5% y columna lumbar 1,05%. Esta variabilidad debe de ser cuantificada para poder evaluar los cambios que se producen entre densitometrías, el no cuantificar estos errores de precisión del método, condiciona que existan diagnósticos inapropiados y que se reconozcan cambios en la densidad mineral ósea que en realidad no son presentes. Los cambios en la densidad mineral ósea son difíciles de comparar si se realizan con diferentes densitómetros y con diferentes técnicos (Faulkner and McClung, 1995), por eso en nuestro estudio se utilizó el mismo densitómetro a todas las pacientes y realizó la exploración el mismo técnico. Este estudio se realizó en una cohorte de pacientes postmenopáusicas y se efectuó un seguimiento que osciló entre 1 año y mas de 5 años, realizándoles controles anuales. Se comparan las diferencias entre las mujeres que recibían tratamiento y las que no lo recibían así como cuales eran los factores implicados en la pérdida de masa ósea y propone un nuevo cuadro pronostico para efectuar los controles densitométricos.

6.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA SUPERIOR A LA VARIABILIDAD DEL DENSITÓMETRO.

Las poblaciones a estudio fueron unas poblaciones comparables, no apareciendo diferencias significativas muy relevantes. El peso que aparece ligeramente superior en las pacientes que no recibían tratamiento 65.02 Kg respecto a 63.04 Kg de las pacientes que recibían estrógenos y progesterona y 62.84 Kg en las pacientes que utilizaban estrógenos, clínicamente este factor diferencial no es significativo y menos aún si tomamos como medida más exacta el índice de masa corporal, factor que si que influye en la evolución de la masa ósea. Al calcular el índice de masa corporal de las pacientes, un factor que podría influir según algunos trabajos en la evolución de la densidad ósea, no aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, dato que apoya la homogeneidad de nuestra muestra.

Otro factor que podría influir en que aparecieran diferencias entre los grupos era el valor inicial en la primera densitometría como aparece en la tabla 5, no aparecen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las áreas evaluadas (columna lumbar, Trocánter mayor, cuello femoral y triángulo de Ward) en los tres grupos a estudio.

Al centrarnos en los grupos en los que hallamos más pacientes con una pérdida de masa ósea superior a la variabilidad del método, encontramos que en las áreas exploradas se producía mayor pérdida ósea por parte de las pacientes que no realizaban tratamiento hormonal sustitutivo transdérmico respecto a las no usuarias. Sin embargo no

encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos que recibían tratamiento (A: estrógenos y progesterona; B: estrógenos). En el grupo que no realizaba tratamiento al final del estudio aparecieron pérdidas de masa ósea superiores a la variabilidad del densitómetro en un 52,3-65,8% de las pacientes, dependiendo de la zona explorada por la densitometrías. En las pacientes que realizaban tratamiento hormonal estas pérdidas se minimizaban afectando al final del estudio al 9,1-15.5% de las pacientes que realizaban tratamiento con estrógenos y progesterona, y al 9,6-14,4% de las que realizaban tratamiento con estrógenos. El tratamiento hormonal sustitutivo como aparece en nuestros datos, es un factor que enlentece o detiene la pérdida de la masa ósea. En la mayoría de trabajos publicados en la literatura se confirma este resultado, de todos ellos destacaríamos el estudio postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI trial) tanto por el número de pacientes como por el diseño del estudio, donde se expresa esta interrupción de la pérdida de masa ósea (ThePEPIgroup, 1996) o en el estudio Woman Health Initiative donde también se refleja este efecto que tienen los estrógenos positivo sobre la densidad mineral ósea. Estos dos grandes trabajos han demostrado que los estrógenos conjugados equinos solos o asociados a progesterona incrementan la densidad mineral ósea, pero ambos trabajos han utilizado estrógenos conjugados equinos de uso muy frecuente en Estados Unidos. En nuestro trabajo y en Europa la vía transdérmica es la más utilizada y sus efectos también se han reportado en la literatura

(Cetinkaya, 2002) comparando la efectividad de los tratamientos transdérmicos a los tratamientos orales.

El **índice de masa corporal** (IMC), aparece como un factor que influye en la evolución posterior de la masa ósea, las pacientes que sufren un pérdida de masa ósea, presentan un (IMC) inferior que las que no presentan esa pérdida de densidad mineral, en columna lumbar las pacientes que tienen una pérdida de masa ósea superior a la variabilidad del método tienen un DMO $26,12 \text{ Kg/m}^2$ frente a las que pierden menos masa ósea que presentan un DMO de $26,80 \text{ Kg/m}^2$ con una $p < 0.001$. Este mismo resultado lo encontramos al estudiar la cadera donde en el triángulo de Ward la pacientes que pierden masa ósea superior a la variabilidad del método presentan un IMC de $26,32 \text{ Kg/m}^2$ frente a $26,61 \text{ Kg/m}^2$, en el trocánter mayor de $26,22 \text{ Kg/m}^2$ respecto a $26,66 \text{ Kg/m}^2$ y por último en el cuello femoral donde el IMC de las pacientes que pierden masa ósea superior al coeficiente de variación es de $26,35 \text{ Kg/m}^2$ y en las que pierden menos que el coeficiente de variación del densitómetro es de $26,55 \text{ Kg/m}^2$. La relación entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea ha sido establecida en trabajos como en el estudio Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) (Ravn, 1999) donde se presenta el índice de masa corporal como un factor de pérdida de la masa ósea, también autores como Karlsson y Blum (Karlsson, 2000) (Blum, 2001) muestran esta asociación, esta relación se explicaría por los niveles endógenos de estrógenos, las pacientes con mayor IMC tendrán una mayor conversión periférica del tejido adiposo a estrona, que influenciaría favorablemente

al metabolismo óseo (Greendale, 1997) reduciendo la pérdida de masa ósea. (Rico, 2002).

En el análisis multivariado efectuamos como punto de corte el índice de masa corporal en 25 Kg/m^2 por su sentido clínico y para valorar la influencia que el IMC representaba. El IMC superior a 25 Kg/m^2 es un factor protector para que no se produzca pérdida de masa ósea en la siguiente densitometría, en columna Odd Ratio: 0.604 IC 95% (0,525-0,694), en el triángulo de Ward Odd Ratio 0.710 IC 95% (0,616-0,819), en el trocánter mayor de 0.640 IC 95% (0,555-0,738) y en el cuello femoral de 0.684 IC 95% (0,591-0,791)

La **edad** de las pacientes en el momento de realización de la densitometría también se muestra como un factor diferencial entre las pacientes que pierden masa ósea en cantidades superiores al coeficiente de variación del método. En nuestros datos las pacientes de mayor edad pierden menor cantidad de masa ósea que las pacientes de menor edad. En columna lumbar las pacientes que perdían masa ósea en mayor grado que el coeficiente de variación del método, tenían una edad de 52,76 años respecto a las pacientes que perdían menos cantidad de masa ósea que tenían una edad de 54,14 años. Este mismo resultado aparece en las diferentes áreas exploradas del fémur, donde en todos los casos las pacientes con una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del método tienen una edad inferior. En el triángulo de Ward la edad media era de 53.00 años en el grupo que perdía menos masa ósea que la variabilidad del densitometro, frente a 53.93 años de las pacientes que no perdian masa ósea y en el cuello

femoral era 53,02 años frente a 53,78 años de edad media, en el grupo de pérdida ósea inferior al coeficiente de variación del densitómetro, todos los resultados estadísticamente significativos. Este resultado podría no tener significado si pensamos que la edad es un factor de riesgo para que se produzca una fractura ósea, como indica en la mayoría de trabajos (Miller and McClung, 1996), pero aquí no estamos evaluando el riesgo de fractura, sino la posibilidad de que exista un riesgo de perder masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, entonces sí que adquiere significado. Si evaluamos este resultado en función de la edad en que se produjo la menopausia, la pérdida ósea más acelerada se suele producir en los primeros años de la menopausia y posteriormente la curva de pérdida de masa ósea se enlentece. Todo esto provoca que a mayor edad mayor probabilidad de que hayan pasado más años desde la menopausia y menor posibilidad de que nos hallemos en los años inmediatos al inicio de la menopausia, que es donde se produce la pérdida de masa ósea de forma más acelerada (Brot, 1997). Por lo tanto las pacientes de mayor edad a la hora de realizarse una densitometría tendrán menor riesgo en futuras densitometrías de perder masa ósea de forma significativa. Cuando realizamos el análisis multivariado, aquí utilizamos la edad de 55 años como punto corte que es donde al realizar deciles de separación aparecía el punto de corte que mejor separaba a los grupos. El tener una edad superior de 55 años apareció como un dato protector, frente a la pérdida de masa ósea de forma significativa, en la columna lumbar Odd Ratio 0.618 IC 95%(0,534-0,715) $p < 0.001$ lo mismo sucedía en trocánter

mayor Odd Ratio 0.712 IC 95% (0,614-0,825), en el triángulo de Ward Odd Ratio: 0.719 IC 95% (0,620-0,833) y en el cuello femoral Odd Ratio: 0,799 IC 95% (0,689-0,927) todos ellos estadísticamente significativos.

La **edad en que se producía la menopausia** no apareció como un factor de riesgo al evaluar columna y fémur, no apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes que perdían o no perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del método. La edad de la menopausia ha aparecido en la mayoría de trabajos como un factor de riesgo para la osteoporosis (Ballard, 1998). En nuestro trabajo no incluíamos menopausias precoces, ya que esta relación entre menopausia precoz y osteoporosis ya está suficientemente establecido (McKnight, 1995). Al igual que sucedía con la edad de la paciente, la edad de la menopausia será un factor de riesgo para la pérdida de masa ósea, en función del tiempo que ha pasado hasta realizarse la primera densitometría. Si la menopausia se ha producido cercana en el tiempo al momento de realizarse la densitometría, va a aparecer mayor riesgo de variación significativa de masa ósea, pero si la menopausia se produjo hace tiempo ya no va a existir un grado acelerado de pérdida de masa ósea por lo tanto menor riesgo de pérdida (Brot, 1997). Aunque no aparecieron diferencias significativas en el análisis univariado, si que aparecieron en el análisis multivariado donde al ajustar por los parámetros de edad de la paciente, tratamiento que realizaban y el IMC. Si que apareció la edad de menopausia superior a los 45 años, como un factor de riesgo de pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro, que

oscilaba según las áreas exploradas entre un Odd Ratio: 1.300 IC 95% (1,118-1,511) en columna lumbar hasta un Odd Ratio: 1.245 IC 95% (1,066-1,455) en el cuello femoral. En todas las áreas exploradas los resultados fueron marginalmente significativos.

El **valor de la densitometría previa** apareció en todas las áreas exploradas como un dato significativo para predecir si la paciente en las siguientes densitometrías de monitorización iba a variar de forma significativa, en una cantidad superior al coeficiente de variación. En todas las áreas exploradas las pacientes que presentaban una densidad mineral ósea mayor o en su defecto un T- Score superior, era un dato significativo para que perdieran masa ósea en una cantidad superior al coeficiente de variación de la máquina. En la columna lumbar las pacientes con mayor pérdida ósea eran las que presentaban un DMO de 1.045 gr/cm² DE 0.156 gr/cm², frente a las pacientes que no tenían esta pérdida con un DMO de 0.980 gr/cm² DE: 0.160 gr/cm². En el triángulo de Ward aparecían también estas diferencias, las pacientes con pérdidas superiores al coeficiente de variación del densitómetro presentaban valores superiores de DMO en la densitometría previa 0.757 gr/cm² DE: 0.0.133 gr/cm² frente a las que perdían menos masa ósea con un DMO de 0.702 gr/cm² DE: 0.133 gr/cm². El valor de la densitometría previa como un factor predictivo de la pérdida de masa ósea en la próxima densitometría, ha sido descrito recientemente en el trabajo de Abrahamsen et al. Este autor considera el T-score de la densitometría basal como un factor directamente relacionado para predecir la declinación ósea de la próxima densitometría (Abrahamsen, 2002).

La **edad de la menarquia** no apareció en nuestro trabajo como un factor que influenciara en la pérdida de masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variación del densitómetro. La mayoría de autores como Brot y Cummings no hallan tampoco la menarquia como un factor de riesgo en si para la pérdida de masa ósea (Brot, 1997) (Cummings, 1995). Otros como Ito y Blum, que relacionan la menarquia temprana con un mayor pico de masa ósea en la edad juvenil, posteriormente se traducirá en una mayor masa ósea en la paciente postmenopáusica, pero en ningún caso se habla de influencia a la hora de perder mayor o menor cantidad de masa ósea durante el periodo postmenopáusico (Ito, 1995) (Blum, 2001).

Los **antecedentes familiares de osteoporosis** en nuestro trabajo no aparecieron como un factor significativo para la pérdida de masa ósea entre densitometrías. Se conoce que esta enfermedad es más frecuente en hijas de madres osteoporóticas en las cuales la masa ósea es menor. También se ha demostrado en gemelas univitelinas que existe una importante concordancia de la masa ósea (Moller, 1978) y que las hijas de madres afectas de osteoporosis tienen menor DMO que los controles (Evans, 1988). Aunque hace años se inició una interesante línea de investigación sobre el polimorfismo de diferentes genes que podrían estar relacionados con la densidad mineral ósea y/o las fracturas osteoporóticas, los resultados han sido a menudo contradictorios (Morrison, 1994) y por ello, hasta el momento, no se ha podido establecer un patrón de transmisión genética específico de la enfermedad.

La **utilización de medicaciones** asociadas a la pérdida de masa ósea apareció en algunas localizaciones como un factor relacionado con la pérdida de masa ósea durante la monitorización. En la columna vertebral el único fármaco que resulto diferencial entre las pacientes que perdían masa ósea y las que no lo perdían fue el antecedente de utilización de corticoides. Lo paradójico fue que el grupo de pacientes donde había más usuarias de corticoides durante un tiempo superior a 6 meses, perdían masa ósea en menor cantidad que el coeficiente de variación. Cabe decir que cuando se describió la muestra ya aparecían estas diferencias entre los grupos en tratamiento y los que no realizaban tratamiento y ese dato haya podido ser un sesgo en la aparición de estas diferencias. El uso de corticoides en muchos trabajos aparece como un factor importante para la osteoporosis. Se diferencia de la osteoporosis primaria en que la anomalía predominante es la inhibición de la formación ósea, causada por las disminuciones en la reproducción, migración, diferenciación y periodo de vida de los osteoblastos (Marystone, 1995). También puede ocurrir una mayor resorción ósea. Esta resorción puede ser consecuencia de la disminución en la absorción del calcio y del hiperparatiroidismo secundario o de una disminución en la producción de estrógenos y andrógenos. Otro factor que puede contribuir es el trastorno inflamatorio subyacente para el cual se administran los glucocorticoides (Baron, 1999). Cabe decir que no todos los trabajos han encontrado esta asociación, Selby recientemente no halló estas diferencias al comparar pacientes que realizan tratamiento con corticoides y pacientes que no realizaban tratamiento (Selby, 2000).

El **tabaquismo** fue otro de los factores explorados para evaluar la posible influencia de este hábito tóxico sobre la densidad mineral ósea. En nuestro trabajo no todas las áreas se mostraron influenciadas por el tabaco, fue en la zona del cuello femoral donde se objetivaron diferencias estadísticamente significativas apareciendo mayor número de mujeres fumadoras y exfumadoras en el grupo que perdían masa ósea en un grado superior al coeficiente de variación del densitómetro. Apareciendo en el grupo de pérdida superior al coeficiente de variación, 9.1% de mujeres fumadoras frente a 8.2% de mujeres fumadoras en el grupo que no perdía masa ósea con una $p= 0.020$. También en estudios epidemiológicos se ha relacionado el consumo de tabaco con menor masa ósea y mayor riesgo de fracturas. Se ha establecido incluso una correlación inversa entre la masa ósea y la cantidad y la cantidad de cigarrillos consumidos (Hollenbach, 1993). Es muy improbable que el tabaco por sí mismo sea capaz de producir osteoporosis. El mecanismo etiopatogénico probablemente es indirecto e intervendrían en el mismo, por una parte, el efecto antiestrogénico del tabaco ya que las mujeres fumadoras suelen tener la menopausia más precozmente que las no fumadoras (Daniel, 1992). También debe tenerse en cuenta el efecto sobre el peso corporal dado el conocido efecto anorexígeno del tabaco. Las mujeres fumadoras son más delgadas que las no fumadoras, atribuyéndose a este menor peso el riesgo de padecer osteoporosis (Bjarnason and Christiansen, 2000). También se ha descrito una menor absorción intestinal del calcio en las pacientes fumadoras y la

subsiguiente mayor pérdida de masa ósea (Krall and Dawson-Hughes, 1999)

El consumo de **alcohol** fue también un factor de riesgo explorado en nuestra población, apareciendo menor número de pacientes con alcoholismo, dentro del grupo que perdían masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variabilidad del densitómetro 0.9% de las pacientes, frente al 1.6% de las pacientes que tomaban alcohol y no perdían masa ósea respecto al coeficiente de variación con una $P=0.044$ ligeramente marginal. Esta diferencia solo se pudo constatar en la exploración de la columna lumbar, en el resto de áreas exploradas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El consumo crónico de alcohol se ha asociado a la aparición de enfermedad metabólica ósea, y se ha descrito el desarrollo de osteopenia y consecuentemente un aumento de la incidencia de fracturas, destacando por su gravedad la de cadera.

Se ha publicado que el número de fracturas es mayor entre los alcohólicos que en la población normal, y en las diferentes series el porcentaje de pacientes alcohólicos en los que se encuentran fracturas ya sean vertebrales o costales oscila entre el 15% y el 35%. Ello puede ser debido por una parte al hecho de que los alcohólicos sufren con mayor frecuencia caídas y accidentes (Anderson, 1998) y por otra a la existencia de enfermedad metabólica ósea, especialmente osteoporosis, que ha sido diagnosticada por diferentes métodos: histológicos, radiológicos y densitométricos (Perry, 1999), esta enfermedad metabólica es más presente en los hombres que en las mujeres. Esta

falta de asociación entre alcoholismo y disminución de la masa ósea en las mujeres, quedó de manifiesto en el año 2001 con el trabajo de Baron en el cual el consumo de alcohol llegaba a tener un leve efecto protector Odd Ratio: 0.80 (IC 95%, 0.69-0.93) (Baron, 2001) y previamente en las pacientes del estudio de Nurses Health Study en las cuales el alcohol también apareció como un factor protector (Feskanich, 1999). Este efecto de mejoría de masa ósea se explica por las alteraciones de la metabolización de los estrógenos que se producen en las mujeres alcohólicas (Ganry, 2000).

Aunque aparecieron diferencias en la **ingesta de calcio** entre los grupos estas diferencias no fueron estadísticamente significativas las pacientes que perdían mayor o menor cantidad de densidad mineral ósea, cabe destacar que la ingesta de calcio en los diferentes grupos fue menor a la aconsejada y el grupo que mayor ingesta de calcio realizaba fue el grupo que de tratamiento con estrógenos y progesterona con 835 mg/día DE 306 mg/día. El grupo que de menor ingesta diaria de calcio fue el grupo que no realizaba tratamiento con 819,9 mg/día DE 282 mg/día. Hasta hace poco se ponía mucho énfasis en una dieta rica en calcio, basándose sobre todo en los estudios de Matkovic et al (Matkovic, 1979) en los que observó que en dos poblaciones de Yugoslavia, la que presentaba una alimentación rica en calcio tenía una tasa de fractura femoral inferior a la otra comunidad con una menor ingesta de calcio. Sin embargo en este estudio estas pacientes también ingerían más proteínas, más cantidad energética y tenían mayor peso, lo cual podría explicar esta diferencia en la presencia de fracturas. Por otro

lado, diversos estudios poblaciones entre comunidades con diferentes ingesta de calcio en Estados Unidos, América Central y Europa no han demostrado una mayor incidencia de fractura en las comunidades con menor ingesta (Kanis, 1999), a pesar de lo cual la mayoría de sociedades científicas preconizan el aumentar la ingesta de calcio, pero la cantidad necesaria varía de una comunidad a otra. Se ha observado que el calcio puede disminuir el "turnover" óseo (Kanis, 1999). A la hora de evaluar su papel como tratamiento de una osteoporosis en la reducción del riesgo de fractura, los resultados no son tan evidentes, ya que las muestras suelen ser pequeñas, la ingesta de calcio basal varía según los estudios y las poblaciones estudiadas no suelen ser homogéneas (Dawson-Hughes, 1991). Sin embargo, parece ser que sería beneficioso en aquellos sujetos con ingesta de calcio muy bajas (por ejemplo, inferiores a 400-500 mg/día), pero no queda muy claro en aquellos con ingesta más elevadas (por ejemplo, mayores a 1.000 mg/día).

El **tratamiento con estrógenos**, realizando análisis multivariantes de regresión logística y ajustando por factores como, el índice de masa corporal, la edad de la paciente, la edad de la menopausia, y el diagnóstico densitométrico de la medición basal, apareció en todas las áreas exploradas como un factor protector para la pérdida de masa ósea en mayor cantidad que el coeficiente de variación del densitómetro. En la zona lumbar fue de Odd Ratio 0.472 IC 95% (0.389-0.772), en el triángulo de Ward de Odd Ratio: 0.452 IC 95% (0.372-0.594), en el trocánter mayor de Odd Ratio: 0.575 IC 95%

(0.475-0.696), y en el cuello femoral de Odd Ratio: 0.481 IC 95% (0.389-0.596). En estudios controlados se ha demostrado que la administración de estrógenos enlentece o neutraliza la pérdida ósea, especialmente en los años que siguen a la menopausia (Torrijos, 1997) presentado unos OR que oscilan entre 0.66 IC 95 % (0.51-0.78) hasta 0.75 IC 95 % (0.50-1.12) (Cauley, 2001) frente a las no usuarias de estrógenos. La eficacia parece depender de la cantidad de estrógeno liberado y no de la vía de administración. El efecto de la THS es dosis-dependiente, a pesar de existir una dosis umbral de utilidad para la mayoría de las pacientes, existe una amplia variabilidad individual. Aunque no existe un acuerdo unánime, quizás porque hay pocos estudios realizados al respecto, la mayor parte de los autores admiten que pequeñas dosis de estrógenos (equivalentes 1 mg de valerianato de estradiol, 0.3 mgrs de estrógenos conjugados equinos o 25 mgr de estradiol transdérmico) son suficientes para asegurar una adecuada protección de la masa ósea (Lufkin, 1992). En el estudio de Eiken et al (Eiken, 1997) se realizó con un diseño doble ciego los dos primeros años y abierto durante los 8 años restantes; se hicieron densitometrías óseas de columna lumbar y antebrazo cada 6-12 meses durante los primeros 5 años y posteriormente a los 8 y 10 años de seguimiento. A los 10 años, la densidad mineral ósea en columna lumbar fue significativamente más elevada en las mujeres tratadas con THS que las del grupo control $P < 0.001$. Además, varios estudios sugieren que la administración de estrógenos después de la menopausia se asocia a una reducción del riesgo de fractura (Lindsay, 1998).

El tratamiento con **estrógenos y progesterona** también resultó en nuestro trabajo un factor protector en el momento de predecir si en la próxima densitometría existiese una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro. En la columna lumbar la OR fue de 0.414 IC 95% (0.346-0.494), en el trocánter mayor el OR fue de 0.604 IC 95% (0.507-0.719), en el triángulo de Ward de Odd Ratio: 0.402 IC 95% (0.336-0.480) y en el cuello femoral de Odd Ratio: 0.498 (0.411-0.602) en todas las áreas exploradas los resultados resultaron estadísticamente significativos. Fue en los años setenta cuando se puso de manifiesto el riesgo de la monoterapia con estrógenos, al faltarle el efecto opONENTE de la progesterona, por lo que el endometrio continúa proliferando en mayor medida que durante la vida fértil y puede hacerse hiperplásico, lo que constituye un factor de riesgo para el cáncer endometrial (Whitcrott and Stevenson, 1992). El tratamiento con estrógenos sin oponer progesterona sólo está indicado en mujeres histerectomizadas, mientras que las mujeres que tienen útero deben de recibir tratamiento con una combinación de estrógenos y un gestágeno. Desde la introducción de los progestágenos en terapia hormonal sustitutiva se ha puesto especial atención a los posibles efectos moduladores que la progesterona puede tener sobre los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso (Gallagher, 1991). En general no existe evidencia en la literatura de efectos negativos de la progesterona y el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el hueso (Greendale, 2002). Por el contrario en algunos trabajos se ha demostrado que la progesterona parece presentar un efecto sinérgico

favorable a los estrógenos sobre el hueso (Marcus, 1999) (Yamamoto, 1998). En nuestro trabajo solo en dos áreas exploradas, la zona lumbar L1-L2 y en el triángulo de Ward, la adición de la progesterona, aumentó el efecto protector de los estrógenos.

6.2. INTÉRVALO ENTRE DENSITOMETRÍAS DE MONITORIZACIÓN ÓSEA.

Los estrógenos son hormonas potentes con numerosos efectos, antes de iniciar el tratamiento hay que sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos con la paciente, para asegurar una decisión que sea lo más informada posible, algo especialmente importante para el cumplimiento del tratamiento y la realización de los controles necesarios. En el grupo que no realizaban tratamiento, en todas las áreas exploradas se hallaron diferencias significativas apareciendo año tras año en la DMO, cada vez mayor porcentaje de mujeres que perdían masa ósea $p < 0.001$. Sin embargo en los grupos que realizaban tratamiento hormonal sustitutivo las diferencias que aparecían en los primeros años eran mínimas y no eran estadísticamente significativas. Por lo que tuvimos que aplicar técnicas de análisis multivariado para encontrar el intervalo de tiempo necesario entre dos densitometrías para hallar diferencias reales entre dos mediciones y que estas diferencias no estuvieran enmascaradas por el coeficiente de variación que presentaba la máquina.

En la columna lumbar (L1-L4) este riesgo no aparecía en los controles efectuados entre el primer y segundo año Odd Ratio: 0.320 IC 95% (0.885-1.452), ni tampoco entre el segundo y tercer año Odd Ratio: 1.197 IC 95% (0.963-1.728). Era cuando realizábamos el control entre el tercer y cuarto año cuando ya aparecía un riesgo estadísticamente significativo de que se produjeran estas diferencias Odd Ratio: 1.869 IC 95%(1.420-2.460) $p < 0.001$. Estos datos son los que nos mostraban que

el intervalo de monitorización entre densitometrías en la columna lumbar tendría que ser en la mayoría de casos a intervalos superiores a los tres años. La excepción, eran los casos en que existían factores muy significativos de pérdida de masa ósea entre dos densitometrías consecutivas como se muestra en la tabla 14, estas pacientes serían las que superarían en un 15% la probabilidad de hallar una diferencia superior al coeficiente de variación de la máquina. Eran las pacientes normopénicas o con una osteopenia leve, con edad inferior a los 55 años y con índice de masa corporal inferior a 25 kg/m². Este grupo de pacientes presentaría mayor riesgo de pérdida de masa ósea que el resto de pacientes en tratamiento hormonal sustitutivo y por lo tanto sus controles deberían ser anuales.

En el triángulo de Ward la realización de controles a las pacientes que recibían terapia hormonal sustitutiva en periodos entre 1 y 2 años eran un factor de riesgo para hallar una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio: 1.104 IC 95% (0.861-1.417) p=0.436, el efectuar los controles entre el 2º y el 3º año tampoco suponía un riesgo estadísticamente significativo para las pacientes que realizan terapia hormonal sustitutiva Odd Ratio: 1.213 IC 95% (0.924- 1.640) p=0.325. Era a partir del tercer al cuarto año donde se producía el riesgo real de hallar diferencias entre dos densitometrías de monitorización consecutivas Odd Ratio: 2.248 IC 95% (1.706-2.962). Al igual que sucedía en todas las áreas exploradas, fue el intervalo superior a los 3 años, cuando aparecía el riesgo general de hallar diferencias estadísticamente significativas, entre dos densitometrías de

monitorización de la densidad mineral ósea, en mujeres postmenopáusicas que realizaban terapia hormonal sustitutiva. Como solo habíamos predecido un riesgo general, realizamos un rastreo más minucioso intentando localizar dentro de las pacientes que realizaban terapia hormonal sustitutiva, cuales eran las que presentaban un riesgo elevado entre dos mediciones consecutivas de encontrar diferencias superiores al coeficiente de variación del densitómetro. En el triángulo de Ward las pacientes con riesgo elevado de presentar una pérdida superior al coeficiente de variación entre dos densitometrías eran las pacientes que presentaban normopenia o osteopenia leve y un índice de masa corporal menor de 25 kg/m^2 , siendo aquí la edad un dato que no influía tan directamente como en otras áreas exploradas.

En el trocánter mayor este riesgo no aparecía en los controles efectuados entre el primer y segundo año Odd Ratio: 0.916 IC 95% (0.719-1.167), ni tampoco entre el segundo y tercer año Odd Ratio: 1.225 IC 95% (0.915-1.568). El trocánter mayor era la única área explorada donde tampoco hallamos diferencias significativas en el control efectuado entre el tercero y cuarto año Odd Ratio: 1.381 IC95%(0.958- 1.723). Fue al realizar el control entre el cuarto y el quinto año cuando ya aparecía un riesgo estadísticamente significativo de que se produjeran estas diferencias Odd Ratio: 1.459 IC 95% (1.072-1.985) $p < 0.001$. Estos datos son los que nos mostraban que el intervalo de monitorización entre densitometrías en la el trocánter mayor tendría que ser en la mayoría de casos a intervalos superiores a los cuatro años. La excepción, serían los casos en que existiesen factores muy significativos

de pérdida de masa ósea, entre dos densitometrías consecutivas como se muestra en la tabla 37, estas pacientes serían las que superarían en un 15% la probabilidad de hallar una diferencia superior al coeficiente de variación de la máquina. Eran las pacientes normopénicas o con una osteopenia leve, con edad inferior a los 55 años y con índice de masa corporal inferior a 25 kg/m². Este grupo de pacientes presentaría mayor riesgo de pérdida de masa ósea que el resto de pacientes en tratamiento hormonal sustitutivo y por lo tanto sus controles deberían ser anuales.

Por último en el cuello femoral, la realización de controles a las pacientes que reciben terapia hormonal sustitutiva en periodos entre 1 y 2 años no era un factor de riesgo para hallar una pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro Odd Ratio: 1.081 IC 95% (0.828-1.411) p=0.568, el efectuar los controles entre el 2º y el 3º año tampoco suponía un riesgo estadísticamente significativo para las pacientes que realizan terapia hormonal sustitutiva Odd Ratio: 1.192 IC 95% (0.952-1.438) p=0.176. Era a partir del tercer al cuarto año donde se produce el riesgo real de hallar diferencias entre dos densitometrías de monitorización consecutivas Odd Ratio: 1.910 IC 95% (1.433-2.545). Al igual que sucedía en otras áreas exploradas fue el intervalo superior a los 3 años, cuando aparecía el riesgo general de hallar diferencias estadísticamente significativas, entre dos densitometrías de monitorización de la densidad mineral ósea, en mujeres postmenopáusicas que realizaban terapia hormonal sustitutiva. Como solo habíamos predecido un riesgo general, realizamos un rastreo más concreto intentando localizar dentro de las pacientes que realizaban

terapia hormonal sustitutiva, cuales eran las que presentaban un riesgo elevado entre dos mediciones consecutivas de encontrar diferencias superiores al coeficiente de variación del densitómetro. En el cuello femoral las pacientes con riesgo elevado de presentar una pérdida superior al coeficiente de variación entre dos densitometrías eran las pacientes que presentan normopenia o osteopenia leve y un índice de masa corporal menor de 25 kg/m^2 , siendo aquí la edad un dato que no influyó tan directamente como en otras áreas exploradas.

Todos los datos que hemos presentado relacionados con el intervalo de realización de las densitometrías no podemos compararlo con lo presentado por otros grupos puesto que no es hasta el mes de noviembre del 2002 cuando aparece en la literatura un trabajo de Abrahamsen et al (Abrahamsen, 2002) que evalúa el intervalo que debemos de esperar para realizar la densitometría. Pero las poblaciones eran diferentes ya que el trabajo de prevención Danés, evalúa las pacientes que no realizaban ningún tipo de tratamiento que afecte al metabolismo óseo, mientras que nuestras pacientes realizaban terapia hormonal sustitutiva, también sus población difería en edad a la nuestra ya que englobaba pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas, mientras que en nuestra población todas las pacientes presentaban ya una menopausia establecida. De todas maneras al igual que sucedía en este trabajo, el valor de la densitometría previa era un factor determinante para solicitar las siguientes densitometrías.

Por lo tanto recomendamos en general realizar la densitometría de monitorización de la densidad mineral ósea en periodos no inferiores

a los tres años para poder encontrar diferencias significativas entre dos densitometrías consecutivas, exceptuando las pacientes que presentan factores de riesgo y esta diferencia se presente antes en el tiempo, como pacientes con índice de masa corporal inferior a 25 kg/m^2 , con edad inferior a los 55 años y que presenten en la densitometría previa un diagnóstico de normopenia o osteopenia leve.

6.3. AHORRO ECONÓMICO Y OPTIMIZACION DE RECURSOS.

Con los datos que aparecen en el capítulo 5.6 (página 139) que son consecuencia de la aplicación de los criterios obtenidos, por la realización de este estudio, su aplicación supondría un ahorro económico importante que oscilaría entre 82.091 € Y 96.118 €. Este excedente de recursos podría destinarse a realizar diagnóstico de nuevas pacientes con riesgo de fractura a la vez que descongestionaría la unidad de densitometría.

El principal problema que se plantea a los clínicos de nuestra área es el colapso de la unidad de exploraciones, aumentar los intervalos de la DEXA favorecen el acceso de pacientes con factores de riesgo de manera rápida a un diagnóstico precoz del estado de la DMO.

6.4. APORTACION DEL PRESENTE ESTUDIO

Este trabajo ha analizado de manera prospectiva el efecto que la terapia hormonal sustitutiva ejerce sobre la densidad mineral ósea evaluada mediante la absorciometría radiológica de doble energía en las pacientes postmenopáusicas, demostrándose que la densitometría de monitorización, se puede espaciar en el tiempo en función de unos factores fácilmente identificables como son, la densitometría previa, el tratamiento que están realizando, la edad y el índice de masa corporal. Esto implica que se puedan ampliar los periodos de control en las pacientes que no presentan riesgo, permitiendo un mejor manejo al clínico y disminuyendo el gasto sanitario en nuestra área. Ya quedó demostrada la relación entre la masa ósea y la incidencia de fracturas (Black, 1996) pero no se establecía en la literatura un criterio concreto de cuando realizar en el tiempo la monitorización de la densidad mineral ósea. Como queda reflejado en el presente estudio, periodos cortos en el tiempo, inferiores a los tres años no mostrarían cambios significativos en la densidad mineral ósea en las pacientes que realizan terapia hormonal sustitutiva, todo ello debido al coeficiente de variación del densitómetro y al efecto protector de la pérdida de masa ósea que produce la terapia hormonal sustitutiva. El cálculo de probabilidad que presenta este estudio, facilita la extrapolación a la práctica clínica habitual a los facultativos que ejercen su labor médica en nuestra área de referencia, que según aparece en la tabla 3 pag 63 (localización de las pacientes

estudiadas), alcanzaría la practica totalidad del área urbana de Barcelona.

La monitorización de la DMO en pacientes que reciben THS que según este trabajo se establecería probablemente en 3 años. En la práctica clínica habitual y según la experiencia de nuestro grupo tendría que efectuarse en períodos inferiores, cañculamos que alrededor de 2 años. La causa principal sería el bajo cumplimiento de la THS que realizan las pacientes postmenopáusicas. El hecho de solicitar una densitometría e informar a la paciente del resultado de la misma, es un refuerzo positivo para que estas pacientes cumplimenten su tratamiento.

Otro método que podríamos utilizar para apoyar la compliance del tratamiento son los marcadores del metabolismo óseo como son el telopéptido Aminoterminal (NTX) y el telopéptido Carboxiterminal (CTX), ambos detectables en orina y cuya utilización nos ayudaría a identificar las pacientes perdedoras rápidas de hueso, a pesar del tratamiento y también nos ayudaría a reforzar la compliance, informando a las pacientes de la evolución de su recambio óseo. Por lo tanto recomendamos realizar la DEXA de monitorización siempre que dispongamos de marcadores de remodelado oseo que nos sirvan para mejorar el cumplimiento del tratamiento en las pacientes que realicemos el control densitométrico cada 3 años. En el ámbito en el que no pudiéramos realizar el control con marcadores de resorción recomendamos la realización de la DEXA en intervalos no inferiores a los 2 años.

7. CONCLUSIONES

1- El intervalo mínimo de monitorización de la densidad mineral ósea, en pacientes que realizan tratamiento con estrógenos o tratamiento con estrógenos y progesterona en pacientes de edad comprendida entre 40 y 65 años, se establece según nuestros resultados en intervalos de 3 años.

2- Las pacientes de riesgo elevado como son las pacientes con el diagnóstico de normopenia u osteopenia leve, con edad inferior a los 55 años y con un índice de masa corporal menor de 25 Kg/m^2 , precisan intervalos más cortos independientemente del tratamiento

3- Los factores que influyen para predecir pacientes que perderán masa ósea en una cantidad superior al coeficiente de variación son: edad menor de 55 años, índice de masa corporal inferior a 25 kg/m^2 , la edad de la menopausia superior a los 45 años y no realizar terapia hormonal sustitutiva.

4- No se establecen diferencias en la evolución de la densidad mineral ósea entre las pacientes que reciben estrógenos y las pacientes que reciben estrógenos y progesterona. Por lo que el comportamiento debe de ser el mismo, en los dos grupos, para monitorizar la evolución de la densidad mineral ósea.

5- La ingesta de calcio en la dieta no es un factor, que influya en la pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en los controles de monitorización.

6- Realizando el control cada tres años en las pacientes que realizan terapia hormonal sustitutiva en nuestra area de referencia, exceptuando las pacientes con factores de riesgo importantes, se establece un ahorro económico que hubiera alcanzado los 95.002,4 Euros (15.807.069 pesetas).

8. BIBLIOGRAFIA

-Abrahamsen, B., K. Bendtzen and H. Beck-Nielsen. "Cytokines and T-lymphocyte subsets in healthy post-menopausal women: estrogen retards bone loss without affecting the release of IL-1 or IL-1ra." *Bone* 1997; 20(3): 251-8.

-Abrahamsen, B., V. Bonnevie-Nielsen, E. N. Ebbesen, J. Gram and H. Beck-Nielsen. "Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study--hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist: the Danish Osteoporosis Prevention Study." *J Bone Miner Res* 2000; 15(8): 1545-54.

-Abrahamsen, B., N. Nissen, A. P. Hermann, B. Hansen, O. Barenholdt, A. W. Vestergaard, C. L. Tofteng and S. Pors Nielsen. "When Should Densitometry Be Repeated in Healthy Peri- and Postmenopausal Women: The Danish Osteoporosis Prevention Study." *J Bone Miner Res* 2002; 17(11): 2061-2067.

-Adachi, J. D., E. J. Sargeant, M. A. Sagle, D. Lamont, P. D. Fawcett, W. G. Bensen, M. McQueen, D. J. Nazir and C. H. Goldsmith. "A double-blind randomised controlled trial of the effects of medroxyprogesterone acetate on bone density of women taking

oestrogen replacement therapy." Br J Obstet Gynaecol 1997; 104(1): 64-70.

-Ahmed, A. I., G. M. Blake, J. M. Rymer and I. Fogelman. "Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis?" Osteoporos Int 1997; 7(5): 432-8.

-Albright, F., E. Bloomer and P. H. Smith. "Postmenopausal osteoporosis." Trans Assoc Am 1940; 55: 298-305.

-Albright, F., P. H. Smith and A. M. Richardson. "Postmenopausal osteoporosis: its clinical features." JAMA. 1941; 116: 2465-2474.

-Anderson, F. H. "Osteoporosis in men." Int J Clin Pract 1998; 52(3): 176-80.

-Antonello, A., J. P. Pracros and A. Conti. "Ultrasound and bone fragility." Lancet 1989; 2(8667): 842.

-Balena, R., M. S. Shih and A. M. Parfitt. "Bone resorption and formation on the periosteal envelope of the ilium: a histomorphometric study in healthy women." J Bone Miner Res 1992; 7(12): 1475-82.

- Ballard, P. A., D. W. Purdie, C. M. Langton, S. A. Steel and S. Mussurakis. "Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model?" *Osteoporos Int* 1998; 8(6): 535-9.
- Baran, D. T., C. K. McCarthy, D. Leahey and R. Lew. "Broadband ultrasound attenuation of the calcaneus predicts lumbar and femoral neck density in Caucasian women: a preliminary study." *Osteoporos Int* 1991; 1(2): 110-3.
- Barnett, E. and B. E. Nordin. "The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach." *Clin Radiol* 1960; 11: 166.
- Baron, J. A., B. Y. Farahmand, E. Weiderpass, K. Michaelsson, A. Alberts, I. Persson and S. Ljunghall. "Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women." *Arch Intern Med* 2001; 161(7): 983-8.
- Baron, Y. M., M. P. Brincat and R. Galea. "Increased reduction in bone density and skin thickness in postmenopausal women taking long-term corticosteroid therapy: a suggested role for estrogen add-back therapy." *Climacteric* 1999; 2(3): 189-96.

-Barret-Connor, E. "Postmenopausal estrogen and prevention bias."
Ann Intern Med 1991; 115: 455-456.

-Baudoin, C., P. Fardellone, K. Bean, A. Ostertag-Ezembé and F. Hery. "Clinical outcomes and mortality after hip fracture: a two-year follow-up study." Bone 1996; 18(supl2): 149-157.

-Bauer, D. C., C. C. Gluer, J. A. Cauley, T. M. Vogt, K. E. Ensrud, H. K. Genant and D. M. Black. "Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Arch Intern Med 1997; 157(6): 629-34.

-Bauer, D. C., C. C. Gluer, H. K. Genant and K. Stone. "Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group." J Bone Miner Res 1995; 10(3): 353-8.

-Bekker, P. J., D. Holloway, M. Nakanishi, M. Arrighi, P. T. Leese and C. R. Duncan. "Effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women." J Bone Miner Res 2001; 16: 348-360.

-Berkvist, L., H. Adami and I. Persson. "The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement." *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.

-Bjarnason, N. H. and C. Christiansen. "The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 590-6.

-Black, D. M. "Screening and treatment in the elderly to reduce osteoporotic fracture risk." *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(Suppl 13): 2-7; discussion 7-8.

-Blum, M., S. S. Harris, A. Must, S. M. Phillips, W. M. Rand and B. Dawson-Hughes. "Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass." *Osteoporos Int* 2001; 12(7): 588-94.

-Bowman, B. M. and S. C. Miller. "The proliferation and differentiation of the bone-lining cell in estrogen-induced osteogenesis." *Bone* 1986; 7(5): 351-7.

-Bradbeer, J. N., M. E. Arlot, P. J. Meunier and J. Reeve. "Treatment of osteoporosis with parathyroid peptide (hPTH 1-34) and oestrogen:

increase in volumetric density of iliac cancellous bone may depend on reduced trabecular spacing as well as increased thickness of packets of newly formed bone." Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37(3): 282-9.

-Brot, C., L. B. Jensen and O. H. Sorensen. "Bone mass and risk factors for bone loss in perimenopausal Danish women." J Intern Med 1997; 242(6): 505-11.

-Cameron, J. R. and J. Sorenson. "Measurement of bone mineral in vivo: an improved method." Science 1963; 143: 230.

-Cauley, J. A., D. G. Seeley, K. Ensrud, B. Ettinger, D. Black and S. R. Cummings. "Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Ann Intern Med 1995; 122(1): 9-16.

-Cauley, J. A., D. E. Thompson, K. C. Ensrud, J. C. Scott and D. Black. "Risk of mortality following clinical fractures." Osteoporos Int 2000; 11(7): 556-61.

-Cauley, J. A., J. M. Zmuda, K. E. Ensrud, D. C. Bauer and B. Ettinger. "Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention." J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(12): 5700-5.

-Cetinkaya, M. B., A. Kokcu, F. F. Yanik, T. Basoglu, E. Malatyalioglu and T. Alper. "Comparison of the effects of transdermal estrogen, oral estrogen, and oral estrogen-progestogen therapy on bone mineral density in postmenopausal women." *J Bone Miner Metab* 2002; 20(1): 44-8.

-Chittachoen, A., U. Theppisai and R. Sirisriro. "Bone mineral density in natural and surgically-induced menopause." *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66(2): 193-4.

-Christiansen, C. and R. Lindsay. "Estrogens, bone loss and preservation." *Osteoporos Int* 1990; 1(1): 7-13.

-Cody, D. D., M. J. Flynn and D. S. Vickers. "A technique for measuring regional bone mineral density in human lumbar vertebral bodies." *Med Phys* 1989; 16(5): 766-72.

-Colditz, G. A. "Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer." *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 814-23.

-Consensus. "Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis." *Am J Med* 1993; 94: 646-650.

-Consensus. "Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring." *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001; (28): 1-2.

-Cummings, S. R. "Prevention of hip fractures in older women: a population-based perspective." *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl 1): S8-12.

-Cummings, S. R., D. M. Black, M. C. Nevitt, W. Browner, J. Cauley, K. Ensrud, H. K. Genant, L. Palermo, J. Scott and T. M. Vogt. "Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Lancet* 1993; 341(8837): 72-5.

-Cummings, S. R., D. M. Black and S. M. Rubin. "Lifetime risk of hip "colles" or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women." *Arch Intern Med* 1989; 149: 2448-2456.

-Cummings, S. R., J. Kelsey, M. Nevitt and K. O'Dowd. "Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures." *Epidemiol Rev* 1985; 7(178-208).

-Cummings, S. R., M. C. Nevitt, W. S. Browner, K. Stone, K. M. Fox, K. E. Ensrud, J. Cauley, D. Black and T. M. Vogt. "Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *N Engl J Med* 1995; 332(12): 767-73.

-Cummings, S. R., L. Palermo, W. Browner, R. Marcus, R. Wallace, J. Pearson, T. Blackwell, S. Eckert and D. Black. "Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group." *Jama* 2000; 283(10): 1318-21.

-Daniel, M., A. D. Martin and D. T. Drinkwater. "Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women." *Calcif Tissue Int* 1992; 50(4): 300-5.

-Dawson-Hughes, B. "Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trials." *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1 Suppl): 274S-280S.

-Del Llano, J. E. Medicina basada en la evidencia. Su empleo en el estudio de la osteoporosis y sus consecuencias. 2ª Reunion Científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. 1996.

-Dempster, D. and P. C. Lindsay. "Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis." *Lancet* 1993; 341: 797-805.

-Dequeker, J. Problems in measuring amount of bone: reproducibility, variability, sequential evaluation. *Bone histomorphometry*. P. Meunier. Paris 1977: 19.

-Deyo, R. A. and J. N. Weinstein. "Primary care: Low back pain." *N Engl J Med* 2001; 344: 363-370.

-Diez-Perez, A., J. Puig and M. T. Martinez. Métodos no invasivos de determinación de la masa ósea. *Patología ósea metabólica*. M. Mariñoso. Barcelona 1990; Sandoz SAE. Cap 2: 12-27.

-Diez-Perez, A., J. Puig-Manresa and M. Martínez- Izquierdo. "Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en España." *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 721-723.

-Diez-Perez, A., J. Puig-Manresa and M. Martínez- Izquierdo. "Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona." *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 383-386.

- Earnshaw, S. A., S. A. Cawte, A. Worley and D. J. Hosking. "Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate." *Osteoporos Int* 1998; 8(1): 53-60.
- Eiken, P., S. P. Nielsen and N. Kolthoff. "Effects on bone mass after eight years of hormonal replacement therapy." *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 702-7.
- Espallargues, M., M. D. Estrada, M. Sola, L. Sampietro-Colom, L. del Rio Barquero and A. Granados. *La densitometria òssia a Catalunya: difusió i pràctica*. Barcelona, Agència d'Àvaluació de Tecnologia Mèdica. 1999.
- Espallargues, M., L. Sampietro-Colom, M. D. Estrada, M. Sola, L. del Rio, J. Setoain and A. Granados. "Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature." *Osteoporos Int* 2001; 12(10): 811-22.
- Ettinger, B., H. K. Genant and C. E. Cann. "Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium." *Ann Intern Med* 1987; 106: 40-45.

-Ettinger, B., A. Pressman, P. Sklarin, D. C. Bauer, J. A. Cauley and S. R. Cummings. "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(7): 2239-43.

-Evans, R. A., G. H. Marel, E. K. Lancaster, S. Kos, M. Evans and S. I. Wong. "Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients." *Ann Intern Med* 1988; 109: 870-873.

-Faulkner, D. L., C. Young, D. Hutchins and J. S. McCollam. "Patient noncompliance with hormone replacement therapy: a nationwide estimate using a large prescription claims database." *Menopause* 1998; 5(4): 226-9.

-Faulkner, K. G. and M. R. McClung. "Quality control of DXA instruments in multicenter trial." *Osteoporos Int* 1995; 5: 218-227.

-Faulkner, K. G., L. A. Roberts and M. R. McClung. "Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems." *Osteoporos Int* 1996; 6(6): 432-6.

-Faulkner, K. G., E. von Stetten and P. Miller. "Discordance in patient classification using T-scores." *J Clin Densitom* 1999; 2(3): 343-50.

-Faulkner, R. A., R. G. McCulloch, S. L. Fyke, W. E. De Coteau, H. A. McKay, D. A. Bailey, C. S. Houston and A. A. Wilkinson. "Comparison of areal and estimated volumetric bone mineral density values between older men and women." *Osteoporos Int* 1995; 5(4): 271-5.

-Feskanich, D., S. A. Korrick, S. L. Greenspan, H. N. Rosen and G. A. Colditz. "Moderate alcohol consumption and bone density among postmenopausal women." *J Womens Health* 1999; 8(1): 65-73.

-Field, C. S., S. J. Ory, H. W. Wahner, R. R. Herrmann, H. L. Judd and B. L. Riggs. "Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo-controlled trial." *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1 Pt 1): 114-21.

-Filvaroff, E., A. Erlebacher, J. Ye, S. E. Gitelman, J. Lotz, M. Heilman and R. Derynck. "Inhibition of TGF-beta receptor signaling in osteoblasts leads to decreased bone remodeling and increased trabecular bone mass." *Development* 1999; 126(19): 4267-79.

-Finkelstein, J. S., J. P. Butler, R. L. Cleary and R. M. Neer. "Comparison of four methods for cross-calibrating dual-energy X-ray absorptiometers to eliminate systematic errors when upgrading equipment." *J Bone Miner Res* 1994; 9(12): 1945-52.

-Finkelstein, J. S., R. L. Cleary and J. Butler. "A comparison of lateral versus anterior-posterior spine dual energy x-ray absorptiometry." *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 724.

-Fitzpatrick, P., P. N. Kirke, L. Daly, I. Van Rooij, E. Dinn, H. Burke, J. Heneghan, G. Bourke and J. Masterson. "Predictors of first hip fracture and mortality post fracture in older women." *Ir J Med Sci* 2001; 170(1): 49-53.

-GacetadelosNegocios. La osteoporosis causa 500.000 fracturas al año en España. *Gaceta de los Negocios*. 1998: 313-4.

-Gallagher, J. C., W. T. Kable and D. Goldgar. "Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen." *Am J Med* 1991; 90(2): 171-8.

-Ganry, O., C. Baudoin and P. Fardellone. "Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose*." *Am J Epidemiol* 2000; 151(8): 773-80.

-Genant, H., k. G. Faulkner, C. Gluer and J. Engelke. "Bone densitometry:current assessment." *Osteoporosis int* 1993; 3 (Suppl 1): s91-s97.

-Genant, H. K. "Assessing osteoporosis: CT's quantitative advantage."
Diagn Imaging (San Franc) 1985; 7(8): 52-7.

-Genant, H. K., D. J. Baylink, J. C. Gallagher, S. T. Harris, P. Steiger
and M. Herber. "Effect of estrone sulfate on postmenopausal bone
loss." Obstet Gynecol 1990; 76(4): 579-84.

-Genant, H. K., C. E. Cann, B. Ettinger and G. S. Gordan.
"Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a
sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy.
1982." Clin Orthop 2000; (372): 3-8.

-Genant, H. K., E. K. and T. Fuerst. "Noninvasive assesment of bone
mineral and structure: State of the art." J Bone Miner Res 1996; 11:
707-730.

-Gomez Alonso, C., J. Bernardino Diaz and J. B. Cannata Andía.
Metodología de la evaluación de la masa ósea. Nuevas Fronteras en
el Estudio de la Densidad Osea en la Población Española. EDIMSA.
Madrid1996: 11-57.

-Grampp, S., S. Majumdar, M. Jergas, P. Lang, A. Gies and H. K. Genant. "MRI of bone marrow in the distal radius: in vivo precision of effective transverse relaxation times." *Eur Radiol* 1995; 5(1): 43-8.

-Greendale, G. A., S. Edelstein and E. Barrett-Connor. "Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study." *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1833-43.

-Greendale, G. A., M. Espeland, S. Slone, R. Marcus and E. Barrett-Connor. "Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study." *Arch Intern Med* 2002; 162(6): 665-72.

-Grodstein, F., M. J. Stampfer and J. E. Manson. "Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease." *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.

-Hannan, M. T., D. T. Felson and J. J. Anderson. "Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study." *J Bone Miner Res* 1992; 7(5): 547-53.

-Hassager, C., S. B. Jensen and C. Christiansen. "Non-responders to hormone replacement therapy for the prevention of postmenopausal bone loss: do they exist?" *Osteoporos Int* 1994; 4(1): 36-41.

-Heaney, R. P., L. V. Avioli, C. H. Chesnut, 3rd, J. Lappe, R. R. Recker and G. H. Brandenburger. "Ultrasound velocity, through bone predicts incident vertebral deformity." *J Bone Miner Res* 1995; 10(3): 341-5.

-Heaney, R. P., J. B. Lian, D. E. Cole and C. Gudberg. "Menopausal changes in bone remodeling." *J Lab Clin Med* 1978; 92: 964-970.

-Hofbauer, L. C., S. Khosla, C. R. Dunstan, D. L. Lacey, T. C. Spelsberg and B. L. Riggs. "Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells." *Endocrinology* 1999; 140(9): 4367-70.

-Hollenbach, K. A., E. Barrett-Connor, S. L. Edelstein and T. Holbrook. "Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women." *Am J Public Health* 1993; 83(9): 1265-70.

-Huang, C., P. D. Ross and R. D. Wasnich. "Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study." *J Bone Miner Res* 1998; 13(1): 107-13.

- Ito, M., M. Yamada, K. Hayashi, M. Ohki, M. Uetani and T. Nakamura. "Relation of early menarche to high bone mineral density." *Calcif Tissue Int* 1995; 57(1): 11-4.
- Johnell, O., B. Gullberg, E. Allander, J. Kanis and a. t. M. s. group. "The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study group (1992). The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources." *Osteoporosis int* 1992; 2: 298-302.
- Johnston, C. C., Jr., C. W. Slemenda and L. J. Melton, 3rd. "Clinical use of bone densitometry." *N Engl J Med* 1991; 324(16): 1105-9.
- Kaji, H., T. Sugimoto, M. Kanatani, M. Nasu and K. Chihara. "Estrogen blocks parathyroid hormone (PTH)-stimulated osteoclast-like cell formation by selectively affecting PTH-responsive cyclic adenosine monophosphate pathway." *Endocrinology* 1996; 137(6): 2217-24.
- Kang, C., M. Paley, R. Ordidge and R. Speller. "In vivo MRI measurements of bone quality in the calcaneus: a comparison with DXA and ultrasound." *Osteoporos Int* 1999; 9(1): 65-74.

-Kanis, J. "The incidence of hip fracture in Europe." *Osteoporos Int* 1993; 1: 10-5.

-Kanis, J. A. "The use of calcium in the management of osteoporosis." *Bone* 1999; 24(4): 279-90.

-Kanis, J. A., L. J. Melton, 3rd, C. Christiansen, C. C. Johnston and N. Khaltaev. "The diagnosis of osteoporosis." *J Bone Miner Res* 1994; 9(8): 1137-41.

-Karlsson, M. K., K. J. Obrant, B. E. Nilsson and O. Johnell. "Changes in bone mineral, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry: a longitudinal study." *Calcif Tissue Int* 2000; 66(2): 97-9.

-Kato, T., J. T. Chen, K. Katase, Y. Hirai, K. Hasumi, E. Ogata, Y. Shiraki and M. Shiraki. "Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on loss of bone mineral density immediately after artificial menopause." *Endocr J* 1997; 44(2): 299-304.

-Kelly, T. L., D. M. Slovik and D. Schoenfeld. "Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine." *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 839.

- Knobel, H., A. Diez, D. Arnau, A. Alier, J. Ibañez and I. Campoadarve. "Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona." *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 441-4.
- Koka, S., T. M. Petro and R. A. Reinhardt. "Estrogen inhibits interleukin-1beta-induced interleukin-6 production by human osteoblast-like cells." *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18(7): 479-83.
- Krall, E. A. and B. Dawson-Hughes. "Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption." *J Bone Miner Res* 1999; 14(2): 215-20.
- Kritz-Silverstein, D. and E. Barrett-Connor. "Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women." *Am J Public Health* 1993; 83(7): 983-8.
- Kroger, H., P. Vainio, J. Nieminen and A. Kotaniemi. "Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology." *Bone* 1995; 17(2): 157-9.
- Langton, S. B. "Elastic coefficients of animal bone." *Science* 1969; 165: 287-288.

-Lindsay, R. "The role of estrogen in the prevention of osteoporosis."
Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27(2): 399-409.

-Lindsay, R., J. C. Gallagher, M. Kleerekoper and J. H. Pickar. "Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women." Jama 2002; 287(20): 2668-76.

-Lindsay, R., D. M. Hart, J. M. Aitken, E. B. MacDonald, J. B. Anderson and A. C. Clarke. "Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen: evidence for an increased bone mass after delayed onset of estrogen treatment." Lancet 1976; 1: 1038-1041.

-Lindsay, R., D. M. Hart and D. M. Clark. "The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss." Obstet Gynecol 1984; 63: 759-763.

-Lindsay, R., D. M. Hart, D. Purdie, M. M. Ferguson, A. S. Clark and A. Kraszewski. "Comparative effects of estrogen and progestogen on bone loss in postmenopausal women." Clin Sci Mol Med 1976; 54: 193-195.

-Lindsay, R. and J. F. Tohme. "Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis." *Obstet Gynecol* 1990; 76(2): 290-5.

-Looker, A. C., E. S. Orwoll, C. C. Johnston, Jr., R. L. Lindsay, H. W. Wahner, W. L. Dunn, M. S. Calvo, T. B. Harris and S. P. Heyse. "Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III." *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1761-8.

-Lozano Tonkin, C. "Radiologia y técnicas isotópicas." *Medicine* 1992; 6: 61-71.

-Lufkin, E. G., H. W. Wahner, W. M. O'Fallon, S. F. Hodgson, M. A. Kotowicz, A. W. Lane, H. L. Judd, R. H. Caplan and B. L. Riggs. "Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen." *Ann Intern Med* 1992; 117(1): 1-9.

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

-Mallmin, H., S. Ljunghall and T. Naessen. "Colles' fracture associated with reduced bone mineral content. Photon densitometry in 74

patients with matched controls." *Acta Orthop Scand* 1992; 63(5): 552-4.

-Marcus, R., L. Holloway, B. Wells, G. Greendale, M. K. James, C. Wasilauskas and J. Kelaghan. "The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial." *J Bone Miner Res* 1999; 14(9): 1583-95.

-Marystone, J. F., E. L. Barrett-Connor and D. J. Morton. "Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults." *Am J Public Health* 1995; 85(12): 1693-5.

-Matkovic, V., K. Kostial, I. Simonovic, R. Buzina, A. Broderek and B. E. Nordin. "Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia." *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540-549.

-Mazess, R. B., J. C. Gallagher, M. Notelovitz, I. Schiff and W. Utian. "Monitoring skeletal response to estrogen." *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(4): 843-8.

-McKnight, A., K. Steele, K. Mills, C. Gilchrist and H. Taggart. "Bone mineral density in relation to medical and lifestyle risk factors for

osteoporosis in premenopausal, menopausal and postmenopausal women in general practice." Br J Gen Pract 1995; 45(395): 317-20.

-Melton, L. J., 3rd, E. J. Atkinson, W. M. O'Fallon, H. W. Wahner and B. L. Riggs. "Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites." J Bone Miner Res 1993; 8(10): 1227-33.

-Miller, P. D., S. L. Bonnick, C. J. Rosen, R. D. Altman, L. V. Avioli, J. Dequeker, D. Felsenberg, H. K. Genant, C. Gennari, K. D. Harper, A. B. Hodsman, M. Kleerekoper, C. A. Mautalen, M. R. McClung, P. J. Meunier, D. A. Nelson, N. F. Peel, L. G. Raisz, R. R. Recker, W. H. Utian, R. D. Wasnich and N. B. Watts. "Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an international panel. The Society for Clinical Densitometry." Semin Arthritis Rheum 1996; 25(6): 361-72.

-Miller, P. D. and M. McClung. "Prediction of fracture risk. I: Bone density." Am J Med Sci 1996; 312(6): 257-9.

-Moller, M., A. Horsman, B. Harvald, M. Hauge, K. Henningsen and B. E. Nordin. "Metarcapal morphometry in monozygotic and dizygotic elderly twins." Calcif Tissue Res 1978; 25: 197-201.

- Morrison, N. A., J. C. Qi, A. Tokita, P. J. Kelly, L. Crofts, T. V. Nguyen, P. N. Sambrook and J. A. Eisman. "Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles." *Nature* 1994; 367(6460): 284-7.
- Myers, B. S., K. B. Arbogast, B. Lobaugh, K. D. Harper, W. J. Richardson and M. K. Drezner. "Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual-energy x-ray absorptiometry." *J Bone Miner Res* 1994; 9(5): 687-93.
- Naor, E., V. Di Segni and G. C. Robin. "Intraobserver variability in the determination of the metacaroal cortical index." *Br J Radiol* 1972; 45: 213.
- Naves Díaz, M., J. B. Diaz López, C. Gomez Alonso, A. A. A. and A. Rodriguez Rebollar. "Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento." *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-653.
- Nguyen, T. V., G. Jones, P. N. Sambrook, C. P. White, P. J. Kelly and J. A. Eisman. "Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures." *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(9): 2709-14.

-NHI. "NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference." *South Med J* 2001; 94(6): 569-73.

-O' Neill, T. W., D. Felsenberg, J. Varlow, C. Cooper, J. Kanis and A. Silman. "The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study." *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-1018.

-Orimo, H., Y. Hayashi, M. Fukunaga, T. Sone, S. Fujiwara, M. Shiraki, K. Kushida, S. Miyamoto, S. Soen, J. Nishimura, Y. Oh-Hashi, T. Hosoi, I. Gorai, H. Tanaka, T. Igai and H. Kishimoto. "Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision." *J Bone Miner Metab* 2001; 19(6): 331-7.

-Pacifci, R., R. Rupich, M. Griffin, A. Chines, N. Susman and L. V. Avioli. "Dual energy radiography versus quantitative computer tomography for the diagnosis of osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(3): 705-10.

-Parazzini, F., E. Bidoli, S. Franceschi, D. Schinella, F. Tesio, C. La Vecchia and R. Zecchin. "Menopause, menstrual and reproductive

history, and bone density in northern Italy." J Epidemiol Community Health 1996; 50(5): 519-23.

-Parazzini, F., E. Negri and C. La Vecchia. "Reproductive and General lifestyle determinants of age at menopause." Maturitas 1992; 15: 141-49.

-Parfitt, A. Remodelación ósea: relación con la cantidad y estructura del hueso y la patogenia y prevención de la fractura. Osteoporosis: Etiología, Diagnóstico y Tratamiento. L. J. Melton. Barcelona 1989; Raven Press Ltd: 49-103.

-Paul, D. C., M. D. Miller, L. Sydney and M. D. Bonnicksen. Clinical application of bone densitometry. Bone. F. H. Meyers. Chicago 1999: 152-159.

-Peacey, S. R., C. Y. Guo, A. M. Robinson, A. Price, M. A. Giles, R. Eastell and A. P. Weetman. "Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter?" Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46(3): 255-61.

-Pereiro, I., J. Sanfelix, J. Garcia, S. FFurio, J. Vicente and I. Martinez. "Compliance of hormone replacement therapy in menopausal women." Med Clin (Barc) 2001; 117(6): 207-10.

-Perry, H. M., 3rd, M. Horowitz, S. Fleming, F. E. Kaiser, P. Patrick, J. E. Morley, W. Cushman, S. Bingham and H. M. Perry, Jr. "The effects of season and alcohol intake on mineral metabolism in men." *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23(2): 214-9.

-Pors Nielsen, S., O. Barenholdt, E. Diessel, S. Armbrust and D. Felsenberg. "Linearity and accuracy errors in bone densitometry." *Br J Radiol* 1998; 71(850): 1062-8.

-Pouilles, J. M., F. Tremollieres and J. P. Louvet. "Sensitivity of dual-photon absorptiometry in spinal osteoporosis." *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 329-334.

-Prince, R. L., M. Smith, I. M. Dick, R. I. Price, P. G. Webb, N. K. Henderson and M. M. Harris. "Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy." *N Engl J Med* 1991; 325(17): 1189-95.

-Puchal, R. "Bases físicas de la densitometria osea." *ReV Esp Med Nuclear* 1991; 10(SII): 3-6.

-Ravn, P., G. Cizza, N. H. Bjarnason, D. Thompson, M. Daley, R. D. Wasnich, M. McClung, D. Hosking, A. J. Yates and C. Christiansen. "Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group." *J Bone Miner Res* 1999; 14(9): 1622-7.

-Recker, R. R., J. M. Lappe, K. M. Davies and D. B. Kimmel. "Change in bone mass immediately before menopause." *J Bone Miner Res* 1992; 7(8): 857-62.

-Richelson, L. S., H. W. Wanher, L. J. Melton and B. L. Riggs. "Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss." *N Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275.

-Rico, H., I. Arribas, F. Casanova, A. M. Duce, E. R. Hernandez and J. Cortes. "Bone mass, bone metabolism, gonadal status and body mass index." *Osteoporos Int* 2002; 13(5): 379-87.

-Rico, H. and M. Revilla. "Densitometria osea de cuerpo entero y composición corporal." *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10: 19-22.

-Riggs, B. L. and L. J. Melton. "Clinical heterogeneity of involuntional osteoporosis: Implications for preventive therapy." J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1229.

-Riis, B. J., M. A. Hansen, A. M. Jensen, K. Overgaard and C. Christiansen. "Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study." Bone 1996; 19(1): 9-12.

-Rosen, H. N., V. Chen, A. Cittadini, S. L. Greenspan, P. S. Douglas, A. C. Moses and W. G. Beamer. "Treatment with growth hormone and IGF-I in growing rats increases bone mineral content but not bone mineral density." J Bone Miner Res 1995; 10(9): 1352-8.

-Ross, P., C. Huang, J. Davis, K. Imose, J. Yates, J. Vogel and R. Wasnich. "Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound." Bone 1995; 16(3): 325-32.

-Ross, P. D., J. W. Davis, R. S. Epstein and R. D. Wasnich. "Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women." Ann Intern Med 1991; 114(11): 919-23.

-Ross, P. D., J. W. Davis, J. M. Vogel and R. D. Wasnich. "A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis." *Calcif Tissue Int* 1990; 46(3): 149-61.

-Ross, P. D., J. W. Davis, R. D. Wasnich and J. M. Vogel. "The clinical application of serial bone mass measurements." *Bone Miner* 1991; 12(3): 189-99.

-Rozenberg, S., R. Gevers, A. Peretz, J. Vandromme, C. Robyn and H. Ham. "Decrease of bone mineral density during estrogen substitution therapy." *Maturitas* 1993; 17(3): 205-10.

-Rubin, S. M. and S. R. Cummings. "Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures." *Ann Intern Med* 1992; 116(12 Pt 1): 990-5.

-Samuels, A., M. J. Perry, R. Gibson and J. H. Tobias. "Effects of combination therapy with PTH and 17beta-estradiol on long bones of female mice." *Calcif Tissue Int* 2001; 69(3): 164-70.

-Sartoris, D. J., A. Moscona and D. Resnick. "Progress in radiology: dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry. Current status and perspective." *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 307-25; discussion 334-45.

-Scharla, S. H., H. W. Minne, S. Waibel-Treber, A. Schaible, U. G. Lempert, C. Wuster, G. Leyendecker and R. Ziegler. "Bone mass reduction after estrogen deprivation by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists and its relation to pretreatment serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D3." *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4): 1055-61.

-Selby, P. L., J. P. Halsey, K. R. Adams, P. Klimiuk, S. M. Knight, B. Pal, I. M. Stewart and D. R. Swinson. "Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture." *J Bone Miner Res* 2000; 15(5): 952-6.

-Simonet, W. S., D. L. Lancey and C. R. Dunstan. "Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density." *Cell* 1997; 89: 309-19.

-Sosa, M., A. Arebalo, P. Láinez and M. C. Navarro. "Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España." *Rev Esp Enf Metab Óseas*. 1998; 7: 174-179.

-Stone, K., D. C. Bauer, D. M. Black, P. Sklarin, K. E. Ensrud and S. R. Cummings. "Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *J Bone Miner Res* 1998; 13(7): 1167-74.

-Suzuki, N., T. Yano, N. Nakazawa, H. Yoshikawa and Y. Taketani. "A possible role of estrone produced in adipose tissues in modulating postmenopausal bone density." *Maturitas* 1995; 22(1): 9-12.

-SwedishCouncil. "Bone density measurement--a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care." *J Intern Med Suppl* 1997; 739: 1-60.

-ThePEPIgroup. "Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI." *Jama* 1996; 276(17): 1389-96.

-Torrijos, A. *Medidas generales en la prevención de la osteoporosis. Osteoporosis. D. Galindo. Madrid*1997: 69-77.

-Tremollieres, F. A., J. M. Pouilles and C. Ribot. "Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(3): 683-6.

-Tuppurainen, M. T., M. Komulainen, H. Kroger, R. Honkanen, J. Jurvelin, E. Puntila, A. M. Heikkinen, E. Alhava and S. Saarikoski.

"Does vitamin D strengthen the increase in femoral neck BMD in osteoporotic women treated with estrogen?" *Osteoporos Int* 1998; 8(1): 32-8.

-Voigt, L. F., N. S. Weiss, J. Chu, J. R. Daling, B. McJnight and G. vanBelle. "Progestagen supplementation of exogenous oestrogen and risk of endometrial cancer." *Lancet* 1991; 338: 274-277.

-Watts, N. B., S. T. Harris, H. K. Genant, R. D. Wasnich, P. D. Miller, R. D. Jackson, A. A. Licata, P. Ross, G. C. Woodson, 3rd, M. J. Yanover and et al. "Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis." *N Engl J Med* 1990; 323(2): 73-9.

-Whitcrott, R. N. and J. C. Stevenson. "Hormone replacement therapy: risks and benefits." *Clin Endocrinol* 1992; 36: 15-20.

-WHO. "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group." *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.

-Yamada, M., M. Ito, K. Hayashi, M. Ohki and T. Nakamura. "Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture." *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163(6): 1435-40.

-Yamamoto, Y., T. Kurabayashi, Y. Tojo, T. Yahata, A. Honda, M. Tomita and K. Tanaka. "Effects of progestins on the metabolism of cancellous bone in aged oophorectomized rats." *Bone* 1998; 22(5): 533-7.

-Yano, K., E. Tsuda, N. Washida, F. Kobayashi, M. Goto, A. Harada, K. Ikeda, K. Higashio and Y. Yamada. "Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis." *J Bone Miner Res* 1999; 14(4): 518-27.

-Yasuda, H., N. Shima and N. Nakagawa. "Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRACE/RANKL." *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3597-602.

-Yoshikawa, T., C. H. Turner, M. Peacock, C. W. Slemenda, C. M. Weaver, D. Teegarden, P. Markwardt and D. B. Burr. "Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-ray absorptiometry." *J Bone Miner Res* 1994; 9(7): 1053-64.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Fracturas vertebrales en pacientes mayores de 50 años	7
Tabla 2: Fracturas de cadera en pacientes mayores de 49 años	8
Tabla 3: Distribución de las pacientes visitadas por años	63
Tabla 4: Coeficiente de variación del Densitometro HOLOGIC DQR 4500	75
Tabla 5: Localización de las Pacientes	81
Tabla 6: Características físicas y antecedentes gineco-obstétricos.	82
Tabla 7: Antecedentes patológicos de las pacientes incluidas.	83
Tabla 8: Descripción de las medicaciones concomitantes que afectan al metabolismo oseo	84
Tabla 9: Hábitos tóxicos e ingesta de calcio en la dieta	85
Tabla 10: Densidad mineral ósea basal.....	86
Tabla 11: Variación superior al 1,05% al final del estudio	87
Tabla 12: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	88
Tabla 13: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	88
Tabla 14: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.....	89
Tabla 15: Pérdida de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares	92

Tabla 16: Variación de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente	93
Tabla 17: variación de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio	94
Tabla 18: Pérdida de la densidad mineral ósea en la columna lumbar (L1-L4) respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función del DMO y el t-score previo	95
Tabla 19: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en columna lumbar (L1-L4).....	97
Tabla 20: Espacio temporal entre densitometrías para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en los grupos que realizaban tratamiento	98
Tabla 21: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en la columna lumbar (L1-L5)	99
Tabla 22: Pérdida ósea superior al 1,4% al final del estudio	100
Tabla 23: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.	101
Tabla 24: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	101
Tabla 25: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.....	102
Tabla 26: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triángulo de Ward respecto al coeficiente de variación del densitometro, en Función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares	105

Tabla 27: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variacion del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente	106
Tabla 28: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variacion del densitometro, en función de los habitos toxicos y la ingesta de calcio	107
Tabla 29: Pérdida de la densidad mineral ósea en el triangulo de Ward respecto al coeficiente de variacion del densitometro, en función de el DMO y el t-score previo	108
Tabla 30: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el triangulo de Ward.....	110
Tabla 31: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento.	111
Tabla 32: Predicción de la pérdida de masa ósea de forma significativa en el triangulo de Ward.....	112
Tabla 33: Variación de masa ósea superior a 1.5% en el Trocánter mayor en el global del estudio	113
Tabla 34: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.	114
Tabla 35: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	115
Tabla 36: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.....	115
Tabla 37: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variacion del densitometro, en función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares	117

Tabla 38: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente	119
Tabla 39: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio	120
Tabla 40: Pérdida de la densidad mineral ósea en el Trocánter mayor respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de el DMO y el t-score previo	121
Tabla 41: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el Trocánter mayor	123
Tabla 42: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento	124
Tabla 43: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en el Trocánter mayor	125
Tabla 44: Variación de masa ósea superior a 1.5% en el Trocánter mayor en el global del estudio	126
Tabla 45: Distribución de pacientes sin tratamiento por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	127
Tabla 46: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos y progesterona por años en función del coeficiente de variación del densitómetro	127
Tabla 47: Distribución de pacientes en tratamiento con estrógenos por años en función del coeficiente de variación del densitómetro.....	128
Tabla 48: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los datos físicos, antecedentes personales y familiares.....	131

Tabla 49: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de la medicación que realizaba la paciente	132
Tabla 50: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de los hábitos tóxicos y la ingesta de calcio.....	133
Tabla 51: Pérdida de la densidad mineral ósea en el cuello femoral respecto al coeficiente de variación del densitometro, en función de el DMO y el t-score previo.....	134
Tabla 52: Factores de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea superior al coeficiente de variación del densitómetro en el cuello femoral	136
Tabla 53: Espacio temporal entre densitometrias para hallar diferencias superiores al coeficiente de variación en el los grupos que realizaban tratamiento	137
Tabla 54: Predicción de la variación de masa ósea de forma significativa en el Trocánter mayor	138
Tabla 55: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el triángulo de Ward.	140
Tabla 56: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el Cuello del Fémur	140
Tabla 57: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en la zona Lumbar (L1-L4).....	141
Tabla 58: Cálculo del ahorro económico aplicando los criterios pronósticos en el Trocánter mayor	141

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Criterios diagnósticos de la OMS	44
Figura 2: Variación significativa de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en columna vertebral.....	89
Figura 3: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el triangulo de Ward	103
Figura 4: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el Trocánter mayor	116
Figura 5: Pérdida de masa ósea superior al coeficiente de variación a lo largo del tiempo en el cuello femoral.	128