

Curso 1993/94
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

MARÍA MERCEDES CRUZ DÍAZ

**Cambios de densidad ósea vertebral
y de los factores que la modifican
en diferentes enfermedades metabólicas**

Director
FRANCISCO M. TOLEDO TRUJILLO



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

*A mis padres, a quienes les debo todo y a mis
hijos José Vicente y Sergio que tanto quiero*

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está basado en la experiencia y observación acumulada a lo largo de más de 3 años de investigación sistemática sobre los efectos de las distintas patologías en el tejido óseo. Durante todo este tiempo he contado con la generosa colaboración y el apoyo inestimable de personas que han desempeñado un papel muy importante en mi vida profesional. Quisiera aprovechar esta oportunidad para mostrar públicamente mi reconocimiento a alguna de ellas:

Al Dr. Francisco Toledo Trujillo, amigo y maestro, director de esta Tesis, que con su incisiva crítica de los errores ha contribuido no solo a afianzar los más detallados aspectos de mi especialización sino aumentar la confianza en mis propios criterios. Posee el arte de improvisar al “hilo de los acontecimientos”, con serena sobriedad y lógica estricta.

Al Profesor Claudio Otón Sánchez a quien admiro por su calidad científica y humana, su incesante afán por la enseñanza, su entusiasmo, tesón y organización. Es la persona con la que “se puede contar para todo”.

Especial agradecimiento al Dr. Armando Torres Ramírez por haberme sugerido el tema de esta Tesis, por su extraordinaria ayuda y su sentido de la ponderación en la tarea investigadora. Envidiable su capacidad de “síntesis creativa”.

Les debo gratitud a través de los diálogos, el feedback y los ánimos que me han proporcionado a los Dres. Manuel Machado Calvo y Julián Fernández Ramos. Ellos han sido los verdaderos directores en los trazados gráficos y las curvas. Al Dr. Gregorio Paz Lorenzo por sus sugerencias prácticas y estímulo, que tan útil me fueron desde el principio hasta el final. A la Dra. Selena Rodríguez Delgado por haber tomado sobre sus espaldas muchas horas de trabajo en la Sección de Tomografía Computadorizada que me hubieran correspondido y por su aliento en todo momento.

Ha sido de inestimable valor el asesoramiento del Dr. Lucas González Santa Cruz en cuestiones estadísticas, que superaban los límites de mis posibilidades.

Gracias también a Elisa Fernández Torres por su dedicación y esfuerzo en el aspecto “editorial” y por su amistad.

Imposible dar cuenta aquí de la deuda que tengo contraída con todas las personas que, de una forma u otra han contribuido a hacer posible este proyecto desde su inicio. Entre ellas: todos los Médicos Residentes del Servicio de Radiodiagnóstico, especialmente Alfonso Bonilla Arjona, por su labor de traductor, y el personal técnico de la Sección de TC por sus desvelos a la hora de citar y realizar los estudios.

A los Dres. José Antonio Saavedra Martínez del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Isidro González Martín del Servicio de Neumología, Luis Morcillo Herrera del Servicio de Endocrinología, Cándido González García y Antonio Milena Abril del Laboratorio Central y José Luis Carrasco Juan, a ellos y a todos cuantos a pesar de sus ocupaciones se han tomado la molestia de responder mis demandas les doy desde aquí mis más expresivas gracias.

Un agradecimiento muy especial a mis hijos José Vicente y Sergio por la comprensión que han mostrado conmigo muy por encima de la correspondiente a su edad.

A mi familia con la que he podido contar en todo momento y en especial a mi esposo José Vicente por su paciencia durante un período que con frecuencia ha resultado difícil para todos.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
Hueso normal	4
Remodelación ósea	6
Pico máximo de masa ósea	9
Cambios de la densidad ósea	10
Clasificación patogénica de la osteoporosis	12
Influencia de la menopausia en la mineralización ósea	13
Influencia de los factores minerales y endocrinos sobre la mineralización ósea	17
Hiperparatiroidismo primario	30
Manifestaciones óseas	31
Diagnóstico	33
Osteoditrofia renal	35
Etiopatogenia	37
Diagnóstico	40
Mineralización ósea en la nefrolitiasis cálcica	42
Patogénesis de la nefrolitiasis	43
Hipercalciuria Idiopática	44
Patogénesis de la Hipercalciuria Idiopática	44
Litiasis Idiopática	48
Cambios en la densidad ósea	49
Influencia de los corticoesteroides en la mineralización ósea	49
Patogénesis	52
Diagnóstico	59
Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo	60
Marcadores de la formación ósea	61
Marcadores de la resorción ósea	62
Uso clínico de los marcadores bioquímicos	66

Técnicas de medición de la densidad ósea	66
Medidas del esqueleto apendicular	69
Densitometría por Ecografía	69
Absorciometría fotónica simple	70
Mediciones del esqueleto axial	72
Absorciometría fotónica dual	72
Absorciometría de rayos X dual	74
Tomografía computadorizada cuantitativa	79
Comparación de métodos	84
Utilización clínica de la densitometría ósea	89
Justificación	94
Objetivos	97
2. MATERIAL Y MÉTODO	98
Definición de la muestra	99
Métodos bioquímicos	109
Biopsia ósea	112
Densitometría por tomografía computadorizada vertebral	116
Método estadístico	119
3. RESULTADOS	125
Análisis del grupo control	126
Análisis del grupo de mujeres menopáusicas	130
Análisis del grupo de hiperparatiroidismo primario	141
Análisis del grupo de diálisis	145
Análisis del grupo de nefrolitiasis cálcica	152
Análisis del grupo corticodependiente	157

4. DISCUSIÓN	165
Métodos de medida de la densidad ósea	167
Población normal	168
Posmenopáusia fisiológica y quirúrgica	171
Hiperparatiroidismo primario	173
Grupo diálisis	175
Grupo litiasis	178
Grupo corticodependiente	179
5. CONCLUSIONES	183
6. BIBLIOGRAFÍA	186

1. INTRODUCCIÓN

La pérdida de masa ósea constituye un grave problema sanitario y social, según recientes datos, más de tres millones y medio de españoles padecen esta enfermedad en algún grado, de ellos, el 80 por ciento son mujeres. Además, su impacto tiende a crecer en los próximos años debido al incremento de la esperanza de vida.

Las manifestaciones esqueléticas en la enfermedad metabólica ósea incluyen alteraciones en la estructura colágena del hueso, en la masa y mineralización y en el nivel de actividad de los osteoblastos y osteoclastos. La osteopenia es la manifestación más común de la enfermedad metabólica ósea. El aumento de porosidad del esqueleto se asocia con la reducción de la masa, lo que compromete la integridad biomecánica del esqueleto haciendo que constituya la primera causa de riesgo de fractura. Las localizaciones más frecuentes de fracturas son las vertebrales, las de la extremidad proximal del fémur y las de la distal del radio.

En este contexto, es importante tener claro la diferencia entre osteopenia, reducción de la masa ósea sin demostración de fractura, y la osteoporosis, el estadio final de la enfermedad complicada con fracturas. Osteopenia es un factor de riesgo, osteoporosis la enfermedad.

Las estimaciones actuales realizadas en los Estados Unidos sugieren que cada año se producen más de 1.3 millones de fracturas, de las que 240.000 ocurren en la extremidad proximal del fémur, 500.000 en columna vertebral y 170.000 en la extremidad distal del radio ^{83, 290, 337}.

La incidencia de fracturas vertebrales y femorales aumentan exponencialmente con la edad, en cambio, la fractura de la extremidad distal del radio alcanza un máximo en la sexta década de la vida y luego se estabiliza ¹⁰. Estudios realizados en Estados Unidos indican que al menos un tercio de todas las mujeres mayores de 65 años tienen o han tenido una fractura vertebral única o múltiple ²⁹¹, las cuales pueden ir asociadas con dolor severo y prolongado y deformidad.

La fractura de cadera afecta a una de cada tres mujeres y uno de cada seis hombres, tiene una mortalidad en los seis primeros meses de un 12-20%, a lo que hay que añadir el aumento de la dependencia o la institucionalización de la mayoría que sobreviven ¹⁶⁸. La fractura de la extremidad distal del radio tiene consecuencias menos devastadoras, requiere un tratamiento ambulatorio y causa menores inconvenientes.

La carga social y médica impuesta por la osteoporosis se acompaña de grandes costes en los servicios de salud, suponiendo en Estados Unidos el tratamiento de estos pacientes unos 7.000 millones de dólares cada año ¹⁸⁹. Para el año 2.020 se puede estimar que con el incremento de la población vieja y el aumento en las fracturas asociadas a ella, el coste económico anual para la osteoporosis se aproxime a los 60.000 millones de dólares ¹⁴⁰, a menos que se tomen medidas preventivas que puedan ser aplicadas exitosamente.

Todas las fracturas por fragilidad son mucho más comunes en mujeres que en hombres, siendo la relación en la fractura de cadera de 2.5: 1. También hay considerables diferencias raciales en relación con la presentación de fracturas de cadera, en parte explicadas por la diferencia de densidad ósea. Así, en la población negra americana y en la población bantú del sur de África, la incidencia cadera es baja en comparación con la que se encuentra entre poblaciones blancas de América y Europa; mientras que se halla una frecuencia intermedia en las poblaciones orientales de Hong Kong y Singapur ⁷⁹.

Algunos estudios han mostrado la presencia de mayor densidad ósea en el esqueleto de la población de americanos negros comparados con los blancos ^{77, 104, 250, 436}, pero no está claro si este hecho por sí sólo es responsable de la incidencia de fractura entre una y otra población.

Otros factores que influyen son: la obesidad ¹⁰⁴, se ha demostrado que las mujeres obesas tienen una densidad ósea más alta que las de peso normal, la anorexia causa una densidad ósea baja, y la actividad física ejerce un efecto positivo en la masa ósea.

Hueso normal

El conocimiento de la estructura ósea normal permite una mejor valoración de los cambios patológicos que tienen lugar en la génesis de los trastornos metabólicos.

El hueso desempeña un doble papel en el organismo. Por un lado, constituye la base física para la locomoción y proporciona protección a los órganos internos, y por otro, la fase mineral del hueso actúa como reservorio de minerales esenciales y sistemas tampón. En el proceso continuo de catabolismo y remodelación, habitualmente el hueso es capaz de realizar ambas funciones. Sin embargo, el papel esencial de mantener dentro de niveles normales las concentraciones de iones en el espacio extracelular tiene preferencia sobre el papel mecánico de sostén, muchas veces con detrimento de este último.

Los principales factores que regulan el metabolismo óseo son el estrés mecánico, los niveles en el espacio extracelular de los iones (fundamentalmente calcio y fosfato) implicados en la formación de hueso mineral y las influencias hormonales, sobre todo las debidas a la hormona paratiroidea, los glucocorticoides, los esteroides gonadales y los metabolitos biológicamente activos de la vitamina D. En términos generales, las enfermedades metabólicas del hueso son el resultado de la alteración en la función de la célula ósea producida por estímulos patológicos de tipo físico, hormonal o iónico.

La estructura normal del hueso presenta algunas características que son uniformes a lo largo de todo el esqueleto, sin embargo, hay alguna variación en relación al sexo, la edad y localización anatómica. La localización anatómica es importante debido a las fuerzas mecánicas que se asocian con el peso y con las inserciones musculares dando lugar a respuestas en la estructura ósea con objeto de adaptarse a estas necesidades.

Todos los huesos están compuestos por una capa externa de tejido denso compacto o hueso cortical que define los límites de la cavidad medular. La cavidad medular contiene hueso esponjoso, grasa y médula hematopoyética. El hueso esponjoso está

formado por una red compleja de trabéculas interconectadas y presenta una superficie mucho mayor que la corteza.

La remodelación normal del hueso ocurre a diferentes escalas a nivel del hueso cortical y del hueso esponjoso, este hecho es importante en la homeostasis mineral y en las manifestaciones de la enfermedad metabólica ósea. La capa externa del hueso cortical es el periostio, y la que rodea la cavidad medular, el endostio. Ambas capas tienen propiedades osteogénicas. El hueso fibrilar sólo se sintetiza en los casos de neoformación ósea acelerada como ocurre en las curaciones de las fracturas, tumores óseos, lesiones pseudotumorales y en casos excepcionales bajo la influencia de cantidades excesivas de hormona paratiroidea.

El hueso está constituido principalmente por tres elementos: una matriz proteica, una fase mineral y las células óseas. La matriz proteica ocupa aproximadamente el 50% del volumen óseo total y está formada, en su mayor parte, por una proteína fibrosa, el colágeno. Los haces entrecruzados de colágeno actúan como un armazón estructural sobre el cual se sitúa la fase mineral. Esta ocupa la mayor parte del 50% restante del volumen óseo, y constituye aproximadamente las dos terceras partes de su peso. El principal mineral que existe en el tejido óseo es la hidroxiapatita, que es una estructura cristalina con la fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ⁶².

Las células óseas constituyen únicamente el 3% del volumen óseo y son de tres tipos: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los osteoblastos son las células formadoras de hueso y proceden de células progenitoras mesenquimales del tejido contiguo, los proteoblastos. Se pueden observar en la superficie de las trabéculas óseas recientemente formadas, son ricas en fosfatasa alcalina y producen la matriz colágena. Cada osteoblasto completa un ciclo de síntesis de la matriz, posteriormente bien queda incluido en las lagunas del hueso recién formado en forma de osteocito, o permanece en estado quiescente sobre la superficie de la trabécula ósea en forma de osteoblasto inactivo.

Los osteoblastos y osteocitos están interconectados mediante prolongaciones celulares que forman una capa continua sobre la superficie de las trabéculas óseas. De

esta forma, esta trama celular puede controlar la velocidad de mineralización de la matriz recientemente formada (el osteoide) al regular los niveles de calcio, fosfato, citrato y PH en la superficie de la trabécula ósea.

Los osteoclastos son células multinucleadas de gran tamaño, cuya principal función es la resorción ósea. Su origen es controvertido, pero los estudios actuales sugieren que proceden de las células mononucleadas situadas en la médula ósea. La producción y activación de osteoclastos parece depender de señales emitidas por los osteoblastos ¹⁷³.

El hueso cortical está formado por sistemas haversianos (osteonas), que son estructuras laminadas de hueso denso, que se organizan alrededor de un canal central en cuyo interior discurre la microcirculación. En todo el espesor de este hueso denso, los osteocitos aparecen diseminados e incluidos en compartimentos profundos denominados lagunas y conectados con los osteoblastos por prolongaciones celulares elongadas. El hueso trabecular consiste en una trama esponjosa y avascular formada por espículas óseas entrelazadas entre las que no existen los sistemas haversianos organizados. Las superficies del hueso trabecular están cubiertas por osteoblastos, osteoclastos y “células de revestimiento” indiferenciadas de origen mesenquimal, estando los osteocitos diseminados por todo el espesor del hueso trabecular ³⁸⁰.

Remodelación ósea. La formación ósea y la reabsorción son procesos paralelos que están activados a lo largo de toda la vida, remodelando continuamente el esqueleto a fin de mantener su integridad y la homeostasis del calcio. La remodelación ósea ocurre en lugares concretos a lo largo del hueso cortical y del hueso esponjoso ³⁷⁵. Estos lugares de actividad cambian a lo largo de todo el esqueleto. Normalmente, un aumento de la actividad osteoclástica por cualquier causa está unido a un aumento de la función osteoblástica. El sustrato responsable para la relación entre la resorción ósea y la formación del hueso no se conoce con certeza. Las perturbaciones de este delicado balance en cuanto a la cantidad de hueso reabsorbido y formado, pueden producir una reacción en serie de déficit o aumento en la masa ósea y constituye la base de muchas enfermedades metabólicas óseas.

El proceso de remodelación tiene lugar a través de ciclos perfectamente organizados entre las distintas células del tejido óseo, tanto en el tiempo como en el espacio ^{132, 133, 206, 228}. Las células que intervienen en el recambio óseo en el adulto no actúan de manera independiente, como sucede en otros tejidos, sino de forma colectiva, por lo que se les han denominado unidades multicelulares básicas (UMB) ¹³². Constituyen la unidad funcional del hueso, en la que intervienen los osteoblastos y osteoclastos. Esta asociación de los dos sistemas celulares se denomina acoplamiento y explica muchos de los problemas del tratamiento en las osteopatías metabólicas, ya que los fármacos que actúan sobre los osteoclastos y sus células precursoras, generalmente actúan también sobre los osteoblastos y sus precursores.

Las UMB se localizan en las cuatro unidades funcionales del hueso: periostio, endostio, cortical y zona trabecular. La secuencia de remodelado tiene lugar durante varios meses y lleva consigo un estado inicial de resorción ósea de varios días (duración media, 39 días). Las semanas siguientes son dominadas por la acción de los osteoblastos que rellenan las cavidades producidas por la resorción (duración media, 94 días). Luego se establece una pausa o reposo (que dura aproximadamente 900 días) hasta que comienza con un nuevo ciclo.

La tasa de recambio del calcio óseo puede ser tan elevada como del 100% en un sólo año en los lactantes, disminuyendo hasta cifras del 3-5% anuales en los adultos. Por lo tanto, las alteraciones en el equilibrio formación/resorción en las personas jóvenes producirá una modificación absoluta más rápida en la masa ósea. Por otra parte, dado que la masa ósea disminuye con la edad a partir de la tercera o cuarta décadas, los desequilibrios entre osteoblastos y osteoclastos en las personas ancianas puede fácilmente reducir la masa ósea hasta niveles que facilitan la aparición de fracturas ³⁸⁵.

La sobrecarga mecánica y la actividad física tienen efectos importantes en la remodelación en remodelación ósea, pero el mecanismo fisiológico de activación es pobremente conocido. Excitan muchos productos celulares que pueden influenciar en el metabolismo óseo. Varía desde hormonas sistémicas hasta factores locales (tabla 1). Los

mecanismos de acción no se conocen totalmente. Las alteraciones en el metabolismo pueden dar lugar a cambios importantes, tanto en la formación de hueso como en la resorción³⁷⁵.

TABLA 1. MEDIADORES DEL METABOLISMO OSEO

HORMONAS	FACTORES DE CRECIMIENTO	CITOQUINAS
Paratohormona Calcitonina	Derivado de plaquetas Epidérmico	Interleucina 1 Factor de necrosis tumoral
Vitamina D Glucocorticoides Estrógenos Andrógenos Tiroxina Insulina	Transformador De fibroblastos similar a la insulina Esquelético Derivado del hueso Proteína ósea morfogénica	Interferón
Hormona de crecimiento Prostaglandinas		

A nivel celular se ha demostrado que la actividad de la remodelación ósea se inicia por hormonas sistémicas como la PTH y la 1,25-dihidroxivitamina D₃. Estas hormonas no estimulan directamente los osteoclastos, pero actúan a través de uno o múltiples factores generados por células similares a los osteoblastos^{87, 339}. El factor de necrosis tumoral alfa y beta y la interleukina-1 estimulan la resorción osteoclástica pero sólo en presencia de osteoblastos⁴³¹. La resorción inducida por la interleukina-1 y prostaglandinas está también mediada por la PTH¹⁰⁶.

Algunos de los péptidos sintetizados por las células similares a los osteoblastos son mitógenos y estimulan además la proliferación y síntesis de los osteoblastos¹²³. Estos mitógenos se encuentran también en la matriz ósea y son liberados por la resorción de hueso. Recientemente se ha identificado factores de crecimiento esquelético liberados después de la resorción ósea que estimulan la síntesis de osteoblastos de la matriz y puede actuar, por tanto, como agentes coadyuvantes²⁵². Estos mecanismos de regulación

local, probablemente representan ejemplos de mecanismos de control autocrinos y paracrinos.

La 1,25-dihidroxitamina D₃ ocupa un papel central en la remodelación ósea aunque no estimula directamente los osteoclastos, inicia los procesos de activación estimulando los osteoblastos y monocitos para liberar factores que estimulen los osteoclastos y la resorción de hueso ²⁸⁸. La 1,25-dihidroxitamina D₃ aumenta la proliferación y el número de células osteoblásticas ³⁷⁴, aumenta la actividad de las fosfatasas alcalinas ³¹ y la síntesis de osteocalcina ³⁴⁶ y juega un papel fundamental en la mineralización ósea.

Se ha demostrado la presencia de receptores de estrógenos en células de estirpe osteoblástica ¹¹⁵, de interés considerable si tenemos en cuenta el papel que juega en la patogénesis de la osteoporosis posmenopáusica. Estos receptores están presentes en bajas concentraciones y su significado fisiológico no se ha establecido aún. Parece que los estrógenos pueden afectar indirectamente al hueso a través de los efectos secundarios de otras hormonas sistémicas como la calcitonina y la hormona paratiroidea ¹⁶⁴; una hipótesis más atractiva es que el efecto de los estrógenos es directo y mediado por células, secreción de citocinas y factores de crecimiento que se alteran en respuesta a la estimulación estrogénica. Hay evidencia de que los estrógenos inhiben la resorción ósea ¹⁷⁹ posiblemente influyendo en el reclutamiento osteoclástico, pero no hay certeza sobre la función osteoblástica.

Pico máximo de masa ósea

El pico máximo de masa ósea es un determinante esencial en el riesgo de fractura en el periodo tardío de la vida y está influenciado por una combinación de factores genéticos, mecánicos, nutricionales y hormonales, similares a los factores de riesgo de la osteoporosis post-menopáusica. Numerosos trabajos indican que hay una contribución genética muy significativa, particularmente en el desarrollo de la masa ósea cortical ^{93, 103, 257, 298, 341, 413, 438}. También, la actividad física puede determinar el pico máximo de masa

ósea ^{12, 97, 216, 341}. Aunque no hay evidencia directa de que con una actividad física normal se pueda alterar.

Un grupo de trabajos han demostrado que la toma de calcio en la dieta puede influenciar el pico máximo de masa ósea ^{113, 211, 281}, si bien permanece sin definir la dosis óptima diaria de calcio.

Las influencias hormonales son indudablemente importantes como lo demuestra la deficiencia de estrógenos que ocasiona una pérdida rápida de hueso en adolescentes y jóvenes adultas con amenorrea, al igual que en las que sufren una ooforectomía ^{35, 52, 270}. También ha sido relacionado con el pico máximo de masa ósea la menarquia ^{204, 337}, la procreación, la lactación ^{9, 13} y el uso de anticonceptivos orales ^{158, 204, 422}.

La menor incidencia de osteoporosis en los hombres puede ser debido a la mayor masa ósea adquirida. En un 30% de los pacientes con osteoporosis vertebral y en un 68% de los que tienen fractura de cadera hay una disminución de la testosterona ²⁰¹.

La manipulación del pico de masa ósea es el camino más atractivo para acercarse hacia el problema de prevención de la osteoporosis. La introducción reciente de la densitometría ósea ha hecho posible la medición selectiva de diferentes partes del esqueleto lo que permite que dispongamos de un acceso más fácil y una información detallada acerca de la masa ósea en todos los grupos de edades.

Cambios de la densidad ósea con la edad

Durante los primeros años de vida, la adolescencia y la edad adulta joven, la masa ósea va aumentando hasta un punto en el tiempo en que permanece constante su pico máximo. Esto probablemente ocurre durante la tercera década de la vida y puede ir seguida por un periodo de estabilidad relativa hasta un punto en el cual comienza la pérdida ósea en la cuarta y temprana quinta décadas. Aunque el patrón de pérdida de masa no ha sido firmemente establecido, hay evidencia de que la de hueso trabecular precede a la de hueso cortical y desarrolla una gran aceleración durante la menopausia ⁶⁴.

²⁰⁸. Se estima que aproximadamente el 35% de hueso cortical y un 50% del trabecular se pierde durante el ciclo de vida completo en las mujeres; en los hombres la pérdida de hueso está alrededor de las dos terceras partes de esta cantidad ^{287, 369}.

Hay una controversia considerable en la literatura acerca de cuándo comienza verdaderamente la pérdida ósea, el ritmo al que dicha pérdida ocurre y la influencia de la menopausia sobre ella.

Muchas de las diferencias observadas han surgido por el uso de técnicas diferentes para medirla, y accesos a diferentes lugares del esqueleto para medir la cantidad de hueso cortical y trabecular. Puesto que el hueso trabecular tiene un turnover mayor que el hueso cortical, debido a su mayor superficie en relación al volumen, su potencial para una respuesta a mecanismos metabólicos y a estímulos mecánicos, es considerablemente mayor y los estudios en los que solamente ha sido medido el hueso trabecular, generalmente muestra un mayor índice de pérdida de masa ósea que aquéllos en los que ambos, el trabecular y el cortical han sido analizados. Por otro lado, incluso dentro del hueso cortical o del trabecular los índices de pérdida ósea pueden variar en distintas localizaciones esqueléticas ^{389, 421}.

La mayoría de los trabajos publicados están basados en estudios de tipo transversal, que no tienen el valor de los estudios longitudinales. Mientras que algunos de ellos indican que la pérdida ósea puede comenzar tan tempranamente en la vida como en la tercera o cuarta década ^{271, 368}, otros han sido incapaces de demostrar pérdida de hueso en pacientes premenopáusicas ^{15, 225}. Asimismo, estudios publicados apoyan la existencia de un aumento de pérdida ósea en la menopausia, aunque las cifras aportadas varían considerablemente, por ejemplo, en columna vertebral, han sido comunicadas pérdidas anuales entre 1-10% ^{311, 368}.

En los hombres la pérdida de hueso medida por tomografía computadorizada se observa a partir de los 30-35 años. Entre los 50-70 años hay una disminución de la testosterona libre que se acompaña de una disminución de la masa ósea ²⁰¹.

CLASIFICACION PATOGENICA DE LA OSTEOPOROSIS

La **osteoporosis** es una enfermedad multifactorial que tradicionalmente ha sido clasificada en formas, **primaria** y **secundaria**. En la mayoría de los pacientes con osteoporosis una combinación de factores endógenos y exógenos contribuyen a la pérdida ósea, de modo que a menudo hay categorías patogénicas que se solapan, siendo el déficit de estrógeno el factor común más frecuente.

La osteoporosis primaria generalmente se divide en dos grupos principales, posmenopáusica y senil ⁷. Recientemente, Riggs y Melton han propuesto una clasificación alternativa basada en los mecanismos patogénicos ³⁶⁷: la osteoporosis tipo I, que se corresponde con la posmenopáusica, en la que la pérdida ósea es de predominio trabecular y las manifestaciones clínicas principales son fracturas del radio y de las vértebras, y la osteoporosis tipo II, que se caracteriza por pérdida ósea trabecular y cortical, fracturas vertebrales y de cadera y se corresponde con la osteoporosis senil.

Estos autores también proponen que el déficit de estrógenos es el evento patogénico principal en la osteoporosis tipo I, mientras que el déficit de vitamina D, debido a una síntesis alterada de 1,25-dihidroxitamina D y el hiperparatiroidismo secundario subsiguiente son los responsables de la osteoporosis tipo II. Sin embargo, mientras que esta clasificación se puede justificar en un contexto clínico, la implicación de que hay dos mecanismos patogénicos separados es una implicación añadida desde el momento en que, al menos en mujeres ambos mecanismos operan y la edad de presentación y el tipo de fractura pueden asociarse más estrechamente a los picos de masa ósea que a la patogénesis.

La osteoporosis secundaria muestra una etiología muy diversa e incluye la administración o efecto de corticosteroides así como, hipogonadismo, hipertiroidismo, malabsorción intestinal, enfermedad hepática crónica, condiciones asociadas a inmovilización, diabetes e hiperprolactinemia. La terapia anticonvulsiva a largo plazo y el hiperparatiroidismo pueden también aumentar el riesgo de osteoporosis, mientras que

la obesidad ^{104, 410} y la terapéutica con tiazidas ^{229, 449} parecen tener efectos protectores. Por otra parte, las enfermedades neoplásicas, particularmente el mieloma, pueden asociarse a osteoporosis.

El porcentaje de pacientes que presenta una fractura vertebral u otras manifestaciones de osteoporosis que han resultado ser de causa secundaria está influido por los patrones de referencia, y ha sido sorprendentemente elevado en algunas series, como el registrado en la Clínica Mayo ³⁶⁸ con resultados de un 20 y 35% para mujeres y hombres respectivamente.

INFLUENCIA DE LA MENOPAUSIA EN LA MINERALIZACION OSEA

Entre las diversas alteraciones metabólicas que acompañan al envejecimiento se encuentra la pérdida de masa y de consistencia de los huesos. Esta complicación con bastante frecuencia, determina una enfermedad dolorosa e incapacitante.

Cuando concluye el crecimiento corporal la masa ósea aumenta, pero el aumento es menor en la mujer que en el varón. Una vez alcanzado el pico máximo de masa ósea que varía de forma individual, los huesos van perdiendo aproximadamente un 0,5% anual a partir de la cuarta década ³⁹⁴.

La reducción en la producción de hormonas sexuales en la mujer a partir de los 50 años se asocia a una desmineralización más intensa de los huesos. Esta pérdida acelerada o por brotes que ocurren en una tercera parte de todas las mujeres a partir de la menopausia, debe diferenciarse de las pérdidas lentas, pérdidas seniles ⁹⁴.

Existen factores ginecológicos que ayudan a identificar las mujeres con osteopenia. Están especialmente en peligro las que han sufrido una menopausia prematura o quirúrgica y no han recibido tratamiento hormonal sustitutivo.

La presentación de la menarquia sirve como un indicador biológico importante del futuro de la masa ósea: cuanto más temprano se presente la menarquia mayor será la masa

ósea posterior ¹⁴¹. Con el cierre de las epífisis cesa el crecimiento longitudinal del hueso, pero la aposición ósea endostal continúa durante un periodo de tiempo variable.

La densidad aumenta marcadamente durante la pubertad tanto la del hueso cortical como la del trabecular ¹⁴³. El ciclo de remodelación ósea durante la pubertad es de una importante actividad dinámica, por lo que es el momento óptimo para apoyar el incremento de la masa ósea con el ejercicio y la nutrición.

Los trastornos del ciclo menstrual son un marcador importante en los riesgos de osteopenia. En un estudio en mujeres con trastornos menstruales, en aquéllas con menos del 50% de fallos menstruales, el 88% tuvieron una masa ósea vertebral como las eumenorréicas y las que tenían más del 50% de fallos menstruales tuvieron valores que fueron del 69% del grupo control. Los valores de estradiol en plasma eran bajos o estaban en el límite inferior de la normalidad en ambos grupos de oligomenorréicas ¹⁵². Más recientemente, se ha demostrado que las mujeres con alteraciones ovulatorias asintomáticas también tienen déficit en la masa ósea si lo comparamos con el grupo control. La pérdida ósea en mujeres con menstruación anovulatoria se estima en el 4,2% anual que atribuyen a una adecuada producción de progesterona ¹⁶⁰.

La irregularidad menstrual inducida por el ejercicio se ha documentado en los últimos años por un número de estudios en los que se demuestra una baja masa ósea ^{96, 343}. Esta pérdida ósea se pensó que era reversible una vez que se redujera la actividad y se restableciera la menstruación. Desafortunadamente la mejora observada del 6,3% en un estudio bajó al 3% un año después y desapareció en los siguientes 2 años ¹⁷⁰. Un análisis retrospectivo reveló que la combinación de largos periodos de oligo-amenorrea y bajo peso predecía un 43% de la valoración total en la masa ósea lumbar. Clínicamente se debe tener una estrecha vigilancia en pacientes delgadas y en atletas oligo-amenorréicas.

Las mujeres premenopáusicas que tenían una histerectomía con preservación de ovarios presentaban una densidad ósea significativamente inferior a los controles normales ¹⁸². No se sabe si esta pérdida ósea se debe a un funcionamiento aberrante los ovarios retenidos o a la extirpación del útero per se. En los casos de ooforectomía, la

pérdida mineral a los 2 años fue del 9% en la columna vertebral en las mujeres no tratadas con estrógenos ¹⁴⁵.

Se ha sugerido sobre las bases de datos bioquímicos, que la pérdida ósea de algunas mujeres es más rápida que en otras durante la menopausia (son las que llaman perdedoras lentas y perdedoras rápidas) ⁹⁴. Este concepto si se demostrara que es válido, tendría importantes implicaciones para la identificación de mujeres de alto riesgo para la osteoporosis. Sin embargo es mucho más probable que la pérdida ósea menopáusica, aunque ocurre por fases y es variable sobre un periodo de tiempo relativamente corto, cuantitativamente sea similar en mujeres normales cuando se mide sobre un periodo de toda la vida ¹⁹³. Está claro que la pérdida ósea comienza en diferentes periodos de la vida y ocurre en diferentes índices. Por ejemplo, hay un 30% de disminución en la densidad mineral ósea de cuello femoral y el triángulo de Ward en el fémur proximal durante la premenopáusica ^{138, 369}. En contraste, la densidad mineral ósea de la columna ^{37, 284, 362} y de la región trocantérea del fémur proximal ^{138, 284}, no muestra pérdida significativa de hueso antes de la menopausia. La medida del radio muestra un aumento en la densidad en la cuarta década de la vida y no existe una pérdida significativa antes de la menopausia ²⁰⁷.

En un estudio densitométrico mediante absorciometría dual de rayos X de 234 mujeres italianas sanas se observó que no hubo pérdida de masa ósea en la premenopausia y que la pérdida posmenopáusica era más dependiente de la edad de la menopausia que de la cronológica. En los 3 primeros años de la menopausia la pérdida anual es en columna un 4%, en los siguientes 2 años de un 2%, en el antebrazo es de un 2% y 1,3% respectivamente en los mismos periodos de tiempo ³²¹.

Estas regiones óseas contienen proporciones variables de hueso cortical y trabecular, con la excepción de la mitad del radio que es casi todo hueso cortical. Aunque el impacto de la menopausia es universal en todo el esqueleto el uso de la tomografía computadorizada de las vértebras ha mostrado que la mayor disminución en el hueso ocurre en la parte central de las vértebras que es predominantemente hueso trabecular ⁶³.

El cálculo de los índices de pérdida ósea después de la menopausia muestra que estos pueden ser considerables. En la región trabecular central de la vértebra los índices de pérdida anual son del 10% durante los dos primeros años⁶³. En contraste, el índice de pérdida ósea cortical en el radio oscila del 2 - 3% por año²⁰⁷. Estas diferencias en los índices de hueso cortical y trabecular pueden reflejar simplemente que el hueso trabecular tiene un área de superficie disponible mayor que la resorción.

Los índices de pérdida ósea después de la menopausia ocurren exponencialmente, siendo la fase de pérdida rápida durante los primeros 5-7 años⁵⁵. Este aumento repentino en la resorción neta de hueso durante los primeros 4 años después de la menopausia, refleja un incremento en la activación de muchas más áreas de resorción y puede ser medido bioquímicamente en plasma como un aumento de la fosfatasa alcalina, osteocalcina y excreción urinaria de hidroxiprolina⁴¹⁹.

Durante los siguientes 4 años hay una disminución en los marcadores bioquímicos de la resorción ósea y presumiblemente esto refleja una disminución en el número de áreas de remodelación ósea. Un desarrollo adicional puede ser que los osteoclastos produzcan cavidades más profundas de lo habitual y éstas son incompletamente rellenadas por los osteoblastos. Probablemente ocurren ambos procesos. Así el 50% de la disminución de la densidad mineral ósea de la columna ocurre en los primeros 8 años después de la menopausia.

Aunque la deficiencia estrogénica es una causa importante de la pérdida de hueso trabecular, debería hacerse notar, sin embargo, que la pérdida ósea trabecular relacionada con el cuello femoral ocurre independientemente de la actividad estrogénica en el período pre y posmenopáusico tardío. Los hallazgos recientes de los diferentes patrones de pérdida de hueso en el esqueleto sugieren, que antes de la menopausia la formación y resorción ósea están equilibradas en las vértebras, mientras que en el cuello femoral la actividad de la resorción excede a la de la formación ósea en torno a un 0,5% por año.

Cualquiera que sea el patrón exacto y el índice de pérdida ósea en las distintas regiones esqueléticas, el pico inferior de pérdida ósea y el índice aumentado de pérdida en

la menopausia, junto con una mayor longevidad, da lugar a una considerable pérdida de masa ósea y un mayor riesgo de fractura en personas añosas, mucho mayor en la mujer que en el hombre.

En cuanto al "umbral de fractura", aquél en que la densidad mineral está por debajo de un punto en que la fractura es propensa a ocurrir, la mayoría de las mujeres añosas están en el nivel de riesgo, por lo que al igual que la hipertensión debe considerarse como un hecho fisiológico más que un hecho patológico de estas personas.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES MINERALES Y ENDOCRINOS SOBRE LA MINERALIZACION OSEA

Calcio

Las modificaciones en la concentración circulante de calcio iónico desencadenan alteraciones en los niveles de las hormonas reguladoras del calcio, la hormona paratiroidea y 1,25-(OH)₂D, que a su vez influyen directamente sobre la función de las células óseas. Además, el calcio actúa como mediador de algunos de los efectos intracelulares producidos por las hormonas reguladoras de la masa ósea. Finalmente, los incrementos en los niveles circulantes de calcio aceleran directamente la tasa de mineralización ósea.

El papel de déficit de calcio en la pérdida ósea relacionada con la edad es controvertido. La ingesta efectiva de calcio depende de una serie de factores que incluyen la ingesta alimenticia así como la fuente, la eficiencia en la absorción intestinal y la interacción con otros nutrientes¹⁷⁸. La eficiencia en la absorción disminuye, tanto con la edad como con la asociación del déficit de estrógenos en la menopausia^{53, 181}, siendo el declinar relacionado con la edad, debido a niveles séricos disminuidos de 1,25-dihidroxitamina D^{131, 139}.

El organismo dispone de una considerable capacidad para adaptarse a ingestas cálcicas bajas por las dietas, ya que la eficiencia absorptiva aumenta a medida que cae la

ingesta ¹⁸¹. Sin embargo, esta respuesta adaptativa muestra una gran variabilidad, de manera que ingestas que son suficientes para mantener un balance positivo en algunos individuos puede ser insuficiente para otros. Debe haber un umbral de ingesta por debajo del cual la mayoría de los sujetos normales no son capaces de conservar el calcio. estudios indican que el pico de masa ósea es mayor en aquéllos con una ingesta de calcio mayor, no hay por el momento evidencia directa de que la pérdida ósea relacionada con la edad se asocie a la tasa de calcio en la dieta. Sin embargo, hay una evidencia considerable de que la suplementación cálcica reduce la pérdida ósea trabecular y cortical en mujeres posmenopáusicas, con y sin osteoporosis ^{5, 14, 233, 241, 323, 342, 359, 366, 414}. Otros estudios no observaron cambios significativos en la masa ósea trabecular con el suplemento cálcico ^{315, 358}. Incluso, algunos estudios sólo observaron que los suplementos cálcicos previnieron la pérdida ósea cuando se combinaron con una dosis, por otro lado inefectiva de estrógenos ^{117, 383}.

Algunos estudios han documentado menores ingestas cálcicas en pacientes con fractura de columna que en otros controles no osteoporóticos, pero los datos referidos a pacientes con fractura de cadera son más conflictivos. Un aumento en el riesgo de fractura de cadera fue observado en un distrito con baja ingesta cálcica en Yugoslavia ²⁸¹; en Hong Kong con la ingesta cálcica es considerablemente inferior a la del Reino Unido y Estados Unidos, las ingestas cálcicas mayores se asociaron a menor riesgo de fractura de cadera ²³⁶.

Sin embargo, en sujetos británicos no encontraron relación entre el riesgo de fractura de cadera y la ingesta de calcio, excepto en aquéllos que ingerían más de un gramo de calcio diariamente, en los cuales el riesgo de fractura estaba disminuido ⁴⁵³. Otros estudios no han encontrado relación entre la ingesta de calcio y el riesgo de fractura ¹⁷⁴ que apuntan hacia un papel de la deficiencia de calcio en la pérdida ósea relacionada con la edad, aunque todavía no está firmemente establecido.

Se ha sugerido que las ingestas diarias recomendadas son de 500 mg para el Reino Unido, y 800 mg para los Estados Unidos, que deberían aumentarse a 1000 mg para las mujeres perimenopáusicas y 1.500 mg para las posmenopáusicas ¹⁸⁰.

Fosfatos

Las concentraciones séricas de fosfato, al contrario de lo que ocurre en el calcio, presentan grandes variaciones fisiológicas y parece desempeñar un importante papel tanto en la mineralización normal como en la función de la célula ósea, de tal modo que el fosfato estimula la transformación de los osteoclastos en osteoblastos y después en osteocitos ⁶². La disminución crónica en la concentración sérica de fosfato produce siempre osteomalacia, a menudo en presencia de una concentración normal de calcio sérico.

Los valores séricos de fosfato disminuidos y PTH aumentada estimulan la 1 alfa-hidroxilasa en el riñón ocasionando un aumento en la producción de 1,25-(OH)₂ D a partir de la 25-hidroxivitamina D₃. El 1,25-(OH)₂D es el metabolito fisiológicamente activo de la vitamina D, que junto con la parathormona, estimula la actividad osteoclástica y moviliza el calcio óseo. Por otro lado las dietas ricas en fosfato inhiben la absorción de calcio o bien determinan pérdida de este mineral, a través del hiperparatiroidismo secundario que inducen. Esta complicación sólo ocurre con un aporte excesivamente alto de fosfatos.

Calcitonina

Esta hormona producida por las células C o parafoliculares del tiroides es estimulada por concentraciones séricas aumentadas de calcio ionizado. Su principal efecto es sobre el hueso inhibiendo directamente la resorción que realizan los osteoclastos.

La calcitonina actúa directamente sobre los osteoclastos, uniéndose a los receptores de la superficie celular activando la adenilciclase e incrementando los niveles intracelulares de AMP cíclico, lo que constituye aparentemente una señal de "bloqueo". El resultado es una disminución en la resorción ósea. Los niveles fisiológicos de

calcitonina aparentemente tienen un efecto muy discreto sobre el metabolismo óseo, pero las dosis farmacológicas disminuyen rápidamente la actividad osteoclástica.

El efecto inhibitorio inicial de la calcitonina no puede mantenerse. En cultivos de huesos tratados con estimuladores de la resorción, la inhibición se invierte al cabo de 12-48 horas, a pesar de la administración continuada de concentraciones elevadas de calcitonina^{430, 450}. Este "escape" puede deberse a la disminución de la sensibilidad de los receptores de calcitonina⁴³⁰ o a la presencia de una nueva población de células resistentes, pero sigue desconociéndose el mecanismo preciso.

El fenómeno de escape podría explicar la razón por la que pacientes con un carcinoma medular de tiroides y elevadas concentraciones de calcitonina en el suero siguen mostrando crecimiento y actividad metabólica ósea. Por otra parte, las concentraciones más bajas de calcitonina, particularmente cuando se secretan intermitentemente, podrán no producir escape y ser importantes en la modulación de la resorción ósea.

Una excepción importante y útil del fenómeno de escape, es el hecho de que los osteoclastos anómalos en la enfermedad de Paget muestran una respuesta prolongada y sostenida lo cual ha hecho que la calcitonina sea el pilar principal del tratamiento de este trastorno.

La calcitonina no inhibe la síntesis del colágeno llevada a cabo por osteoblastos "in vitro"¹⁰⁷ y sus efectos sobre el crecimiento óseo "in vivo" son variables, probablemente dependiendo del grado en que el efecto hipocalcemiante de la calcitonina produce cambios mediados por otras hormonas.

Hormonas tiroideas

La deficiencia o exceso de hormona tiroidea alteran el ritmo del crecimiento y metabolismo del esqueleto, si bien el mecanismo de acción no está claramente demostrado. Las hormonas tiroideas ejercen un efecto estimulante directo sobre la

resorción ósea en cultivos de órganos³⁰⁴ que podría explicar el cuadro de hipercalcemia con aumento de metabolismo óseo y disminución de la actividad de la hormona paratiroidea observado en algunos pacientes con tirotoxicosis.

Las hormonas tiroideas también estimulan el crecimiento del cartílago en cultivo de órganos de tejido embrionario de polluelo "in vivo" en animales hipofisectomizados⁵⁴ y pueden ser sinérgicos con las somatomedinas. No se ha demostrado que las hormonas tiroideas estimulen el crecimiento óseo "in vitro", sino sólo que inhiben la síntesis del colágeno a concentraciones elevadas¹⁷⁵.

Hormona de crecimiento

Los efectos de la hormona de crecimiento están más asociados al control del crecimiento esquelético, a través de cambios en la síntesis y secreción de somatomedinas o de factores de crecimiento de tipo insulínico (IGF).

La respuesta a las somatomedinas en la estimulación de la síntesis del colágeno puede favorecerse mediante la adición de glucocorticoides, de los que se ha demostrado en fechas recientes, que aumentan el número de receptores de somatomedina en cultivos de células óseas³⁵⁵. No se ha demostrado que las somatomedinas ejerzan ningún efecto directo sobre la resorción ósea, pero las tasas de resorción, así como las de formación, están aumentadas en pacientes con exceso de somatomedina. El aumento del metabolismo óseo y el crecimiento acelerado en la pubertad están asociados también con un aumento de los niveles de somatomedina²²⁴. Sin embargo, el crecimiento rápido en la vida fetal tardía y a principios de la lactancia está asociado con niveles bajos de somatomedina³⁸⁷.

Insulina

A niveles fisiológicos, la insulina ejerce múltiples efectos anabólicos sobre el osteoblasto, incluyendo la estimulación del metabolismo de la glucosa y de la síntesis del colágeno. El factor de crecimiento de tipo insulínico I (IGF-I o somatomedina C) parece constituir un potente estímulo fisiológico de la proliferación y función de los osteoblastos,

de forma que la disminución de los niveles de IGF-I en la diabetes puede desempeñar un papel importante en la aparición del cuadro de osteopenia diabética.

La deficiencia de insulina se ha asociado con una disminución de la masa ósea ¹⁹², lo cual podría deberse a cambios en la nutrición, en el metabolismo de la vitamina D3 o a la producción de somatomedina que tiene lugar en la diabetes. A concentraciones elevadas, la insulina ejerce un efecto pleiotrópico, que puede ser mediado por los receptores de somatomedina más que por el receptor de insulina propiamente dicho. La insulina ejerce semejantes efectos pleiotrópicos sobre células aisladas ³³⁶.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas, particularmente de la serie E (PGE) aumentan la producción del AMP cíclico óseo y estimulan la resorción ósea ²¹⁷, esto ocurre en las células de tipo osteoblástico y puede demostrarse en células de osteosarcoma ³⁵⁵.

Los niveles de PGE pueden estar aumentados en la hipercalcemia maligna. Si se disminuyen estos niveles mediante el tratamiento con inhibidores de la prostaglandina ciclo oxigenasa, el resultado a veces es la inversión de la hipercalcemia, pero no en la mayoría de pacientes ⁴⁰⁰. La infusión prolongada de PGE en lactantes para mantener la permeabilidad del ductus arterioso produce nuevo hueso en el periostio ⁴⁴⁰, lo cual es congruente con la estimulación observada a bajas concentraciones de PGE "in vitro".

Como la PGE es uno de los pocos agentes que estimulan tanto la resorción como la formación de hueso, es un candidato potencial para la función de "factor de acoplamiento". También hay pruebas de que la producción de PGE puede aumentar por estrés en las células óseas que pueden mediar un remodelamiento local ³⁵⁵.

Factores sistémicos

Se ha visto que los leucocitos humanos normales estimulados por antígenos o mitógenos producen un potente agente de resorción ósea, el "factor activador de los

osteoclastos" (OAF). Sustancias OAF-like son producidas por líneas celulares y cultivos primarios de pacientes con mieloma múltiple ³⁰³.

El OAF difiere químicamente de la PTH, pero se parece a ella, dado que estimula la resorción de hueso con una curva dosis-respuesta y una evolución temporal similares e inhibe de forma aguda la síntesis de colágeno ³⁵¹. Se encontró que un anticuerpo del OAF tonsilar reaccionaba cruzadamente con sustancias del suero de pacientes con mieloma múltiple ³⁵⁵. No se conoce la función fisiológica del OAF, pero pudiera desempeñar un papel en la formación del espacio medular, que requiere estimulación de resorción e inhibición de la formación de hueso del endostio.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula la replicación celular del hueso, en asociación con un aumento de resorción ósea ³⁵² y una disminución de la síntesis de colágeno ⁵⁸. En las bóvedas craneanas de ratones neonatos, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) aumentan la resorción ósea estimulando la síntesis endógena de prostaglandinas ^{428, 429}. En los huesos largos de los fetos de ratas, el EGF puede estimular la resorción ósea independientemente de la síntesis de prostaglandinas, pues estimula la replicación celular. Sin embargo, cuando la replicación celular está inhibida por la hidroxiurea, el efecto del EGF se convierte en dependiente de la producción endógena de prostaglandinas ³⁵⁵.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que comparten con el EGF la capacidad de estimular la resorción ósea dependiente de la prostaglandina en bóvedas craneanas de ratón, no son eficaces en huesos largos de fetos de rata. Se ha demostrado que el NGF disminuye la respuesta a la PTH "in vitro", pero ello puede deberse a una actividad proteolítica del complejo NGF ³⁵⁵. Se encontró que la insulina protegía contra este efecto, probablemente actuando como sustrato proteico inespecífico.

Es posible que el EGF o factores relacionados pudieran ser mediadores de la hipercalcemia maligna en la que el aumento de la resorción ósea es una variable

dependiente de la producción de prostaglandinas que a menudo va acompañado de una disminución de la formación ósea por osteoblastos.

Vitamina D

Es sin duda, sobre todo su metabolito más activo la 1,25-(OH)₂D o calcitriol, uno de los factores más importantes para el control de la homeostasis calcio-fósforo y para un adecuado metabolismo óseo con receptores demostrados en sus órganos diana: intestino, hueso, riñón y paratiroides.

La vitamina D ingerida o procedente de la piel se convierte en el hígado en 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) o calcidiol. Aunque la tasa de la síntesis de la 25-OH-D está regulada por un mecanismo de retroalimentación a través de la 25-OH-D y la 1,25-(OH)₂D, los niveles séricos de 25-OH-D aumentan en proporción a la disponibilidad de vitamina D. De esta forma, el nivel sérico de 25-OH-D, constituye un buen indicador del estado de accesibilidad de la vitamina D. El sistema enzimático renal de la 1-alfa-hidroxilasa que es estimulado principalmente por la PTH y, por la disminución en los niveles de fosfato, convierte la 25-OH-D en 1,25-(OH)₂ D, que es el principal regulador de la absorción intestinal activa de calcio y de fosfato. De esta forma, un importante efecto beneficioso de la 1,25-(OH)₂ D sobre la formación de hueso es la provisión de niveles suficientemente elevados de iones como para producir una adecuada mineralización ósea (Fig. 1).

El calcio se absorbe en el intestino en orden decreciente en duodeno, colon, yeyuno e íleon y el fósforo en yeyuno y duodeno. El calcitriol aumenta la absorción de ambos sin modificar la selectividad anatómica²⁴³.

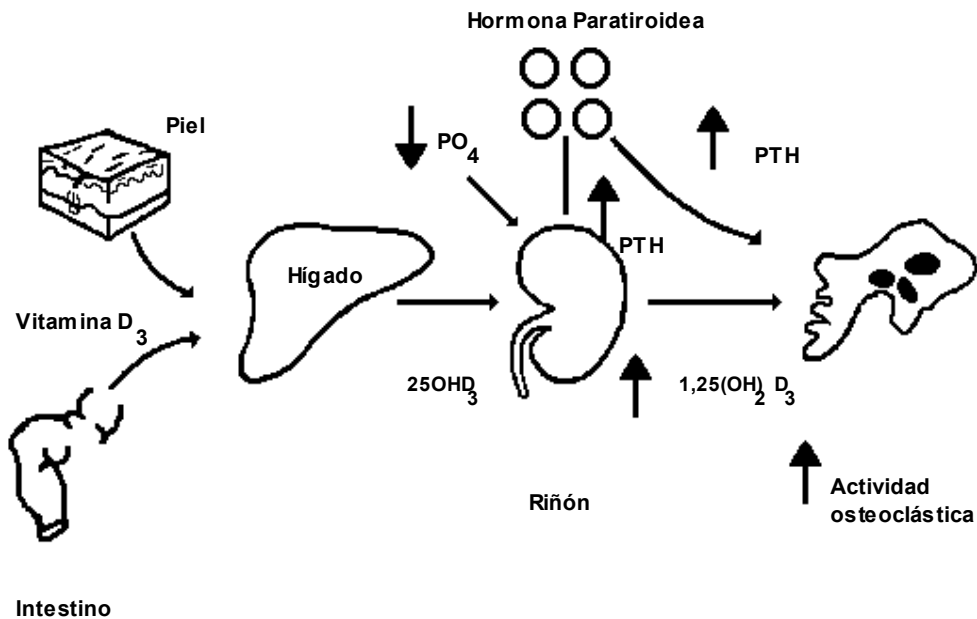


Fig. 1. La vitamina D procedente de la piel o del intestino se convierte en el hígado en 25-OH-D. Un aumento de la PTH sérica o un descenso de los valores de fosfato sérico estimulan la conversión de 25-OH-D en 1,25-(OH)₂D que actúa sobre el hueso aumentando la actividad osteoclástica

El calcitriol ejerce dos efectos indirectos sobre el hueso: el primero, promoviendo, por su acción intestinal y renal, el aumento sérico de calcio y fosfato, facilitando así la mineralización de la matriz ósea, y el segundo, frenando la secreción paratiroidea de PTH por elevación del calcio sérico o por efecto directo, sólo o en asociación con el 24,25-(OH)₂D, inhibiendo el efecto que la PTH ejerce sobre la matriz y el recambio óseo^{350, 386}.

La principal acción directa del calcitriol es resortiva, produciendo liberación de calcio y fosfato y aumentando la actividad y número de osteoclastos que no contienen receptores para calcitriol, pero que derivan de monocitos³⁸⁶ que si tienen receptores para el mismo³⁴⁹. De los monocitos, o al menos de una subpoblación de los mismos, proceden los preosteoclastos y osteoclastos²⁴. El calcitriol puede estimular la resorción monocitaria directa⁴⁴⁴. Esta acción resortiva es aditiva a la de la PTH estimulándose la producción de ácido hialurónico y la síntesis de enzimas lisosomales³⁸⁶. Paradójicamente, el efecto directo sobre la mineralización ósea es menos conocido.

El calcitriol tiene receptores en preosteoblastos proliferativos y en osteoblastos y condrocitos ³⁴⁹, lo cual, junto con el hecho de que la mineralización "inducida" por calcitriol sigue la línea de osteoblastos que bordean osteoide, brinda la hipótesis de su función en la mineralización ²⁹⁴, aún no aclarada. El calcitriol induce o facilita la secreción de osteocalcina ³⁴⁶, reguladora de la mineralización y que además es quimiotáctica para monocitos ³⁰². Sobre los condrocitos, el calcitriol induce la síntesis de proteinglicanos ⁸⁰. Las hipotéticas acciones sobre mineralización ósea atribuida a la 24,25-(OH)₂D, han quedado devaluadas con los trabajos de Miller y cols. ²⁹⁶.

Sobre el riñón, el calcitriol tiene receptores en células tubulares distales, proximales y mácula densa ³¹⁹. Sus efectos aún resultan controvertidos. Promueve indirectamente incremento en la reabsorción tubular de fosfatos por inhibición de la secreción de PTH y por efecto directo induciendo cambios en la composición lipídica de las células tubulares ¹⁹⁵. Puede estimular la reabsorción tubular de calcio ³¹⁸ e incrementar la actividad enzimática de la 24-hidroxialasa.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es un potente modulador de la función celular ósea. Los niveles circulantes de PTH están estrechamente controlados por la concentración sérica de calcio. Cualquier tendencia hacia la disminución en la concentración de calcio queda rápidamente contrarrestada por un incremento en la liberación de PTH.

El hiperparatiroidismo es una situación patológica que se caracteriza por una excesiva secreción de la PTH. En el hiperparatiroidismo primario la producción de PTH es inapropiada y está fuera del control fisiológico. En aproximadamente un 80-90% de los casos, la causa es un adenoma paratiroideo. En un 10-15% de los casos, esta condición es secundaria a una hiperplasia de las glándulas paratiroides y raramente (menos del 2%) se debe a un carcinoma de la glándula paratiroides.

El hiperparatiroidismo secundario está causado por un aumento de la secreción de la PTH en respuesta a un estado de hipercalcemia mantenido. La insuficiencia renal crónica es la patología subyacente en la mayor parte de los casos, aunque la malabsorción intestinal y otros problemas de la dieta también dan lugar a hipocalcemia y pueda ser responsable de esta entidad. En casos de hiperparatiroidismo secundario mantenido en largo tiempo las glándulas paratiroides pueden funcionar de manera autónoma y esta condición se conoce como hiperparatiroidismo terciario.

Los cambios patológicos del hiperparatiroidismo se manifiestan a través de los efectos de la PTH en los órganos diana, el esqueleto, los riñones e indirectamente el tracto gastrointestinal. Estos efectos y los trastornos resultantes del metabolismo del calcio alterado producen una importante variedad de síntomas clínicos que afectan a los sistemas músculoesquelético, genitourinario, gastrointestinal y nervioso.

Normalmente, los niveles de calcio sérico se mantienen dentro de unos límites muy estrictos y los encargados de ellos son el intestino y los riñones, mediante un balance entre la ingesta y la excreción. Debido a que aproximadamente el 99% del calcio presente en el cuerpo humano está en el esqueleto, los huesos se han considerado como el almacén principal del calcio. Básicamente la PTH trabaja para aumentar la concentración de calcio sérico aumentando la resorción ósea, controlando su eliminación renal y mediada por la vitamina D su absorción a nivel gastrointestinal.

La PTH es un polipéptido de cadena única que contiene 84 aminoácidos. La síntesis y la secreción de PTH se regulan fundamentalmente por los niveles de calcio sérico ionizado. Otros factores que también afectan la secreción de PTH incluye los niveles de aluminio, magnesio y litio, los agentes alfa y beta ad enérgicos, la histamina, la calcitonina, el cortisol y el AMP_c^{47, 215}.

La PTH produce una elevación en los niveles de calcio de las siguientes maneras: 1) a través de la resorción ósea con liberación de calcio y fósforo, 2) aumentando la reabsorción tubular distal de calcio a nivel renal y disminuyendo la reabsorción de fósforo

y 3) estimulando el metabolismo de la vitamina D y de esta forma aumentando la absorción de calcio y fósforo a través del intestino (Fig. 2).

El mecanismo a través del cual la PTH estimula la resorción ósea no es conocido. El resultado final es un aumento del número y la actividad de los osteoclastos, pero como se produce esto es hasta hoy desconocido en parte. La PTH se sabe que estimula la adenilciclase que aumenta la producción de AMP_c y la proteinquinasas en los osteoblastos.

Se ha especulado que los osteoblastos estimulados pueden producir una sustancia localmente activa capaz de reclutamiento osteoclástico²³⁷. Otra teoría sugiere que la PTH puede producir una disminución en la actividad de los osteoblastos que se alinean a través de la superficie de la trabécula dejando más superficie disponible para la acción de resorción de los osteoclastos³³⁷. No existe un efecto directo de la PTH en los osteoclastos que se haya podido demostrar¹⁶³. Además de la resorción ósea, se piensa que la PTH estimula la remodelación ósea y en pequeñas cantidades puede producir un incremento en la formación de hueso²³⁰.

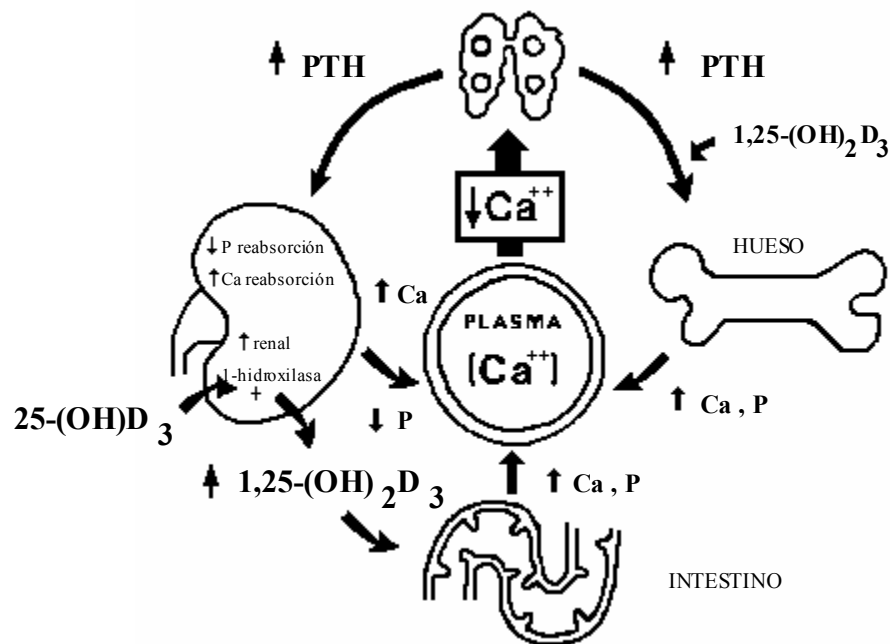


Fig. 2. Acción de la PTH en respuesta a un estímulo hipocalcémico

En los riñones, la PTH se sabe que inhibe la reabsorción de los fosfatos en los túbulos proximal y distal. Esta acción produce una disminución en la concentración plasmática de fosfatos lo que a su vez ayuda a mantener los niveles de calcio séricos. La PTH también incrementa la resorción tubular renal de calcio. Este efecto directo sobre el nivel de calcio renal puede estar enmascarado, sin embargo, por el aumento de filtración que se produce debido a que hay un aumento en la resorción ósea de calcio también producido por la PTH. El resultado final puede ser un aumento neto en la excreción de calcio ⁸. No se ha documentado un efecto directo de la PTH sobre la absorción intestinal de calcio. Este importante lugar para la regulación a largo plazo de la concentración de calcio está mediado por la acción de la vitamina D.

El paso crítico en el metabolismo de la vitamina D es la hidroxilación a la forma más activa 1,25-dihidroxitamina D. Este paso es catalizado por la 1-alfa-hidroxilasa renal que se sintetiza en los riñones bajo la estimulación de la hormona PTH y la disminución de calcio y fósforo sérico. La 1,25-dihidroxitamina D es el factor mediador primario para la absorción de calcio y fósforo a nivel de intestino y también actúa directamente en el hueso para producir resorción. Por lo tanto, el tejido renal es

crítico en el metabolismo, tanto de la hormona PTH como de la vitamina D y es el mayor órgano diana para la acción de estas hormonas⁸⁵.

La producción de PTH y vitamina D se controla mediante un mecanismo de retroalimentación negativo a través del calcio sérico. Los enfermos con hiperparatiroidismo primario muestran una secreción inapropiada de hormona PTH cuando los niveles de calcio sérico están elevados. En el hiperparatiroidismo secundario la secreción de PTH es una respuesta apropiada a la hipocalcemia crónica.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres, de 2-4 veces más y aparece preferentemente después de los 60 años. Los enfermos de mayor edad, a menudo se presentan con una hipercalcemia asintomática o muy levemente sintomática y con síntomas que no son específicos. Los síntomas psiquiátricos y neuromusculares son los más comunes³⁷⁸. Letargia, debilidad, artralgia, bradipsiquia e incluso una demencia tipo Alzheimer se puede observar y en muchos casos se describe simplemente como que la persona "se está haciendo mayor". En los enfermos que son más jóvenes de 60 años los síntomas más comunes son debidos a trastornos urológicos.

Parece existir una relación entre la severidad de la enfermedad y el tipo de síntomas que predomina. Los pacientes con cálculos renales generalmente se presentan con un curso crónico relativamente indolente que se caracteriza por una leve hipercalcemia. En las intervenciones que se realizan estos enfermos únicamente se encuentra una pequeña cantidad de tejido paratiroideo anormal²¹⁵. Por lo contrario, enfermos que se presentan con cambios óseos, generalmente tienen un cuadro subagudo y progresivo que se caracteriza por marcadas elevaciones de los niveles de calcio séricos. Estos enfermos frecuentemente tienen adenomas que crecen rápidamente.

En la mayoría de los enfermos vistos en la clínica, el hiperparatiroidismo primario es la causa más común de unos niveles mantenidos de hipercalcemia. El diagnóstico se suele confirmar por medida de la PTH sérica y de los niveles nefrógenos de AMP.

Entre los enfermos hospitalizados los síntomas malignos son la causa más común de los niveles de calcio séricos elevados. La hipercalcemia debido a una enfermedad maligna puede tener diferentes causas, tales como tumores sólidos con metástasis osteolíticas en un 40% de casos. Enfermedades hematológicas malignas como el mieloma se asocian con frecuencia a hipercalcemia causada por el aumento del factor activador osteoclástico (OAF). Finalmente, algunos tumores sólidos pueden liberar un análogo a la hormona PTH que produce resorción ósea, incluso sin la presencia de metástasis esquelética. Este síndrome se denomina la hipercalcemia tumoral maligna y puede ser difícil de distinguir de un hiperparatiroidismo verdadero ^{89, 356}.

Otras causas de elevación del calcio sérico que se han de tener en cuenta, incluyen a drogas como los diuréticos tiazídicos, las vitaminas A y D y los antiácidos que tienen calcio, y el litio. Es bien conocido que la sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas producen aumento en los niveles de calcio, así como algunos trastornos endocrinos como la enfermedad de Addison y el hipertiroidismo. La presencia de inmovilización prolongada también se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de una hipercalcemia.

Manifestaciones óseas

El esqueleto patológico del hiperparatiroidismo se caracteriza por un aumento de la actividad osteoclástica, y esta actividad se puede detectar a nivel superiástico, intracortical, endoóseo, subcondral y en las superficies trabeculares. Por lo general el hueso cortical se afecta de forma mucho más importante que el hueso esponjoso.

El signo radiológico más específico de la enfermedad es la resorción subperióstica que aparece en localizaciones típicas como son el margen radial de la 2ª y 3ª falanges y las clavículas a nivel distal. Este signo todavía se considera patognomónico del

hiperparatiroidismo primario ³⁰⁵. La patogénesis de estos cambios es una resorción cortical ósea confluyente y extensa ³⁰⁵ que es también responsable de la apariencia clásica en sal y pimienta del cráneo que se ve en la enfermedad severa ³⁴.

En el examen histológico del hueso por microscopía óptica, se observa una resorción cortical extensa, creándose grandes defectos en forma de túnel con unos márgenes ondulados y delimitados por osteoclastos. En el hueso destruido, una resorción importante penetra profundamente en el interior de las trabéculas formándose nido relleno de tejido fibroso y ocupado por osteoclastos. Los términos utilizados para este proceso son "Resorción Disecante" o Disecación fibroosteoclástica" ⁴⁴¹.

Las lagunas de Howship en la superficie de los huesos y los túneles disecantes están rellenas por un tejido fibroso y una trama osteoide. La deposición de tejido fibroso acarrea una fibrosis peritrabecular y en casos extremos una fibrosis difusa de la médula ósea. En dichos ejemplos de enfermedad ósea, en la hiperparatiroidia severa cesa la formación normal de hueso.

En la enfermedad de leve a moderada, la resorción del hueso no es reemplazado por un tejido fibroso y la matriz osteoide, más bien forma un tejido óseo lamelar, razonablemente normal, aunque a mayor velocidad ^{116, 289, 300}.

Otro aspecto radiológico clásico de la enfermedad ósea paratiroidia grave es la formación de quiste, completando la terminología "Osteítis Fibrosa Quística". Grandes defectos osteoclásticos en el hueso cortical son responsables de la formación de quistes. Estos defectos quísticos pueden llenarse con un tejido fibroso. Si el tejido fibroso altamente vascularizado contiene área de hemorragia, el pigmento sanguíneo se acumula. Estos cambios le dan al tejido una tonalidad marrón rojiza, lo que justifica el término "tumor pardo". Ya que esta lesión es más bien reactiva que neoplásica, el tumor pardo no es un tumor en absoluto.

Microscópicamente, los tumores pardos contienen una mezcla de glóbulos rojos extravasados, áreas de franca hemorragia, abundantes granos de pigmento de

hemosiderina ampliamente fagocitadas por histiocitos, trabéculas de hueso nuevo no mineralizado, y una población mixta de osteoblastos, células mononucleares y células multinucleares gigantes^{203, 391}. Los tumores pardos ocasionalmente pueden ser confundidos con los tumores de células gigantes.

La pérdida de la lámina dura alrededor de las raíces de los dientes, un hallazgo inconstante en el hiperparatiroidismo primario, es todavía una manifestación radiológica de resorción cortical importante de esta enfermedad. Finalmente, la resorción severa con o sin quiste justifica las descripciones de osteopenia difusa como el hallazgo más frecuente en la enfermedad paratiroidea ósea radiológicamente evidente.

Diagnóstico

Antiguamente, el hiperparatiroidismo primario se diagnosticaba en pacientes con urolitiasis u osteítis fibrosa quística; en la actualidad se diagnostica con mucho más frecuencia y en una fase asintomática^{231, 232, 308, 357, 379}. La pérdida ósea se puede detectar por densitometría antes que ocurran los signos clínicos. No se ha demostrado relación entre el nivel de calcio sérico u otros parámetros biológicos del metabolismo óseo con el contenido óseo mineral.

La pérdida de hueso depende fundamentalmente de la duración de la enfermedad²⁷². Los niveles elevados de fosfatasa alcalina, hidroxiprolina y osteocalcina indican actividad del metabolismo óseo pero no permiten predecir la aparición de fractura²²⁰. Sin embargo, se puede admitir que el riesgo de fractura de los pacientes con hiperparatiroidismo primario es de 2 a 30 veces superior al de los grupos control^{110, 220, 272}.

Un estudio histomorfométrico basado en biopsia de cresta iliaca³³³ apoya la noción de que en el hiperparatiroidismo primario leve, a diferencia de la forma más severa, se puede mantener el balance óseo total. Se encontró que la densidad ósea total es normal a pesar de una pérdida significativa de hueso cortical, sugiriendo que este déficit está compensado por el aumento en el volumen de hueso trabecular o esponjoso³³².

El mecanismo para el mantenimiento del balance óseo trabecular en esta enfermedad es desconocido, pero se han propuesto múltiples hipótesis. Se ha sugerido un aumento en el acoplamiento y equilibrio del "turnover" óseo. Este mecanismo protegería al esqueleto frente al déficit que podría estar provocado por un aumento en el "turnover"¹²⁹. La preservación del acoplamiento, del periodo de formación y el aumento de actividad de los osteoblastos podrían explicar el aumento de grosor de las láminas trabeculares encontradas en algunas series¹⁰¹. Un balance óseo positivo con un grosor normal de los paquetes trabeculares óseos en hombres y mujeres posmenopáusicas fue explicado por el aumento de la vida de los osteoblastos combinado con un aumento de la tasa de nacimiento de nuevas unidades de remodelación⁹⁰. Finalmente se han encontrado evidencias de disminución en la profundidad de las cavidades de resorción, que podrían tener el efecto de mantener las laminillas trabeculares^{116, 300}.

En el hiperparatiroidismo primario leve, el ciclo de remodelación, la frecuencia de activación y la tasa de formación ósea están aumentadas, tanto en el hueso cortical como en el trabecular. La profundidad de la resorción ósea mediada por osteoclastos, sin embargo está aumentada solamente en las superficies endocorticales del hueso. El resultado neto del doble efecto de la hormona paratiroidea en los diferentes compartimentos esqueléticos es de esperar que dé como resultado una pérdida de hueso cortical, con mantenimiento o incluso un aumento en el hueso trabecular.

El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del tejido paratiroideo hiperplasiado, del adenoma paratiroideo o la resección del bloque del carcinoma paratiroideo. Después del tratamiento del hiperparatiroidismo primario, la masa ósea aumenta de nuevo, alcanzando un valor máximo durante el primer año y continuando después en menor medida, pero sin llegar nunca a los valores normales. Probablemente, el aumento de la densidad ósea es mayor en el hueso esponjoso que en el compacto^{231, 272}. Las lesiones óseas masivas muestran una remisión característica al cabo de algunas semanas, desapareciendo casi por completo los defectos óseos y restableciéndose la capacidad de carga estática^{308, 439}.

La remineralización esquelética y el denominado síndrome del hueso "hambriento" ocurren en el 12,6% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tratados quirúrgicamente. Este síndrome se manifiesta por hipercalcemia e hipofosfatemia persistente, generalmente asociada a tetania, y obliga a administrar durante mucho tiempo, altas dosis de calcio y vitamina D como sustitución ⁴³.

OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal es una complicación universal en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y es más importante en aquellos pacientes en diálisis. La osteodistrofia renal hace referencia a las lesiones óseas en estos pacientes. No son específicas, pero se desarrollan ya en etapas tempranas de la enfermedad.

Si bien el hiperparatiroidismo secundario es la causa más común de la osteodistrofia renal, es sólo uno de los factores que contribuye a la enfermedad metabólica ósea diagnosticada por histomorfometría (tabla 2).

El estudio de series amplias de enfermos con biopsias óseas sin descalcificar en las que mediante el indicado de tetraciclinas se valoró la dinámica de la mineralización ²⁵³, ha permitido diferenciar tres grandes grupos de lesiones óseas:

a) Enfermedad ósea de alto remodelado que es producida por la elevación de las concentraciones de PTH, de ahí que también se le conozca como enfermedad ósea hiperparatiroidea; se caracteriza por un incremento de la actividad celular (osteoclastos, osteoblastos y fibrosis peritrabecular), justo con una tasa de mineralización normal o elevada. En los estudios iniciales se denomina forma leve, y si la función paratiroidea progresa da lugar a la osteítis fibrosa establecida.

b) Enfermedad ósea de bajo remodelado que se caracteriza por un defecto de mineralización y por una actividad celular deprimida; cuando con ello coexiste un marcado incremento del grosor del osteoide, se trata de un cuadro típico de osteomalacia. Si la hiperosteoidosis es sólo discreta se utiliza el término de enfermedad ósea aplásica.

El empleo sistemático de las biopsias de una tinción específica de aluminio (ácido aurintricarboxílico) permitió demostrar que la causa más frecuente de la enfermedad ósea de bajo remodelado es la intoxicación aluminica.

TABLA 2. *CLASIFICACION Y FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA FORMA MAS COMUN DE OSTEODISTROFIA RENAL*

<p><i>Hiperparatiroidismo Secundario</i> (osteitis fibrosa quística) Exceso de hormona paratiroide</p> <p><i>Osteomalacia</i> Deficiencia de calcio y/o Vitamina D Intoxicación por aluminio Deficiencia de fosfatos Intoxicación por hierro Otros</p> <p><i>Osteodistrofia mecánica mixta</i></p> <p><i>Enfermedad ósea aplásica</i> Intoxicación por aluminio Otras</p>

c) Enfermedad ósea mixta, que se caracteriza por coexistir signos de osteítis fibrosa y osteomalacia. Por un lado se observa un marcado incremento de la actividad celular al que se asocia un exceso de osteoide, también marcada y similar al observado en enfermos con osteomalacia. La tasa de mineralización es variable y puede ser normal o disminuida. La lesión histológica más frecuente en los enfermos urémicos, antes de iniciar el tratamiento con diálisis, es la forma leve de enfermedad hiperparatiroidea, mientras que en los enfermos de diálisis es la osteítis fibrosa.

La enfermedad de bajo remodelado inducida por aluminio aparece en el 25-30% de los enfermos de diálisis, y en el 5% de aquéllos que aún no han comenzado a dializarse. En los próximos años las medidas preventivas de la intoxicación aluminica, previsiblemente modificarán la prevalencia de las distintas formas histológicas.

Etiopatogenia

La patología ósea que siempre acompaña a cualquier enfermedad renal crónica es el resultado de una importante reducción de la tasa de filtración glomerular^{71, 72, 267, 279, 409, 412}. Con la prolongación de la vida de los pacientes con fallo renal crónico por un mejor tratamiento conservador junto a la facilidad de disponer rápidamente de diálisis, ha hecho que la morbilidad asociada con enfermedad renal ósea sea un problema mayor en estos pacientes⁷¹. Cuatro tipos de enfermedades metabólicas óseas se ven en pacientes de diálisis: osteítis fibrosa quística, osteomalacia, osteosclerosis y osteoporosis^{44, 395}. La patogénesis de la osteodistrofia renal es atribuida a muchos factores que incluye PTH^{19, 365}, deficiencia de vitamina D^{278, 280}, toxinas, tal como el aluminio^{265, 446}, hierro⁴⁰⁴ y heparina²⁶⁵.

En la enfermedad ósea de alto remodelado la lesión está producida por acción de la elevada concentración de PTH en sangre. Los factores más importantes que contribuyen al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica son:

1. Retención de fósforo, cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 30 ml/min. aparece una hiperfosforemia que induce un descenso de las concentraciones de calcio iónico, que a su vez estimula la secreción de PTH.

2. Alteración del metabolismo de la vitamina D: la hiperfosforemia por una parte y el descenso de la masa renal funcionante por otra, condicionan una disminución en la síntesis renal de calcitriol, lo cual produce una disminución de la absorción intestinal de calcio, hipocalcemia y estimulación paratiroidea. Además, el efecto inhibitorio directo de la secreción de PTH por parte del calcitriol, medido por una supresión de las concentraciones de RNA mensajero de la pre PTH, también está disminuido..

3. Alteraciones en la regulación PTH-calcio: en la insuficiencia renal se ha demostrado que se requiere mayores concentraciones de PTH para producir una determinada elevación de la calcemia (resistencia esquelética a la acción de la PTH). A

esto se suma el hecho de que, a su vez, para producir un determinado descenso de la PTH se requieren cifras más elevadas de calcio (alteración del punto de ajuste del calcio).

Enfermedad ósea de bajo remodelado. Hasta mediados de 1970 se pensó que la etiología de la osteomalacia en pacientes con IRC era secundaria a deficiencias de la Ca y 1,25-(OH)₂D. A finales de 1970 se vio que en algunos pacientes la osteomalacia no tenía relación con los niveles de calcio y calcitriol ⁴³, de hecho se observaron hipercalcemias cuando eran tratados ^{41, 404} con esta medicación. La causa más frecuente es la intoxicación por aluminio, éste tiene un efecto tóxico directo sobre el osteoblasto y también se deposita en el frente de mineralización bloqueándolo. En las paratiroides actúa inhibiendo la secreción de PTH. La fuente de este elemento puede ser el agua de diálisis o bien el hidróxido de aluminio utilizado como agente ligante del fósforo en el intestino. Este aporte de aluminio no puede ser eliminado por la orina y se acumula en los diferentes tejidos.

Cuando para la diálisis se han utilizado cantidades significativas de aluminio, las biopsias óseas de estos pacientes muestran un elevado contenido del mismo. Esta forma de osteomalacia por intoxicación aluminica es ahora rara debido al tratamiento del agua utilizada en las diálisis.

La diálisis no es la única fuente de contaminación por aluminio en los pacientes con fallo renal crónico. Hasta hace poco los fijadores de fosfatos que contienen aluminio han sido ampliamente utilizados para tratar la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica. Esto llevó a la intoxicación por aluminio inadvertido en estos pacientes y ahora parece ser la causa principal de osteomalacia relacionada con el aluminio ^{221, 437}. Los pacientes con IRC son particularmente susceptibles a la intoxicación por aluminio por esta vía debido a su absorción intestinal ¹⁹⁹. Esta forma de osteomalacia por intoxicación aluminica debería ser evitable y ha mostrado ser reversible ¹⁸³ al administrar fijadores de fosfatos alternativos que no contiene aluminio como el carbonato cálcico ²⁶⁰ o acetato cálcico ²⁶¹. Desafortunadamente esta práctica no ha sido universalmente aceptada.

El estado de remodelado óseo antes de la exposición aluminica condiciona en gran medida sus efectos tóxicos en el mismo. Así, se observa mayor afectación en los pacientes con concentraciones bajas de PTH y remodelado disminuido, como son los efectos de diabetes mellitus ¹⁷, los paratiroidectomizados ¹⁸, los sometidos a diálisis durante muchos años ²²¹ y los que han recibido soluciones parenterales contaminadas con aluminio ^{297, 324}; lo contrario ocurre con pacientes con osteítis fibrosa que se encuentran relativamente protegidos.

Una hiposfosforemia relativa y persistente en los pacientes en diálisis (<4 mg/dl) puede originar una osteomalacia; aparece en enfermos malnutridos o con excesiva restricción proteica, y desaparece al normalizar la fosforemia. Es probable que la acidosis y ciertas toxinas urémicas puedan también producir o favorecer la aparición de osteomalacia. La enfermedad ósea aplásica no inducida por aluminio es la lesión que se halla con más frecuencia en la diabetes. Aunque se ha sugerido que la hiperglucemia o el déficit de insulina pueden ser los factores responsables del defecto de mineralización, su etiopatogenia no está aún bien establecida.

Enfermedad ósea mixta. La forma más común de presentación es en enfermos con hiperparatiroidismo secundario intenso, en los que existe además una hipocalcemia importante, generalmente inferior a 8,5 mgr/dl. Este déficit de calcio origina un enlentecimiento de la mineralización del osteoide y una acumulación del mismo. La enfermedad ósea mixta puede aparecer cuando un enfermo con hiperparatiroidismo secundario grave está evolucionando hacia una osteomalacia ya sea por aluminio o por hipofosforemia y se realice la biopsia en la fase de transición de una forma histológica a la otra.

Diagnóstico

La osteodistrofia renal sólo suelen dar síntomas en los pacientes con osteítis fibrosa y en los que presentan intoxicación por aluminio. Se manifiestan como fracturas patológicas, miopatías, anemia microcítica, dolores óseos y demencia ^{187, 197, 258}.

Las calcificaciones de partes blandas es más frecuente en la osteítis fibrosa, pues las concentraciones elevadas de PTH inducen un incremento de la absorción ósea de calcio y fósforo. Sin embargo, no es raro que también aparezca en la enfermedad por aluminio, ya que éste evita que el calcio y fósforo procedente de la absorción intestinal se depositen en el frente de mineralización; de hecho, una de las formas de presentación es a través de una hipercalcemia espontánea o bien inducida con dosis baja de vitamina D o con suplementos de calcio.

La calcemia y la fosforemia suelen ser de poca utilidad en el diagnóstico de la enfermedad ósea subyacente^{88, 442}, pero pueden ser orientativas. Así la hipercalcemia, una vez descartadas otras causas no relacionadas con la osteodistrofia renal, sólo se observa en los pacientes con osteítis fibrosa acusada o en aquéllos con enfermedad por aluminio. Una hipofosforemia persistente debe hacer sospechar la presencia de una osteomalacia, y la hipocalcemia inferior a 8,5 mg/dl en un paciente con otros datos propios de hiperparatiroidismo grave, sugiere la presencia de una enfermedad ósea mixta.

La fosfatasa alcalina total, en ausencia de hepatopatía, suele reflejar las variaciones de la isoenzima ósea que es de origen osteoblástico. Sus concentraciones suelen ser más elevadas en los pacientes con osteítis fibrosa o enfermedad mixta que en aquéllos con enfermedad de bajo remodelado, pero es un parámetro poco sensible.

La mayor información se obtiene con las concentraciones de PTH en sangre. Las concentraciones de PTH superiores a siete veces el límite alto de la normalidad son muy sugestivas de osteítis fibrosa o de enfermedad mixta, mientras que las cifras dos veces por debajo de los valores normales son característicos de enfermedad de bajo remodelado o de forma leve de hiperparatiroidismo^{88, 258, 404}. Las concentraciones séricas de aluminio son de gran utilidad; aunque las cifras basales están más relacionadas con un contacto reciente¹⁹⁷ que con el grado de sobrecarga hística, las concentraciones inferiores a 50 ug/l son excepcionales en los pacientes con enfermedad por aluminio, mientras que las concentraciones persistentemente superiores a 125 ug/l sugieren la existencia de intoxicación o de un alto riesgo de presentarla.

La resorción subperióstica es el signo radiológico más característico del hiperparatiroidismo; se detecta tempranamente en las falanges medias de las manos, siempre que se utilicen películas de grano fino (técnica mamográfica). Aparece de manera inequívoca en el 40-50% de los enfermos con osteítis fibrosa o enfermedad mixta; también se observa en un 5-10% de pacientes con enfermedad de bajo remodelado; se trata de pacientes que han padecido una osteítis fibrosa en el pasado y que, al añadirse el defecto de mineralización, no logran mineralizar el osteoide depositado en las zonas resortivas, que al ser radiotransparente se sigue observando como áreas resortivas en radiología.

La biopsia ósea sin descalcificar es el único método que permite establecer el diagnóstico de manera definitiva; con ella se puede valorar la actividad celular, la dinámica de la mineralización, la extensión y localización de los depósitos de aluminio y el aumento de las fibrosis y de las áreas de osteoides^{253, 264, 403}.

La medida de masa ósea por densitometría ha demostrado una reducción de la misma en pacientes en diálisis mantenida, pero también ha sido detectada antes de la diálisis^{112, 266, 267, 363}, en probable relación con disturbios metabólicos múltiples²⁶⁶. Se ha visto una reducción del hueso cortical y trabecular en pacientes con insuficiencia renal crónica previo a diálisis mantenida^{251, 267, 363}. Si bien, otros autores han demostrado un mayor grado de disminución de hueso cortical en estos pacientes¹³⁷. Este hallazgo también se ha observado en un estudio de masa ósea en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, se demostró una pérdida preferente en el tercio distal del radio comparado con la pérdida de hueso en columna³³. Esta mayor sensibilidad del hueso cortical ha sido observada en pacientes que llevaban un año de diálisis¹³⁷.

La pérdida de masa ósea en los pacientes con IRC es el resultado de múltiples anormalidades por lo que no puede ser pronosticada por un simple parámetro. Es importante su prevención no sólo en pacientes en diálisis, sino también en prediálisis y etapas tempranas de la IRC.

MINERALIZACION OSEA EN LA NEFROLITIASIS CALCICA.

Una de las principales funciones del riñón y del tracto urinario es la eliminación de productos de desecho del metabolismo y del exceso de iones en forma soluble. Sin embargo, ciertas combinaciones de estos iones, a pesar de su carácter hidrosoluble, pueden precipitar y formar cálculos.

La litiasis renal es una patología altamente frecuente que afecta del 0,3 al 12% de la población general²⁰⁵, aunque esta frecuencia varía mucho entre los diferentes países e incluso, en las diferentes regiones de un mismo país. Así encontramos que en el Reino Unido es del 1,5%, mientras que en otros países industrializados es bastante superior, por ejemplo: Italia 3,1%, Alemania Occidental 6,8%, Suecia 9,5%, siendo todas éstas inferiores a la registrada en Estados Unidos que es de un 12%³⁷².

Por otra parte, una característica importante de la enfermedad litiásica del aparato urinario es su alto grado de recidiva, pues se ha comprobado que a los dos años de un primer episodio, ha recidivado el 40% de los enfermos²⁰⁵, aunque esta tasa de recidiva está demostrado ser dependiente de una serie de factores como son la dieta, tratamiento, edad, etc.¹¹⁸. La ingesta proteica incrementa la excreción urinaria de calcio y uratos al tiempo que favorece la participación de otros factores que actúan en la formación de cálculo, como la disminución del pH urinario y de alguno de los inhibidores de la cristalización, como el citrato. Otros elementos de la dieta parecen tener alguna influencia en la aparición de la litiasis renal como son: fibras, polisacáridos, fitatos, magnesio, fosfato y tiamina. Incluso, algún autor ha referido no haber encontrado diferencias en la ingesta de calcio entre pacientes hipercalcémicos y controles¹⁶⁶. En lo que sí existe consenso es en el hecho de que la dieta y la ingesta de líquidos son factores de riesgo a considerar en la nefrolitiasis^{157, 165, 166, 370, 371, 447}.

Los cálculos de calcio son el tipo más comúnmente encontrado en la litiasis urinaria. Constituyen el 80-85% de todos los cálculos renales. Estos se presentan de tres formas principales según su composición y son: cristales de oxalato cálcico, de fosfato cálcico o una combinación entre los dos⁷⁶. La forma más frecuente es la de oxalato cálcico más fosfato cálcico, predominando en éstos la cantidad de oxalato cálcico.

Patogénesis de la nefrolitiasis

La existencia de una orina sobresaturada es condición indispensable para la formación de cálculos renales. Esta sobresaturación puede producirse por varias circunstancias: a) incremento de los compuestos de cristal, como ocurre en la litiasis por oxalato cálcico (hipercalciurias, hiperoxalurias), b) alteraciones de la fuerza iónica, dependiente en su mayor parte de iones monovalentes, que incrementa la capacidad de la orina para que los iones estén en solución, c) formación de complejos solubles, generalmente las sustancias aniónicas como el citrato, fosfato, etc. los forman con el calcio, mientras que las catiónicas como magnesio y sodio lo hacen con oxalato ^{74, 268}, d) el pH urinario bajo favorece la formación de cálculos de ácido úrico; por el contrario, un pH alto favorecerá los de fosfato cálcico. El pH también interviene modificando la actividad de las sustancias capaces de formar complejos solubles, así por ejemplo, el citrato tiene su máximo efecto a un pH urinario de 6,5, y e) inhibidores. Estos son una serie de sustancias que a una baja concentración en la orina son capaces de prevenir la formación de cristales. Los más importantes son: magnesio, pirofosfato y citrato, siendo este último el más potente.

Una vez que por estos mecanismos la orina se encuentra en condiciones de sobresaturación, entran en juego los factores físico-químicos que intervienen en la formación del cálculo. El primero de ellos es la nucleación, proceso mediante el cual tiene lugar la formación de cristales a través de la combinación de los iones en solución para formar una fase sólida.

Esta puede ser homogénea cuando los componentes del cristal se unen directamente entre sí. Pero más frecuente parece ser la nucleación heterogénea en la cual los cristales se forman tomando como base cristales de naturaleza diferente, detritus celulares, etc. A continuación tiene lugar dos fenómenos no menos importantes para el desarrollo del cálculo definitivo: el crecimiento del cristal y la agregación de otros cristales; de ellos depende el tamaño que va a adquirir el cálculo.

HIPERCALCIURIA IDIOPATICA (HCI)

Desde 1939 se asoció la nefrolitiasis cálcica con la hipercalciuria. Catorce años después aparece descrito en la literatura un grupo de pacientes con hipercalciuria, normocalcemia y litiasis renal. La hipercalciuria idiopática se define como la excreción urinaria de más de 4 mg/kg/día en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica ^{76, 246, 401}. Esta aparece en el 40-60% de todos los pacientes con litiasis cálcica ^{74, 125, 434}.

La prevalencia de la HCI es del 2-4% en la población general adulta, la incidencia de cálculos en estos pacientes es de aproximadamente 5 por 1000, por lo que del 80-90% de los hipercalciúricos idiopáticos cursan asintomáticos.

Patogénesis de la hipercalciuria idiopática

Aunque ha sido descrita hace más de tres décadas ⁶, su patogénesis aún no está del todo aclarada. Al comienzo, la evaluación de la calciuria y de la función paratiroidea, tras la restricción dietética de calcio, permitió diferenciar dos grandes formas de HCI: la absorbiva y la renal ^{29, 246, 326, 435}. En la HCI absorbiva se ha propuesto como causa una hiperabsorción primitiva de calcio a nivel intestinal, si bien existen evidencias de que ésta es una consecuencia de un aumento en la síntesis renal de calcitriol.

En estudios se ha observado niveles circulantes de calcitriol elevados ^{50, 51, 73, 402}, mediante la técnica de aclaramiento isotópica se ha demostrado un incremento de su síntesis renal sin observarse cambios en el aclaramiento metabólico ¹⁹⁸. Asimismo, la administración de calcitriol a sujetos normales reproduce el síndrome, aún cuando sus niveles séricos están escasamente elevados ^{3, 49}. Estudios más recientes indican que el calcitriol puede sobrerregular sus propios receptores amplificando el efecto de pequeñas elevaciones de sus niveles ^{124, 222}, lo que explica por qué muchos enfermos sólo muestran niveles en el límite alto de lo normal o un mínimo incremento. Por otro lado, el efecto estimulador de la resorción ósea por parte del calcitriol explica la presencia de una

calciuria elevada tras la restricción de calcio en presencia de una función paratiroidea suprimida, observada en muchos casos de HCI ^{73, 76}.

Basándose en los diferentes hallazgos se diferenciaron tres tipos de HCI absorbiva: la tipo I que se manifiesta con dieta de contenido normal o bajo de calcio, la tipo II que aparece en los pacientes con una dieta de alto contenido en calcio ³²⁶ y la tipo III en la que el trastorno primario es una pérdida renal de fosfato. Al producirse una disminución en la reabsorción tubular de fosfatos disminuyen los niveles de fósforo plasmático, lo que induce a un incremento de la síntesis de calcitriol con el consiguiente aumento de la absorción intestinal de calcio y disminución de la PTH, condicionando ambos una elevación de la calciuria ^{26, 29, 76, 330}.

La HCI renal presenta como trastorno primario la pérdida renal de calcio lo que produce una disminución del calcio iónico y la consiguiente estimulación de las glándulas paratiroideas, con la activación de la síntesis de calcitriol que a su vez estimula la absorción intestinal de calcio ^{29, 246, 327, 328, 330, 435, 461}. Dos hechos definen la HCI renal, la hipercalciuria en ayunas y el aumento de los niveles séricos de PTH y AMPc urinario ^{245, 328}.

En la patogénesis de la HCI renal se ha implicado excesivo consumo de sodio en la dieta ^{157, 301}, se ha demostrado una reducción de la calciuria hasta valores normales en muchos pacientes con HCI sólo con la reducción del sodio en la dieta ¹⁵⁷.

El metabolismo similar del calcio y el magnesio ha motivado a investigadores su estudio en relación con la HCI renal, encontrándose niveles normales ⁴²⁴, elevados ^{73, 433} e incluso que sus valores se normalizan junto con los de la calciuria ²⁷⁵. Existe una relación directa entre la calciuria y la excreción de AMPc urinario en los pacientes con HCI renal que lo justifica un incremento de los niveles circulantes de PTH ²⁰⁶.

En la actualidad esta clasificación patogenética de la HCI no es del todo aceptada. Las hipótesis alternativas que hoy más se aceptan son las siguientes:

1) Elevación de los niveles de 1,25-(OH)₂ D.

Varios estudios han revelado que los pacientes afectados de HCl presentan niveles plasmáticos de 1,25-(OH)₂ D altos con respecto a los controles^{29, 50, 198, 276, 434}. Mediante la técnica de aclaramiento isotópico se ha demostrado un aumento de la síntesis renal de calcitriol sin que se hayan observado cambios en su metabolismo¹⁹⁸. Los niveles de calcitriol disminuyen tras la administración de calcio oral a lo largo de una semana, posteriormente se eleva de nuevo a pesar de continuar con la administración del mismo⁵⁰.

Asimismo, se ha observado que la administración oral de dosis de calcitriol que no produce hipercalcemia en sujetos normales, aumenta la excreción urinaria de calcio y su absorción intestinal, frenando la función paratiroidea al igual que en los pacientes con HCl^{3, 49}. Además, el hecho de que el calcitriol puede sobrerregular sus propios receptores amplifica el efecto de mínimas elevaciones de sus niveles plasmáticos^{124, 222}. Por último, el efecto de la estimulación de la resorción ósea que produce el calcitriol podría explicar la persistencia de la calciuria en ayunas y la supresión de la función paratiroidea que aparece en un alto porcentaje de enfermos afectados de HCl^{73, 76}.

En un subgrupo de pacientes la hipofosforemia secundaria a un escape tubular de fosfato puede ser el estímulo⁴⁶¹, sin embargo, en la mayoría de las ocasiones los niveles de fósforo no están disminuidos. Al ser la HCl un trastorno hereditario^{76, 125}, hoy se especula con la posibilidad de que una alteración en el control de la expresión de los genes que codifican el complejo 1-alfa-hidroxilasa sea el responsable de la síntesis excesiva de calcitriol que escapa al control de los mecanismos fisiológicos que la regulan¹²⁵.

Solamente existe un punto de los desarrollados en la patogenia de la HCl que no es posible explicar por la teoría del aumento de calcitriol, y éste es el incremento de la absorción intestinal de calcio de forma selectiva a nivel yeyunal⁴².

2) Tubulopatía en la HCl

Alrededor del 15% de los enfermos con HCl muestran un patrón de escape renal de calcio con estimulación paratiroidea secundaria ^{76, 246}. Algunos autores sustentan que la anómala respuesta de estos pacientes a la administración de acetazolamida sugiere que el defecto se localiza a nivel del túbulo proximal ⁴²⁴. En cambio, otros autores han encontrado una alteración proximal y distal, no pudiendo relacionarla con ninguna forma particular de litiasis, sino con la presencia de grandes cálculos en el sistema pielocalicial por lo que concluyen, que la tubulopatía que aparece en la nefrolitiasis es más bien la consecuencia que la causa de la misma ²⁰². La ausencia de alteraciones en la función tubular en niños con HCl y elevación de la calciuria en ayunas ^{70, 416} apoyan la hipótesis de que es la propia litiasis recidivante la que condiciona en la vida adulta la disfunción tubular.

Recientemente se ha demostrado una actividad aumentada de la Ca-Mg ATPasa eritrocitaria en pacientes con HCl, presentando sus padres unos valores intermedios entre aquéllos y los sujetos normales ³², de confirmarse este hallazgo es posible que estemos ante una entidad en la que un trastorno hereditario, más o menos generalizado sea un factor patogenético fundamental; disponiendo clínicamente de un marcador de la enfermedad, en especial para profundizar en aspectos epidemiológicos y de prevención ⁴³⁵.

3) Incremento de la resorción ósea en la HCl

La presencia de una elevación de la calciuria en ayunas sin estimulación paratiroidea en muchos enfermos con HCl ^{29, 73, 246, 461}, sugiere un incremento primario de la resorción ósea. Esto ha tratado de explicarse en base a trastornos inmunológicos, ya que en pacientes litiásicos que presentan hipercalciuria en ayunas, existe una anomalía en los monocitos que ocasionan un aumento de la secreción de interleukina I, que a su vez estimula la síntesis de prostaglandina la cual incrementa directamente la reabsorción ósea y además estimula la síntesis de calcitriol ³²⁵. Una segunda explicación es en base a factores nutricionales, una dieta rica en proteínas produce una carga ácida ¹⁵⁷ con la consiguiente acidosis metabólica intermitente que se trata de compensar por los mecanismos buffer del organismo, entre los que destacan las sales cálcicas del hueso, lo que daría lugar a un incremento en la resorción ósea.

Se ha observado que un grupo de litíasicos con hipercalciuria en ayunas presentaban una eliminación de urea urinaria significativamente mayor que los controles, sugiriendo una procedencia dietética de la misma. También observaron que la urea urinaria en ayunas se correlacionaba con la calciuria y con la hidroxiprolinuria ²⁹.

Litiasis idiopática

Existe un grupo de pacientes litíasicos, del 10-20%, que a pesar de realizarles las más exhaustivas pruebas, no se detecta ninguna alteración metabólica ^{46, 76, 434, 455}. A pesar de ello tienen un índice de recidiva del 50% a los 3 años del primer episodio ⁴¹⁶.

Son varias las hipótesis que han tratado de explicar este fenómeno. Unos autores sugieren que un volumen urinario bajo es el principal trastorno. Otros, observaron que al someter a estos pacientes durante una semana a una dieta exenta de leche y derivados, y darles durante el mismo tiempo un suplemento de 500 mgr de calcio oral, presentaban los niveles de calcio urinario significativamente superiores a un grupo control ⁴⁵¹. En un grupo de 30 pacientes afectados de litiasis idiopática se ha encontrado elevación urinaria de una serie de enzimas como gamma-glutamyl, transpeptidasa, enzima convertidora de la angiotensina, beta-galactosidosa y N-acetil-beta-glucosamidasa. Estas enzimas son generalmente consideradas expresión de daño tubular, hecho que plantea si este daño tubular es primario o secundario a la enfermedad litíásica per se ²².

Cambios en la densidad ósea

El contenido óseo mineral está reducido en los pacientes formadores de litiasis renal, no sólo en los que presentan hipercalciuria de origen renal, sino también en las absorptivas, e incluso en las hipercalciurias sin formación de litiasis ^{11, 28, 135, 240}. Aún no se ha clarificado la causa de esta disminución.

Se ha encontrado una asociación entre un contenido mineral óseo bajo y la prescripción de una dieta baja en calcio para prevenir la formación de cálculos renales

(335). Los pacientes litíasicos con una dieta pobre en calcio crónica pueden teóricamente desarrollar una deficiencia de calcitonina, lo que contribuiría a un incremento en la tasa de resorción ósea.

Sin embargo, algunos autores han demostrado que los niveles de calcitonina, tanto basales como tras la estimulación con calcio están aumentados en los formadores de litiasis renal, por lo que no puede ser considerada como causa del bajo contenido mineral óseo de estos pacientes^{136, 200}. Otros autores sugieren que un balance negativo del calcio en presencia de una ingesta pobre del mismo, pudiera estar relacionado con una hipercalciuria renal descompensada o con niveles circulantes aumentados de calcitriol²⁶².

INFLUENCIA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA MINERALIZACION OSEA

Los corticosteroides están indicados en el tratamiento de numerosas enfermedades crónicas incluyendo asma, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Mientras que a corto plazo son muy eficaces, su administración a largo plazo puede producir un buen número de efectos secundarios. El más significativo de ellos es la inducción de pérdida de masa ósea y las fracturas espontáneas, especialmente vertebrales por compresión que se presentan hasta en el 50% de los individuos que reciben un tratamiento con corticosteroides crónico. Esta es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria.

La osteoporosis inducida por corticosteroides ha sido reconocida desde 1932 cuando Cushing describió por primera vez la descalcificación esquelética como el rasgo más característico de la hiperplasia adrenal secundaria de tumores pituitarios productores de hormona adrenocorticotropa (ACTH)⁸⁶. Debido a la rareza del síndrome de Cushing la pérdida ósea inducida por corticosteroides no fue un problema significativo hasta que estos agentes empiezan a ser utilizados terapéuticamente. Esto pronto se hizo aparente en aquellos pacientes que recibían terapia prolongada y desarrollaban fracturas vertebrales

⁸⁴.

Características clínicas

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los corticoesteroides han promovido su uso extensivo ^{23, 426}, sin embargo, los efectos secundarios de estas potentes drogas son dramáticos. Los pacientes que reciben grandes dosis de corticoesteroides presentan un cuadro clínico distintivo: obesidad centrípeta con atrofia de la grasa del subcutáneo periférico, adelgazamiento de la piel con aumento de la fragilidad y equimosis, debilidad de los músculos proximales, retención de líquido, hiperglucemia, y, frecuentemente fracturas vertebrales. La pérdida ósea con las consiguientes fracturas es la secuela más incapacitante de la terapia esteroidea. La severidad de la pérdida ósea aparece paralelamente a los otros efectos secundarios.

Los derivados sintéticos se han desarrollado en un intento de reducir la cantidad de los efectos secundarios perniciosos del cortisol, particularmente la retención de sodio y aumentar el efecto antiinflamatorio. Los pacientes más propensos a padecer los efectos secundarios adversos de los corticoesteroides son aquéllos con una tasa de aclaramiento más lenta de la droga ²²³. Lamentablemente, aunque muchos de estos compuestos producen una menor retención de sodio, la severidad de los efectos secundarios es proporcional a su potencia antiinflamatoria. El Deflazacort, un derivado oxazolínico de la prednisolona, tiene como principal característica que a dosis equivalente muestra la misma eficacia antiinflamatoria e inmunosupresora que la prednisona, con la que siempre se compara, e induce menos efectos secundarios ^{149, 151, 292}.

La verdadera incidencia de osteoporosis en pacientes que reciben terapia corticoesteroides es poco conocida. No hay suficientes estudios prospectivos que hayan comparado la pérdida ósea en pacientes que han recibido corticosteroides y aquéllos con la misma enfermedad que no los han recibido. Los datos disponibles sugieren que la incidencia de las fracturas atraumáticas en estos pacientes es del 30-50% ^{4, 381}. Estos datos coinciden con la información de un 50% de osteoporosis en pacientes con enfermedad de Cushing ³⁷⁷. La extensión de la pérdida ósea es igualmente difícil de evaluar porque muchos de los estudios son transversales, haciendo imposible determinar la condición del

esqueleto de estos sujetos antes de la terapia con esteroides o si la pérdida fue lineal en el tiempo. Un estudio longitudinal corto sugiere que hay una pérdida rápida en las primeras semanas y después una meseta de 6 meses aproximadamente ¹⁵⁰.

Todos los estudios realizados muestran una gran pérdida, tanto del hueso cortical como del hueso trabecular. Las mujeres premenopáusicas están protegidas de pérdida ósea mientras reciben bajas dosis de esteroides, y los hombres son particularmente sensibles a las bajas dosis de corticoides ¹⁰⁵, sin embargo, a altas dosis las mujeres premenopáusicas y las gentes joven presentan una pérdida ósea significativa ³⁸¹.

En resumen, la dosis de prednisona de 7,5 mg/día o más causan una pérdida significativa de hueso trabecular en muchos pacientes. Dosis menores tuvieron menos efectos dramáticos en mujeres premenopáusicas, en cambio, mujeres posmenopáusicas y hombres presentaron pérdida ósea, incluso a bajas dosis.

Patogénesis

La osteoporosis inducida por corticosteroides es el resultado de varios factores que afectan adversamente la homeostasis del calcio. Anormalidades en la secreción de hormonas gonadales, absorción del calcio y manipulación renal del calcio, y efectos directos de los corticoesteroides sobre todo el hueso, contribuyen a la pérdida ósea.

Efecto de los corticosteroides en la secreción de hormonas sexuales. Los corticosteroides afectan la función gonadal por dos mecanismos: inhibición de la secreción de hormona gonadotrópica pituitaria y efecto directo sobre ovarios o testículos. Los corticosteroides provocan la secreción brusca de hormonas luteinizantes en respuesta a la LHRH en ambos sexos ^{256, 348}. Los corticosteroides inhiben la FSH y producción de estrógenos en cultivos de células de la granulosa en rata y disminuyen la producción de testosterona por los testículos ^{108, 177, 259, 390}. Los niveles circulantes de androstendiona y

estróna están más suprimidos por la reducida producción adrenal de androstendiona debido a la supresión de ACTH y la atrofia adrenal resultante ¹⁶⁷. Esta aberración en la producción de hormonas gonadales puede jugar un papel importante en la osteoporosis inducida por corticoesteroides. Recientes estudios ¹⁶¹ en ratas mostraron que la deficiencia de estrógeno y corticosteroides fueron aditivos en el incremento de la tasa de pérdida ósea, y las mujeres posmenopáusicas que recibieron corticosteroides son particularmente susceptibles a la pérdida ósea ¹⁶.

Efecto en la absorción intestinal de calcio. Está aceptado generalmente que los corticosteroides disminuyen la absorción intestinal neta de calcio en humanos y animales ^{153, 213}, pero el mecanismo no es conocido. Estudios en pacientes con síndrome de Cushing han mostrado aumento de calcio fecal, aunque la absorción neta de calcio no estuvo disminuida en presencia de una ingestión adecuada de calcio en la dieta.

Las técnicas radioisotópicas han mostrado una absorción de calcio disminuida ^{295, 456}, aumentada o inalteradas. Hay varias explicaciones posibles para estas divergencias de resultados. Primero, en animales y estudios in vitro demuestran que los corticosteroides pueden influenciar segmentos individuales intestinales de manera diferente. La absorción duodenal está disminuida ^{213, 255} mientras que la absorción en el colon puede estar estimulada por los corticosteroides ^{36, 242}. Así, estudios que valoran tiempos cortos pueden ver disminuida la absorción que refleja solamente el efecto de los corticosteroides en el intestino superior, mientras que estudios que valoran tiempos más prolongados pueden ver mayores tasas de absorción, porque éstas tienen lugar en el colon. Este concepto está apoyado por estudios que muestran disminución en la absorción de calcio en la primera hora, similar a la de los controles normales en la segunda hora, y mayor que los controles después de ese tiempo ^{244, 316}.

Estudios en el duodeno de ratas han mostrado que, con bajas dosis de cortisol, la absorción de calcio aumenta, pero con altas dosis, aunque aumenta el transporte transcelular la secreción intestinal sube exponencialmente en función de la dosis ¹²⁷. Así, a altas dosis la absorción neta de calcio está reducida secundariamente por un marcado incremento en la secreción de calcio dentro de la luz intestinal. En estos casos la

divergencias de resultados pueden depender de las diferentes dosis administradas en los estudios²⁵⁴.

A pesar de las discrepancias vistas en estudios aislados, la mayoría de pacientes que recibieron la dosis usual de corticosteroides aparentemente han afectado la absorción intestinal de calcio. Los mecanismos responsables por los que los corticosteroides inhiben la actividad del transporte transcelular del calcio en el duodeno es pobremente conocido. Los corticosteroides no alteran la absorción inicial de calcio en su paso a través del borde en cepillo del enterocito⁴⁰⁶. La síntesis de proteína ligadora de calcio está disminuida¹²⁶ y la liberación de calcio desde la mitocondria parece estar inhibido debido a la reducción de la ATP mitocondrial²¹⁴. Se ha reportado que el retroceso paracelular del flujo de calcio está aumentado. Este aumento puede ser secundario a la estimulación de la bomba de sodio-potasio -ATPasa⁶⁸ por los corticosteroides, causando un aumento del flujo de sodio y agua a través de la célula en el espacio seroso y atraviesa el trayecto paracelular hacia la luz llevando el calcio consigo, por un efecto de arrastre¹.

Efecto sobre el metabolismo de la vitamina D. La posible contribución de alteraciones en el metabolismo de la vitamina D con cambios en la absorción de calcio inducida por los corticosteroides ha sido ampliamente estudiado, y con diferentes resultados. La deficiencia de vitamina D inducida por los corticosteroides ha sido sugerida, y reportado los niveles séricos bajo⁹¹ y normal⁴⁵⁹ de 25-OHD. Estas discrepancias pueden ser debido a diferencias en la ingesta y absorción de vitamina D y diferencias en la exposición a la luz solar, impuesta por enfermedad subyacente y la debilidad de los individuos.

Los niveles circulantes de 1,25-(OH)₂D han sido publicados como bajo⁹¹, normal⁴⁵⁹ o alto¹⁷¹. La síntesis y tasa de aclaramiento del calcitriol ha sido mostrada ser normal en humanos con corticoterapia³⁹⁷. Estudios realizados han demostrado que los receptores de calcitriol están aumentados en las ratas y disminuidos en el ratón¹⁸⁶. Esto se ha interpretado como que los corticosteroides aceleran la ruptura de la 1,25-(OH)₂D en la mucosa en el sitio del receptor⁶⁹. El calcitriol mejora el transporte de calcio transcelular, pero no disminuye el retroceso del flujo de calcio paracelular. El defecto en el transporte

de calcio inducido por los corticosteroides es peor aún por ingestas, altas de sodio y baja de calcio. En resumen, los mecanismos responsables de la inhibición gastrointestinal de calcio inducido por corticosteroides son desconocidos ²⁵⁴, pero parece ser independiente de una interacción con la vitamina D.

Efectos sobre la excreción renal de calcio y fósforo. La pérdida renal de calcio no ha sido suficientemente estudiada, pero se piensa que juega un papel importante en el hiperparatiroidismo secundario. En sujetos normales que recibieron sólo 5 días de corticoterapia se observó un aumento en la excreción urinaria de calcio y elevación de los niveles de PTH inmunorreactivo ³¹⁰. Esto puede ser debido a una abrupta elevación en la carga de filtrado de calcio a causa de una rápida disminución en la formación ósea o a efectos directos de los corticosteroides sobre el riñón. En pacientes con tratamiento prolongado de corticoides la hipercalciuria es más probable debido al aumento de la movilización del calcio esquelético y disminución de la reabsorción tubular que ocurre a pesar de los niveles elevados de PTH. La pérdida renal de calcio está acentuada por la alta ingesta de sodio y está disminuida por la restricción de sodio y la administración de tiazidas ².

Independiente de los mecanismos responsables de los defectos de transporte, el efecto neto de los corticosteroides es disminuir la absorción intestinal de calcio y aumentar la excreción urinaria, resultando un balance negativo del calcio. Este balance negativo lleva a un hiperparatiroidismo secundario evidenciado por los niveles elevados de PTH inmunorreactiva en pacientes que reciben corticoterapia ⁴²⁵.

Se ha observado que los corticosteroides estimulan la liberación de PTH por la glándula paratiroidea en el cultivo de órganos de rata y causan un aumento abrupto (en 15 minutos) de los niveles en el suero de PTH inmunorreactiva después de la administración intravenosa de cortisol ¹³⁴ lo que sugiere un efecto estimulador directo en la secreción de PTH. El aumento en suero del AMP_c estimulado por la infusión de PTH es duplicado con el tratamiento previo de prednisona durante 3 días ¹⁵⁰.

Los corticosteroides inducen la fosfaturia y disminuyen la reabsorción tubular de fosfato. Estos efectos pueden ser atribuidos en gran parte al hiperparatiroidismo secundario, sin embargo, los corticosteroides también tienen efecto directo sobre el riñón.

Efecto sobre la resorción ósea. Los corticosteroides tienen efectos múltiples y complejos sobre el metabolismo esquelético ³⁵⁴. La osteoporosis inducida por corticosteroides se caracteriza por un incremento en la resorción con una reducción en la formación ósea. En tratamientos prolongados aumenta la formación ósea en las primeras 24 horas para reducirla a partir de este momento.

Estudios histomorfométricos y cinéticos del calcio sugieren que la resorción ósea está realizada por los corticosteroides. Este realce puede ser atribuido en gran parte al hiperparatiroidismo secundario y puede ser evitado con la paratiroidectomía ^{227, 420}. No obstante, parece poco probable que la osteoporosis inducida por corticosteroides sea debida exclusivamente al hiperparatiroidismo secundario, porque la formación y la resorción están acopladas en la presencia de exceso de PTH, y la pérdida de hueso trabecular no es prominente en el hiperparatiroidismo primario, si bien es característico de la osteoporosis inducida por corticosteroides ^{129, 293}. La inhibición de la formación ósea, por tanto, tiene que jugar un papel.

Los estudios del efecto directo de los corticosteroides en la resorción ósea en cultivo de órganos han tenido resultados confusos. Un estudio ³⁶⁰, utilizando bóveda craneana de ratón mostró un efecto estimulante directo sobre los osteoclastos y estudios ¹⁶⁹ usando bóveda craneana de rata mostró un aumento transitorio en la liberación de calcio previamente incorporado. Los corticosteroides pueden realzar la adhesión de macrófagos al hueso por alteración de los oligosacaridos en la superficie celular. Sin embargo, los corticoesteroides pueden inhibir la resorción ósea in vitro ³⁵⁴, particularmente en cultivos de hueso no estimulado y estimulado por factores de activación de los osteoclastos (interleucina-1 y factor de necrosis tumoral) ²¹⁹.

Los esteroides pueden estimular la función de los osteoclastos existentes, probablemente reduciendo la replicación y la diferenciación de los precursores, de forma

que a largo plazo la resorción ósea en el cultivo se reduce ³⁵⁴. Los efectos de los esteroides en osteoclastos puede ser bifásico con concentraciones fisiológicas que se requiere para las etapas de diferenciación y función de osteoclastos, mientras que la generación de nuevos osteoclastos que involucra la multiplicación celular está inhibida por altas dosis o exposiciones prolongadas ⁴⁵⁷.

Efecto sobre la formación ósea. La hipótesis de que los corticosteroides disminuyen la formación ósea está apoyada por estudios histomorfométricos que muestran una marcada disminución del osteoides, una tasa baja de aposición mineral medida por tetraciclina y una reducción media del grosor de la pared. La cantidad total de hueso reemplazado en cada ciclo de remodelación aparece reducida en un 30%.

La reducción media del grosor de la pared se piensa que es debido a un acortamiento en el periodo de actividad de la población de osteoblastos en cada unidad básica multicelular ¹⁰². Las células tipo osteoblastos tienen receptores de corticosteroides y los corticosteroides parecen tener un efecto inhibitorio directo en la replicación y diferenciación de osteoblastos. Además, los corticosteroides actúan sobre los osteoblastos modelando su respuesta a la PTH, 1,25-(OH)₂D, prostaglandinas y factores de crecimiento.

La prostaglandina E₂ es producida en el cultivo de hueso, y los corticosteroides inhiben la producción ³⁵³. Cuando la prostaglandina E₂ es añadida a huesos tratados con corticosteroides, la disminución inducida por los esteroides en la síntesis de DNA y colágeno es invertida. Esta inversión sugiere que parte de los efectos inhibitorios de los corticosteroides pueden estar mediados por inhibición en la producción de prostaglandina.

La interleucina induce la resorción ósea e inhibe la formación ósea, sin embargo es poco probable que la interleucina-1 juegue un papel en la inducción de la osteoporosis por corticosteroides, debido a que la producción de las citocinas por los clones de linfocitos-T está inhibida in vitro por los esteroides ⁹⁵ y la actividad de la interleucina-1 en la resorción ósea es particularmente inhibida por la hidrocortisona ³⁸⁸.

Resultados de estudios muestran que las concentraciones de hormona de crecimiento y somatomedina-C son normales en pacientes que reciben corticosteroides ^{162, 299}, en otro se observa que el receptor del factor de crecimiento tipo insulina unido a las células tipo osteoblastos de rata en cultivo de tejido está aumentado por los esteroides ³⁰. A pesar de esto, la actividad de la somatomedina medida por biopsia está disminuida en el suero de pacientes con exceso de corticosteroides ⁴⁴³. Esta discrepancia podría ser explicada por la presencia de un inhibidor de la somatomedina en el suero de niños que recibieron corticosteroides. Un mejor entendimiento de la interacción entre corticosteroides y factor de crecimiento pueden dar luz sobre la pérdida ósea inducida por corticosteroides ²⁵⁴.

Efectos directos sobre los osteoblastos. Los corticosteroides tienen un efecto bifásico en el cultivo de órganos. Concentraciones fisiológicas de esteroides parecen realzar la función de diferenciación de los osteoblastos ^{172, 457}; sin embargo, exposiciones prolongadas y concentraciones supra fisiológicas inhiben el proceso sintético. Durante las primeras 24 horas de exposición al cortisol, la síntesis de colágeno está incrementada, mientras que 48-96 horas después está marcadamente inhibida.

Cuando el periostio y los osteoblastos del hueso central son examinados por separado, los esteroides estimulan la síntesis de colágeno en el hueso central, pero no en el periostio. A las 48 horas el cortisol causa una disminución en la síntesis del DNA que histológicamente se confirma en un menor número de mitosis ^{60, 107}. Los osteoblastos en el hueso central deben ser reemplazados desde células precursoras del periostio. Los efectos tardíos inhibitorios sobre la síntesis de colágeno visto en el hueso central puede ser el resultado de una disminución en la proliferación de las células precursoras periosteales.

Un adicional efecto directo inhibitorio sobre la diferenciación de osteoblastos por la síntesis de colágeno es bastante probable, debido a que se ha encontrado que la síntesis de colágeno es inhibida lentamente por los esteroides en presencia de inhibidores de las células de multiplicación, tal como la hidroxiaurea ²⁵⁴.

La combinación del hiperparatiroidismo secundario y la inhibición de la síntesis de la matriz en el hueso llevan a una rápida pérdida de masa ósea. El hiperparatiroidismo secundario aumenta la tasa de nacimiento de unidades de remodelación ósea y es probable que también aumente la cantidad de hueso resorbido, pero los esteroides reducen la cantidad de hueso formado en cada sitio de remodelación. El resultado es un aumento en la resorción y una incapacidad de los osteoblastos de reemplazar el hueso que se ha retirado ¹⁰².

Osteonecrosis. La necrosis aséptica puede aparecer como única manifestación de pérdida ósea en pacientes con terapia esteroidea. La osteonecrosis inducida por esteroides fue reconocida en 1957 y usualmente involucra a las cabezas femoral y humeral. Varias teorías acerca de la causa incluyen una teoría vascular que atribuye a los esteroides la isquemia ósea causada por microembolismos grasos; una teoría mecánica que atribuye la isquemia ósea del colapso de la epífisis a osteoporosis y acumulación de microfracturas trabeculares ⁸¹; y la teoría de que aumenta la presión intraósea debido a la acumulación de grasa como parte del síndrome de Cushing que lleva a una afectación mecánica del lecho vascular sinusoidal y disminución del flujo de sangre dentro del hueso ²³⁸. El dolor y la inmovilidad que causa la osteonecrosis por esteroides pueden incrementar la tasa de pérdida ósea.

Diagnóstico

La pérdida ósea es más rápida en áreas del esqueleto que contienen mayor proporción de hueso trabecular: la columna, cadera, radio distal, pelvis, y costillas. Sin embargo estudios recientes en animales han mostrado un aumento la fragilidad del hueso cortical. Los cambios más tempranos pueden ser detectados en la columna y cuello femoral con técnicas densitométricas. El hecho de que algunos pacientes con corticoterapia no desarrollen osteoporosis, es importante para identificar a las personas de riesgo y para un estrecho seguimiento de las medidas preventivas.

Los pacientes con más probabilidad de desarrollar osteoporosis tienen una masa ósea inicial más baja y débil, serias alteraciones en la absorción de calcio, hipercalciuria, un grado importante de hiperparatiroidismo secundario y responden muy dramáticamente al efecto inhibitorio directo de los esteroides sobre la función osteoblástica. La medida de la concentraciones de calcio en orina es de gran ayuda en la valoración del balance de calcio y la susceptibilidad al hiperparatiroidismo secundario ¹³⁴.

Los niveles de osteocalcina en suero están bajos en pacientes que reciben esteroides y son útiles para evaluar el grado de inhibición de actividad osteoblástica ³⁰⁹. Recientes estudios han mostrado que dosis tan pequeñas como 2.5 mg de prednisona reducen marcadamente los niveles de osteocalcina sérica. Estudios retrospectivos ³⁰⁷ han mostrado que pacientes que desarrollaron osteoporosis radiológica inducida por esteroides presentaron una mayor elevación del calcio e hidroxiprolina en orina que pacientes que no tenían evidencias de osteoporosis radiológica mientras recibían esteroides.

Diagnóstico radiológico. En la osteoporosis posmenopáusica la pérdida de trabéculas horizontales es mayor en proporción a las de trabéculas verticales. En la osteoporosis inducida por esteroides las trabéculas verticales y horizontales tienden a estar igual de delgadas, así produce una apariencia traslúcida de las vértebras, costillas y pelvis.

Abundante formación de pseudocallosidades en el lugar de las fracturas de estrés es otra señal de osteoporosis inducida por esteroides. Esta formación se observa más frecuentemente justo al final de las placas de los colapsos vertebrales o alrededor de las fracturas de estrés en pelvis o costillas. El examen microscópico muestra disminuida la actividad osteoblástica con producción de callos cartilaginosos que se mineralizan un modo amorfo. La presencia de pseudocallos está considerada como un signo altamente específico de la osteoporosis inducida por esteroides. Esto ha sido observado solamente en otra situación, la osteogénesis imperfecta, otra entidad en la que la producción de colágeno es anormal.

Cualquier paciente que recibiendo esteroides tenga repentinamente dolor o debilidad en una articulación, particularmente la cadera u hombro, puede tener osteonecrosis. El hallazgo radiológico esencial es una compresión epifisaria aislada o fractura subcondral de la epífisis sintomática ²⁶³. El diagnóstico temprano es difícil y puede requerir una tomografía computadorizada o resonancia magnética ósea para su confirmación. En los casos de colapso isquémico vertebral hay una hendidura transversa radiolúcida corriendo debajo de una de las placas finales, similar en apariencia a las fracturas subcondrales observadas en las osteonecrosis inducida por esteroides.

MARCADORES BIOQUIMICOS DEL METABOLISMO OSEO

Las técnicas radiográficas de medición de masa ósea son indicadores relativamente estáticos de la mineralización y no refleja la actividad del ciclo de remodelación ósea. La formación y la resorción ósea son dos hechos básicos implicados en el metabolismo del hueso. La formación ósea está iniciada por la activación de los osteoclastos cuya función primaria es retirar hueso viejo y establecer la fase de mineralización por osteoblastos que descansan sobre el osteoide para formar estructura ósea nueva y más fuerte.

Marcadores de la formación ósea

Un número de marcadores bioquímicos han sido identificados, algunos de los cuales están disponibles y son útiles en la práctica clínica ¹⁰⁰.

Actividad de la fosfatasa alcalina sérica. Este es el marcador usado con más frecuencia. A pesar de su relativa escasez de sensibilidad y especificidad, es una medida útil, especialmente en combinación con otros marcadores, de la activación del ciclo de remodelación ósea. Puede ser utilizado como una medida de respuesta clínica en pacientes que están tratados por condiciones conocidas de alto turnover de pérdida

mineral ósea como el hipertiroidismo y en pacientes con tasas de baja formación ósea en algunos tratamientos. La persistencia de unos niveles elevados o bajos de fosfatasa alcalina en suero puede explicar la respuesta clínica o el fallo a la respuesta, respectivamente. El conocer los valores de referencia de los laboratorios y asegurar que los tests que se repitan usen el mismo examen y estén realizados en el mismo laboratorio es necesario para mantener el rango de referencia. Los niveles de fosfatasa alcalina alto o bajo dentro del rango normal deberían ser visto como marcadores relevantes del turnover. Las mediciones deben ser repetidas a intervalos de 6 meses para monitorizar los cambios en el tiempo y relacionar los niveles con la respuesta clínica de los pacientes. Debido a la naturaleza inespecífica de la prueba usual e incluso utilizando técnicas más específicas de anticuerpos monoclonales, los tests de función de hígado y riñón deben considerarse como buenas.

Actividad de la osteocalcina sérica (Bone GLA-Protein). Esta proteína es específica del hueso y tejidos afines. La osteocalcina es sintetizada, tanto por el hueso en cultivo como por células clonales de osteosarcoma con fenotipo osteoblástico. Aunque su verdadera función es desconocida, la proteína sintetizada por los osteoblastos puede ser usada como marcador del metabolismo mineral óseo. La secreción de osteocalcina es circadiana con niveles pico a las 4:00 A.M. y a las 5: P.M. Esta actividad cíclica refleja un aumento del turnover en la noche. La diferencia entre los valores del pico y la depresión de la curva es aproximadamente de un 15%. Aunque útil en las investigaciones clínicas, el rendimiento de la bone GLA-protein en la práctica clínica está aún por definir.

Nuevos marcadores. Un marcador potencialmente importante es un péptido de extensión del precolágeno I, el derivado aminoterminal (P coll I-N), que es un subproducto del metabolismo extracelular del colágeno tipo I. Estos péptidos circulan en sangre y establecen una medida sistémica del colágeno óseo, el componente predominante de la matriz ósea. Esto añade una medida importante a la valoración de la eficacia del tratamiento porque la mayoría de las técnicas actuales disponibles sólo reflejan el metabolismo mineral óseo. La osteonectina y la sialoproteína II son dos proteínas óseas adicionales segregadas por los osteoblastos, ambas están también producidas por las

plaquetas y se espera el desarrollo de anticuerpos monoclonales más específicos antes de que el test pueda ser de suficiente valor para el uso clínico.

Marcadores de resorción ósea.

Excreción urinaria de calcio. El marcador de mayor utilidad de pérdida ósea mineral se obtiene midiendo la excreción de calcio en orina de 24 horas, o más convenientemente, valorando la proporción calcio/creatinina de la primera hora de la mañana. La proporción no debería exceder de 0.16, valores en exceso son indicativos de pérdida mineral ósea. La ingesta de calcio del paciente puede influenciar el resultado y no debe exceder los 1,500 mg/d.

Hidroxiprolina urinaria. Este marcador de resorción es utilizado con menos frecuencia, y refleja la degradación del colágeno. Debido a ello es el marcador complemento del test de excreción urinaria de calcio. Lamentablemente, debido a que la hidroxiprolina urinaria es derivada de la destrucción del colágeno en otros tejidos, su uso como marcador de la resorción ósea no es altamente específico. Dos desventajas adicionales son, el costo del test y la necesidad del paciente de estar en una dieta especial libre de gelatina al menos 3 días antes del test. Se requiere la orina de veinticuatro horas para su valoración.

Excreción urinaria de enlaces cruzados (Cross-Links) de colágeno. La piridolina (Pyr) y la desoxipiridolina (D-Pyr) son enlaces cruzados del colágeno encontrados en hueso y cartílago y en menor cuantía en la matriz extracelular de otros tejidos conectivos. Ambos pueden ser excretados en formas combinadas y libres y pueden ser medidos por fluorometría. La excreción urinaria de Pyr y D-Pyr es un reflejo de la degradación del colágeno. Se están convirtiendo rápidamente en los mejores marcadores bioquímicos disponibles de la tasa de resorción ósea sistémica. Sin duda, es evidente que estos productos de la proteólisis del colágeno proporciona un índice cuantitativo de la resorción del hueso, con una especificidad muy mejorada sobre la hidroxiprolina urinaria ¹¹⁹.

Se ha demostrado un ritmo circadiano en la tasa de excreción urinaria de Pyr en estudios realizados en mujeres premenopáusicas sanas ^{176, 393}, con una tasa más alta de

excreción nocturna. Otros autores también informan de un ritmo circadiano en la tasa de excreción de D-Pyr en mujeres normales y osteoporóticas, en estas últimas, la tasa de excreción estuvo más pronunciada por la noche que en el grupo control ¹¹¹. En la noche la excreción de calcio decreció un 20% en las mujeres normales, pero no cambió en el grupo de osteoporóticas, en éstas había una tendencia brusca del incremento nocturno de los niveles séricos de PTH. De este modo, los niveles nocturnos de calcio iónico están mantenidos por la disminución de la excreción de calcio urinario y aumento de la resorción ósea en mujeres postmenopáusicas normales, pero casi en su totalidad por incremento de la resorción en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas. Estas conclusiones tienen consecuencias claramente importantes cuando se estudia la dosificación y momento del tratamiento antiresortiva.

Las piridolinas urinarias cross-link están significativamente aumentadas después de la menopausia y vuelven a los niveles premenopáusicos después del tratamiento hormonal sustitutivo ¹⁰⁰.

En un estudio de las Pyr urinarias en pacientes con hiperparatiroidismo primario tratados quirúrgicamente se observó que los niveles estaban aumentados, comparados con los sujetos controles, pero volvían al rango normal después de la cirugía. En contraste, dos semanas después de la cirugía no se encontraron diferencias significativas de la hidroxiprolina urinaria en los dos grupos ³⁹⁹. Las Pyr por lo tanto proporcionan una mayor sensibilidad e índice de respuesta que la hidroxiprolina en la supresión de la tasa de resorción ósea. La caída de las Pyr después de la paratiroidectomía también ocurrió antes que la caída de las fosfatasas alcalinas séricas, apoyando más la sensibilidad y valor de este nuevo marcador bioquímico del índice de resorción ósea.

Otros autores estudiaron los niveles de Pyr en orina de 36 pacientes con cáncer que presentaban hipercalcemia. De ellas, 32 fueron reevaluadas después del tratamiento con bifosfonatos y observaron que la tasa media de excreción antes del tratamiento era más alta que en sujetos controles normales y que los pacientes con cánceres de cabeza y cuello tenían valores más altos que aquéllos con cánceres de mama. Los niveles de Pyr y D-Pyr urinaria se correlacionaban bien el uno con el otro y con la hidroxiprolina urinaria

pero no con el calcio urinario. Se demostró una caída significativa de valores después de la terapia con bifosfonatos, pero no tanto como la del calcio urinario. Los resultados plantean preguntas intrigantes acerca del papel de la hipercalcemia en los mecanismos de degradación ósea en los pacientes con cáncer. Por ejemplo, ¿puede ser retirado el mineral sin degradación de la matriz en algunas formas de enfermedad metastásica ósea? ³⁹.

Los enlaces cruzados de los aminoácidos piridinium-básico, piridolina y desoxipiridolina, están en el cuerpo exclusivamente en las fibrillas del colágeno extracelular ¹²¹. Su distribución demuestra tejido específico, pero no está restringido a un tejido particular o tipo de colágeno. Todos los colágenos I, II, III y IX pueden formar enlaces cruzados ¹²². El colágeno tipo I del hueso es poco común al contener una proporción más alta de la forma D-Pyr de los enlaces cruzados que en otros tejidos conectivos, la relación molar de Pyr a D-Pyr se encuentra alrededor de 3,5:1 en hueso humano adulto ¹²⁰. En todos los demás tejidos conectivos la relación es al menos de 10:1.

Las piridolinas fueron las primeras que se encontraron en orina hace una década. Debido a que el hueso es excepcional entre tejidos conectivos al ser continuamente remodelado, el contenido de Pyr cross-links en orina es considerado principalmente de origen óseo, una conclusión sostenida por la relación molar de Pyr:D-Pyr en orina que es similar a la del hueso.

Hay evidencia, sin embargo, de que otros tejidos pueden contribuir significativamente en el contenido de Pyr en orina, y esta fracción puede variar dependiendo de la edad y otros estados clínicos. Entre los colágenos de diferentes tejidos, el colágeno óseo en realidad tiene una más baja concentración de residuos de Pyr. El contenido es cinco veces menor que en el colágeno de cartílago y es mucho menor que en el colágeno de la mayoría de los tendones, ligamentos, fascias, vasos sanguíneos, y muchos otros tejidos conectivos.

Las ventajas teóricas de las Pyr y D-Pyr sobre la hidroxiprolina como marcador de la resorción ósea son variables. Primero, están formadas solamente en las fibrillas del colágeno extracelular y por lo tanto se originan como productos de degradación de matriz

madura y no del colectivo de moléculas de colágeno nuevas que fallan en fibrillas extracelulares. Segundo, parece no ser significativo el catabolismo de estos aminoácidos en el cuerpo de modo que proporciona una medida directa de la masa de colágeno resorbido y por lo tanto del tejido de origen. Tercero, el enlace cruzado menos abundante, D-Pyr, es encontrado en cantidades significativas sólo en colágeno de hueso, de modo que su medida constituye un índice aún más específico de resorción ósea que las piridolinas totales. Finalmente, Las Pyr en colágeno dietético o gelatina no parece ser absorbida a través del intestino por lo que no hay contribución dietética ⁷⁸.

Uso clínico de los marcadores bioquímicos

Dada la naturaleza compleja de la remodelación ósea, es poco realista esperar que un solo test refleje el balance entre la resorción y formación ósea con precisión. Varios conjuntos de test han sido sugeridos. Algunos investigadores han mostrado que la combinación de una simple medida de osteocalcina sérica, hidroxiprolina urinaria y D-Pyr puede predecir la tasa de pérdida ósea en dos años, con un valor de r de 0,77 ¹⁰⁰. Otros, usando fosfatasa alcalina sérica, calcio urinario, y excreción de hidroxiprolina, y el peso del paciente como índices fueron capaces de identificar el 79% de mujeres que eran perdedoras rápidas de hueso y 78% de perdedoras lentas de hueso en su primer examen ⁹⁴.

Hasta que más información esté disponible y dado la necesidad de mantener los costes médicos dentro de límites asequibles, los autores confían ³²⁰ en la combinación de la relación calcio: creatinina urinaria y el usual análisis secuencial múltiple que evalúa la fosfatasa alcalina, calcio y fósforo, test de función hepática y renal, las cuales tienen consecuencias prácticas asociadas con el metabolismo óseo.

TECNICAS DE MEDICION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA

Generalidades

Se han llevado a cabo considerables esfuerzos en el desarrollo de métodos para la determinación cuantitativa de la densidad ósea del esqueleto, de forma que la osteoporosis pueda ser detectada precozmente, controlada su progresión y respuesta, y establecido su riesgo. No hay sin embargo, un consenso sobre qué método o métodos son los más eficaces para el diagnóstico y monitorización del paciente individual o para screening de grandes poblaciones. En este sentido, la selección de lugares anatómicos y métodos para cuantificar la masa esquelética es de una importancia actual considerable.

El esqueleto considerado en su integridad está compuesto de aproximadamente un 80% de hueso cortical y compacto y un 20% de hueso trabecular y esponjoso. En el esqueleto apendicular predomina el hueso cortical, mientras que la columna se compone de una combinación de hueso esponjoso que predomina en los cuerpos vertebrales, y hueso compacto a nivel de los platillos vertebrales y elementos posteriores. El hueso trabecular a causa de su alta relación superficie-volumen, se supone que tiene una tasa de recambio o turnover de aproximadamente 8 veces la del hueso compacto y ofrece una alta respuesta a los estímulos metabólicos. Esta alta tasa de recambio en el hueso trabecular lo convierte en un lugar primario para la detección precoz de pérdida ósea y para monitorizar la respuesta a varias intervenciones. Las observaciones clínicas y epidemiológicas de que las fracturas osteoporóticas aparecen primero en los cuerpos vertebrales o en el radio distal, áreas en que predomina el hueso trabecular, apoyan los estudios fisiológicos que muestran una pérdida más precoz en este compartimento óseo.

Se han utilizado números métodos para la cuantificación del esqueleto en la osteoporosis, estos tiene una variable precisión, exactitud y sensibilidad (tabla 3). Los primeros métodos que se desarrollaron fueron la radiogrametría^{142, 432} y la absorciometría de fotones, que miden el hueso cortical del esqueleto apendicular.

Durante los años 70 se discutió el método de activación de neutrones, con el que se puede estimar el contenido orgánico total de calcio, midiendo el isótopo natural y estable Ca^{48} , mientras se buscaban métodos cuantitativos más sensibles. En este método, se irradiaba todo el cuerpo con neutrones, provocando la aparición de Ca^{49} , y se media al mismo tiempo la actividad inducida ⁹². El análisis de la activación de neutrones se realizó en muy pocos centros y no ha adquirido ninguna significación a causa de problemas de coste, dosis y precisión.

En el método de densitometría de Compton se dirige una radiación muy fina a partir de una fuente radioisotópica o de rayos X sobre el volumen de medición. La densidad del tejido en el volumen objeto del estudio se estima midiendo la intensidad de una radiación dispersa simple e incoherente con una determinada angulación (efecto Compton) ⁴⁰⁵. Diversos factores de tipo físico hacen que el método no sea preciso, además de que su reproductibilidad es limitada, ya que no se obtiene ninguna imagen de control. La densitometría de Compton nunca ha adquirido suficiente difusión, hecho que no se modificará en el futuro a causa de la aparición de métodos más recientes

Los métodos de estudio de la medicina nuclear con isótopos radioactivos osteotrópicos, calcio, estroncio o disfosfonatos marcados con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ permiten una valoración no invasiva del recambio óseo ²¹⁸. Las posibilidades diagnósticas de este método en la osteoporosis primaria son muy limitadas. La cinética del calcio radioactivo ofrece una información cuantitativa y global del equilibrio cálcico externo e interno. Esta técnica puede establecer la actividad del proceso y sus variaciones con en el tratamiento en algunos casos de osteoporosis.

Los estudios de disfosfonatos marcados con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ofrecen una información sobre la situación metabólica del hueso y su utilidad reside en la detección de fracturas recientes como causa de osteoporosis sintomática, explosión de metástasis ósea de procesos malignos y demostración de osteopatías metabólicas de otra causa como osteomalacia, hipertiroidismo, osteopatía renal y formas secundarias de osteoporosis.

En la pasada década se ha ido disponiendo de técnicas que permiten la cuantificación del contenido mineral óseo en la columna, el sitio de osteoporosis precoz. La tomografía computadorizada (TCc) nos da una medida pura del hueso trabecular de la esponjosa vertebral y de otras regiones óseas, mientras que la absorciometría dual de fotones (DPA) y la absorciometría dual de rayos X (DXA) miden la totalidad del hueso compacto y esponjoso de la columna, cadera o el esqueleto entero.

Medida del esqueleto apendicular

Las mediciones del contenido mineral apendicular son relativamente fáciles de llevar a cabo y las técnicas son generalmente asequibles. Nos han aportado una importante información sobre la masa esquelética de poblaciones como es, que los blancos tienen menos hueso que los negros a todas las edades, que en todos los grupos étnicos los hombres tienen más hueso que las mujeres, que ambos sexos pierden hueso con la edad, y que hay una pérdida ósea acelerada tras la menopausia.

Estas medidas del hueso cortical periférico pueden ser de limitada utilidad diagnóstica en el paciente osteoporótico individual a causa de que se superponen significativamente con las medidas de las poblaciones de control.

También las mediciones de cortical en la periferia, no se correlacionan necesariamente con las medidas a nivel del esqueleto axial que es el lugar de fracturas precoces^{147, 364, 369}.

Densitometría por Ecografía

Las técnicas por ultrasonidos cuantitativas han sido recientemente introducidas como unos métodos alternativos, libres de radiaciones ionizantes para el establecimiento, no invasivo de un estado osteoporótico.

El principio básico de las mediciones por ultrasonidos es que la velocidad (SOS= velocidad de los ultrasonidos) a la cual se propaga en el hueso o la extensión de su atenuación (BUA= atenuación ultrasónica de banda ancha) a través del mismo, están determinadas por la densidad ósea y se correlacionan con las propiedades mecánicas del hueso^{25, 235}. La absorciometría por ultrasonido de banda ancha refleja las características anisotrópicas del hueso trabecular. La asociación entre la BUA y el alineamiento trabecular indican que las señales dependen de la orientación. Esta asociación es independiente de la densidad ósea.

Se han desarrollado diversos dispositivos ultrasónicos, la mayoría de ellos se utilizan el esqueleto apendicular y miden casi exclusivamente el hueso trabecular. El equipo consta de un emisor y un receptor transductores a cada lado del hueso que se desea estudiar (el más frecuente el calcáneo) que se encuentra sumergido en agua. Las precisiones de las mediciones varían con la instrumentación utilizada y el lugar de la medición. Estos métodos no se encuentran aún suficientemente desarrollados, pero representan un tema de investigación muy interesante, que deberá vigilarse en el futuro.

Absorciometría fotónica simple

La absorciometría fotónica fue introducida por Cameron y Sorenson en el año 1963⁵⁶. Los instrumentos originales utilizaban fuentes de energía simple de I^{125} , que emite fotones con una energía de 28 keV o Am^{241} , que emiten fotones con una energía de 60 keV, por lo que se llamó absorciometría fotónica simple (SPA). Estos instrumentos iniciales barrían repetidamente una línea única y estaban limitados a la medida del hueso predominantemente cortical del antebrazo. En los últimos años se han desarrollado múltiples aparatos de SPA, pero el más ampliamente aceptado es el equipo de Norland Cameron.

El SPA trabaja solamente cuando el grosor de los tejidos blandos es constante. La intensidad en el SPA se influencia tanto por la densidad mineral ósea como por los tejidos blandos. Las variaciones en el grosor de estos últimos pueden dar una infra o sobreestimación de la densidad mineral ósea. Sin embargo, si el antebrazo se sumerge en

agua, que tiene unas propiedades de absorción para los fotones de I^{125} idéntica a los tejidos blandos, la absorción provocada por estos se nos hace constante.

Con la introducción de un procedimiento de barrido rectilíneo, la precisión mejoró de entre un 1-3% ^{445, 452} y la mayoría de los sistemas más modernos utilizan un barrido rectilíneo con una fuente de I^{125} . Se han desarrollado técnicas para la medición del radio distal el calcáneo y el fémur distal. La localización más utilizada para la densitometría ósea por SPA es el tercio distal del radio. A este nivel el radio se compone de aproximadamente un 95% de hueso cortical y un 5% de hueso trabecular, y esta estructura ósea homogénea permite una excelente precisión de las medidas. Se dispone de considerables datos normativos para la SPA, y muchos estudios han apoyado su utilidad en la investigación de poblaciones. En el tercio distal del radio se ha demostrado una reproductibilidad del 2-3% y una exactitud del 6%.

La SPA establece el estado de los huesos largos periféricos y mide primariamente el hueso cortical, relativamente insensibles a los estímulos metabólicos ³⁶⁹ y por lo tanto, son de una utilidad limitada para monitorizar los cambios en el paciente individual.

A causa de que la tasa de recambio de hueso trabecular es aproximadamente 8 veces mayor que la del hueso cortical, se ha intentado medir las partes más distales del radio donde se encuentran unas mayores proporciones de hueso trabecular. Otro lugar que se ha propuesto es en el 10% de la longitud cubital ⁴¹⁵ que tiene un porcentaje de hueso trabecular menor del 25%.

A nivel del radio ultradistal el porcentaje de hueso trabecular es similar al encontrado en columna lumbar ^{21, 313}. El principal problema en el establecimiento de la densidad mineral ósea a este nivel es el gran cambio en la densidad mineral sobre distancias cortas.

Hay discrepancias en el lugar de medición del radio ultradistal, algunos autores ^{312, 322} lo definen como aquél donde la separación radiocubital es de 8 mm y se extiende sobre una distancia de 8 mm; otros ²¹⁰ lo definen donde la separación radiocubital es de 5 mm.

A causa de la estructura anatómica y escasa homogeneidad del hueso trabecular en este lugar, es sensible a los errores de colocación y la precisión puede ser pobre aunque factible de ser mejorada con la utilización de dispositivos de barrido rectilíneo. Además, en la actualidad no está claro cómo se correlaciona la pérdida o ganancia ósea en el radio ultradistal con los cambios en el esqueleto axial.

Mediciones del esqueleto axial

Se han desarrollado numerosos métodos para el establecimiento del contenido mineral en la columna con precisión y exactitud. Estas técnicas incluyen la absorciometría fotónica dual, absorciometría de rayos X dual y tomografía computadorizada cuantitativa.

Absorciometría fotónica dual

La absorciometría fotónica dual (DPA) ha sido extensamente estudiada en la columna, cadera y cuerpo total^{226, 338, 369}. DPA representa una extensión del principio de la SPA. Esta requiere un grosor constante de tejidos blandos; además, los tejidos blandos se componen de más de un sólo material. Para un esqueleto periférico, una extremidad se puede asumir que está compuesta de hueso, músculo y otros tipos de tejidos blandos que se pueden enmascarar por inmersión de la extremidad en agua.

Para el esqueleto axial, sin embargo, esta presunción no es válida, ya que cantidades significativas de grasa y aire se pueden encontrar sobre la ruta del barrido. Este problema puede ser solventado, sin embargo, por la utilización de dos fuentes distintas de energía fotónica. En la técnica dual, una fuente de gadolinio de gran pureza y actividad, que tienen energías de 44 y 100 keV, es utilizada como la fuente de transmisión y los estudios se llevan a cabo con un equipo de cuerpo entero rectilíneo.

Tanto a nivel del hueso como de los tejidos blandos, el haz de baja energía (44 keV) se atenúa más que el de alta energía (100 keV), pero en mucha mayor medida en el hueso. En otras palabras, el hueso ofrece un mayor contraste a bajas energías que a altas energías. La absorciometría dual de fotones se basa en esta diferencia de contraste. Estos métodos se basan en la obtención de datos con una energía fotónica reducida y otra energía elevada en el mismo punto de medida; la masa mineral en gramo, a lo largo de la radiación medida se calcula a partir de la altura y de las diferencias de ambos parámetros. De esta manera se elimina prácticamente el efecto de las partes blandas superpuestas o incluidas en la esponjosa. Sin embargo, se mantiene un error residual debido al tejido graso, que se diferencia por sus propiedades de amortiguación del resto de los tejidos blandos.

El contenido mineral óseo es expresado en g/cm^2 , una medida de áreas más que de densidades. Las medidas refleja tanto el hueso cortical como el esponjoso en el trayecto del scan. Las principales ventajas de la absorciometría fotónica dual son la baja dosis de radiación, decisión clínicamente suficiente y un gran número de lugares accesibles para las mediciones como son la columna, cadera y cuerpo total. Los inconvenientes incluyen un tiempo relativamente largo de scanning, entre 20 y 45 minutos y, más importante, las limitaciones en la precisión a corto plazo. Los errores de precisión "in vivo" varían entre el 1,1%⁴²² y el 2,3%⁴⁵⁴, y los errores de precisión a largo plazo varían entre el 1,4%⁴¹¹ y el 3,7%³¹².

La precisión de las medidas por absorciometría fotónica dual en controles jóvenes sanos es del 2 al 3% (coeficiente de variación); la precisión sobre fantomas de soluciones de fosfato de hidrógenos y potásicos es del 1 al 2% (errores estándar de la estimación) y en especímenes vertebrales es del 4 al 10%^{338, 364}. Los problemas específicos, particularmente los relacionados con el software y los cambios en la fuente isotópica, pueden aumentar el error de precisión a un 4-6%^{382, 411}, aunque unos controles de calidad rígido podrían ayudar a mejorar el rendimiento, incluso el nivel de error de precisión de un 2-3% podría ser insuficiente por parte de la absorciometría fotónica dual de permitir la detección de los cambios del mineral óseo en individuos durante un período de tiempo¹⁴⁸.

Dado que la absorciometría fotónica dual integra el hueso, tanto compacto como trabecular, la sensibilidad de esta técnicas es probablemente inferior a la del TC cuantitativa, el cual puede medir selectivamente el hueso trabecular que es el metabólicamente más activo. Las medidas de la densidad ósea por parte de la absorciometría fotónica dual podrían estar elevadas incorrectamente por la presencia de osteofitos o calcificaciones vasculares al nivel estudiado.

Absorciometría de rayos x dual

Aunque una técnica basada en los rayos X para la densitometría mineral ósea ha sido desarrollada en los años 60 y 70, no ganó una aceptación generalizada hasta recientemente. En el año 1987 fueron introducidos los primeros densitómetros óseos comercialmente disponibles de rayos X basados en la energía dual.

A causa del mayor flujo procedente del tubo de rayos X en comparación con una fuente isotópica, el tiempo de scanning y la colimación del haz puede disminuirse, lo que ha mejorado decisivamente la técnica de la absorciometría de espectro dual.

Después de las primeras propuestas de denominación QDR (radiografía cuantitativa digital) y DPX (absorciometría fotónica dual de rayos X), vinculadas a los nombres de los aparatos, se lanzaron las abreviaturas DXA y DEXA (absorciometría dual de energía de rayos X); en la actualidad la denominación más válida y aceptada es la de DXA.

Se utilizan rayos X de dos niveles energéticos diferentes, 70 kv pico y 140 kv pico, para representar y medir el contenido mineral óseo del área corporal designada. Los tejidos blandos que están contenidos dentro del área de interés se sustraen y sólo los huesos son representados y medidos.

Los sistemas DXA pueden utilizarse para determinar el contenido mineral óseo de la columna la cadera, el antebrazo y el cuerpo total. La mayoría de los investigadores han llevado a cabo evaluaciones del contenido mineral óseo por absorciometría dual de rayos X de la columna y cadera en una proyección antero-posterior. En la columna estas mediciones antero posteriores son practicadas típicamente desde L1 a L4, evaluando cada nivel vertebral separadamente. En la cadera, varias regiones de interés son evaluadas. Estas incluyen el cuello femoral, trocánter, región intertrocantérea y triángulo de Ward, así como una región que incorpora la cabeza y cuello femorales, el trocánter mayor y menor, y porciones del fémur.

Las mediciones en la región intertrocantérea y el triángulo de Ward reflejan la densidad ósea en áreas principalmente trabeculares con sólo unas pequeñas contribuciones de hueso cortical en las superficies femorales anterior y posterior.

Todas las otras regiones de interés establecen una medición integral de hueso trabecular y cortical análogo a las mediciones antero posteriores de la columna. La DXA también permite mediciones de contenido mineral óseo en el antebrazo, calcáneo y cuerpo total. Los resultados clínicos de estas regiones de medición esperan investigaciones ulteriores.

Las mediciones tanto de la columna como de la cadera, ambas en antero posterior, se generan con una dosis de radiación de aproximadamente 2 a 3 mrem¹⁵⁶; la dosis de radiación para exámenes laterales de la columna supone aproximadamente 15 mrem. El tiempo de examen para unas mediciones antero posteriores de columna varía desde 5 a 8 minutos, y las mediciones antero posteriores de cadera necesitan aproximadamente de 3 a 5 minutos. Una medición a cuerpo total requiere entre 10 y 20 minutos.

Se ha encontrado²⁸⁵ un error de precisión "in vitro" a largo plazo de un 0,6% para la DXA. La precisión a corto plazo "in vivo" varió entre un 0,6 y un 1,5% en la columna y entre un 1,2 y un 2% en la cadera, dependiendo de la velocidad de scanning. Cuando sumergían fantasmas óseos en diferentes cantidades de agua simulando diversos grosores

de tejidos blandos no hubo un efecto significativo del grosor tisular en la masa, área o densidad de superficie (densidad ósea mineral).

Debido a que la absorciometría dual de rayos X utiliza unos principios similares a la absorciometría fotónica dual, la DXA debe compararse con la absorciometría fotónica dual DPA. Múltiples estudios encontraron independientemente que los valores de densidad mineral ósea obtenidos con el DXA eran consistentemente inferiores de los derivados de la absorciometría fotónica dual, tanto para la columna como para la cadera^{40, 156}.

Uno de los múltiples factores que pueden causar estos mayores valores para la absorciometría fotónica dual es una infraestimación del área como resultado de la peor resolución de las imágenes con absorciometría fotónica dual. Otra explicación adicional sería una diferencia de calibración provocada por la utilización de diferentes fantomas de calibración⁴⁰.

Un estudio llevado a cabo en la Universidad de California, San Francisco (UCFS)¹⁵⁶ encontramos una precisión "in vitro" a largo plazo de un 0,44% para el DXA comparado con un 1,33% para el DPA. La precisión "in vivo" a corto plazo varió de un 0,6% en el trocánter a un 1,2% en el cuello femoral para el DXA. Esto representa una gran mejora sobre los resultados obtenidos con los scanners de absorciometría fotónica dual, que como mucho consiguen un error de precisión "in vivo" a corto plazo de un 2 a un 3%²⁸³.

La mejora en la precisión a corto plazo, probablemente es el resultado de la mejora en la resolución y el mayor flujo de fotones inherentes a la DXA. La mayor intensidad del tubo de rayos X permite una mejor colimación del haz (1,5 mm en la DXA comparada con 5,8 mm en la DPA). Por lo tanto se facilita la detección de los bordes durante la colocación de la región de interés¹⁵⁶. En ensayos clínicos prospectivos de pacientes con osteoporosis se ha encontrado que esta mejoría es de una particular importancia para el análisis de la densidad ósea espinal. La definición de los espacios

intervertebrales y márgenes vertebrales puede ser muy difícil cuando se utiliza una absorciometría fotónica dual estándar en pacientes osteoporóticos²³⁴.

La correlación de la DXA y de la DPA en la Universidad de California de San Francisco fue excelente, tanto en la columna como en la cadera¹⁵⁶. A nivel de la columna, los coeficientes de correlación variaban desde un R de 0,95 a un R de 0,98. Para el cuello femoral, un coeficiente de correlación R de 0,95 se consiguió. Ya que la correlación entre la DXA y la DPA es tan fuerte, los datos generados con la DPA pueden extrapolarse a la DXA con las correcciones apropiadas. Los valores de mineral óseo para pacientes individuales deben entonces corregirse por las diferencias promedio entre la DXA y la DPA para la columna y el cuello femoral respectivamente.

Cuando se comparó la absorciometría dual de rayos X antero-posterior con la tomografía computadorizada cuantitativa¹⁵⁶, esta correlación era sólo moderada (R=0,85 con un coeficiente de variación de 11,9%). Aunque la correlación entre la tomografía computadorizada cuantitativa (TCc) y la DXA antero-posterior de la columna es estadísticamente significativa, la dispersión es relativamente grande y los datos antero-posteriores por absorciometría dual de rayos X no pueden predecirse sobre la base de la TCc y viceversa.

La moderada correlación entre las mediciones antero-posteriores por DXA y TCc de la columna pueden explicarse por el hecho de que la TCc mide puramente el hueso trabecular. Las mediciones antero-posteriores por absorciometría dual de rayos X sin embargo reflejan una suma del hueso trabecular y del compacto, este último con un turnover menor. La DXA puede por lo tanto ser menos sensible a la pérdida ósea. Esta limitación puede ser superada por medio de mediciones en una proyección lateral.

En la proyección lateral, los cuerpos vertebrales no se superponen a los elementos espinales posteriores, permitiendo mediciones del hueso trabecular principalmente con sólo un pequeño anillo cortical. Sin embargo, la mayoría de los pacientes, sólo la L3 y la L4 se proyecta libre de costillas o pelvis.

Resultados preliminares¹⁵⁶ indican mejoría de la sensibilidad de la DXA lat sobre la DXA ap en el establecimiento de la pérdida ósea perimenopáusica y postmenopáusica. La correlación entre la DXA lat y la TCc fue también mejor que entre la DXA ap y la TCc (DXA ap frente a la TCc=R= a 0,75; y la lat DXA frente la TCc con un R=0,86).

La precisión y exactitud de la DXA lat puede sin embargo afectarse por la inhomogeneidad de los tejidos blandos. Tradicionalmente, costillas y calcificaciones aórticas pueden aumentar la atenuación de rayos X en el área anterior a los cuerpos vertebrales en la cual la atenuación de tejidos blandos se determina como un ¿prerequisito? para calcular la densidad mineral ósea intravertebral verdadera. Estos últimos problemas pueden ser parcialmente solventados por medio del software que permita la edición de las áreas óseas y de los tejidos blandos en el scan lateral. El efecto de la inhomogeneidad de tejidos blandos en la exactitud y precisión de las mediciones laterales por absorciometría dual de rayos x necesitan de nuevos estudios.

En el momento actual, las mediciones laterales por DXA solamente pueden obtenerse colocando al paciente sobre un lado. La reproducibilidad de dichas mediciones consecuentemente puede ser limitada. Sin embargo en un futuro próximo, los sistemas de DXA serán capaces de permitir una rotación de las fuentes de rayos X y de los detectores en orientación horizontal de modo que el paciente pueda permanecer en posición supina utilizada para el scan ap, el tiempo requerido para una medición lat de DXA de la columna será entonces significativamente reducida por la utilización de múltiples sistemas de detección que pronto serán disponibles para aplicaciones clínicas.

Muchos sistemas diferentes de DXA son utilizados frecuentemente en los Estados Unidos y en Europa. El QDR1000 de Hologic utiliza un tubo de rayos X, un generador de rayos X de voltaje variable con un transformador en vez de un detector contador de fotones y un anillo de calibración interna.

El DXA ap es fácilmente disponible para una utilización clínica amplia. La mayor velocidad de scan representa una ventaja principal. Esto es particularmente importante en

pacientes osteoporóticos con dolor de espalda. Además, los errores como resultado del movimiento del paciente se reducen, y se consigue una mejor utilización del equipo, con lo que se reducen los costes del examen.

La precisión mejorada de la DXA ap representa una ventaja principal sobre la absorciometría fotónica dual y permite mediciones de cambios significativos en la densidad ósea en periodos relativamente cortos de tiempo. La sensibilidad diagnóstica de la absorciometría dual de rayos X sobrepasa la de la ap y se acerca a la de la TCc. Las mejoras técnicas que limitan la variación biológica observada en la absorciometría dual de rayos X lat realzarán más todavía su capacidad diagnóstica.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA CUANTITATIVA

La TC ha sido ampliamente investigada en la pasada década en lo que respecta a la cuantificación no invasiva del contenido mineral. La utilidad de la TC para las mediciones del contenido mineral se debe a su capacidad de ofrecer una imagen cuantitativa y por lo tanto permitir una medición de los huesos trabecular, cortical, o integral, central o periféricamente.

Para las medidas de la columna las ventajas de la TCc^{210, 458} sobre la DPA son su localización anatómica tridimensional precisa, su capacidad para distinguir el hueso trabecular del cortical, y su capacidad para excluir osteofitos y minerales extraóseos (como puede ser la calcificación aórtica) para las mediciones (Fig.3).

La TCc es capaz de medir cambios en el contenido de mineral trabecular en columna y en el radio y la tibia con gran sensibilidad y precisión. La extracción de esta información cuantitativa de la imagen del TC, sin embargo, requiere una sofisticada calibración y posicionamiento así como una cuidadosa monitorización técnica.

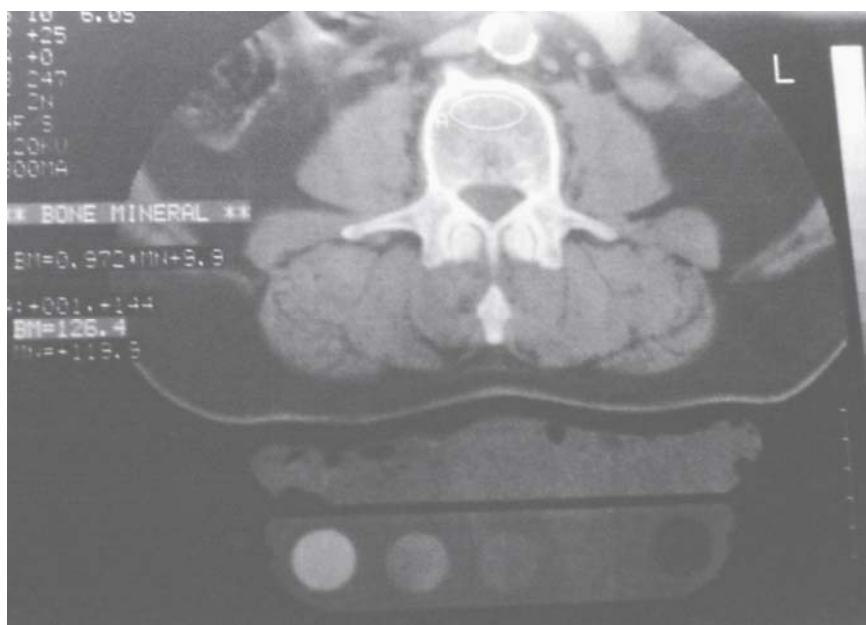


FIGURA 3: *Imagen de TCc en el que la ROI elíptica que determina el área de interés para la medida de la densidad ósea vertebral ocupa selectivamente la esponjosa del cuerpo vertebral. La presencia de osteofitos o calcificaciones de la aorta no influyen en la medida.*

Aspectos técnicos de la TCc vertebral. Las mediciones por TCc desarrolladas en la Universidad de California, San Francisco (UCSF) ^{65, 144} se basa en equipos de TC comercialmente disponibles y la utilización de un mineral estándar para la calibración simultánea, una radiografía computadorizada para la localización y técnicas tanto de energía dual o simple ^{66, 144, 239}. Los volúmenes representativos (aproximadamente 4 cm³) de un hueso puramente trabecular en el plano medio de 2 a 4 cuerpos vertebrales (D12-L3) son cuantificados y promediados, y los resultados se expresan en equivalentes mineral de K₂HPO₄ en mg/cm³ (una medida de densidad). El examen dura de 5 a 10 minutos. Para la TCc de energía simple debemos seleccionar un ajuste de baja dosis y baja energía, resultando una dosis órgano de 200 mrem y esencialmente no hay exposición gonadal. El ajuste de bajo voltaje también ofrece una relativa alta sensibilidad del mineral a las variaciones en la grasa.

Para la TCc de energía dual, el ajuste de menor energía debe ser tan bajo como sea posible, con una energía efectiva óptima de aproximadamente 40 keV ⁴²⁷ o un ajuste de voltaje pico de 65 kV(p) ⁴⁵⁸; los TC actuales permiten unas mediciones de alrededor 80

kV(p), que corresponde a aproximadamente a una energía efectiva de 55 keV. Este ajuste es casi tan bueno como el de 40 keV. La energía superior debe ser tan alta como sea posible (típicamente 120 ó 140 kV (p)), y la dosis, en teoría debería ser equivalente a ambas energías, aunque en la práctica es generalmente mayor en el nivel de más alta energía.

Hay dos técnicas principales de calibración disponibles, simultáneas y no simultáneas. La calibración simultánea fue introducida primero por Cann y Genant⁶⁵ y es actualmente utilizada en la mayoría de las aplicaciones clínicas. Para la calibración simultánea el paciente se coloca encima de un patrón fantasma de calibración que tiene insertada unas conocidas densidades minerales orientadas perpendicularmente al plano de corte del TC. El patrón de Cann-Genant, que se utiliza en más de 500 centros en todo el mundo, tiene canales cilíndricos que contiene soluciones de fosfato de hidrógeno dipotásico (K_2HPO_4) de 50 mg/ml, 100 mg/ml, y 200 mg/ml. Hay también canales equivalentes de agua y grasa⁶⁵. El K_2HPO_4 tiene unas características de atenuación muy similares a las de la hidroxiapatita de calcio ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Ya que las concentraciones de K_2HPO_4 de los cilindros insertados son conocidas, pueden utilizarse como una referencia de calibración para la determinación del mineral óseo intravertebral.

Las soluciones acuosas, como son las utilizadas en este fantón, pueden tener una estabilidad limitada a largo plazo a causa de la producción de burbujas de gas, precipitación de los materiales disueltos e impurezas³⁶¹. A causa de estos problemas, se han desarrollado los fantomas de estado sólido. Estos son totalmente estables, sus propiedades de atenuación no cambian con el tiempo y son más resistentes al daño.

La calibración simultánea corrige en gran medida la inestabilidad del scanner, tanto a corto como a largo plazo. La calibración no simultánea fue utilizada con un éxito limitado en los estudios iniciales. Con la introducción de los TC de cuarta generación hay un mayor interés en las calibraciones no simultáneas, con ellas, un equivalente tisular casi antropomórfico es examinado antes o después del paciente¹⁵⁹. Montando uno o dos anillos adicionales de atenuación, el fantón puede ajustarse aproximadamente al tamaño del paciente. Es evidente que los fantomas de referencia no simultáneos no pueden

corregir las inestabilidades del TC que pueden aparecer entre el estudio del paciente y el fantón. Los anillos de atenuación son sólo una aproximación al tamaño del paciente y si se seleccionan incorrectamente pueden conducir a errores de reproducibilidad.

Para evitar artefactos, una bolsa hinchable es utilizada para llenar el espacio aéreo entre el paciente y el fantón. Utilizando una radiografía computadorizada lateral (scout view) de la columna lumbar y determinadas las coordenadas, los planos medios de tres o cuatro vértebras (D12-L4) son identificados ¹⁴⁴. La D12 puede tener que excluirse dependiendo de la magnitud del tejido pulmonar sobreimpuesto. Se realizan cortes de 8-10 mm paralelos a los platillos terminales vertebrales inclinando apropiadamente el gantry. El operador puede dirigir el sistema coordinado que está registrado en la imagen y utiliza unos ratones en forma de bolas para definir las posiciones de los cortes tomográficos que se deben tomar. La determinación automática del corte del cuerpo vertebral medio, que recientemente ha sido presentada, puede ayudar aún más a reducir errores de precisión.

En la actualidad, en la mayoría de los centros, el operador coloca manualmente una región elíptica de interés (ROI) en el cuerpo vertebral. Utilizando esta técnica, la reproducibilidad de las mediciones del mineral óseo es influenciada por el rendimiento del operador. La evaluación automática optimiza la reproducibilidad y simplifica la tarea del operador. El software reciente de evaluación de la imagen incorpora técnicas de rastreo de contorno que permite que los ROIs sean adaptados anatómicamente y automáticamente ^{417, 418}.

Los diferentes ROIs pueden compararse con la utilización de declinaciones de porcentajes y Z-Score. Las declinaciones de porcentajes son útiles para la observación de diferencias de grupo en los estudios seccionales, mientras que los Z-Score tienen un valor diagnóstico individual, ya que tienen en cuenta la variación de grupo.

La precisión de la TCc vertebral en humanos es de 1% al 3% para la energía simple (80 kV(p)) y del 3% al 5% para energía dual (80kV(p)/120kV(p)) ¹⁴⁵.

La precisión de la TCc y DPA, sin embargo, pueden reducirse en el anciano y población extremadamente osteoporótica. En el caso de la DPA la compresión vertebral con formación de callo, deformidad escoliótica y angular, hipertrofia de las facetas articulares, esclerosis discogénicas u osteofitosis marginales y calcificaciones extraóseas, las cuales son muy comunes en el anciano y se reflejan en la medición integral, pueden reducir la precisión de la DPA y la reproductibilidad de las mediciones vertebrales ¹⁴⁶. En el caso de la TCc las fuentes de error son diferentes y parcialmente corregibles. La densidad de la médula amarilla es menor que la médula roja a causa de la presencia de grasa, que reduce falsamente los valores de mineral espinal medidos (aproximadamente 7 mg por 10% de volumen de grasa a 80 kV(p)) y puede dar como resultado unas imprecisiones del 20% a 30% en la población anciana osteoporótica. La TCc de energía dual ^{65, 144, 239}, que es ahora ofrecida por muchos fabricantes, puede reducir la magnitud de este error debido a la grasa en la médula del anciano aproximadamente un 5%, pero a expensas de una precisión más reducida. La TCc de energía dual no se considera necesaria para la mayoría de las aplicaciones clínicas, sin embargo, cuando se necesitan unas mediciones altamente precisas, la TCc tanto de energía simple como dual pueden llevarse a cabo inicialmente como línea base.

TCc de cadera. La utilidad clínica de la TCc de cadera ha sido escasamente investigada. La compleja estructura anatómica del fémur proximal lo hace difícil para mediciones selectivas de tejidos esqueléticos específicos ¹⁵⁵. Los avances recientes en las técnicas de procesado de imágenes, sin embargo, han abierto la posibilidad de llevar a cabo TCc de zonas de la cadera.

Resonancia magnética

Aunque la resonancia magnética cuantitativa (RMc) todavía se encuentra en sus fases iniciales, los registros recientes indican su utilización potencial como medio para la valoración de la densidad mineral ósea y quizá incluso la estructura ósea sin utilización de radiación ionizante ^{99, 396}. Los tiempos de relajación T1 y T2 de la médula ósea vertebral muestran una disminución progresiva y estadísticamente significativa a medida

que aumenta la edad, en cambio la relajación T1 y T2 entre los diferentes niveles vertebrales no son estadísticamente significativos.

El cuerpo vertebral está formado por tres diferentes tejidos: tejido óseo, médula hematopoyética, y médula grasa. A medida que aumenta la edad, no sólo hay una pérdida en la mineralización ósea vertebral, sino también una disminución concomitante en la médula hematopoyética y un aumento en la médula grasa. Al aumentar la rarefacción trabecular, la médula grasa se expande en los espacios medulares ensanchados. Consecuentemente los tiempos de relajación T1 de la médula vertebral se hacen cada vez más próximos a los de la grasa, la cual se caracteriza por unos tiempos de relación T1 y T2 relativamente cortos. La densidad mineral ósea y la cantidad de grasa intertrabecular están relacionadas inversamente, los parámetros de relajación por RM podrían usarse en el futuro para valorar la densidad mineral ósea.

COMPARACION DE LOS METODOS

De todas las consideraciones físicas y metodológicas se puede concluir que para el diagnóstico de osteoporosis sólo pueden recomendarse abiertamente las técnicas de DXA y TCc. Ambas técnicas permiten efectuar una valoración del esqueleto axial, que es el más afectado por el riesgo de fractura. Los aspectos determinantes de las técnicas vienen dados por: valores de referencia apropiados, idoneidad y reproductibilidad de la técnica y dosis de radiación para el paciente.

Además, existen algunos factores prácticos de gran importancia como la disponibilidad de aparatos, duración del estudio y el coste de cada prueba.

Disponibilidad de valores normales. Es necesario disponer de valores normales o de referencia de la densidad ósea mineral clasificados por edad y sexo, para poder interpretar el resultado obtenido en un determinado paciente. En el caso de la DXA se dispone en la actualidad de datos obtenidos en colectivos de pacientes norteamericanos. Su validez para los pacientes de Europa occidental es un hecho aún no comprobado, aunque no cabe esperar grandes diferencias. En el caso de la TCc, la literatura ofrece algunos estudios

sobre valores normales en Europa, recientemente se han revisado y comparado los datos existentes ²⁰⁹. El empleo de los valores de referencia americanos debe considerarse críticamente, mientras no se hayan efectuado en Europa estudios epidemiológicos más extensos.

Con independencia de la técnica utilizada para la determinación, toda colección de valores de referencia se encuentra sujeta a una considerable variación biológica. Incluso, las personas consideradas sanas y clasificadas como “normales”, de acuerdo con los criterios más estrictos, presentan unas cifras de densidad ósea mineral muy dispersas. Este hecho no debe sorprender en absoluto, existen también muchos parámetros de los pacientes comenzando por la talla y el peso, que muestran tal dispersión. No obstante, siempre debe recordarse esta posibilidad cuando se trata de establecer la clasificación de “sano”, “riesgo de osteoporosis” u “osteoporosis”. Este tipo de clasificación es bastante discutible; especialmente si se considera la amplia superposición entre los colectivos “sanos” y “osteoporóticos” ¹⁸⁵. En lugar de clasificar de una manera rígida a los pacientes, debe indicarse únicamente el riesgo relativo, es decir, un valor de probabilidad; sin embargo, los resultados obtenidos en esta área no se han podido aún confirmar. Por eso, la importancia de una medición aislada se debe valorar siempre en su justa medida

Precisión.

La precisión o exactitud absoluta de una determinación refleja el grado de aproximación de la medida hallada al valor real. La desviación del valor real se atribuye a errores sistemáticos. Los errores casuales, que determinan la reproductibilidad, se reducen y excluyen en principio repitiendo la medida. La importancia de la precisión en este campo, es lógicamente, muy relativa, dadas las limitaciones de las determinaciones aisladas y los problemas para definir el valor “real”.

Los fabricantes indican que la precisión de la absorciometría es muy elevada, en un rango de 1-5%; estos valores se han obtenido con patrones fantasmas y preparaciones especiales. Sin embargo, su utilidad es limitada, puesto que no se tienen en cuenta los problemas prácticos, especialmente los derivados de la superposición de los tejidos ni tampoco se ofrece una definición objetiva del área de superficie en la imagen clínica, que

es fundamental para el cálculo de la densidad. Además, el error de la grasa,^{156, 348} se suele ignorar en la mayoría de los casos.

La literatura recoge errores de hasta un 30% para la TCc²⁸⁶ e indica que tales errores sólo se corrigen cuando se aplican el método de doble espectro. De todos modos, estos errores ocurren sólo en casos extremos, cuando el contenido mineral se encuentra muy reducido y el contenido graso muy elevado. En general, los errores en torno a 5-10 mg/ml, que son los que aparecen en la realidad¹⁵⁴, se pueden tolerar sin problema. Teniendo en cuenta la enorme variación del contenido óseo mineral de los probados sanos, que es de aproximadamente ± 30 mg/ml^{38, 209}, la mejoría de estos errores sólo añadiría al método una mayor precisión aparente. El error no se manifiesta en toda su extensión, ya que también afecta de la misma manera a los valores normales, frente a los que se compara la medida. Estas consideraciones se aplican, como es lógico a todos los métodos por igual.

La TCc ofrece ventajas decisivas con respecto a la precisión del resultado, ya que no existe ningún efecto de superposición y la densidad se expresa de forma independiente de la definición del área. A pesar de todo, hay que indicar una vez más que la precisión del método no es tan importante como la reproductibilidad.

Reproductibilidad

La reproductibilidad indica el grado de dispersión del resultado de la medida, con independencia de que el valor se aproxime o no al real. Esta propiedad es extraordinariamente importante para los estudios evolutivos. La variación mínima Δ que se puede diagnosticar con “seguridad”, es decir, con una seguridad de estadística del 95% (admitiendo una distribución normal), está reflejada por la desviación típica σ del método de medida:

$$\Delta = 2,77 \cdot \sigma$$

A modo de ejemplo, una variación del contenido óseo mineral del 5% sólo se puede detectar con seguridad si la reproductibilidad del método es $\leq 1,8\%$. En este sentido, se puede recomendar tanto los estudios con DXA como con TCc para el control evolutivo. Se trata de una medida muy importante, puesto que el riesgo de osteoporosis en las fases iniciales no se puede establecer únicamente sobre la base de una sola determinación, sino de las pérdidas estimadas con el paso del tiempo.

Dosis de radiación

Con la DXA y la TCc se emplea radiación ionizante, por lo que no se puede descartar en principio el riesgo para el paciente. La literatura y los folletos de los fabricantes, en los que se comparan las dosis de las distintas técnicas, se basan prácticamente sólo en la dosis cutánea. Estas ascienden hasta aproximadamente 10-50 μSv en la DXA y aproximadamente 3 mSv en la TCc, cuando se aplican los parámetros habituales; sin embargo, la dosis puede alcanzar hasta 40 mSv con la técnica del doble espectro ^{67, 156}, lo que significa dosis hasta 1.000 veces más alta. Estas últimas cifras se han citado como ejemplo de peligro de la TCc en comparación con la absorciometría. Sin embargo, al hablar de riesgos, las comparaciones se deben establecer de forma correcta. Para ello, hay que estimar el riesgo de ambos métodos de acuerdo con procedimientos válidos a nivel internacional y comparar los resultados con otras técnicas convencionales o con la exposición radiactiva natural. Esta última se utiliza siempre como valor de referencia y para establecer los límites.

La ICRP ¹⁹⁶ obliga a indagar la dosis efectiva H, conocida antiguamente como dosis equivalente para todo el cuerpo; esta dosis se refiere al volumen irradiado e indica la sobrecarga de radiación total a la que se exponen los órganos y distintas regiones del cuerpo. La indicación simple de la dosis cutánea, sin tener en cuenta el volumen irradiado y el órgano en cuestión, no es adecuada para estimar el riesgo intrínseco de la exploración.

Cuando se utiliza la DXA se explora generalmente un campo de 150 mm de altura, es decir, prácticamente toda la columna lumbar, que contiene aproximadamente la 1/10

parte de la médula ósea hematopoyética del adulto. En cambio, la TCc se basa en tres cortes de 10 mm. La dosis media para la médula ósea se calcula teniendo en cuenta el volumen total irradiado. Las dosis orgánicas medias se suman de forma ponderada con los factores establecidos por la ICRP. La dosis efectiva con la DXA es de aproximadamente de 1 μSv y con la TCc, de aproximadamente 30 μSv .

Para comparar correctamente ambos métodos habría que añadir la sobrecarga adicional de radiación debida a dos proyecciones iniciales que hay que efectuar en el DXA y un topograma lateral en la TCc que supone aproximadamente 700 μSv para el DXA y 60 μSv para la TCc.

La radiografía lateral de columna, que se utiliza con frecuencia, se asocia a una sobrecarga del orden de 700-2000 μSv ; y sin embargo, casi nunca se plantea el tema de la dosis de radiación en este caso. Por consiguiente, teniendo en cuenta todo lo expuesto, cabe aceptar la sobrecarga de dosis de radiación de la DXA y de la TCc. No se puede hablar, en cambio, de una ventaja de la absorciometría en cuanto a la sobrecarga de radiación, siempre y cuando esta medición vaya acompañada de una radiografía en una e incluso dos proyecciones.

Se puede concluir que para el diagnóstico de la osteoporosis sólo se pueden recomendar abiertamente las técnicas DXA y TCc (tabla 4). Ambas técnicas permiten efectuar una valoración del esqueleto axial, que es el más afectado por el riesgo de fractura y ofrece una reproductibilidad del 1-2%. La TCc ofrece ventajas metodológicas, ya que no se encuentra sometida al efecto de superposición, es independiente de la definición del área y muestra valores de densidad de forma directa. En cuanto a la precisión, también es mayor la de la TCc. Por otro lado, constituye el método más específico debido a la medición selectiva de la esponjosa. Los inconvenientes de la TCc residen en la dosis de radiación; si se incluye el topograma, la sobrecarga de radiación asciende hasta aproximadamente 60 μSv , aunque si se compara con otro tipo de exposiciones radiactivas, se puede considerar este intervalo tolerable. La DXA ofrece, desde luego, la ventaja de la menor dosis de radiación y del coste, pero únicamente cuando no se realizan radiografías complementarias.

TABLA 4. COMPARACION DE LOS METODOS ABSORCIOMETRICOS Y DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE DETERMINACION DE LA DENSIDAD OSEA MINERAL

Método	Duración del estudio (min)	Resolución espacial (mm)	Reproductibilidad (%)	Precisión (%)	Sensibilidad relativa
SPA	10-20	2-3	2-3	5	1
DPA	20-40	3-8	2-6	5-20	2
DXA	5	1-2	1-2	5-20	2
TCc	5	0,5	1-2	5-20	4

UTILIZACION CLINICA DE LA DENSITOMETRIA OSEA

Muchos desórdenes metabólicos, incluyendo el hiperparatiroidismo, insuficiencia renal, síndrome de Cushing y amenorrea en mujeres premenopáusicas, así como la inmovilización crónica y terapéutica esteroidea y tiroidea crónica tienen una gran influencia en el metabolismo cálcico y puede afectar adversamente al esqueleto.

Las mediciones de densidad ósea son importantes ya que pueden hacer tomar decisiones, como son la reducción de esteroides en el caso de osteoporosis inducida por esteroides, paratiroidectomía subtotal en el caso de enfermedad ósea hiperparatiroidea o iniciación de la terapéutica estrogénica sustitutiva en el caso de amenorrea u oligoamenorrea.

La pérdida mineral en la mujer posmenopáusica representa un 4,5% al año en la columna vertebral y 1,2% en el esqueleto periférico durante los tres primeros años después de la menopausia ¹¹⁷. El tratamiento de sustitución induce a un aumento de la masa ósea del 1,6%. Se han observado hallazgos similares tras la ooforectomía. La pérdida mineral en la columna vertebral a los 2 años de la intervención fue del 9% en las

mujeres no tratadas con estrógeno ¹⁴⁵. En cambio, la pérdida observada en el radio es únicamente del 1% al año.

Para poder valorar el contenido óseo mineral en mujeres posmenopáusicas con técnicas cuya reproductibilidad es del 2%, deben aparecer pérdidas minerales mayores del 5% para distinguirlas con seguridad estadística. Las pérdidas minerales del 4-6% anual son más fáciles de detectar al cabo de los años.

En el hiperparatiroidismo primario, los procesos celulares dinámico de remodelación ósea van a estar alterados por un alto "turnover". Los avances en las técnicas radiológicas han permitido vislumbrar, utilizando medios no invasivos, los efectos del alto "turnover" esquelético.

La absorciometría de fotones simples ha sido utilizada primariamente para medir la densidad mineral ósea en el radio, mientras que las técnicas duales de fotón establecen la mineralización del cuello de fémur y columna lumbar. Aunque ninguno de estos sitios contiene hueso de una composición enteramente cortical o trabecular, la contribución relativa de los elementos corticales disminuye y la de los elementos trabeculares aumenta a medida que uno se mueve desde el radio distal a la cabeza femoral o a la columna lumbar.

La utilización de la absorciometría de fotones para medir la densidad ósea en lugares con proporciones variables de hueso permite establecer los efectos diferenciales del exceso de PTH en los diferentes componentes del esqueleto. El hiperparatiroidismo primario se cree que tiene su efecto deletéreo principal más bien en el hueso cortical que en el trabecular. Muchos estudios han documentado el efecto en el hueso cortical reflejado por una desmineralización en la absorciometría simple de fotones ^{135, 407}.

En un estudio comparativo de los resultados de la absorciometría de fotón simple y dual en sujetos hiperparatiroides con enfermedad leve ⁴⁰⁷ se ha encontrado una reducción en la densidad ósea en aquellos lugares donde existe hueso cortical predominantemente (valores medios en el radio igual a $79 \pm 2\%$ de lo esperado), densidad

ósea preservada en la columna lumbar donde predomina el hueso trabecular (una media de $95\pm 3\%$ de lo esperado); y una reducción intermedia en aquellos sitios de composición intermedia (la media en cabeza femoral es igual al $89\pm 2\%$ de los valores esperados). Esto confirma los estudios previos que utilizaban múltiples métodos antiguos no invasivos^{135, 407}.

Otros estudios, utilizando espectrofotometría de rayos X han observado una disminución en la densidad ósea a nivel del radio, pero no en la cabeza femoral (altamente trabecular), la cabeza humeral o el cuerpo vertebral⁹⁶. Más recientemente el estudio comparativo de tomografía computadorizada cuantitativa de la columna lumbar y la absorciometría de fotones de muñeca, demostró una mayor desmineralización en la muñeca³⁴³.

Existe mucha discrepancia en los resultados publicados. La interpretación de estos estudios es complicada por la posible coexistencia de osteoporosis en los sujetos³⁹⁸. En un estudio se registró una disminución de la densidad ósea trabecular en área periférica, el extremo distal del radio¹⁸⁴, en contraste con otros múltiples estudios que han documentado una preservación de la densidad ósea trabecular en el esqueleto axial^{96, 135}.

En la osteodistrofia renal los resultados de estudios de la densidad mineral ósea mostraron que el tiempo de duración de diálisis influye negativamente en la masa ósea^{20, 112, 277}, estas mediciones fueron realizadas en el tercio distal del radio o en el eje del fémur, por lo que solamente se evaluó el hueso cortical. En contraste, cuando la densidad mineral ósea estuvo medida en columna no se demostró pérdida de hueso¹¹². No obstante, algunos autores han reportado que la densidad mineral ósea en columna fue positiva relacionándola con el nivel en suero de PTH³⁴⁰. Además, se ha encontrado osteosclerosis en las radiografías de columna en pacientes con osteítis fibrosa²¹². Estos hallazgos sugieren que las diferencias en la evolución de la densidad mineral ósea en el hueso cortical y trabecular está relacionada, al menos en parte, con los efectos de la PTH en las diferentes estructuras óseas.

Con respecto al sexo, se ha observado que la densidad mineral ósea es más baja en mujeres dializadas que en hombres, sin reparar en la edad. Se ha notificado que la densidad ósea cortical y trabecular está muy disminuida después de la menopausia, además, y hay una correlación negativa entre la densidad ósea trabecular y el tiempo desde el comienzo de la menopausia en mujeres con IRC ³³. Estos hallazgos han sido reafirmados por otros autores que observaron que mujeres con IRC muestran una tasa de pérdida ósea más rápida que las mujeres normales, el 95% de las mujeres estudiadas presentaron alguna amenorrea secundaria o la mayor parte de ellas, un estado posmenopáusico. Así, la IRC puede añadir una influencia negativa a una temprana o inducida menopausia disminuyendo la densidad mineral ósea en mujeres dializadas ¹³⁷.

La osteocalcina y el aluminio en plasma influyen de forma negativa en la densidad mineral ósea, estos parámetros están elevados en pacientes en diálisis durante largo tiempo, quienes presentaban también unos niveles bajos de densidad mineral ósea ¹¹².

En los pacientes formadores de litiasis renal el contenido mineral óseo está reducido ^{11,28}. Aunque no se ha encontrado la causa de esta disminución, se ha asociado a una dieta baja en calcio para prevenir la formación de cálculos renales ¹³⁶.

La pérdida ósea en los pacientes con tratamiento esteroideo es bastante rápida en áreas del esqueleto que contiene grandes proporciones de hueso trabecular. Los cambios tempranos pueden ser detectados en columna y cuello femoral por la técnica de absorciometría de espectro dual o tomografía computadorizada cuantitativa. Sin embargo, estudios recientes también han mostrado fragilidad del hueso cortical, por lo que se debe tener en cuenta las medidas de densidad ósea en el antebrazo. Controles cada 6 meses deben ser utilizados para identificar a los pacientes que tienen una pérdida ósea rápida ²⁵⁴.

Dado el gran efecto de algunas intervenciones, las continuas mejoras en la precisión de la medición y la velocidad con las que se puede llevar a cabo las mediciones de densidad ósea y su bajo costo, es difícil oponer unos argumentos convincentes frente a la monitorización a pacientes individuales cuando se pueden tomar importantes decisiones terapéuticas.

JUSTIFICACION

La expectativa de longevidad en los países occidentales ha aumentado un 40%, en las últimas décadas la población consigue superar los 70 años. Vivir más no es suficiente si no va acompañado de un buen estado de salud, de una vida confortable y una independencia relativa. Es labor de la Medicina Preventiva su consecución, y al igual que en otras patologías, en el terreno de la Patología Ósea puede ser posible predecir y diagnosticar con precisión los cambios de disminución de la masa ósea, que conducen inexorablemente al síndrome osteoporótico con sus secuelas de fracturas y aplastamientos óseos, tan frecuentes como invalidantes.

Valorar y minimizar la incidencia de la pérdida de masa ósea y establecer un tratamiento a tiempo es el gran reto. La **densitometría ósea** reúne todas las características positivas para ser usada como medio de diagnóstico preventivo: es fácil de realizar, no es cruenta, los datos que suministra tienen alta resolución, y es capaz de detectar esta patología tan frecuente. Tanto la DXA como la TCc permiten efectuar una valoración del esqueleto axial, que es el más afectado por el riesgo de fractura.

La TCc con sus variantes de energía única o doble, tiene la ventaja de poder diferenciar entre hueso cortical y trabecular y proporcionar la masa ósea en relación al volumen mostrando valores de densidad de forma directa expresados en gr/cm^3 . También ofrece ventajas metodológicas al no estar sometida al efecto de la superposición. Es un método, al igual que el DXA, de gran reproductibilidad y precisión, pero constituye el método más sensible, debido a la medición selectiva de la esponjosa. Los inconvenientes de la TCc residen en la dosis de radiación que con el topograma lateral llega a $60 \mu\text{Sv}$, aunque si se compara con otros tipos de exposición de radiación (una proyección lateral de columna lumbar se asocia a una sobrecarga del orden de $700 \mu\text{Sv}$ aproximadamente), se puede considerar este intervalo plenamente tolerable, puesto que las determinaciones suelen realizarse en pacientes ancianos.

Los aparatos de DXA actuales permiten una cuantificación digital de la densidad ósea con mayor exactitud y mínima exposición debido a un fino haz colimado. La

cuantificación de la imagen se obtiene al realizar la sustracción entre dos radiografías obtenidas con distintas intensidades, de tal forma que en el resultante quedan eliminadas las partes blandas, y la imagen ofrece unas características constantes. La valoración del contenido mineral es expresada en gr/cm^2 que se refiere a la unidad de peso en relación a la superficie de la imagen computarizada.

La DXA ofrece la ventaja de la menor dosis de radiación y del coste, cuando no se realizan radiografías complementarias. Tiene la desventaja de ser una medición indirecta, no diferencia el hueso cortical del esponjoso, aunque los equipos más modernos si los separan en las proyecciones laterales de columna.

Esta prueba debería estar incluida en el protocolo de estudios de pacientes, especialmente cuando existen factores de riesgo o procesos osteopenizantes. La menopausia, debido a los cambios hormonales y el comienzo de la senectud, causado por la involución de las funciones biológicas son dos de sus aplicaciones. Enfermedades que alteran el metabolismo óseo, tales como el hiperparatiroidismo primario, la osteodistrofia renal y la nefrolitiasis cálcica pudieran ser otras de sus indicaciones.

Asimismo, la densitometría debería tenerse presente en pacientes con tratamientos de larga evolución con corticosteroides de prescripción frecuente en enfermedades inflamatorias y relacionadas con la inmunidad.

La vitamina D, sobre todo su metabolito más activo la **1,25-(OH)₂D** o calcitriol, es uno de los factores más importantes para el control homeostasis calcio-fósforo y para un adecuado metabolismo óseo. La determinación del déficit de calcitriol, que contribuye a la pérdida de masa ósea, justifica una indicación de suplementos con vitamina D.

Finalmente, la posibilidad de encontrar un **marcador bioquímico** específico del metabolismo óseo capaz de identificar el grado de actividad del ciclo de remodelación ósea, nos permitiría disponer de un método de valoración complementario a la densitometría. En este sentido la determinación de piridolina, y sobre todo de

desoxipiridolina (marcador de la resorción ósea), parece ser prometedor en la consecución.

Sobre la base de estas consideraciones, nos hemos planteado los siguientes objetivos

OBJETIVOS

1. Obtener tablas y curvas estándar de densidad ósea por TCc en columna en sujetos normales de nuestra área geográfica.
2. Comparar nuestros resultados normales con los obtenidos en la University of California, San Francisco (UCSF).
3. Valorar cambios de masa ósea trabecular en pacientes posmenopáusicas fisiológicas y quirúrgicas.
4. Valorar cambios de masa ósea trabecular en pacientes con trastornos metabólicos como son:
 - hiperparatiroidismo primario
 - osteodistrofia renal
 - nefrolitiasis cálcica
5. Valorar cambios de masa ósea trabecular en pacientes en tratamiento corticosteroideo crónico
6. Determinar el valor de la 1,25-(OH)₂D en pacientes posmenopáusicas y corticodependientes.
7. Determinar el valor de la desoxipiridolina como marcador de resorción ósea en pacientes posmenopáusicas y corticodependientes.

2. MATERIAL Y MÉTODO

DEFINICIÓN DE LA MUESTRA

Desde octubre de 1990 a marzo de 1994, hemos estudiado un total de 361 pacientes procedentes de la consulta externa de distintos Servicios del Hospital Universitario de Canarias a las que acudían para control preventivo o de diferentes patologías de interés para nuestro estudio. La muestra se ha distribuido en seis grupos: un grupo control de 163 pacientes, un grupo de posmenopáusicas quirúrgicas y fisiológicas con 80 pacientes, 25 de las fisiológicas incluidas en el grupo control, un grupo de hiperparatiroidismo primario con 18 pacientes, un grupo con insuficiencia renal crónica en diálisis con 58 pacientes, un grupo con nefrolitiasis cálcica con 27 pacientes y un grupo con asma severa en tratamiento esteroideo de más de tres años con 40 pacientes (Tabla 1).

TABLA 1. ***DISTRIBUCION DE GRUPOS***
(N=361)

GRUPOS	Nº PACIENTES
Control	163
Posmenopáusica	80
Hiperparatiroidismo primario	18
Insuficiencia renal en diálisis	58
Nefrolitiasis cálcica	27
Corticodependiente	40

Grupo control

Los valores de referencia americanos (Universidad de California) de densidad mineral ósea que se vienen empleando deben considerarse críticamente mientras no se disponga de unos valores de referencia propios de nuestra área geográfica. Con independencia de la técnica utilizada para la determinación, toda colección de valores de referencia se encuentra sujeta a una considerable variación biológica, incluso las personas consideradas sanas y clasificadas como “normales”, de acuerdo con los criterios más estrictos, presentan una cifra de densidad ósea mineral muy dispersas. Es necesario

disponer de valores normales de la densidad ósea mineral y clasificarlos por edad y sexo para poder interpretar el resultado obtenido en un determinado paciente.

El grupo control está compuesto por un total de 163 pacientes, 103 mujeres y 60 hombres en edades comprendidas entre 20 y 78 años distribuidos por décadas (Tabla 2)

**TABLA 2. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
GRUPO CONTROL (103 MUJERES Y 60 HOMBRES)**

EDAD	HOMBRE	MUJER	TOTAL
20-29	16	17	33
30-39	13	41	54
40-49	14	25	39
50-59	7	19	26
60-69	8	1	9
70-79	2	-	2

El grupo de mujeres procedía de la consulta externa del Servicio de Ginecología. Realizada la anamnesis se excluía aquéllas con antecedentes de enfermedad metabólica ósea, artrosis severa, diabetes, HTA y enfermedades reumatológicas, así como los que estaban en tratamiento con esteroides, vitamina D, calcio, calcitonina, beta-bloqueantes, diuréticos, bloqueantes H₂ (ranitidina, etc.). Previo consentimiento de la paciente se les practicaba un estudio bioquímico de sangre y orina en el que se incluía la creatinina, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, y un estudio densitométrico por TCc. Se excluyeron aquellas pacientes que presentaban aumento de la calciuria.

Una parte de los hombres del grupo eran pacientes que acudían a la Sección de Tomografía Computadorizada para la práctica de estudios y los datos clínicos de la solicitud no sugerían enfermedad metabólica. Se les hacía una pequeña anamnesis y posterior análisis del Historial Clínico. Con el consentimiento del paciente se le practicaba un estudio densitométrico por TCc. Aquéllos que presentaban las enfermedades o estaban con los tratamientos que excluían a las mujeres del grupo control,

también fueron descartados. La otra parte del grupo eran sujetos sanos que voluntariamente se prestaron para el estudio densitométrico.

Grupo de pacientes posmenopáusicas

El envejecimiento se acompaña de diversas alteraciones metabólicas entre las que se encuentra la pérdida de masa ósea. En la mujer la producción de hormonas sexuales se reduce de manera muy llamativa a partir de los 50 años, lo que lleva a una desmineralización más intensa de los huesos. Esta pérdida acelerada o por brotes que ocurre en una tercera parte de todas las mujeres a partir de la menopausia, debe diferenciarse de pérdidas lentas o pérdidas seniles.

Existen factores de riesgo que ayudan a identificar las mujeres con osteopenia. Están especialmente en peligro las que han sufrido una menopausia prematura o quirúrgica y no han recibido tratamiento hormonal sustitutivo.

El grupo de posmenopáusicas estaba compuesto por un total de 80 mujeres procedentes del Servicio de Ginecología que acudían a consulta para control de su menopausia. De ellas 29 con menopausia fisiológica de más de un año de evolución, de las que se incluyeron 25 en el grupo control, 4 pacientes fueron excluidas por estar en tratamiento hormonal sustitutivo. Las 51 restantes, con menopausia quirúrgica habían sido hysterectomizadas como mínimo 6 meses antes y 12 estaban en tratamiento hormonal sustitutivo (tabla 3).

Las edades del grupo estaban comprendidas entre 40 y 66 años con una edad media de $51,50 \pm 5,35$ años.

TABLA 3. GRUPO MENOPAUSIAS

VARIABLE	N	%
FISIOLOGICAS	29	36.2
QUIRURGICAS	51	63.8
TOTAL	80	100.0

Al total de las pacientes se les realizó el siguiente protocolo:

a) Información clínica, los datos se recogieron en una ficha elaborada al respecto que incluía:

Datos personales: nombre, edad, fecha de la última regla.

Patología asociada: diabetes, hipertensión arterial, litiasis, bocio.

Fármacos: tiazidas, antagonistas del calcio, otros.

Tratamiento hormonal sustitutivo y duración del mismo.

Fecha de realización del estudio densitométrico y bioquímico.

b) Parámetros bioquímicos:

En sangre: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, y la 1,25-(OH)₂D a 33 de las pacientes posmenopáusicas quirúrgicas y 18 de las fisiológicas.

En orina de 24 horas: creatinuria, calciuria, fosfaturia, y la desoxipiridolina a 26 de las pacientes posmenopáusicas quirúrgicas y 19 de las fisiológicas.

c) Densitometría ósea por TCc en columna vertebral.

Grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario

En los últimos años la idea sobre el efecto en el hueso de la hormona paratiroidea se ha ido transformando. Actualmente, ya no se considera como la hormona responsable de la osteoporosis, impresión clínica frecuente obtenida en los pacientes con hiperparatiroidismo de larga evolución, sino más bien como hormona que estimula el metabolismo óseo y la formación de hueso. De hecho, se han detectado receptores de hormona paratiroidea en los osteoblastos³³⁴. Un ejemplo de ello lo constituye el hiperparatiroidismo. Inicialmente, los pacientes muestran un aumento de la masa ósea. Sólo cuando la hormona actúa durante mucho tiempo sobre la unidad de osteoblastos-osteoclastos, se produce un desacoplamiento de esta unidad y una desmineralización ósea.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza principalmente por una hiperproducción autónoma inadecuada de hormona paratiroidea, asociada a hipercalcemia e hipofosfatemia. El aumento de la hormona paratiroidea, que es el “protector” más

importante de la concentración extracelular de calcio, determina un exceso de calcio que se moviliza a partir del denominado depósito óseo. La síntesis y degradación de hueso se estimula de tal forma con la hormona paratiroidea que acaba produciéndose una pérdida de masa ósea por la mayor aceleración de la resorción en comparación con la aposición de hueso.

El HPTP constituye una enfermedad relativamente poco común (uno de cada 1.000 pacientes que visitan un hospital), aunque se afirma que la incidencia va en aumento, se admite que lo que ha incrementado es el número de diagnósticos desde que se introdujo en la clínica diaria la determinación rutinaria de la calcemia. Es de 2-4 veces más frecuentes en mujeres que en hombres y aparece preferentemente después de los 60 años. La osteopatía del hiperparatiroidismo representa un cuadro clínico, radiológico e histológico perfectamente definido y aparece en el 5-10% de los pacientes. En el HPTP asintomático se recomienda la medida de masa ósea para detectar aquellos pacientes con riesgo de enfermedad severa del esqueleto, dichos pacientes podrían ser candidatos para intervención quirúrgica. Después de la paratiroidectomía, la masa ósea aumenta de nuevo, alcanzando un valor máximo durante el primer año aunque sin llegar a los valores normales.

El **grupo de hiperparatiroidismo primario** está formado por 18 pacientes, 16 mujeres y 2 hombres con edades comprendidas entre 30 y 70 años (Tabla 4), con una edad media de $57,94 \pm 12,07$ años. El 88,9% de la muestra corresponde a mujeres y la edad más frecuente de presentación ha sido la década de los sesenta.

**TABLA 4. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
GRUPO HIPERPARAT. PRIMARIO**

EDAD	HOMBRE N=2 (11.1%)	MUJER N=16 (88.9%)	TOTAL N=18
30-39	-	2	2
40-49	1	1	2
50-59	1	3	4
60-69	-	8	8
70-79	-	2	2

A todos los pacientes se les aplicó el protocolo siguiente:

a) Información clínica, que reflejaba los siguientes datos:

Datos personales: nombre, edad, sexo, número de paciente, estado menstrual en el caso de las mujeres

Patología asociada: diabetes, hipertensión arterial, litiasis, bocio.

Fármacos: tiazidas, antagonistas del calcio, otros.

Fecha de realización del estudio densitométrico y bioquímico.

b) Parámetros bioquímicos:

En sangre: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH.

En orina de 24 horas: creatinuria, calciuria, fosfaturia.

c) Densitometría ósea por TCc en columna vertebral.

Grupo de pacientes con insuficiencia renal en diálisis

La osteodistrofia renal es una conocida complicación de la insuficiencia renal crónica (IRC), más importante en aquellos pacientes en diálisis. Las lesiones óseas no son específicas, pero se desarrollan ya en etapas tempranas de la enfermedad. Cuatro tipos de enfermedades metabólicas óseas se ven en pacientes de diálisis: osteítis fibrosa quística, osteomalacia, osteosclerosis y osteoporosis. La patogénesis de la osteodistrofia renal es atribuida a múltiples factores que incluye hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de vitamina D y toxinas tales como el aluminio, hierro y heparina.

La prolongación de la vida de los pacientes con IRC al disponer de un mejor tratamiento, ha hecho que la morbilidad asociada con la enfermedad ósea sea un problema mayor en estos pacientes. Es importante la prevención de la pérdida ósea en pacientes, no sólo en diálisis, sino también en prediálisis y etapas tempranas de la enfermedad, con especial atención a la población femenina, más susceptible a pérdida ósea.

El grupo de **Insuficiencia renal en diálisis** esta compuesto por un total de 58 pacientes, 44 hombres y 14 mujeres, en edades comprendidas entre 17 y 65 años, con

una edad media de $41,59 \pm 12,11$ años. De ellos 47 en hemodiálisis y 11 en diálisis peritoneal. (Tablas 5 y 6).

**TABLA 5. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO
GRUPO DIALISIS**

VARIABLE	N	%	MEDIA	ERR EST	DESV EST
HOMBRE	44	75.9	40.86	1.89	12.52
MUJER	14	24.1	43.86	2.89	10.82
TOTAL	58	100.0	41.59	1.59	12.11

TABLA 6. TIPO DIALISIS

VARIABLE	N	%
CAPD	11	19.0
HD	47	81.0
TOTAL	58	100.0

El protocolo aplicado a todos los pacientes fue el siguiente:

a) Información clínica:

Datos personales: nombre, edad, sexo, estado menstrual en el caso de las mujeres

Tipo de diálisis y tiempo de diálisis.

Fecha de realización del estudio densitométrico y bioquímico.

b) Parámetros bioquímicos: PTH intacta.

c) Densitometría ósea por TCc en columna vertebral.

d) Biopsia ósea, que se realizó a 20 de los pacientes y que posteriormente comentaremos.

Grupo de pacientes con nefrolitiasis cálcica

La nefrolitiasis es una patología sumamente frecuente con una incidencia del 0.3-12% de la población general. Los cálculos de calcio son el tipo más comúnmente encontrados y constituyen el 80-85% de todas las nefrolitiasis. La anomalía metabólica más frecuente en estos pacientes es la hipercalciuria idiopática (HCI) que aparece en el 50-60% de los casos. La HCI viene definida por la existencia de hipercalciuria en ausencia de hipercalcemia o de otras causas conocidas de hipercalciuria normocalcémica como son la sarcoidosis, fármacos, etc.

El contenido óseo mineral está reducido en los pacientes formadores de litiasis renal, la causa de esta disminución se mantiene oscura. Se ha encontrado una asociación entre un contenido mineral óseo bajo y la prescripción de una dieta baja en calcio para prevenir la formación de cálculos renales.

El **grupo de nefrolitiasis cálcica** lo forma un total de 27 pacientes (Tabla 7), 13 mujeres y 14 hombres en edades comprendidas entre 24 y 59 años, con una edad media de $38,52 \pm 10,3$ años, de ellos 20 presentaban hipercalciuria idiopática. En nuestra muestra el porcentaje de HCI (74,1%) es superior al encontrado en la bibliografía revisada.

TABLA 7. **DISTRIBUCION POR SEXO**
GRUPO LITIASIS

VARIABLE	CON HCI N=20 (74.1%)		SIN HCI N=7 (25.9%)		TOTAL N=27	
	N	%	N	%	N	%
HOMBRE	9	45.0	2	28.5	14	51.9
MUJER	11	55.0	5	71.5	13	48.1
TOTAL	20	100.0	7	100.0	27	100.0

El seguimiento de los pacientes incluía:

a) Información clínica:

Datos personales: nombre, edad, sexo, estado menstrual en el caso de las mujeres
Presencia de hipercalciuria idiopática.

Patología asociada: diabetes, hipertensión arterial, bocio.

Fármacos: tiazidas, antagonistas del calcio, otros.

Fecha de realización del estudio densitométrico y bioquímico.

b) Parámetros bioquímicos:

En sangre: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.

En orina de 24 horas: creatinuria, calciuria, fosfaturia.

c) Densitometría ósea por TCc en columna vertebral.

Grupo de pacientes corticodependientes

Los esteroides son fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores muy potentes, útiles en un gran número de enfermedades por sus variadas acciones farmacológicas. Mientras que a corto plazo los corticosteroides son muy eficaces, su administración a largo plazo puede producir un buen número de efectos secundarios. El más significativo de todos ellos es la inducción de pérdida de masa ósea y de fracturas espontáneas, especialmente vertebrales por compresión, que se presentan hasta en el 50% de los individuos que reciben tratamiento esteroideo crónico. Esta complicación es más frecuente en las personas del grupo de riesgo: mujeres posmenopáusicas, ingesta de calcio baja o masa ósea inicial baja.

La pérdida de masa ósea inducida por los corticosteroides se presenta incluso con las dosis a días alternos. Por tanto, lo más importante que hay que tener en cuenta en la corticoterapia es la dosis total acumulada a lo largo del tiempo.

La osteoporosis inducida por corticosteroides es una de las formas más comunes de osteoporosis secundaria (se presenta ya a dosis de 8 mg/día de prednisona). Su principal característica es que se desarrolla más rápidamente que la osteoporosis primaria, principalmente a causa de un incremento en la tasa de resorción ósea, superior a la tasa de formación ósea.

El **grupo de corticodependientes** está formado por 40 pacientes, 33 mujeres y 7 hombres en edades comprendidas entre 19 y 68 años, con una edad media de 42,9 \pm 12.5 años, con asma severa en tratamiento esteroideo de más de 3 años, 11 por inhalación y 29 por vía oral (Tabla 8).

**TABLA 8. DISTRIBUCION POR SEXO
GRUPO CORTICODEPENDIENTE**

VARIABLE	ESTER. ORAL		ESTER. INHALADO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
HOMBRE	7	24.1	0	0	7	17.5
MUJER	22	75.9	11	100.0	33	82.5
TOTAL	29	100.0	11	100.0	40	100.0

Los pacientes de este grupo fueron protocolizados de la siguiente forma:

a) Información clínica:

Datos personales: nombre, edad, sexo, estado menstrual en caso de mujeres.

Tipo de tratamiento esteroideo y dosis acumulada.

Patología asociada: diabetes, hipertensión arterial, litiasis, bocio.

Fármacos: tiazidas, antagonistas del calcio, otros.

Fecha de realización del estudio densitométrico y bioquímico.

b) Parámetros bioquímicos:

En sangre: creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, y la 1,25-(OH)₂D a 21 de los pacientes en tratamiento esteroideo oral y 10 en tratamiento esteroideo inhalado.

En orina de 24 horas: creatinuria, calciuria, fosfaturia, y la desoxipiridolina a 22 de los pacientes con tratamiento esteroideo oral y 10 con tratamiento esteroideo inhalado.

c) Densitometría ósea por TCc en columna vertebral.

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

A los pacientes, en ayunas, mediante punción venosa en la flexura del codo se recogieron 15 ml de sangre que se depositaron en tubos de Vacutainer con gel activador que favorece la coagulación; se centrifugó a 3.000 r.p.m. durante 5 minutos y el suero sobrenadante se distribuyó en tres alícuotas: 1) para la determinación en el día de calcio, creatinina, fósforo y fosfatasa alcalina, 2) se depositó en tubos Eppendorf 1,5 ml de suero por duplicado, y se congelaron a -80°C para la determinación de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ y 3) en tubos similares se congelaron a la misma temperatura 500 microlitros de suero, por duplicado, para la determinación de PTH intacta.

Las muestras de orina se recogieron de la siguiente forma: a primera hora de la mañana, el paciente desechaba la primera micción y a continuación se recogía toda la orina hasta el día siguiente a la misma hora, depositándose en un recipiente adecuado. Se midió la diuresis de 24 horas y se tomaron muestras que se distribuyeron en dos alícuotas: 1) para las determinaciones de creatinuria, calciuria y fosfaturia y 2) se congeló a -80°C una alícuota para la determinación de desoxipiridolina.

Ambas muestras, tanto de suero como de orina, se descongelaron a temperatura ambiente para su procesamiento analítico.

Las determinaciones de creatinina, calcio total y fósforo, tanto en sangre como en orina de 24 horas y fosfatasa alcalina se realizaron a 165 pacientes y fueron medidas en un autoanalizador automático Hitachi 717. Considerándose en nuestro Laboratorio como cifras normales en sangre, para la creatinina 0.5-1.1 mg/dl, para el calcio 8.2-10.4 mg/dl, para el fósforo 2.5-5.0 mg/dl y para la fosfatasa alcalina entre 98-279 U/L.

En orina los resultados se expresaron en mg/dl y posteriormente se determinaron los valores de aclaramiento de creatinina, índice de excreción de calcio (IECA) y reabsorción tubular de fosfato (RTP). Se consideró como valores normales: en aclaramiento de creatinina 90-120 ml/min/1,73 m², en IECA <0,15 mg/dl de GFR y en RTP >85%.

La **PTH intacta** se determinó en 196 pacientes, mediante RIA, según método del Instituto Diagnóstico de Nichols (San Juan de Capistrano, CA), utilizando un doble anticuerpo de cabra contra la PTH bovina que reacciona contra la secuencia 1-34 de la PTH humana y contra la secuencia 39-84 de la misma, considerándose en nuestro laboratorio como valores normales los comprendidos entre 10-65 pg/ml.

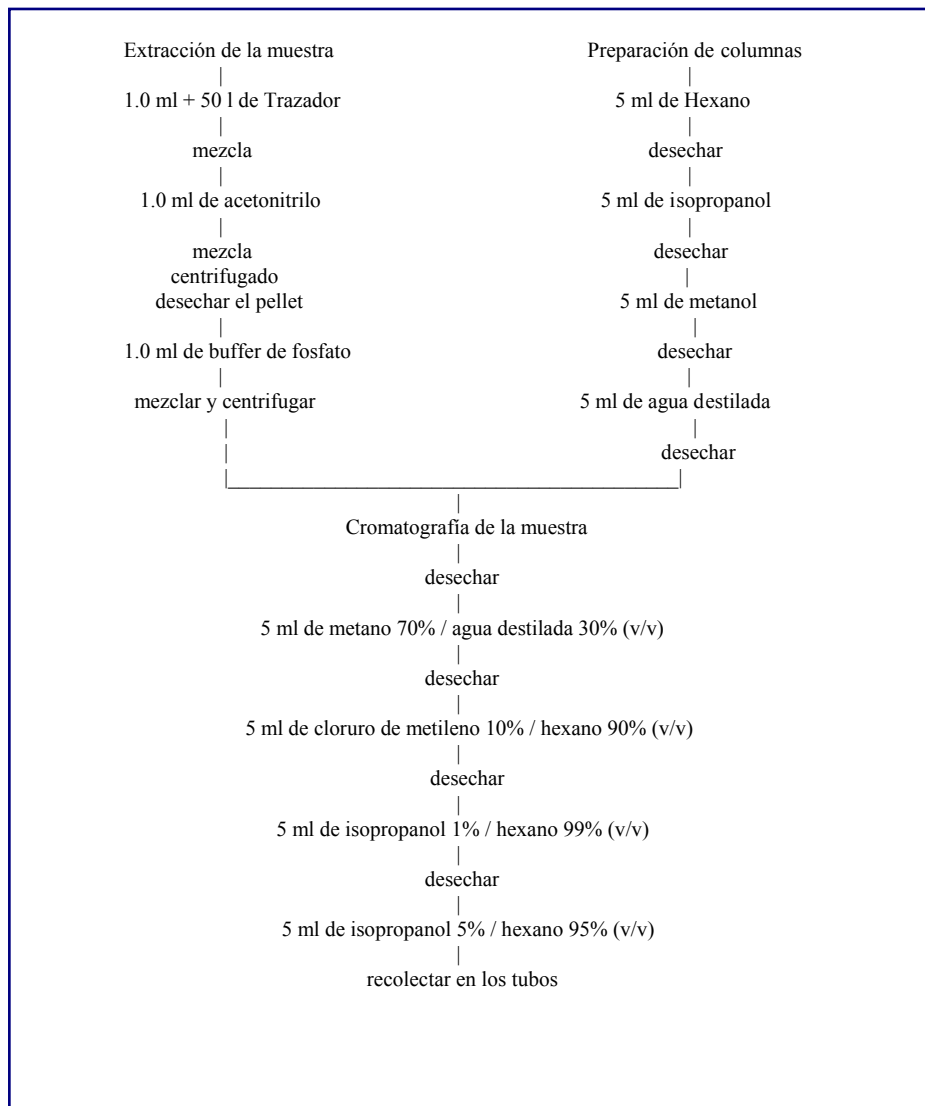
La **1,25-(OH)₂D** se valoró en 82 pacientes según el método del Instituto Diagnóstico de Nichols que dispone de un Kit de ensayo sensible, preciso y específico para su determinación donde combina fases de cromatografía por columnas de C₁₈OH con extracciones más o menos complicadas con solventes específicos ¹⁹⁰ (Ver esquema de flujo de extracción). Una vez obtenidos los extractos secos se realiza el procedimiento radiométrico incubando dichos extractos con una proteína unida a la 1,25 (OH)₂D durante una hora. Posteriormente se añade 1,25 (OH)₂ D tritiada para establecer la competición después de una hora. Para llevar a cabo la separación de las fases se añade una suspensión de charcoal dextrano que tras centrifugación a 3000 r.p.m. durante 20 minutos se decanta el sobrenadante a los correspondientes viales de centelleo. Los valores se expresan en pg/ml de suero después de haber realizado las correspondientes correcciones para cada muestra según el factor de concentración y la recuperación de cada muestra en los pasos cromatográficos. Se consideraron valores normales los comprendidos entre 18-62 pg/m

La cuantificación de la **Desoxipiridolina** se determinó por inmunoensayo enzimático competitivo que se realiza en placas microtíter utilizando un anticuerpo monoclonal anti-DPyr adherido al pocillo de las placas en los cuales se va a capturar la DPyr por medio de una reacción antígeno-anticuerpo ⁹⁸. La DPyr presente en la muestra compete con el conjugado desoxipiridolina-fosfatasa alcalina por el anticuerpo y la reacción se detecta con un sustrato de pNPP. El resultado de DPyr se multiplicó por un factor de recuperación de 1.05 y corregidos de acuerdo con las concentraciones urinarias de creatinina. Según el procedimiento analítico, los valores de DPyr se expresan en nMol/litro.

El valor crosslink se obtiene de la relación entre DPyr / creatinina en orina de 24 horas expresada en mMol/litro (mg/dl x 88.4/1000). Se consideran valores normales 1.7-6.2 nM/mM.

Los niveles de DPyr libres en orina medidos por inmunoensayo tienen una alta correlación ($r = 0.98$) con los valores obtenidos por el análisis cromatográfico de DPyr Total.

Esquema de flujo de extracción de la 1,25(OH)₂D



BIOPSIA OSEA

Las biopsias óseas fueron realizadas a 20 pacientes del grupo de diálisis elegidos de forma aleatoria. El sitio de extracción fue la cresta iliaca, 2 cm por debajo y detrás de la espina iliaca ánterosuperior, para ello se utilizó el trócar de Bordier. Se llevó a cabo la técnica transilial, obteniéndose un cilindro óseo de 7 mm de grosor que comprende las dos corticales y el hueso trabecular entre ambas. La mayor parte de las biopsias se realizaron en régimen ambulatorio.

Una vez extraída la muestra fue procesada de la siguiente forma:

- Fijación durante 72 horas en alcohol absoluto, con lo que se evita la descalcificación.
- Deshidratación utilizando el “Cellosolve” (éter-alcohol)
- Impregnación, añadiendo progresivamente resinas plásticas del tipo Polymaster 1209 AC y posteriormente “Plastificante” que servirán de medio de sostén del tejido para su futuro corte
- Solidificación, que consiste en añadir un catalizador con lo que se produce una polimerización de las resinas obteniéndose como resultado la solidificación de la biopsia, quedando entonces para ser cortada.

Para el corte se empleó un Microtomo Polycut S (Reichert-Jung) con cuchilla de acero y filo de tungsteno-carbono, especial para cortes duros. El grosor de corte fue de 6 micras para la tinción de Masson-Goldner y azul de toluidina, de 10 μ para la tinción de ácido Aurín-tricarboxílico y de 15 μ para las muestras sin tinción.

Se efectuaron las siguientes tinciones:

Tricrómico de Masson-Goldner: Con esta tinción se obtuvo una delimitación excelente del osteoide-hueso mineralizado, observándose de color verde intenso el hueso mineralizado, rojo-naranja el osteoide y negro azulado los núcleos celulares. Los detalles

celulares son fáciles de distinguir y además con luz polarizada se puede visualizar la disposición de las laminillas colágenas del osteoide (laminar o no laminar).

Azul de Toluidina: Se utiliza para el estudio del frente de mineralización que aparece como una banda azul oscura granular en la interfase osteoide-hueso mineralizado.

Ácido Aurin-tricarboxílico que tiñe los depósitos de aluminio en el frente de mineralización, tomando una tonalidad rojo-púrpura.

En la cuantificación histomorfométrica para efectuar las mediciones se empleó el método descrito por Schenk ³⁹², que utiliza “graticulas” que se incorporan al ocular del microscopio, proyectándose sobre la biopsia. Están compuestas por puntos y líneas distribuidas geoméricamente. El total de puntos que cae sobre una determinada estructura, respecto al número total de puntos del área considerada, representa el porcentaje de área ocupada por esa estructura (porcentaje de volumen). Con esta “graticula” se puede cuantificar tanto volúmenes (contaje de puntos) como superficies y perímetros (contajes de intersecciones), pues las líneas semicirculares dan resultados constantes, independientemente, del eje preferencial de orientación de las trabéculas.

Se llevaron a cabo las siguientes mediciones:

1. Medición de volúmenes con la valoración de los siguientes parámetros:

Volumen total de tejido óseo (VTTO): representa el total de puntos contados y es la suma del hueso mineralizado más el osteoide, más médula ósea.

Volumen óseo trabecular (VOT): es el volumen de hueso mineralizado y osteoide expresado como porcentaje del VTTO. Se considera como valor normal para nuestra población: $23,2 \pm 3,9\%$.

Volumen osteoide relativo (VOR): Es el volumen de hueso no mineralizado (osteoide) expresado como porcentaje del VOT. Valor normal $1,9 \pm 1\%$.

Fibrosis medular (FM): Es el porcentaje de VTTO ocupado por fibrosis medular.

2. Medición de superficies. Utilizando la técnica del contaje de intersecciones, lo que permite estudiar la interfase hueso-médula ósea, que es donde se lleva a cabo el remodelado óseo.

3. Cuantificación de células. Se cuantificaron osteoclastos por mm^2 de volumen total de tejido óseo, ya que estas células aparecen en exceso en la osteítis fibrosa y son un buen reflejo de su severidad. Considerando como normal $0,15 \pm 0,2/\text{mm}^2$.

4. Se analizó el número máximo de laminillas colágenas que aparecen cuando se visualiza el osteoide con luz polarizada.

En base a los hallazgos histológicos y su cuantificación, las lesiones óseas de la osteodistrofia renal se agruparon en: 1) Formas leves, 2) Osteítis fibrosa, 3) Osteomalacia y 4) Formas mixtas.

Los criterios que se tuvieron en cuenta para el diagnóstico de Osteítis fibrosa fueron los siguientes:

- Aumento del número de unidades de remodelado óseo
- Hiperosteoidosis con aumento de la actividad osteoblástica
- Exceso de hueso no laminar con luz polarizada.
- Áreas resortivas con osteoclastos gigantes multinucleados.
- Número máximo de la laminillas colágenas \leq a 4.
- Fibrosis medular \geq del 0,8%.
- Volumen osteoide relativo $<$ del 15 %.

DENSITOMETRÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA CUANTITATIVA VERTEBRAL (TCcV)

Al total de los pacientes se les practicó una TCc monoenergética vertebral utilizando un equipo de Tomografía computarizada de propósito general, TOMOSCAN 60/TX de Philips de alta resolución (matriz 512x512) con un tubo de rayo X de ánodo rotatorio, un generador de potencial pulsado constante y 576 detectores de gas de Xenón ionizado, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Canarias (Figur1). En la realización del estudio participaron dos radiólogos y dos operadores en Radiología que siguieron el protocolo establecido.



FIGURA 1. *Tomoscan 60 TX de Philips*

El equipo dispone de un programa especial para la determinación de la densidad ósea mineral que contiene un patrón fantasma de calibración y un paquete de software para la

valoración de los datos, además de varios accesorios que ayudan al posicionamiento del paciente

El patrón de referencia de calibración contiene cinco canales cilíndricos de un plástico (equivalente al agua), tres de ellos tienen añadido cantidades diferentes de hidroxapatita (50 mg/cm^3 , 100 mg/cm^3 y 200 mg/cm^3). Los dos canales restantes equivalentes a agua y grasa.

Desarrollo de la prueba:

a) El patrón fantasma, de calibración simultánea, se coloca bajo el paciente, de modo que pueda medirse el cuerpo vertebral y el patrón al mismo tiempo en una localización prácticamente idéntica. De este modo se corrige la posible inestabilidad a corto plazo del equipo de TC.

b) El paciente se colocaba en decúbito supino con las piernas flexionadas sobre una cuña de gomaespuma, para su mayor comodidad y para compensar también la lordosis lumbar. Los brazos se colocaban extendidos sobre la cabeza. Y para acoplar mejor la espalda al patrón de referencia se le colocó una almohadilla con relleno gelatinoso adaptable a la forma del cuerpo. De esta forma se evitan los posibles artefactos originados por las burbujas de aire entre el patrón y el cuerpo.

c) Inicialmente se preparó un topograma lateral en el que se mostraba claramente las últimas vértebras dorsales y las cinco lumbares para definir bien los cuatro planos de cortes que se programaban manualmente en el plano central de las vértebras D12-L3 con la correspondiente angulación del Gantry.

d) La inclinación del Gantry se corregía de acuerdo con las líneas que pasan por los platillos vertebrales superior e inferior.

e) Se efectuaron los cuatro cortes axiales previamente programados utilizando como técnica, 300 mAs, 120 kV, un grosor de corte de 10 mm y un tiempo de corte de 6

segundos. La imagen es ampliada con un zoom (factor 1,7) que incluía el cuerpo vertebral y el fantasma de calibración completo.

f) La valoración de la densidad de la esponjosa se efectuaba con la ROI elíptica de localización subcortical, lo suficiente grande para medir el máximo de esponjosa.

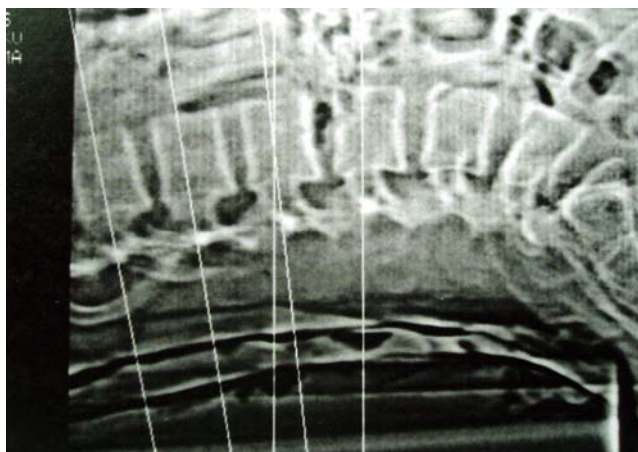


FIGURA 2. *Topografía lateral de columna dorso-lumbar con planos de corte seleccionados en los planos medios de los cuatro cuerpos vertebrales*

Análisis del contenido mineral.

El valor TC medio, que viene dado en unidades Hounsfield (UH), para los volúmenes determinados por el ROI oval dentro de cada vértebra y los números TC derivados del patrón fantasma de calibración son utilizados para calcular el equivalente mineral en cada vértebra expresado en mg de K_2HPO_4 por centímetro cúbico de hueso. Con los valores obtenidos por el patrón fantasma se elabora una recta de calibración; cada valor TC de la imagen se corresponde con un determinado valor de densidad. Este tipo de conversiones vienen ya preparadas con programas de software facilitados por el fabricante. Como densidad ósea final, presenta la media de las densidades de los cuerpos vertebrales analizados. (Fig. 3).

Son excluidas las medias de las densidades de los cuerpos vertebrales cuando muestra compresión o deformación en cuña y la D12 dependiendo de la magnitud del tejido pulmonar sobreimpuesto.

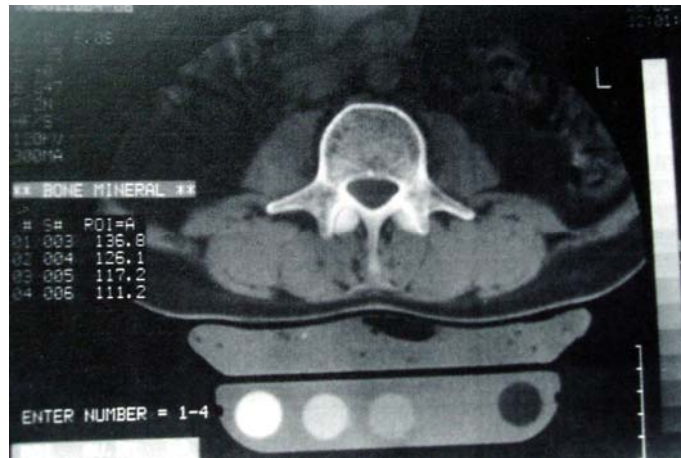


FIGURA 3. *Imagen del análisis densitométrico*

MÉTODO ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en forma de media aritmética, desviación estándar y error estándar de la media, incluyéndose los valores mínimos y máximos, así como los efectivos (N) de cada grupo y subgrupo.

La comparación de medias se realizó usando el test de la “t” de Student (datos no emparejados), o la “U” de Mann-Whitney para muestras menores de 30 individuos.

La correlación entre dos variables se hizo a través del cálculo de la “r” de Pearson (correlación lineal), y el ajuste a la mejor recta de regresión.

Los resultados de las variables cualitativas se expresan como porcentajes. La comparación de frecuencias se realizó con la χ^2 con corrección de Yates o el test exacto de Fisher según procediera. En cada caso se anotó el nivel de significación obtenido, considerándose 0,05 como significativo y 0,01 como muy significativo.

Se realizó un análisis de regresión múltiple para determinar la influencia de las variables predictoras en la variable central del estudio, MOT (masa ósea trabecular) para lo que se utilizó el SPSS/PC⁺ (Advanced Statistics 4.0).

La grabación de los datos en soporte informático se realizó usando el programa RSIGMA (1990, Horus Hardware, Madrid), con el que se hicieron parte de los cálculos estadísticos. En la base de datos se elaboraron dos ficheros, uno para el grupo control y otro para los grupos restantes. La estructura del archivo de datos puede verse los siguientes anexos I y II.

ANEXO I

1.- **NOMBRE:**

2.- **EDAD:** NUMERO

3.- **SEXO:** CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1

- 1.- MUJER
- 2.- HOMBRE

4.- **DECADA10:** CUALITATIVA Categorías=6 Respuestas=1

- 1.- VEINTE
- 2.- TREINTA
- 3.- CUARENTA
- 4.- CINCUENTA
- 5.- SESENTA
- 6.- SETENTA

5.- **DECADA5:** CUALITATIVA Categorías=11 Respuestas=1

- 1.- VEINTEUNO
- 2.- VEINTEDOS
- 3.- TREINTAUNO
- 4.- TREINTADOS
- 5.- CUARENTUNO
- 6.- CUARENTDOS
- 7.- CINCUENUNO
- 8.- CINCUENDOS
- 9.- SESENTAUNO
- 10.- SESENTADOS
- 11.- SETENTUNO

6.- **MOTUCSF:** NUMERO

7.- **SDUCSF:** NUMERO

8.- **MOT:** NUMERO

9.- **ZSCORE:**

$(MOT - MOTUCSF) / SDUCSF$

ANEXO II

- 1.- **NOMBRE:**
- 2.- **EDAD:** NUMERO
- 3.- **SEXO:** CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
1.- MUJER
2.- HOMBRE
- 4.- **GRUPO:** CUALITATIVA Categorías=8 Respuestas=1
1.- DIALISIS
2.- LITIASHCI
3.- LITIASNHCI
4.- HPT
5.- MENOPFISIO
6.- MENOPQUIRU
7.- ESTERORAL
8.- ESTERINHAL
- 5.- **TIPODIAL:** CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
1.- HD
2.- CAPD
- 6.- **TIEMPODIAL:** NUMERO
- 7.- **PTH:** NUMERO
- 8.- **VOT:** NUMERO
- 9.- **VOR:** NUMERO
- 10.- **FB:** NUMERO
- 11.- **OCL:** NUMERO
- 12.- **OF** CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
1.- NO
2.- SI
- 13.- **CREATPLASM:** NUMERO

- 14.- **CA:** NUMERO
- 15.- **PO4:** NUMERO
- 16.- **FA:** NUMERO
- 17.- **CREUR:** NUMERO
- 18.- **VOLMIN:** NUMERO
- 19.- **ACLARAMIEN:** EXPRESION
 $(\text{CREUR} * \text{VOLMIN}) / \text{CREATPLASM}$
- 20.- **CALCIURIA:** NUMERO
- 21.- **IECA:** EXPRESION
 $(\text{CALCIURIA} * \text{CREATPLASM}) / \text{CREUR}$
- 22.- **FOSFATURIA:** NUMERO
- 23.- **RTP:** EXPRESION
 $(1 - ((\text{FOSFATURIA} * \text{CREATPLASM}) / (\text{PO4} * \text{CREUR}))) * 100$
- 24.- **MENSTRUAC:** CUALITATIVA Categorías=3 Respuestas=1
 1.- NORMAL
 2.- IRREGULAR
 3.- NENOPAUSIA
- 25.- **DURACMENOP:** NUMERO
- 26.- **THS:** CUALITATIVA Categorías =2 Respuestas=1
 1.- NO
 2.- SI
- 27.- **DURACTHS:** NUMERO
- 28.- **ESTEROIDES:** CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
 1.- AMBOS
 2.- INHALADO
 3.- ORAL
- 29.- **ACUMESTORA:** NUMERO
- 30.- **ACUMESTINH:** NUMERO
- 31.- **ACUMTOTAL:** EXPRESION
 $\text{ACUMESTORA} + \text{ACUMESTINH}$

- 32.- **PIRIDOLINA:** NUMERO
- 33.- **CROSSLINK:** NUMERO
- 34.- **CALCITRIOL:** NUMERO
- 35.- **MOTUCSF:** NUMERO
- 36.- **SDCSF:** NUMERO
- 37.- **MOTLALAGUN:** NUMERO
- 38.- **SDLALAGUNA:** NUMERO
- 39.- **MOT:** NUMERO
- 40.- **ZSCOREUCSF:** EXPRESION
(MOT-MOTUCSF)/SDUCSF
- 41.- **ZSCOREULL:** EXPRESION
(NOT-NOTLALAGUN)/SDLALAGUNA
- 42.- **PATOASOCIA:** CUALITATIVA Categorias=5 Respuestas=1
- 1.- NO
 - 2.- HTA
 - 3.- DM
 - 4.- LITIASIS
 - 5.- BOCIO
- 43.- **FARMACOS:** CUALITATIVA Categorias=3 Respuestas=1
- 1.- TIAZIDAS
 - 2.- CALCIOANTA
 - 3.- OTROS

3. RESULTADOS

ANALISIS DEL GRUPO CONTROL

Hemos estudiado la masa ósea trabecular en un grupo control de nuestra área geográfica formado por un total de 163 pacientes, 103 mujeres y 60 hombres, en edades comprendidas entre 0 y 78 años. El estudio de los datos de interés se ha realizado para ambos sexos y agrupando la edad en décadas (Tabla 1 y 2).

Para el estudio comparativo hemos utilizado los datos publicados por la Universidad de San Francisco, California, agrupándolos también por décadas en ambos sexos.

En las Tablas 1 y 2 podemos observar la diferencia entre los valores de la masa ósea trabecular en hombres y mujeres de nuestro grupo control y los valores normales del estudio realizado en la UCSF. El análisis comparativo muestra los siguientes resultados:

En las mujeres se encontró diferencias significativas en la década de los veinte con un 11% más de masa trabecular en promedio en las mujeres de nuestro grupo control ($p < 0,05$), al igual que en la década de los cuarenta con un 15% más con respecto a los resultados normales de San Francisco ($p < 0,001$). En las décadas de los treinta y de los cincuenta las diferencias no eran significativas.

De ello se deduce, que nuestras mujeres alcanzan el pico de masa ósea antes que las americanas, manteniéndolo por más tiempo para descender y hacerse iguales en la década de los 50.

Con respecto a los hombres, en los diferentes grupos de edad, sólo se encontró diferencias significativas, a pesar del escaso tamaño muestral, en la década de los sesenta, en la que nuestros controles presentaban una diferencia del 14% menos de masa trabecular ($p < 0,05$).

Considerando estos resultados, nuestros hombres presentan una masa ósea similar a la de los americanos, salvo en las últimas décadas en la que los valores son menores.

TABLA 1-1. **CORRELACION VALORES NORMALES ULL vs UCSF**
(MUJERES)

DECADA (n° de pacientes)	EDAD (Media ± sd)	MOT_{ULL} (Media ± sd)	MOT_{UCSF} (Media ± sd)	Z score	% DIF (*) (significación)
20-29 (n=17)	25,4 ± 3,2	210,1 ± 29,6	189,2 ± 4,5	0,8 ± 1,1	+11% (Signif.)
30-39 (n=41)	34,1 ± 2,8	187,9 ± 29,6	188,4 ± 3,5	- 0,02 ± 1,2	- 0,25% (N.S.)
40-49 (n=25)	45,3 ± 3,0	190,1 ± 26,5	164,2 ± 8,7	1,0 ± 0,8	+15,8% (Signif.)
50-59 (n=19)	53,8 ± 2,9	132,3 ± 28,9	140,1 ± 17,7	- 0,3 ± 1,1	- 5,6% (N.S.)
60-69 (n= 1)	66	102,7	100,5	0,1	

MOTCUSF: masa ósea trabecular Universidad California S. Francisco. MOTULL: masa ósea trabecular Universidad La Laguna

(*) Las diferencias positivas indican valores mayores en ULL

TABLA 1-2. **CORRELACION VALORES NORMALES ULL vs UCSF**
(HOMBRES)

DECADA (n° de pacientes)	EDAD (Media ± sd)	MOT_{ULL} (Media ± sd)	MOT_{UCSF} (Media ± sd)	Z score	% DIF (*) (significación)
20-29 (n=16)	23,9 ± 3,3	207,3 ± 22,2	213,9 ± 6,1	- 0,3 ± 0,8	-3% (N.S.)
30-39 (n=13)	34,4 ± 2,6	199,2 ± 35,9	193,8 ± 4,7	0,2 ± 1,4	+2,8% (N.S.)
40-49 (n=14)	44,7 ± 2,9	170,2 ± 15,0	175,3 ± 5,4	- 0,2 ± 0,6	-2,5% (N.S.)
50-59 (n= 7)	52,3 ± 1,4	148,7 ± 21,7	161,2 ± 2,5	- 0,5 ± 0,9	-7,8% (N.S.)
60-69 (n= 8)	62,8 ± 3,1	121,6 ± 16,3	141,8 ± 5,8	- 0,8 ± 0,6	-14,3% (Signif.)
70-79 (n = 2)	73 ± 4,2	128,9 ± 47,9	122,8 ± 7,9	0,2 ± 1,5	

MOTCUSF : masa ósea trabecular Universidad California S. Francisco MOTULL : masa ósea trabecular Universidad La Laguna

(*) Las diferencias positivas indican valores mayores en ULL

Se estudió la correlación entre la edad y la masa ósea trabecular (MOT), tanto según los valores de la Universidad de California, S. Francisco (UCSF) como de la Universidad de La Laguna (Tabla 1-3). Este análisis permitió constatar una intensa correlación y de signo negativo, de forma que la MOT disminuía sistemáticamente al incrementarse la edad.

TABLA 1-3. **CORRELACION EDAD vs MOTUCSF-MOTULL ***

HOMBRES N=60	MOTUCSF = 258.30 - 1.86 x edad (r = -1) MOTULL = 262.21 -2.09 x edad (r = -0.78)
MUJERES N=103	MOTUCSF = 248.61 - 1.93 x edad (r = -0.90) MOTULL = 269.59 -2.25 x edad (r = -0.16)
TODOS N=163	MOTUCSF = 250.20 - 1.85 x edad (r = -0.91) MOTULL = 265.93 - 2.17 x edad (r = -0.68)

MOTUCSF : masa ósea trabecular Universidad California S. Francisco. MOTULL : masa ósea trabecular Universidad La Laguna

* p<0.001

Igualmente se investigó la correlación entre la masa ósea trabecular de la Universidad de California S. Francisco (MOTUCSF) y de La Universidad de La Laguna (MOTULL), demostrándose una relación significativa (p<0,01) con una correlación positiva, de tal forma que el MOTULL se incrementaba con el aumento del MOTUCSF. En la Fig. 1-1 y Fig 1-2 se muestra las rectas de regresión resultante.

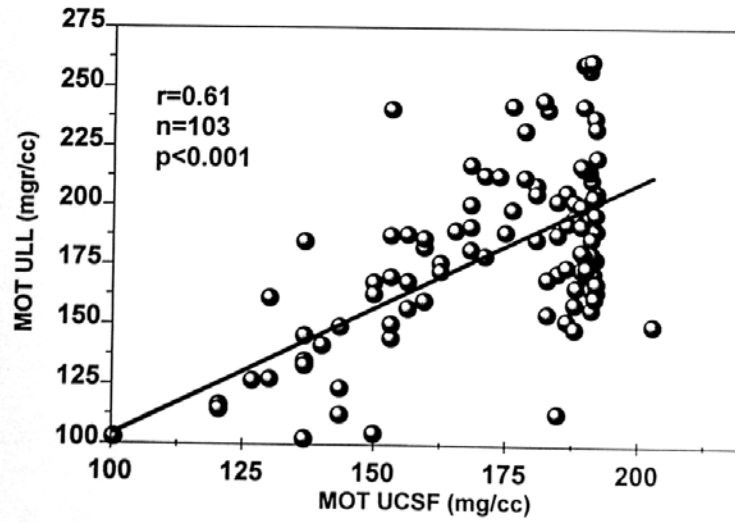
TABLA 1-4. **CORRELACION MOTUCSF vs MOTULL ***

HOMBRES N=60	MOTULL= -28.07 + 1.12 x MOTUCSF (r= 0.78)
MUJERES N=103	MOTULL= -1.74 + 1.06 x MOTUCS (r = 0.16)
TODOS N=163	MOTULL= -3.50 + 1.04 x MOTUCSF (r = 0.66)

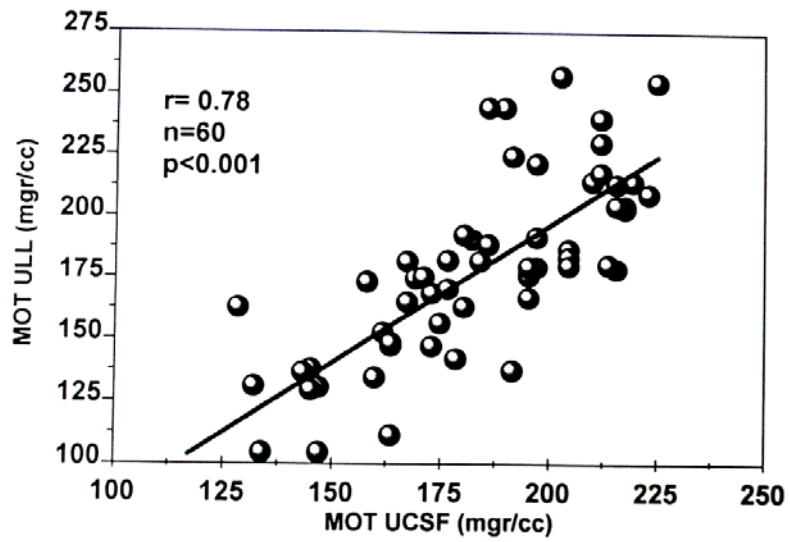
MOTULL : masa ósea trabecular Universidad La Laguna. MOTUCSF : masa ósea trabecular Universidad de California S.Francisco.

p<0.01

Correlación Valores Normales UCSF vs ULL (Mujeres)



Correlación Valores Normales UCSF vs ULL (Hombres)



ANALISIS DEL GRUPO DE MUJERES MENOPAUSICAS

El estudio de las pacientes menopáusicas, tomando en conjunto las fisiológicas y quirúrgicas, muestran un valor promedio de los parámetros analizados dentro de los límites normales (Tabla 2-1).

El estudio comparativo de pacientes menopáusicas fisiológicas y quirúrgicas mediante el test de la t de Student de comparación de medias muestra diferencias significativas de la fosfatasa alcalina (F.A) que presenta un valor promedio de $188,45 \pm 37,27$ para las fisiológicas y de $165,24 \pm 55,01$ para las quirúrgicas ($p < 0,05$). Las menopausias quirúrgicas tuvieron un promedio menor y mismos valores extremos, en cambio las fisiológicas presentaron un mayor valor promedio y una menor dispersión (Tablas 2-2 y 2-3). La disminución de la F.A. en las menopáusicas pudiera indicar menor actividad osteoblástica, o sea, menor formación ósea.

También se observaron diferencias significativas en el IECa ($p = 0,05$), mayor en las menopausias quirúrgicas ($0,14 \pm 0,10$) que en las fisiológicas ($0,10 \pm 0,01$). Ello, puede indicar una mayor resorción ósea (pérdida ósea) en las menopausias quirúrgicas (Tablas 2-2 y 2-3).

El análisis de la presencia de osteopenia (Zscore ULL < -1) reveló diferencias casi significativas ($p = 0,0598$) presentando una mayor pérdida ósea las mujeres menopáusicas quirúrgicas, el 23,5% de las mismas con respecto al 6,9% de las fisiológicas (tabla 2-4).

El estudio comparativo del total del grupo con respecto a patología asociada o toma de fármacos de interés, no mostró diferencias significativas (tablas 2-5 y 2-6).

En la tabla 2-7 se hizo un estudio comparativo de ambos subgrupos sin tratamiento tiazídico en el que se demuestra de nuevo diferencias significativas en los parámetros F.A. ($p < 0,05$) y IECa ($p = 0,07$)

**TABLA 2-1. GRUPO DE MUJERES MENOPAUSICAS
(29 FISIOLÓGICAS Y 51 QUIRÚRGICAS)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	51.50	.59	5.31	40.00	66.00	80
PTH	44.78	1.64	14.66	12.60	77.30	80
CREAPLAS	.63	.01	.11	.30	.90	80
CA	9.79	.04	.40	8.70	10.70	80
PO ₄	3.45	.06	.54	2.40	5.60	80
FA	173.65	5.32	47.59	86.00	360.00	80
CREAURIN	71.03	3.32	29.69	7.60	171.90	80
VOLMIN	1.16	.04	.40	.62	2.67	80
ACLACREA	122.09	5.22	46.66	23.93	300.70	80
CALCURIA	12.45	.71	6.36	1.30	47.40	80
IECA	.12	.01	.09	.03	.59	80
FOSFURIA	58.85	2.43	21.76	19.40	128.50	80
RTP	82.53	1.30	11.59	18.18	94.47	80
DURMENOP	54.04	5.57	49.85	6.00	221.00	80
DURTHS	13.29	2.70	11.14	3.00	36.00	17
PIRIDOL	24.64	2.43	16.30	8.35	97.24	45
X-LINK	3.47	.23	1.57	1.02	8.82	45
CALCITRIOL	52.78	4.01	28.62	8.10	130.00	51
MOTUCSF	144.80	1.86	16.66	100.50	178.60	80
SDUCSF	27.00	.00	.00	27.00	27.00	80
MOTULL	150.00	3.55	31.74	100.50	235.50	80
SDULL	27.00	.00	.00	27.00	27.00	80
MOT	144.23	4.14	37.04	56.60	244.50	80
ZScUCSF	-0.02	.14	1.23	-2.65	3.38	80
ZScULL	-0.21	.16	1.46	-4.29	2.98	80

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. DURTHS: Duración del tratamiento hormonal sustitutivo. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna.

TABLA 2-2. GRUPO DE MUJERES MENOPAUSICAS FISIOLÓGICAS
(N = 29)

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	52.76	.85	4.56	44.00	66.00	29
PTH	42.90	2.21	11.91	15.80	67.50	29
CREAPLAS	.61	.02	.12	.40	.90	29
CA	9.69	.09	.46	8.70	10.50	29
PO₄	3.37	.09	.49	2.40	4.50	29
FA (*)	188.45	6.92	37.27	105.00	262.00	29
ACLACREA	130.66	10.09	54.32	52.38	300.70	29
IECA (**)	.10	.01	.05	.03	.22	29
RTP	83.70	1.16	6.27	64.55	93.67	29
DURMENOP	44.62	7.88	42.43	6.00	185.00	29
DURTHS	11.80	6.09	13.63	3.00	36.00	5
PIRIDOL	22.87	3.06	13.34	8.35	49.99	19
X-LINK	3.59	.30	1.31	1.66	6.25	19
CALCITRIOL	52.13	5.47	23.19	14.40	97.10	18
MOTUCSF	140.94	2.70	14.53	100.50	168.40	29
SDUCSF	27.00	.00	.00	27.00	27.00	29
MOTULL	140.26	4.62	24.86	100.50	195.00	29
SDULL	27.00	.00	.00	27.00	27.00	29
MOT	143.51	6.54	35.20	56.60	202.90	29
ZScUCSF	.10	.20	1.08	-2.60	1.96	29
ZScULL	.12	.22	1.18	-3.50	2.27	29

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. IECA: Indice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. DURTHS: Duración del tratamiento hormonal sustitutivo. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna.

Ver Tabla 1-3

(*) Diferencias significativas con grupo menop. quirúrgicas (p < 0.05)

(**) Diferencias significativas con grupo menop. quirúrgicas (p = 0.05)

TABLA 2-3. **GRUPO DE MUJERES MENOPAUSICAS QUIRURGICAS**
(N = 51)

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	50.78	.79	5.62	40.00	66.00	51
PTH	45.84	2.24	16.03	12.60	77.30	51
CREAPLAS	.64	.01	.10	.30	.80	51
CA	9.85	.05	.34	9.00	10.70	51
PO ₄	3.50	.08	.56	2.40	5.60	51
FA (*)	165.24	7.14	51.01	86.00	360.00	51
ACLACREA	117.21	5.81	41.47	23.93	266.75	51
IECA (**)	.14	.01	.10	.03	.59	51
RTP	81.86	1.92	13.74	18.18	94.47	51
DURMENOP	59.39	7.46	53.27	6.00	221.00	51
DURTHS	13.92	3.05	10.56	5.00	36.00	12
PIRIDOL	25.94	3.59	18.31	8.49	97.24	26
X-LINK	3.38	.35	1.76	1.02	8.82	26
CALCITRIOL	53.14	5.49	31.52	8.10	130.00	33
MOTUCSF	146.99	2.45	17.52	100.50	178.60	51
SDUCSF	27.00	.00	.00	27.00	27.00	51
MOTULL	155.54	4.77	34.05	100.50	235.50	51
SDULL	27.00	.00	.00	27.00	27.00	51
MOT	144.64	5.37	38.38	60.50	244.50	51
ZScUCSF	-0.09	.18	1.32	-2.65	3.38	51
ZScULL	-0.40	.22	1.57	-4.29	2.98	51

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. DURTHS: Duración del tratamiento hormonal sustitutivo. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna.

Ver Tabla 1-2

(*) Diferencias significativa con grupo menopausia fisiológica (p < 0.05)

(**) Diferencias significativas con grupo menopausias fisiológicas (p = 0.05)

FOSFATASA ALCALINA EN MUJERES MENOPAUSICAS

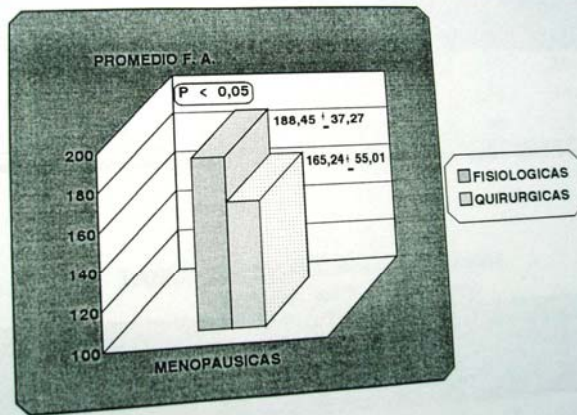


FIGURA 2-1

IECa EN MUJERES MENOPAUSICAS

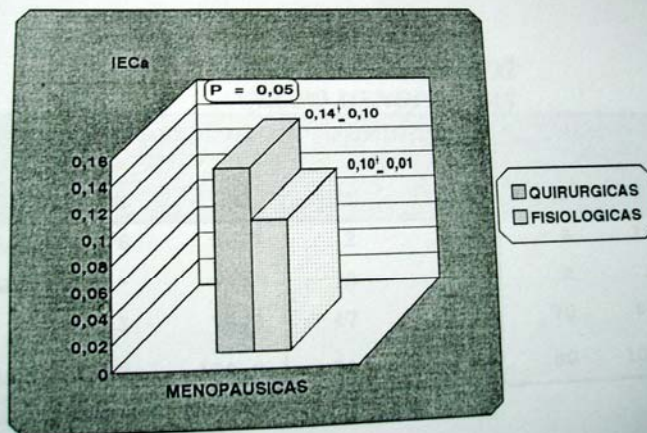


FIGURA 2-2

**TABLA 2-4. COMPARACION DE PROPORCIONES
GRUPO MENOPAUSIAS**

VARIABLE	FISIOLOGICAS N=29		QUIRURGICAS N=51		TOTAL N=80		SIGNIF
	N	%	N	%	N	%	
TSH	5	17.2	12	23.5	17	21.3	NS
ZScULL <-1	2	6.9	12	23.5	14	17.5	P=0.0598
MOT <110	4	13.8	6	10.7	10	12.5	NS

TSH: Tratamiento hormonal sustitutivo. ZScULL: ZScore universidad La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular

**TABLA 2-5. PATOLOGIA ASOCIADA
GRUPO MENOPAUSIAS**

VARIABLE	FISIOLOGICAS N=29		QUIRURGICAS N=51		TOTAL N=80		SIGNIF
	N	%	N	%	N	%	
DM	1	3.4	-	-	1	1.2	-
HTA	7	24.1	3	5.9	10	12.5	NS
LITIASIS	2	6.9	5	9.8	7	8.7	NS
BOCIO	-	-	2	3.9	2	2.5	-
OTROS	19	65.5	41	80.4	60	75.0	P=0.062
TOTAL	29	100.0	51	100.0	80	100.0	

DM: Diabetes Mellitus. HTA: Hipertensión arterial.

**TABLA 2-6. FARMACOS
GRUPO MENOPAUSIAS**

VARIABLE	FISIOLOGICAS N=29		QUIRURGICAS N=51		TOTAL N=80		SIGNIF
	N	%	N	%	N	%	
TIAZIDAS	6	20.7	2	3.9	8	10.0	NS
ANTACALC	-	-	2	3.9	2	2.5	-
OTROS	23	79.3	47	92.2	70	87.5	P=0.04
TOTALES	29	100.0	51	100.0	80	100.0	

ANTACALC: Antagonistas del calcio

TABLA 2-7. MENOPAUSICAS SIN TRATAMIENTO TIAZIDICO
FISIOLOGICAS(N=23) QUIRURGICAS(N=49)

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MEDI A	ERR EST	DESV EST	SIGNIF
FA	189.52	7.66	36.75	166.37	7.35	51.43	p<0.5
IECA	0.11	0.01	0.04	0.14	0.01	0.10	p=0.7
PTH	41.97	2.41	11.82	45.20	2.29	16.02	NS
CA	9.65	0.10	0.49	9.84	0.05	0.34	NS
PO₄	3.43	0.10	0.47	3.50	0.08	0.57	NS
RTP	83.59	1.19	5.70	81.62	2.00	13.97	NS
PIRIDOL	25.38	3.61	13.97	26.10	3.73	16.67	NS
X-LINK	3.84	0.35	1.34	3.43	0.36	1.78	NS
CALCITRIOL	53.00	6.33	23.69	52.04	5.55	31.37	NS
ZScUCSF	0.01	0.24	1.14	-0.10	0.19	1.34	NS
ZScULL	0.02	0.26	1.25	-0.42	0.23	1.60	NS
DURACMENOP	45.26	9.48	45.47	58.35	7.50	52.24	NS

FA: Fosfatasa alcalina. IECA: Índice de excreción de calcio. CA: calcio. PO₄: Fosforo. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. PIRIDOL: Desoxipiridolina. X-LINK: Crosslink= Desoxipiridolina/Creatinina ZScUCSF: Zscore Universidad California S. Francisco. ZScULL: Zscore Universidad La Laguna. DURACMENOP: Duración de la menopausia

Se realizó un estudio comparativo entre las pacientes menopáusicas quirúrgicas con y sin THS en el que las diferencias de medias no mostraron significación (tabla 2-8).

El estudio de los factores que condicionan el ZScore ULL demostró como la edad constituía un factor condicionante en el grupo de menopáusicas tomadas en conjunto y en el grupo de menopáusicas quirúrgicas presentando una correlación positiva ($r=0,31$ y $r=0,37$ respectivamente) y muy significativa ($p<0,01$). Las piridolinas y la F.A tenían relación significativa con el ZScore en las mujeres menopáusicas fisiológicas. Mayores niveles de Piridolinas y de F.A condicionan menores niveles de Zscore ULL (correlación negativa, $r=-0,58$ y $r=-0,35$ respectivamente). Las ecuaciones de correlación se detallan en Tabla 2-9.

TABLA 2-8. **MUJERES MENOPAUSICAS QUIRURGICAS ***
SIN THS (N=39) **CON THS (N=12)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MEDIA	ERR EST	DESV EST
EDAD	51.03	0.94	5.90	50.00	1.37	4.73
CREAPLAS	0.63	0.02	0.11	0.68	0.02	0.06
FA	164.77	8.57	53.53	163.75	12.66	43.86
ACLACREA	115.85	7.30	45.61	121.64	7.10	24.56
IECA	0.14	0.02	0.11	0.12	0.01	0.05
PTH	45.69	2.58	16.12	46.33	4.74	16.43
CA	9.83	0.05	0.33	9.93	0.11	0.39
PO₄	3.46	0.09	0.58	3.61	0.15	0.52
RTP	81.06	2.47	15.43	84.45	1.48	5.13
PIRIDOL	28.46	5.22	20.89	21.91	4.18	13.21
X-LINK	3.40	0.47	1.89	3.37	0.52	1.63
CALCITRIOL	49.11	6.05	29.03	62.39	11.56	36.55
ZScUCSF	-0.19	0.25	1.30	0.25	0.40	1.39
ZScULL	-0.44	0.33	1.42	-0.30	0.60	2.07
DURACMENOP	63.51	9.39	58.65	46.00	7.97	27.61

CREAPLAS: Creatinina plasmatica. FA: Fosfatasa alcalina. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. IECA: Indice de excreción de calcio. PTH: Hormona paratiroidea. CA: calcio. PO₄: Fosforo. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. PIRIDOL: Desoxipiridolina. X-LINK: Crosslink= Desoxipiridolina/Creatinina ZScUCSF: Zscore Universidad California S. Francisco. ZScULL: Zscore Universidad La Laguna. DURACMENOP: Duración de la menopausia

* Todas las diferencias de medias son No Significativas

Los valores medios de calcitriol como condicionantes del ZScore ULL resultaron casi significativos ($p < 0,07$) cuando el grupo de menopausias era tomado en su conjunto (Tabla 2-9)

Al realizar un análisis de regresión múltiple en las pacientes con menopausia fisiológica, sobre la relación entre PTH y piridolinas (variables independientes) y el Zscore ULL (variable dependiente), se encontró que este último se correlacionaba negativamente con ambas variables predictivas y de forma significativa ($p < 0,01$). La ecuación de regresión se detalla en la tabla 2-10.

TABLA 2-9. **FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSCORE ULL
GRUPO MENOPAUSIAS**

VARIABLE	FISIOLOGICAS N=29		QUIRURGICAS N=51		TOTAL N=80	
	r	SIGNIFIC	r	SIGNIFIC	r	SIGNIFIC
EDAD	0.04	NS	0.37	p<0.01(1)	0.31	p<0.01(2)
PTH	-0.22	NS	0.08	NS	0.08	NS
IECA	-0.02	NS	-0.001	NS	-0.001	NS
RTP	-0.32	NS	-0.17	NS	-0.17	NS
PIRIDOL	-0.58	P<0.01(3)	0.06	NS	0.06	NS
X-LINK	-0.31	NS	-0.03	NS	-0.03	NS
CALCITRIOL	0.18	NS	0.28	NS	0.28	p=0.07(4)
FA	-0.35	p=0.05(5)	-	NS	-	NS
DURMENOP	-0.17	NS	-0.09	NS	-0.09	NS

PTH: Hormona paratiroidea. IECA: Indice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. PIRIDOL: Desoxipiridolina. X_LINK: Crosslink= Desoxipiridolina/ creatinina. FA: Fosfatasa alcalina. DURMENOP: Duración de la menopausia.

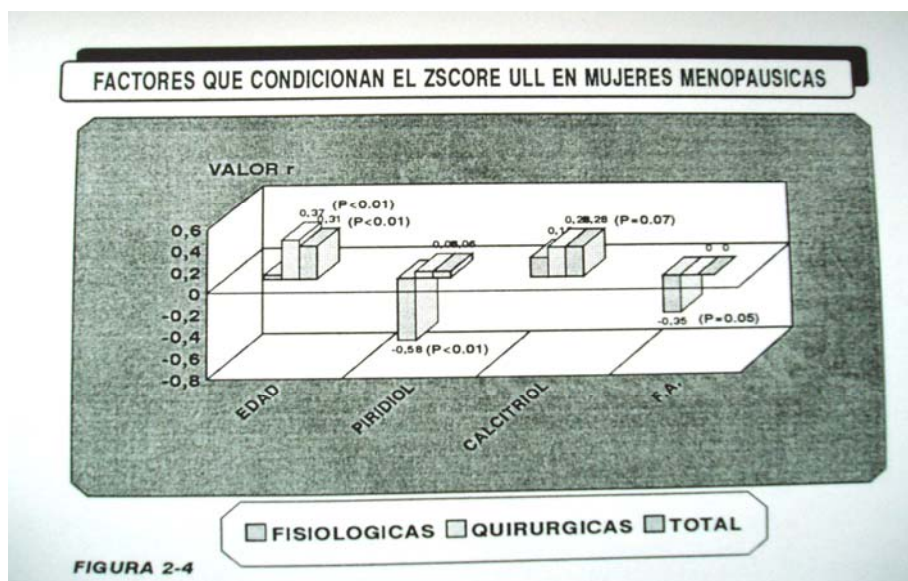
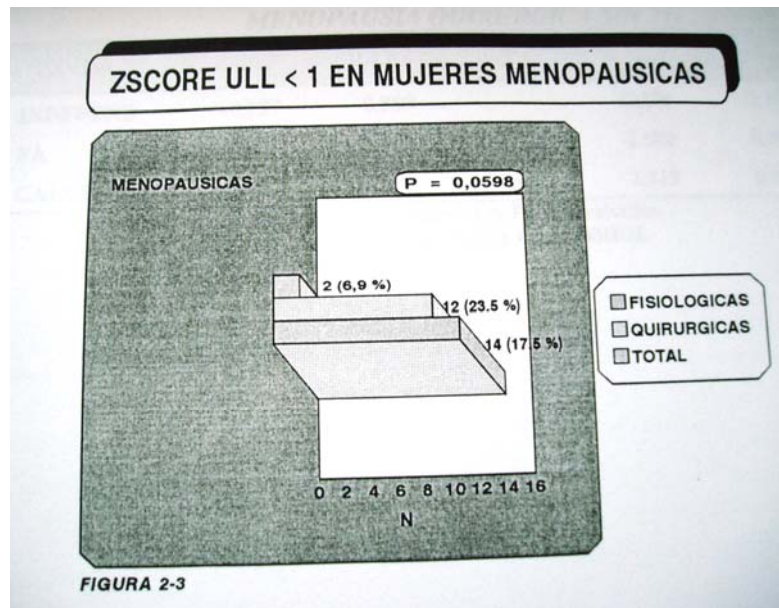
(1) ZSc ULL= -5.63 + 0.10 x Edad (2) ZSc ULL= -4.56 + 0.08 x Edad (3) ZSc ULL= 1.03 - 0.04 x Piridolina (4) ZSc ULL= -0.91 + 0.013 x Calcitriol 5) ZSc ULL= 2.23 - 0.01 x FA

TABLA 2-10. **ECUACION DE REGRESION: ZSCORE ULL
MENOPAUSIA FISIOLOGICA**

TERMINO	COEF.	ERR EST	COEF EST	t	PR	SIGNIF
INDEPEND	2.152	0.618		3.418	0.003	SI
PTH	-0.032	0.014	-0.405	-2.199	0.043	SI
PIRIDOL	-0.036	0.014	-0.479	-2.596	0.019	SI

PTH: Hormona paratiroidea. PIRIDOL: Desoxipiridolina
ZSCORE ULL = 2.15 - 0.03 x PTH - 0.04 x PIRIDOLIN
 N = 19 R = 0.70 R² = 0.49 (p<0.01)

En las pacientes menopáusicas quirúrgicas resultó ser significativo el análisis de regresión en el que se tomó como variables independientes la fosfatasa alcalina (F.A) y el calcitriol y como variable dependiente el Zscore ULL. Se encontró que el Zscore se correlacionaba negativamente con ambas variables (p<0,05). La ecuación de regresión se detalla en la tabla 2-11.



**TABLA 2-11. ECUACION DE REGRESION: ZSCORE ULL
MENOPAUSIA QUIRURGICA SIN THS**

VARIABLE	COEF.	ERR EST	COEF EST	t	PR	SIGNIF
INDEPEND	-0.237	0.880		-0.270	0.790	NO
FA	-0.007	0.004	-0.323	-1.682	0.108	NO
CALCITRIOL	0.020	0.009	0.408	2.119	0.047	SI

FA: Fosfatasa alcalina.

ZSCORE ULL = -0.24 - 0.01 x FA + 0.02 x CALCITRIOL

N = 23 R = 0.51 R² = 0.26 (p<0.05)

ANALISIS DEL GRUPO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El estudio de los parámetros de interés en los 18 pacientes con hiperparatiroidismo primario mostró que los valores promedio se encontraban por encima de los límites normales (Tabla 3-1) en la PTH ($141,76 \pm 75,96$), Calcio en sangre ($11,18 \pm 0,68$) y en el índice de excreción de calcio, IECA ($0,25 \pm 0,12$).

TABLA 3-1. **GRUPO HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (N = 18)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	57.94	2.84	12.07	30.00	73.00	18
PTH	141.76	17.90	75.96	68.50	328.00	18
CREAPLAS	.73	.05	.21	.50	1.40	18
CA	11.18	.16	.68	9.90	12.40	18
PO4	2.68	.16	.70	1.60	3.90	18
FA	237.11	16.37	69.45	136.00	436.00	18
CREAURIN	53.10	5.76	24.43	20.00	106.00	18
VOLMIN	1.50	.13	.54	.70	3.16	18
ACLACREA	101.26	7.67	32.55	42.67	166.50	18
CALCURIA	17.81	2.11	8.96	2.40	38.50	18
IECA	.25	.03	.12	.07	.52	18
FOSFURIA	41.54	5.25	22.29	4.15	100.00	18
RTP	77.06	2.88	12.23	52.87	96.60	18
DURMENOP	165.43	24.04	89.95	12.00	336.00	14
MOTUCSF	125.71	7.92	33.61	87.20	192.10	18
SDUCSF	26.89	.08	.32	26.00	27.00	18
MOTULL	125.25	8.31	35.24	87.20	192.10	18
ULL	26.89	.08	.32	26.00	27.00	18
MOT	126.51	7.66	32.50	65.00	190.70	18
ZScUCSF	.03	.23	.99	-1.43	1.81	18
ZScULL	.05	.26	1.09	-1.74	1.81	18

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

El 88,9% del grupo eran mujeres, de las cuales un 87,5% presentaban menopausia (tabla 3-2). Se realizó un estudio comparativo entre los distintos grupos de menopausias estudiados (fisiológicas, quirúrgicas y con HPT primario) sin que se demostrara diferencias significativas en el Zscore ULL (tabla 3-3).

**TABLA 3-2. TIPO DE MENSTRUACION
GRUPO HIPERPARAT. PRIMARIO**

VARIABLE	N	%
MENOPAUS	14	87.5
NORMAL	2	12.5
TOTAL	16	100.0

MENOPAU: Menopausia

TABLA 3-3. ZSCORE EN GRUPOS DE MENOPAUSICAS

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	N
MENOP HPT 1^{ario}	0.19	0.29	1.09	14
MENOP FISIOL	0.12	0.22	1.18	29
MENOP QUIRURG	-0.40	0.22	1.57	51

MENOP HPT 1^o: Menopausia en hiperparatiroidismo primario. MENOP FISIOL: Menopausia fisiológica. MENOP QUIRUG: Menopausia quirúrgica

**TABLA 3-4. ZSCORE ULL
GRUPO HIPERPARAT. PRIMARIO**

VARIABLE	N	%
<-1	4	22.22
-1 a +1	10	55.56
>+1	4	22.22
TOTAL	18	100.00

La presencia de osteopenia manifiesta por un ZScore ULL <-1 se presentó en el 22,22 % de las pacientes (tabla 3-4). El 55,56% de los pacientes presentaron un ZScore dentro de los límites normales y el 22,22% restante, tenían unos valores de ZScore por encima de 1 Desviación Estándar (ZSc >+1) indicativo de osteosclerosis.

El estudio de los factores condicionantes del Zscore ULL (Tabla 3-5) no mostró diferencias significativas. Solo la edad presentó unos valores casi significativos ($p=0,08$) como condicionante de los menores valores del Zscore (correlación positiva, $r=0,43$).

**TABLA 3-5. FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSc ULL
GRUPO HIPERPARAT. PRIMARIO**

VARIABLE	r	SIGNIFICAC
EDAD	0.43	$p=0.08$
CREAPLAS	0.17	NS
PTH	0.04	NS
ACLACREA	0.19	NS
CA	0.15	NS
PO₄	0.11	NS
FA	0.36	NS
IECA	-0.17	NS
RTP	-0.14	NS

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

ZSCORE ULL GRUPO HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

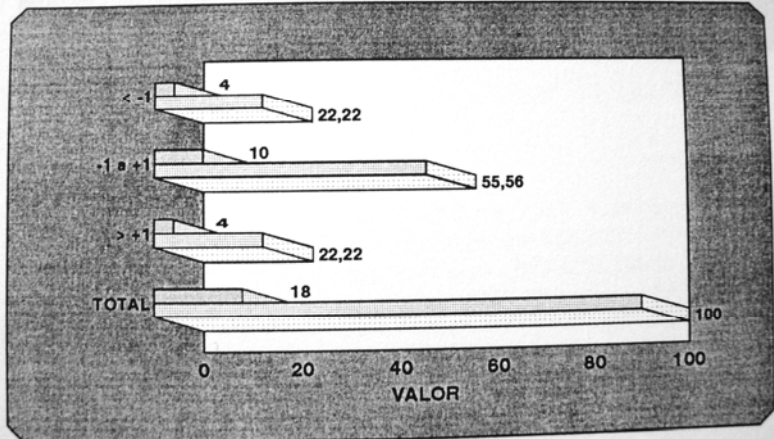


FIGURA 3-2

FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSCORE ULL EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

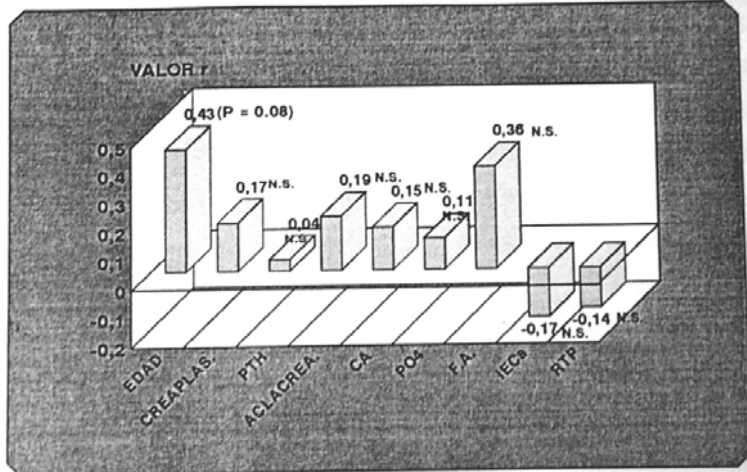


FIGURA 3-3

ANALISIS DEL GRUPO DIALISIS

En la Tabla 4-1 se muestra el estudio del grupo de pacientes en diálisis formado por 58 pacientes, de los que el 75,9% eran hombres, en ellos se observa unos valores promedio elevados en la PTH ($259,23 \pm 340,18$), en el volumen de hueso no mineralizado VOR ($8,30 \pm 3,85$) y en el porcentaje de fibrosis medular, FM ($1,85 \pm 2,14$).

TABLA 4-1. *GRUPO DIALISIS (N = 58)*

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	41.59	1.59	12.11	17.00	65.00	58
DIALTMP	23.13	2.97	22.59	1.00	108.00	58
PTH	259.23	45.06	340.18	11.40	1450.00	57
VOT	23.93	1.83	8.17	9.70	35.50	20
VOR	8.30	.86	3.85	3.10	15.00	20
FB	1.85	.48	2.14	.00	7.25	20
MOTUCSF	177.88	3.34	25.43	103.00	225.00	58
SDUCSF	26.24	.06	.43	26.00	27.00	58
MOTULL	176.66	3.96	30.17	103.00	225.00	58
ULL	26.24	.06	.43	26.00	27.00	58
MOT	174.04	7.10	54.08	71.50	302.50	58
ZScUCSF	-0.15	.25	1.93	-4.04	4.24	58
ZScULL	-0.10	.25	1.93	-4.04	3.92	58

DIALTEMP: Tiempo de diálisis. PTH: Hormona paratiroidea. VOT: Volumen óseo trabecular. VOR: Volumen osteoide relativo. FB: Fibrosis medular. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

El 18,18% de los pacientes (todos ellos hombres) presentaron valores de MOT <110 (“umbral de fractura”) como se muestra en la Tabla 4-2.

El 55% de los pacientes en diálisis presentaba osteitis fibrosa (Tabla 4-3).

TABLA 4-2. *MOT<110*

GRUPO DIALISIS		
VARIABLE	N	%
HOMBRE	8 (44)	18.18
MUJER	0 (14)	0

MOT: masa ósea trabecular

TABLA 4-3. *OSTEITIS FIBROSA*
GRUPO DIALISIS

VARIABLE	N	%
SI	11	55.0
NO	9	45.0
TOTAL	20	100.0

El estudio comparativo de los valores promedio de los parámetros de interés con el tipo de diálisis (47 pacientes en hemodiálisis y 11 en diálisis peritoneal) no mostró diferencias significativas (Tabla 4-4).

TABLA 4-4. *VARIACION CON EL TIPO DE DIALISIS*
HDC (N = 47) CAPD (N = 11)

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MEDIA	ERR EST	DESV EST
EDAD	41.62	1.79	22.26	41.45	3.61	11.99
PTH	252.68	50.12	339.93	286.58	107.46	356.42
ZScUCSF	-0.20	0.26	1.81	0.03	0.74	2.46
ZScULL	-0.16	0.27	1.82	0.15	0.73	2.43

ERR EST: Error estándar de la media. DESV EST: Desviación estándar. PTH: Hormona paratiroidea. ZScUCSF: Zscore Universidad California S.Francisco. ZScULL: Zscore universidad La Laguna.

La tabla 4-5 muestra como el 32,8% de los pacientes en diálisis presentaron un ZScore ULL dentro de los límites normales, otro 32,8% <-1 (osteopenia) y el 34,4% >1 D.S por encima de lo normal (esclerosis).

El análisis de los factores que condicionan el ZScore ULL (tabla 4-6) de los pacientes en diálisis mostró diferencias significativas para el grupo de mujeres en el parámetro edad ($p<0,05$) y PTH ($p<0,01$). A mayor edad y mayores valores de PTH, menores valores de Zscore (correlación positiva, $r = 0,57$ y $r = 0,66$ respectivamente). De

ello se deduce que los niveles altos de PTH sobre la densidad vertebral es predominante en mujeres.

TABLA 4-5. *ZSCORE ULL*

<i>GRUPO DIALISIS</i>							
VARIABLE	<-1		-1 a +1		>+1		TOTAL
	N	%	N	%	N	%	
HOMBRE	14	31.82	15	34.09	15	34.09	44
MUJER	5	35.7	4	28.6	5	37.7	14
TOTAL	19	32.8	19	32.8	20	34.4	58

TABLA 4-6. *FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSCORE ULL*
GRUPO DIALISIS

VARIABLE	HOMBRES (44) r	MUJERES (14) r	TOTAL (58) r	SIGNIFICAC
EDAD	0.002	0.57	0.13	* p<0.05
PTH	-0.040	0.66	0.17	* p<0.01
TIEMP DIAL	-0.016	-0.32	-0.10	NS

PTH: Hormona paratiroidea. TIEMP DIAL: Tiempo de diálisis

* Indica significación en el grupo mujeres

ZSCORE ULL DE PACIENTES EN DIALISIS

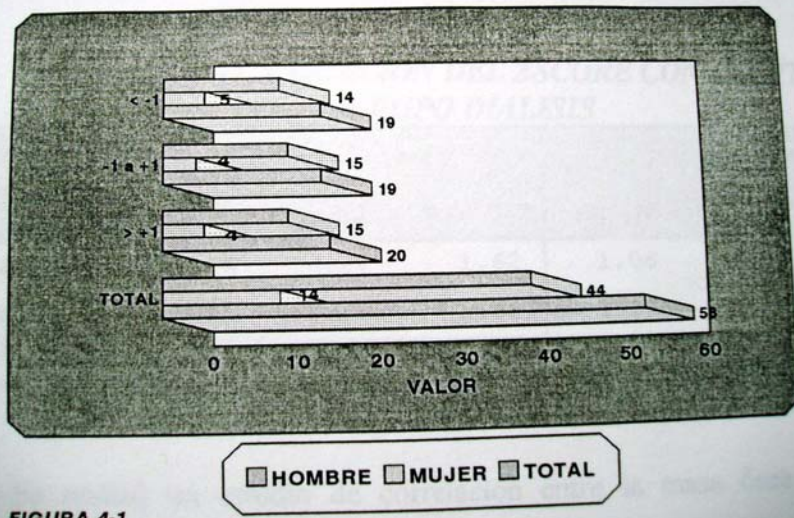


FIGURA 4-1

FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSCORE ULL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL EN DIALISIS

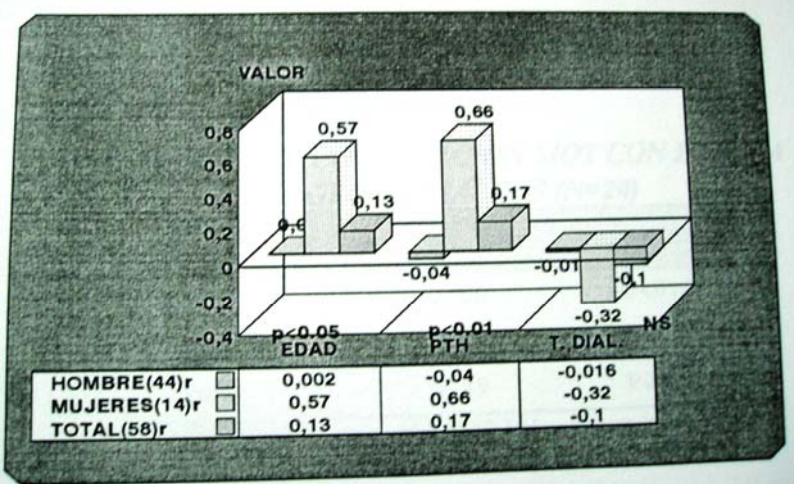


FIGURA 4-2

La variación del Zscore con los niveles de PTH mostró como los valores superiores a 300 pg/ml ocasionaban un aumento del Zscore ULL ($1,03 \pm 2,37$), lo que se manifiesta a nivel óseo como osteosclerosis (Tabla 4-7).

**TABLA 4-7. VARIACION DEL ZSCORE CON LA PTH
GRUPO DIALISIS**

VARIABLE	PTH < 300 N=44			PTH > 300 N=13		
	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MEDIA	ERR EST	DESV EST
ZScUCSF	-0.54	0.24	1.62	1.06	0.67	2.43
ZScULL	-0.47	0.25	1.68	1.03	0.66	2.37

PTH: Hormona paratiroidea. ERR EST: Error estándar de la media. DESV EST: Desviación estándar.
ZScUCSF: Zscore de la Universidad California, S.Francisco. ZScULL: ZScore Universidad La Laguna

VARIACION DEL ZSCORE CON LA PTH < 300

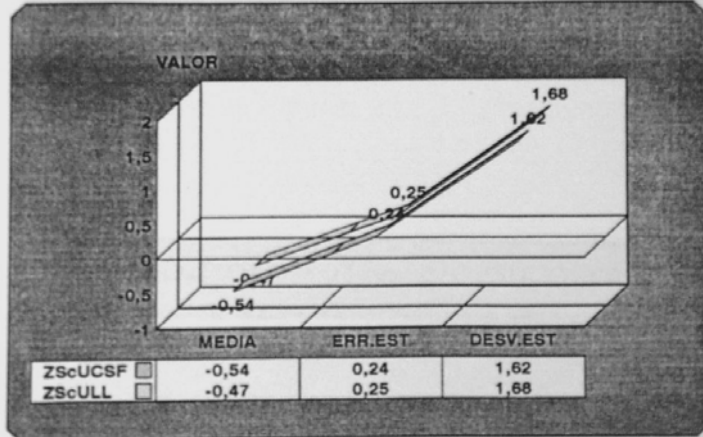


FIGURA 4-3

VARIACION DEL ZSCORE CON LA PTH > 300

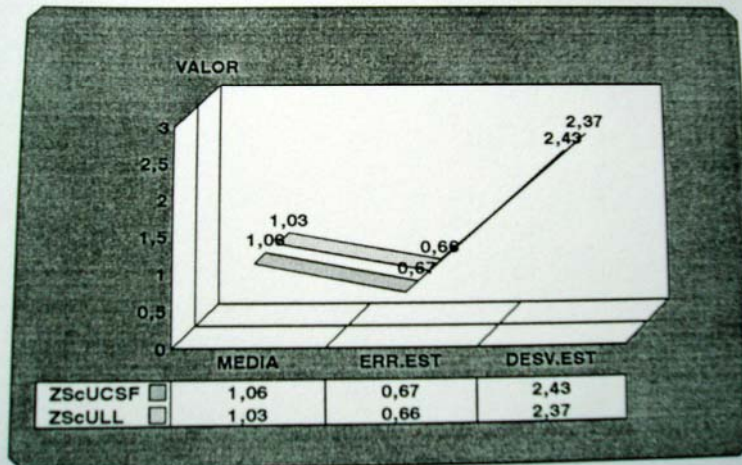


FIGURA 4-3b

CORRELACION MOT vs BIOPSIA OSEA

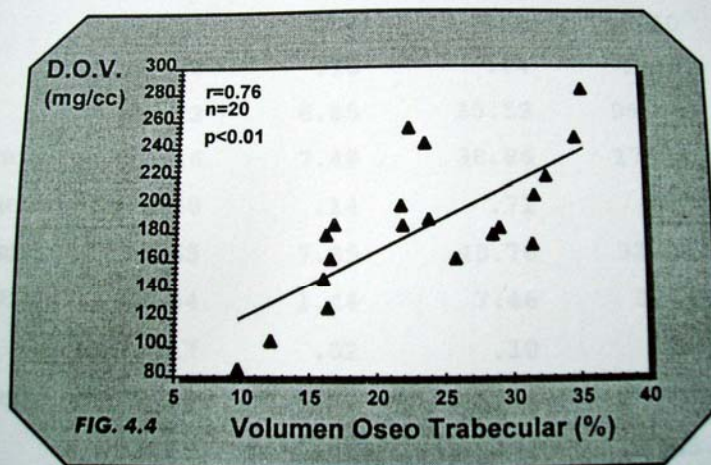


FIG. 4.4

Volumen Oseo Trabecular (%)

ANALISIS DEL GRUPO DE NEFROLITIASIS CALCICA

El estudio de los pacientes con nefrolitiasis cálcica muestra unos valores promedio de los parámetros analizados dentro de límites normales salvo el del índice de excreción de calcio (IECa) que presento unos valores de $0,17 \pm 0,10$ (Tabla 5-1).

**TABLA 5-1. GRUPO NEFROLITIASIS CALCICA
(20 HIPERCALC. IDIOPATICA Y 7 SIN HIPERCAL. IDIOPATICA)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	38.52	1.98	10.30	24.00	59.00	27
PTH	40.73	10.79	18.69	24.00	60.90	3
CREAPLAS	.76	.04	.20	.50	1.40	27
CA	9.59	.08	.40	8.50	10.30	27
PO4	3.48	.16	.84	2.30	6.50	27
FA	165.22	6.85	35.59	99.00	258.00	27
CREAURIN	76.46	7.48	38.86	17.50	163.90	27
VOLMIN	1.50	.14	.71	.37	3.50	27
ACLACREA	130.65	7.85	40.76	32.00	202.67	27
CALCURIA	15.54	1.44	7.46	3.50	30.00	27
IECA	.17	.02	.10	.07	.56	27
FOSFURIA	47.90	4.76	24.74	5.00	89.40	27
RTP	84.90	1.47	7.62	64.65	98.77	27
DURMENOP	81.00	27.44	54.88	24.00	144.00	4
MOTUCSF	179.53	4.62	24.02	120.50	208.20	27
SDUCSF	26.48	.10	.51	26.00	27.00	27
MOTULL	182.17	5.40	28.07	113.50	213.30	27
ULL	26.48	.10	.51	26.00	27.00	27
MOT	169.01	9.70	50.40	77.20	253.40	27
ZScUCSF	-0.41	.27	1.42	-2.25	2.36	27
ZScULL	-0.50	.25	1.32	-2.25	2.23	27

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

ZSCORE ULL DE PACIENTES CON NEFROLITIASIS CALCICA CON HCl

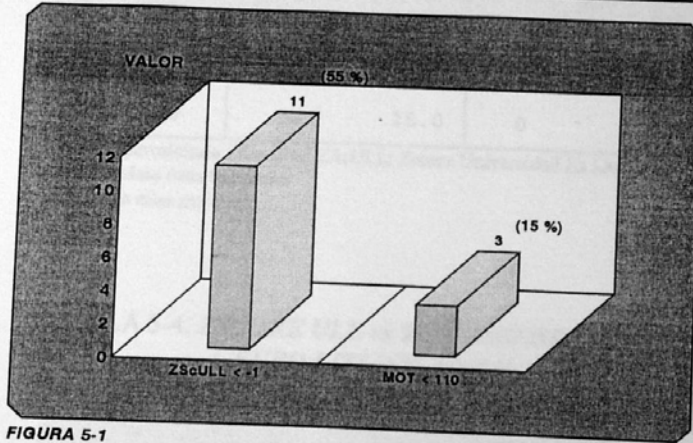


FIGURA 5-1

ZSCORE ULL DE PACIENTES CON NEFROLITIASIS CALCICA SIN HCl

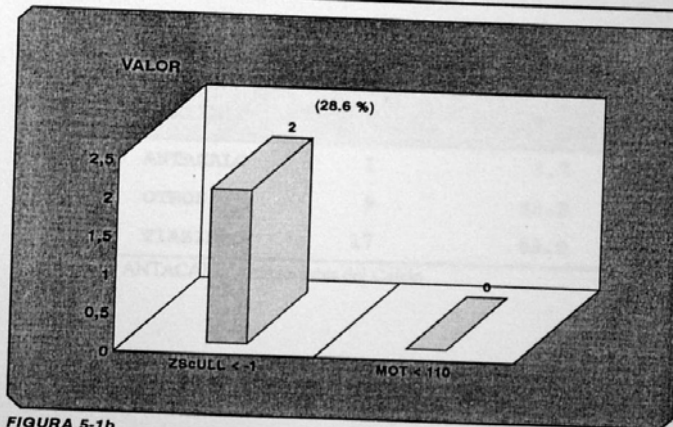


FIGURA 5-1b

**TABLA 5-3. COMPARACION DE PROPORCIONES
GRUPO LITIASIS**

VARIABLE	CON HCI N=20		SIN HCI N=7	
	N	%	N	%
ZScULL <-1	11	55.0	2	28.6
MOT <110	3*	15.0	0	0

HCI: Hipercalciuria idiopática. ZScULL: Zscore Universidad La Laguna.

MOT: Masa ósea trabecular

* Todas ellas mujeres

**TABLA 5-4. TIPO MENSTRUACION
GRUPO LITIASIS (N=13)**

VARIABLE	N	%	ZSc ULL	
			MEDIA	DESV EST
NORMAL (*)	6	46.2	0.86	1.08
IRREG	3	23.1	-1.27	0.48
MENOPAUS	4	30.8	-1.09	1.09
TOTAL	13	100.0		

ZScULL: Zscore universidad La Laguna. IRREG: Menstruación irregular.

MENOPAUS: Menopausia

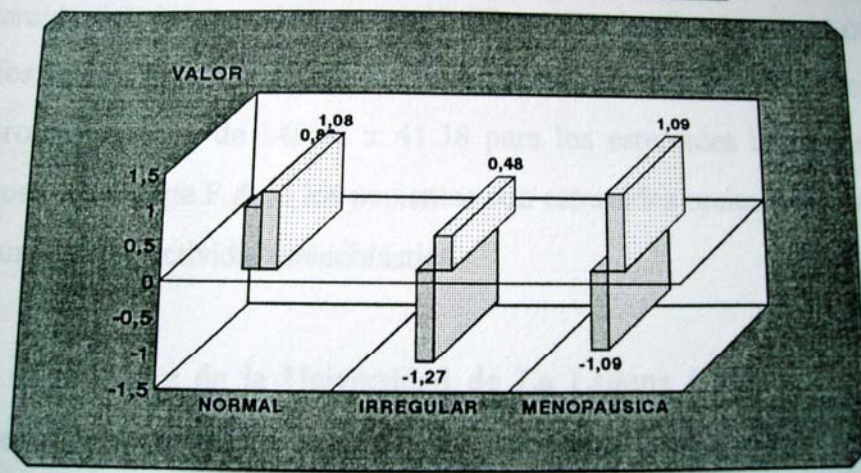
(*) 4 HCI, 2 No HCI

**TABLA 5-5. FARMACOS
GRUPO LITIASIS**

VARIABLE	N	%
ANTACALC	1	3.7
OTROS	9	33.3
TIAZIDAS	17	63.0
TOTAL	27	100.0

ANTACALC: Antagonistas del Calcio

ZSCORE ULL vs TIPO DE MENSTRUACION



■ MEDIA ■ DESV. EST.

FIGURA 5-2

ANALISIS DEL GRUPO CORTICODEPENDIENTE

El estudio de los parámetros de interés en el total del grupo de pacientes corticodependientes, mostró unos valores promedios dentro de los límites normales. (Tabla 6-1).

El estudio comparativo de los pacientes tratados con esteroides orales e inhalados (Tablas 6-2 y 6-3) muestra diferencias significativas de la variable edad con un valor promedio de 45.28 ± 12.83 para el grupo esteroides orales y de 36.55 ± 9.35 para el grupo esteroides inhalados ($p < 0.05$). El Calcio que presentaba unos valores de 9.81 ± 0.30 para el grupo esteroides orales y 9.44 ± 0.30 para el grupo esteroides inhalados también presentó diferencias significativas ($p < 0.001$), al igual que la fosfatasa alcalina, F.A ($p < 0.05$) con unos valores de 184.48 ± 63.28 para los esteroides orales y de 143.91 ± 41.38 para los esteroides inhalados. Los mayores niveles de F.A en los pacientes con esteroides orales pudiera estar en relación con una mayor actividad osteoblástica.

El ZScore de la Universidad de La Laguna (ZScULL) con unos valores promedio de -0.59 ± 1.65 para el grupo esteroides orales y 0.54 ± 1.01 para el grupo esteroides inhalados, presentó diferencias significativas ($p < 0.05$). El mayor valor promedio y grado de dispersión en el ZScULL de los pacientes tratados con esteroides orales son indicativos de mayor tendencia a la osteopenia.

Se realizó un estudio de comparación de proporciones (Tabla 6-4) tomando como variable el Zscore ULL < -1 presentando diferencias casi significativas ($p = 0.07$), con una mayor osteopenia del grupo de esteroides orales (37.93%) con respecto al grupo esteroides inhalados (15%). Los valores de masa ósea trabecular por debajo del “umbral de fractura” (MOT < 110) se observaron en el 20,6% de los pacientes en tratamiento con esteroides orales.

**TABLA 6-1. GRUPO CORTICODEPENDIENTE
(29 ESTER. ORALES Y 11 ESTER. INHALADOS)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD	42.88	1.98	12.50	19.00	68.00	40
PTH	49.23	3.00	18.76	20.10	103.00	39
CREAPLAS	.69	.03	.16	.40	1.10	40
CA	9.71	.05	.34	9.10	10.40	40
PO₄	3.43	.11	.67	2.00	5.20	40
FA	173.33	9.55	60.42	59.00	323.00	40
CREAURIN	87.93	4.98	31.53	41.00	159.00	40
VOLMIN	1.03	.04	.27	.55	1.59	40
ACLACREA	126.80	5.69	35.98	73.53	218.63	40
CALCURIA	13.70	1.02	6.47	3.00	29.20	40
IECA	.11	.01	.05	.02	.25	40
FOSFURIA	59.88	3.48	22.02	15.00	101.80	40
RTP	84.95	1.15	7.28	61.55	96.21	40
DURMENOP	89.15	18.34	66.14	5.00	216.00	13
CUMESTOR	6006.00	942.64	5076.28	350.00	20865.00	29
CUMESTIN	2526.72	318.80	1912.79	380.00	7250.00	36
CUMESTOT	8133.60	1074.79	5373.93	1914.00	22400.00	25
PIRIDOL	23.33	2.78	15.49	4.81	60.71	31
X-LINK	2.84	.29	1.62	1.01	8.52	31
CALCITRIOL	52.94	3.99	21.86	12.50	89.80	30
MOTUCSF	167.11	4.89	30.93	95.80	223.00	40
SDUCSF	26.83	.06	.38	26.00	27.00	40
MOTULL	173.63	5.80	36.66	95.80	223.00	40
ULL	26.83	.06	.38	26.00	27.00	40
MOT	166.37	9.38	59.29	26.70	254.90	40
ZScUCSF	-0.04	.26	1.64	-3.42	2.53	40
ZScULL	-0.28	.25	1.58	-4.19	2.50	40

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Indice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. CUMESTOR: Dosis acumulada de esteroides orales. CUMESTIN: Dosis acumulada de esteroides inhalados. CUMESTOT: Dosis acumulada total. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

TABLA 6-2. **GRUPO CORTICODEPENDIENTE**
ESTEROIDES ORALES (N = 29)

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD (*)	45.28	2.38	12.83	19.00	68.00	29
PTH	51.05	3.28	17.34	21.20	84.00	28
CREAPLAS	.71	.03	.17	.40	1.10	29
CA (**)	9.81	.06	.30	9.30	10.40	29
PO ₄	3.44	.11	.61	2.00	5.10	29
FA (*)	184.48	11.75	63.28	64.00	323.00	29
CREAURIN	87.64	5.80	31.24	41.00	159.00	29
VOLMIN	1.04	.05	.28	.55	1.59	29
ACLACREA	123.88	6.91	37.22	73.53	218.63	29
CALCURIA	12.96	1.03	5.54	3.00	24.00	29
IECA	.11	.01	.05	.02	.21	29
FOSFURIA	59.91	4.07	21.92	15.00	101.80	29
RTP	84.52	1.42	7.67	61.55	96.21	29
DURMENOP	90.58	19.88	68.87	5.00	216.00	12
ACUMESTOR	6006.00	942.64	5076.28	350.00	20865.00	29
ACUMESTINH	2540.84	398.63	1993.16	380.00	7250.00	25
ACUMTOTAL	8196.38	1052.20	5666.20	1914.00	22400.00	29
PIRIDOL	21.00	2.82	12.91	6.39	51.20	21
X-LINK	2.50	.25	1.14	1.01	4.60	21
CALCITRIOL	55.39	5.28	23.63	12.50	89.80	20
MOTUCSF	162.54	6.20	33.40	95.80	223.00	29
SDUCSF	26.76	.08	.44	26.00	27.00	29
MOTULL	167.73	7.16	38.58	95.80	223.00	29
ULL	26.76	.08	.44	26.00	27.00	29
MOT	152.23	10.89	58.67	26.70	249.70	29
ZScUCSF (*)	-0.40	.31	1.66	-3.42	2.28	29
ZScULL (*)	-0.59	.31	1.65	-4.19	2.50	29

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. CUMESTOR: Dosis acumulada de esteroides orales. CUMESTIN: Dosis acumulada de esteroides inhalados. CUMESTOT: Dosis acumulada total. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna
Ver tabla 2-3. (*) Diferencias significativas con el grupo esteroides inhalados (p < 0.05) . (**) Diferencias significativas con el grupo esteroides inhalados (p < 0.001)

**TABLA 6-3. GRUPO CORTICODEPENDIENTE
ESTEROIDES INHALADOS (N = 11)**

VARIABLE	MEDIA	ERR EST	DESV EST	MINIMO	MAXIMO	N
EDAD (*)	36.55	2.82	9.35	23.00	58.00	11
PTH	44.61	6.69	22.19	20.10	103.00	11
CREAPLAS	.64	.04	.13	.50	.90	11
CA (**)	9.44	.09	.30	9.10	10.20	11
PO₄	3.39	.25	.84	2.60	5.20	11
FA (*)	143.91	12.48	41.38	59.00	220.00	11
CREAURIN	88.68	10.19	33.81	49.00	152.00	11
VOLMIN	1.02	.08	.28	.59	1.49	11
ACLACREA	134.52	9.90	32.85	87.55	179.36	11
CALCURIA	15.65	2.55	8.46	3.60	29.20	11
IECA	.12	.02	.07	.03	.25	11
FOSFURIA	59.77	7.05	23.38	19.10	100.00	11
RTP	86.07	1.91	6.35	76.20	94.72	11
DURMENOP	72.00	.	.	72.00	72.00	1
ACUMESTINH	2494.64	545.19	1808.19	552.00	5952.00	11
PIRIDOL	28.21	6.25	19.76	4.81	60.71	10
X-LINK	3.55	.71	2.24	1.40	8.52	10
CALCITRIOL	48.03	5.67	17.94	26.10	85.10	10
MOTUCSF	179.15	5.94	19.70	123.70	192.20	11
SDUCSF	27.00	.00	.00	27.00	27.00	11
MOTULL	189.18	8.02	26.59	116.70	213.30	11
ULL	27.00	.00	.00	27.00	27.00	11
MOT	203.66	13.36	44.31	100.30	254.90	11
ZScUCSF (*)	.91	.36	1.19	-1.28	2.53	11
ZScULL (*)	.54	.31	1.01	-1.28	1.77	11

PTH: Hormona paratiroidea. CREAPLAS: Creatinina sérica. CA: Calcio sérico. PO₄: Fosforo. FA: Fosfatasa alcalina. CREAURIN: Creatinina urinaria. VOLMIN: Volumen minuto. ACLACREA: Aclaramiento de creatinina. CALCURIA: Calciuria. IECA: Indice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. DURMENOP: Duración de la menopausia. CUMESTOR: Dosis acumulada de esteroides orales. CUMESTIN: Dosis acumulada de esteroides inhalados. CUMESTOT: Dosis acumulada total. PIRIDOL: Piridolinas. X-LINK: Crosslink = Desoxipiridolina/creatinina. MOTUCSF: Masa ósea trabecular Universidad California S.Francisco. SDUCSF: Desviación estándar Univ. California S.Francisco. MOTULL: Masa ósea trabecular Universidad La Laguna. SDULL: Desviación estándar Univ. La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular de la muestra. ZScUCSF: Zscore Univers. california S.Francisco. ZScULL: Zscore Univers. La Laguna

Ver tabla 2-2. (*) Diferencias significativas con el grupo esteroides inhalados (p < 0.05). (**) Diferencias significativas con el grupo esteroides inhalados (p < 0.001)

CALCIO SERICO EN PACIENTES CORTICODPENDIENTES

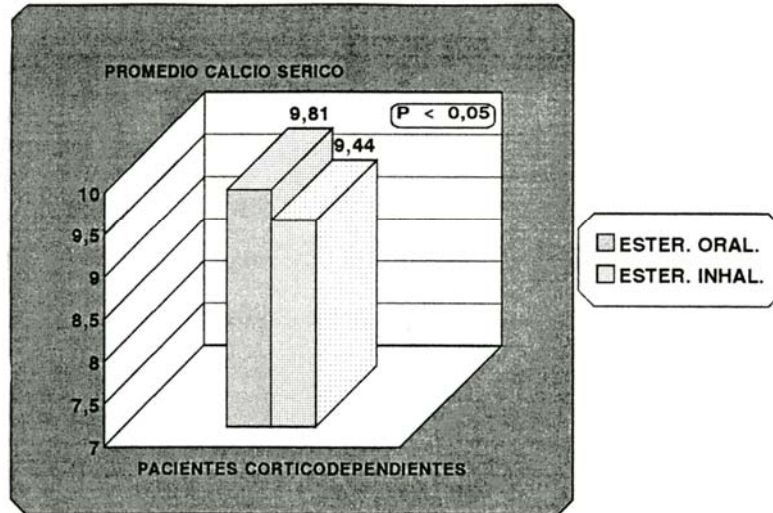


FIGURA 6-1

FOSFATASA ALCALINA EN PACIENTES CORTICODPENDIENTES

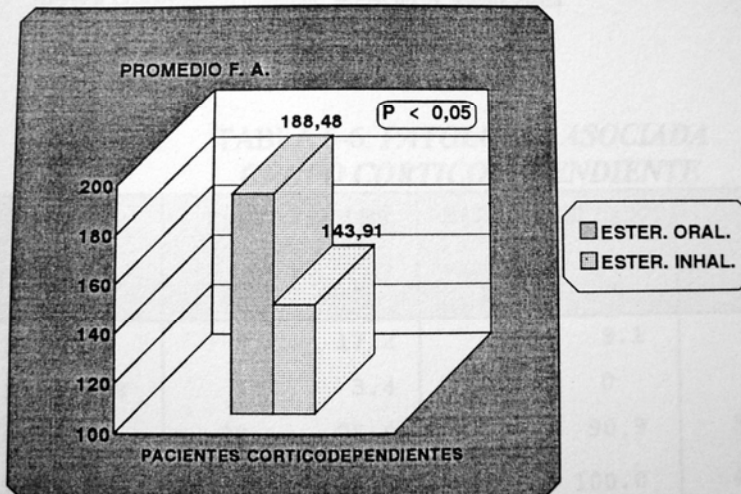


FIGURA 6-2

**TABLA 6-4. COMPARACION DE PROPORCIONES
GRUPO CORTICODEPENDIENTE**

VARIABLE	ESTER. ORALES N=29		ESTER. INHALADOS N=11		TOTAL N=80		SIGNIF
	N	%	N	%	N	%	
ZScULL <-1	11	37.9	1	9.1	12	15.0	p=0.07
MOT <110	6	20.6	1	9.1	7	8.7	NS

ESTER. ORALES: Esteroides orales. ESTER .INHALADO: Esteroides inhalados. ZScULL: ZScore Universidad La Laguna. MOT: Masa ósea trabecular

El análisis comparativo del grupo de pacientes corticodependientes en su conjunto según tipo de menstruación (en el subgrupo de mujeres), patología asociada o toma de farmacos de interés no mostró diferencias significativas entre los subgrupos (Tablas 6-5, 6-6 y 6-7).

**TABLA 6-5. TIPO MENSTRUACION
GRUPO CORTICODEPENDIENTE**

VARIABLE	ESTER. ORALES N=22		ESTER. INHALADO SN=11		TOTAL N=33	
	N	%	N	%	N	%
NORMAL	8	27.6	8	72.7	16	48.5
IRREG	2	6.9	2	18.2	4	12.1
MENOPAUS	12	41.4	1	9.1	13	39.4
TOTALES	22	100.0	11	100.0	33	100.0

ESTER. ORALES: Esteroides orales. ESTER .INHALADO: Esteroides inhalados.
IRREG: Menstruación irregular. MENOPUS: Menopausia

**TABLA 6-6. PATOLOGIA ASOCIADA
GRUPO CORTICODEPENDIENTE**

VARIABLE	ESTER. ORALES N=29		ESTER. INHALADOS N=11		TOTAL N=40	
	N	%	N	%	N	%
HTA	5	17.2	1	9.1	6	15.0
LITIASIS	1	3.4	0	0	1	2.5
OTROS	22	75.9	10	90.9	33	82.5
TOTAL	29	100.0	11	100.0	40	100.0

ESTER. ORALES: Esteroides orales. ESTER .INHALADO: Esteroides inhalados.
HTA: Hipertensión arterial

TABLA 6-7. *FARMACOS*

GRUPO CORTICODEPENDIENTE

VARIABLE	ESTER. ORALES N=29		ESTER. INHALADO S N=11		TOTAL N=40	
	N	%	N	%	N	%
THIAZIDAS	0	0	1	9.1	1	2.5
ANTACALC	4	13.8	0	0	4	10.0
OTROS	25	86.2	10	90.9	35	87.5
TOTALES	29	100.0	11	100.0	40	100.0

ESTER. ORALES: Esteroides orales. ESTER. INHALADO: Esteroides inhalados.

ANTACALC: Antagonistas del calcio

El estudio de los factores que condicionan el ZScore Universidad La Laguna en el grupo de esteroides orales mostró que sólo el índice de excreción de calcio tenía relación con este parámetro ($p=0,02$). A mayor IECA, menor Zscore (correlación negativa $r= -0.43$). La ecuación de correlación se presenta en la Tabla 6-8.

TABLA 6-8. *FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSc ULL*
GRUPO ESTEROIDES ORAL

VARIABLE	r	SIGNIFICAC
EDAD	-0.10	NS
PTH	-0.06	NS
ACLACREA	0.15	NS
CA	-0.23	NS
PO₄	-0.10	NS
FA	-0.07	NS
IECA (1)	-0.43	$p=0.02$
RTP	0.07	NS
ACUMESTORA	-0.31	$p=0.1$
ACUMTOTAL	-0.29	NS
PIRIDOLINA	0.41	$p=0.06$
X-LINK	0.31	NS
CALCITRIOL	-0.26	NS

PTH: Hormona paratiroidea. ACLARACREA: Aclaramiento de creatinina. CA: Calcio sérico. PO₄: Fósforo sérico. F:A: Fosfatasa alcalina. IECA: Índice de excreción de calcio. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos. ACUMESTORA: Dosis acumulada de esteroides orales. ACUMTOTAL: Dosis acumulada de esteroides total. PIRIDOLINA: Desoxipiridolina. X-LINK: Crosslink= Desoxipiridolina/ creatinina.

(1) Zscore ULL= $1.01 -14.56 \times \text{IECa}$

ZSCORE ULL < -1 EN PACIENTES CORTICODEPENDIENTES

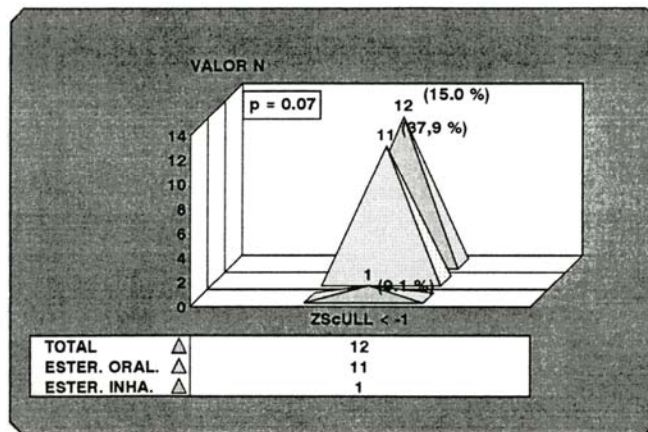


FIGURA 6-3

FACTORES QUE CONDICIONAN EL ZSCORE EN PACIENTES CON ESTEROIDES ORALES

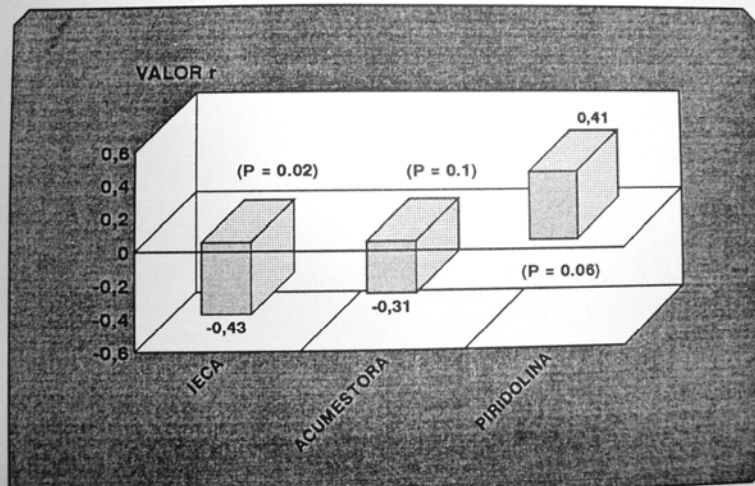


FIGURA 6-4

La desoxipiridolina en el análisis de correlación resultó casi significativa (p=0,06) como factor determinante del ZScore ULL (correlación positiva r=0,41)

El análisis de regresión múltiple en el grupo de esteroides orales mostró diferencias significativas (p<0.01) cuando se relacionaba el ZScore ULL(variable dependiente) con el IECA y el parámetro acumulación de esteroides orales (variables independientes). Se encontró una correlación negativa del ZScore con ambas variables. La ecuación de regresión se presenta en la Tabla 6-9.

**TABLA 6-9. ECUACION DE REGRESION: ZSCORE ULL
GRUPO ESTEROIDES ORALES**

VARIABLE	COEF.	ERR EST	COEF EST	t	PR	SIGNIF
INDEPEND	2.084	0.768		2.712	0.012	SI
IECA	-17.118	5.408	-0.511	-3.165	0.004	SI
ACUMESTORA			-0.404	-2.506	0.019	SI

IECA: Índice de excreción de calcio. ACUMESTORA: Dosis acumulada de esteroides orales.

ZSCORE ULL = 2.08 - 17.12 x IECA - 0.0001 x ACUMESTORA

N = 29 R = 0.59 R² = 0.35 (P<0.01)

4. DISCUSIÓN

A principios de siglo la expectativa de longevidad en los países occidentales era sólo de 50 años, mientras en el último decenio se supera los 70 años. Estas cifras significan que el ser humano ha aumentado su vida en un 40 por ciento. Pero ello no sería suficiente si no se consigue que la esperanza de alargar la existencia, no vaya acompañada de un buen estado de salud, de una vida confortable y con relativa independencia. Al igual que ha sucedido con otras patologías como la hipertensión, la arteriosclerosis o el cáncer de mama, puede ser posible en el terreno de la Patología Ósea, predecir y diagnosticar los cambios de disminución de la “masa ósea”, que conducen inexorablemente al síndrome osteoporótico con sus secuelas de fracturas y aplastamientos óseos, tan frecuentes como invalidantes.

El hueso es un tejido metabólicamente activo que se encuentra en constante remodelación, este movimiento intenso de cristalización cálcica y de resorción se presenta frecuentemente alterado por circunstancias múltiples, desde las puramente fisiológicas y del desarrollo, hasta las patológicas con una etiología variada y compleja; tiene interés especialmente la pérdida de masa ósea u *osteopenia*, que tiene lugar cuando hay un predominio absoluto o relativo de la actividad osteoclástica, reservando el término *osteoporosis* para cuando exista una patología demostrable.

Corresponde por tanto a una antigua aspiración médica el poder evaluar la masa ósea con precisión, con el doble interés de realizar una acción preventiva en aquellas edades de la vida en que es posible realizar un tratamiento lo suficientemente eficaz para frenar o disminuir la pérdida de hueso que desembocaría en la osteoporosis, y también para realizar un seguimiento de la evolución de las personas bajo medicación.

Métodos de medida de la densidad ósea. Los métodos de medidas actuales para cuantificación de la masa ósea son pruebas no cruentas, con una alta precisión en los resultados, fácilmente reproducibles y tienen la posibilidad de ser efectuadas en varias regiones del cuerpo.

Estas características se han podido lograr con los modernos equipos de absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) y a través de la tomografía computadorizada cuantitativa (TCc) con su variante de energía única o doble. Ambas técnicas permiten valorar el esqueleto axial que es el más afectado por el riesgo de fractura. Los aspectos determinantes de las técnicas vienen dados por disponer de valores de referencia apropiados, reproductibilidad de la técnica y dosis de radiación para el paciente; además de factores prácticos de gran importancia como la disponibilidad de aparatos, duración del estudio y coste de cada prueba.

Estos métodos tienen la desventaja de ser una medición indirecta y solo la TCc diferencia el hueso cortical del esponjoso, aunque los equipos de DXA más modernos también parecen conseguirlo en las proyecciones laterales de columna.

No existe un lugar idóneo representativo de la masa ósea del cuerpo en general, los huesos de un mismo individuo pueden tener una densidad ósea distinta, dato a considerar pues una sola medición no es necesariamente determinante del estado de la totalidad. Son de preferencia aquellas regiones que tengan un riesgo superior de producirse fracturas debidas a la osteoporosis, como puede ser las vértebras, epífisis femoral proximal y la extremidad distal del radio.

La masa ósea está afectada por múltiples determinantes, por un lado genéticos de tipo racial, la raza negra da valores superiores a la raza caucásica^{77, 104, 250, 436} y las razas asiáticas dan las cifras más inferiores⁷⁹. También varían entre los distintos individuos y dentro del mismo, entre los distintos huesos y a su vez dentro de cada hueso según la parte que se estudie, condicionado por las cargas que recibe. Existe una variación con respecto a la lateralidad de las extremidades, con valores algo superiores en el lado dominante.

La pérdida de hueso ocurre por una desproporción entre la formación de tejido óseo y su resorción. El hueso esponjoso tiene un turnover más rápido y una pérdida ósea más temprana. El lugar de preferencia para la medición de hueso esponjoso son las primeras vértebras lumbares, a veces se incluye como significativa también la D-12. Ello

es debido a que son los huesos que se fracturan o aplastan con frecuencia en los procesos osteopenizantes. La incidencia de acúñamientos vertebrales es de alrededor del 60% en la población anciana, con aplastamientos completos en el 5-10% de dicha población.

El objetivo principal de conocer la masa ósea estriba en la detección precoz de los casos de osteopenia y es de gran utilidad tanto en las osteoporosis primarias, como en las secundarias, ya sean debidas a endocrinopatías, medicamentos, síndromes disabsortivos, dializados o trasplantados renales.

La obtención de la medida de masa ósea trabecular (MOT) mediante métodos densitométricos, no reflejan la actividad del ciclo de remodelación. Esta actividad metabólica del hueso puede valorarse bioquímicamente por dos vías:

a) determinando la actividad en el suero de enzimas que provienen de las células que están formando (osteoblastos) y reabsorbiendo hueso (osteoclastos), tales como la fosfatasa alcalina y ácida respectivamente,

b) mediante la determinación de los constituyentes de la matriz ósea recién sintetizados que pasan a la circulación durante el proceso de formación ósea (osteocalcina en suero) y los fragmentos de la matriz que se liberan durante la resorción ósea (determinación en orina del índice de calcio, hidroxiprolina, piridolina o desoxipiridolina)

POBLACION NORMAL.

Los estudios clásicos cifran el pico máximo de masa ósea, determinante esencial en el riesgo de fractura, en los 30 años de edad, actualmente algunos autores abogan por que se consigue al final del crecimiento del esqueleto. Numerosos trabajos indican una contribución genética muy significativa particularmente en el desarrollo de la masa ósea cortical^{93, 103, 257, 298, 341, 413, 438}. La actividad física también puede determinar el pico máximo de masa ósea^{12, 97, 216, 341}. La ingesta de calcio en la dieta también puede influenciar el pico de masa ósea^{113, 221, 281}, si bien permanece sin definir las dosis óptimas de calcio diarias.

Son de indudable importancia las influencias hormonales como la demuestra la deficiencia de estrógenos que ocasiona una pérdida rápida de densidad ósea en adolescentes y jóvenes adultas con amenorrea, al igual que en las que sufren una ooforectomía ^{35, 52, 270}.

La menor incidencia de osteoporosis en los hombres puede tener relación con la adquisición de una mayor masa ósea. En un 30% de los pacientes con osteoporosis vertebral y en un 68% de los que tienen fractura de cadera hay una disminución de la testosterona ²⁰¹.

La elección de una población normal tiene algunas dificultades pues al seleccionar las personas que componen el grupo hay que descartar no solo las que padezcan algunas entidades patológicas que sobretodo pueden ser osteopenizantes; sino también aquellas que por su carácter físico puedan tener variaciones que alteren en algún sentido, lo más frecuente en nuestros medios puede ser la obesidad ¹⁰⁴ y deformidades artrósicas o las dietas carenciales en los regímenes de adelgazamiento, las primeras dando falsos aumentos de contenido mineral y la segunda produciendo una auténtica osteoporosis juvenil.

Toda colección de valores de referencia se encuentra sujeta a una considerable variación biológica. Incluso, las personas consideradas sanas y clasificadas como “normales”, de acuerdo con los criterios más estrictos, presentan unas cifras de densidad ósea mineral muy dispersas. Este hecho existe también en otros parámetros como la talla y el peso, que muestran tal dispersión. No obstante, siempre debe recordarse esta posibilidad cuando se trata de establecer la clasificación de “sano”, “riesgo de osteopenia” u “osteopenia”.

La necesidad de disponer de valores normales o de referencia de la masa ósea trabecular (MOT) clasificados por edad y sexo, para poder interpretar el resultado obtenido en un determinado paciente, ha sido uno de los objetivos del presente trabajo. En el caso de la Tomografía computadorizada cuantitativa (TCC), técnica que hemos utilizado para nuestro estudio, la literatura ofrece algunos trabajos sobre valores normales

en Europa ²⁰⁹. No obstante, el empleo de los valores de referencia americanos deben considerarse, aunque críticamente, mientras no se hayan efectuado en Europa estudios epidemiológicos más extensos.

En este trabajo hemos estudiado una muestra de 163 pacientes, 103 mujeres y 60 hombres en edades comprendidas entre 20 y 78 años, seleccionados por anamnesis y datos bioquímicos como normales, con la finalidad de obtener unas tablas estándar para nuestra población (Tablas 1-1 y 1-2).

Al comparar nuestros resultados con los datos publicados por la Universidad de San Francisco, California, que hasta el momento presente, hemos utilizado para valorar el grado de osteopenia de nuestros pacientes, observamos algunas diferencias de interés.

En el grupo de mujeres se observó diferencias significativas en las décadas de los veinte y cuarenta, demostrándose más masa ósea trabecular (11 y 15% respectivamente) que en el grupo de mujeres americanas. En cambio, en los hombres solo se encontró diferencias en la década de los sesenta (a pesar del escaso tamaño muestral), en este caso menos masa ósea nuestros hombres (14%) que los americanos.

Considerando estos resultados, podríamos decir que nuestras mujeres alcanzan el pico de masa ósea antes que las americanas, lo mantienen más tiempo hasta hacerse iguales en la década de los cincuenta, a partir de la cual se comportan de forma similar. En cambio en los hombres no se observaron diferencias, salvo en las últimas décadas en las que presentan valores menores que los americanos.

A pesar de los resultados, el hecho de no disponer de un tamaño muestral lo suficientemente elevado no nos permite aportar un nuevo estándar de solides comparable a los de la Universidad de California, San Francisco. Sin embargo, nos ha confirmado que existe algunas diferencias, lo cual hace necesario investigar este tema en más profundidad.

POSMENOPAUSIA FISIOLÓGICA Y QUIRÚRGICA

La osteoporosis primaria es la forma más común de osteoporosis y se subclasifica de manera arbitraria en osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis senil. La menopausia se asocia con una acelerada pérdida de masa ósea que comporta un mayor riesgo de fracturas. Los factores de riesgo en cuanto al desarrollo de osteoporosis posmenopáusica son menarquia tardía ¹⁴¹, menopausia precoz o quirúrgica ¹⁸² que no han recibido tratamiento hormonal sustitutivo (THS), complexión delgada y tabaquismo.

La pérdida de masa ósea después de la menopausia ocurren exponencialmente, siendo la fase de pérdida rápida durante los primeros 4 años después de la menopausia, lo que refleja un incremento en la activación de muchas más áreas de resorción y puede ser medido bioquímicamente en plasma como un aumento de la fosfatasa alcalina, osteocalcina, excreción urinaria de hidroxiprolina ⁴¹⁹ y piridolinas . Estas últimas vuelven a los niveles premenopáusicos después del tratamiento hormonal sustitutivo ⁴¹³.

Durante los siguientes 4 años hay una disminución en los marcadores bioquímicos de la resorción ósea y presumiblemente esto refleja una disminución en el número de áreas de remodelación ósea.

Para nuestro estudio disponíamos de un grupo de 80 mujeres posmenopáusicas, de ellas 29 con menopausia fisiológica y 51 quirúrgica, estas habían sido hysterectomizadas como mínimo seis meses antes. Estaban en tratamiento hormonal sustitutivo 16 del total de pacientes, 4 fisiológicas y 12 quirúrgicas.

El estudio comparativo entre ambos subgrupos mostró una mayor osteopenia (ZScore<-1) en las pacientes con menopausia quirúrgica, 23,5% de estas frente al 6,9% de las fisiológicas (Tabla 2-4). La edad fue un factor determinante del ZScore tanto en el grupo de menopausias en conjunto como en el subgrupo de menopausias quirúrgicas presentando una correlación positiva, a más edad los valores de ZScore se acercan a la normalidad. En cambio en las menopausias fisiológicas la fosfatasa alcalina (F.A) y las

desoxipiridolina (D-Pyr) eran los parámetros condicionantes del Zscore, con una correlación negativa, mayores niveles de F.A y D-Pyr condicionan menores valores de ZScore.

También los parámetros bioquímicos mostraron diferencias entre ambos subgrupos. Los valores de fosfatasa alcalina (F.A) resultaron ser menores y el índice de excreción de calcio (IECa) mayor en las menopausias quirúrgicas. El análisis de estos resultados indicaría que en las mujeres con menopausia quirúrgica existe una menor formación y mayor resorción ósea.

Teniendo en cuenta los datos aportados por la bibliografía de que la terapéutica con tiazidas parece tener efectos protectores sobre la masa ósea^{229, 249}, se hizo un estudio comparativo de ambos subgrupos excluyendo las pacientes con tratamiento tiazídico (6 fisiológicas y 2 quirúrgicas) sin que se demostrara ninguna diferencia con respecto a los resultados encontrados anteriormente.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) que disminuye el riesgo de osteopenia en las mujeres menopáusicas, en nuestro estudio no se demostraron diferencias entre las pacientes con THS o sin él.

Los análisis de regresión múltiple dieron como resultado en las menopausias fisiológicas que los parámetros que predicen la pérdida ósea son las desoxipiridolina urinaria y los niveles de PTH en conjunto, ambos de origen resorptivo. La edad y la duración de la menopausia no fueron buenos predictores. En las menopausias quirúrgicas, los niveles de fosfatasa alcalina y calcitriol en conjunto fueron los predictores de la magnitud de pérdida ósea. El aumento de los niveles de F.A y el descenso del calcitriol, se asocian a un menor ZScore.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad relativamente poco común, afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres, de 2-4 veces más y aparece preferentemente después de los 60 años.

En nuestro estudio el grupo de HPTP estaba formado por 18 pacientes, de los cuales 16 (88,9%) eran mujeres y la edad más frecuente de presentación la década de los sesenta. Estos resultados reflejan una mayor incidencia en el sexo femenino (8:1) de nuestros pacientes que los publicados en la literatura, probablemente el tamaño muestral no es lo suficientemente grande como para considerarlo propio de nuestra área geográfica.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la causa más común de niveles mantenidos de hipercalcemia, en la mayoría de los pacientes vistos en la clínica. El diagnóstico se suele confirmar por medida de la PTH sérica y de los niveles nefrógenos de AMPc.

En el estudio de nuestros pacientes los valores de calcio sérico ($11,18 \pm 0,68$), PTH ($141,76 \pm 75,96$) e índice de excreción de calcio ($0,25 \pm 0,12$), estaban elevados (Tabla 3-1). Sin embargo, en la búsqueda de parámetros predictores de la magnitud de masa ósea, ninguno de ellos resultó ser un factor condicionante, sólo la edad presentó unos valores casi significativos como predictor de los menores valores del ZScore (Tabla 3-5)

El efecto de la hormona paratiroidea sobre el hueso depende fundamentalmente de la duración de la enfermedad ²⁷². Actualmente, no se considera la PTH como responsable de la osteoporosis, impresión clínica frecuente obtenida en los pacientes con hiperparatiroidismo de larga evolución, sino más bien como hormona que estimula el metabolismo óseo y la formación de hueso. De hecho, se han detectado receptores de hormona paratiroidea en los osteoblastos ³³⁴. En el hiperparatiroidismo primario inicialmente, los pacientes muestran un aumento de la masa ósea ³³² y sólo cuando la

hormona actúa durante mucho tiempo sobre la unidad de osteoblastos-osteoclastos, se produce un desacoplamiento de esta unidad y una desmineralización ósea.

En el hiperparatiroidismo primario leve, el ciclo de remodelación, la frecuencia de activación y la tasa de formación ósea están aumentadas, tanto en el hueso cortical como en el trabecular. La profundidad de la resorción ósea mediada por osteoclastos, sin embargo está aumentada solamente en las superficies endocorticales del hueso. El resultado neto del doble efecto de la hormona paratiroidea en los diferentes compartimentos esqueléticos es de esperar que dé como resultado una pérdida de hueso cortical, con mantenimiento o incluso un aumento en el hueso trabecular ³³².

En nuestro estudio la presencia de osteopenia manifiesta ($ZScore < -1$) se presentó en el 22,22% de los pacientes, un 55,56% presentaron una masa ósea dentro de los límites normales y el 22,22% restante tenían osteosclerosis (Tabla 3-4). De los pacientes osteopénicos el 27,78% estaban por debajo de “umbral de fractura” ($MOT < 110$).

La detección de este grupo de pacientes osteopénico justifica la realización de un estudio densitométrico en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, que posiblemente requieren un manejo clínico diferente. Después del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario, la masa ósea aumenta de nuevo, alcanzando un valor máximo durante el primer año y continuando después en menor medida, aunque no consigue llegar a los valores normales ^{231, 272}.

Probablemente, los pacientes con osteopenia cuando fueron diagnosticados tenían una larga evolución de la enfermedad y los que presentaban osteosclerosis estaban en una fase inicial en los que la PTH actúa estimulando la tasa de formación ósea. La preservación de la masa ósea trabecular en el esqueleto axial ha sido documentado por otros autores ^{96, 135}.

En el subgrupo de mujeres, el 87,5% presentaban menopausia. El estudio comparativo con el grupo de menopausias, del que hemos hablado anteriormente, no

mostró diferencias significativas en la masa ósea, lo que refleja el efecto protector de la PTH sobre la mineralización ósea.

GRUPO DIALISIS

La patología ósea que siempre acompaña a cualquier enfermedad renal crónica es el resultado de una importante reducción de la tasa de filtración glomerular^{71, 72, 267, 279, 409, 412}. La prolongación de la vida de los pacientes con fallo renal crónico por un mejor tratamiento conservador junto a la facilidad de disponer rápidamente de diálisis, ha hecho que la morbilidad asociada con enfermedad renal ósea sea un problema mayor en estos pacientes⁷¹.

Si bien el hiperparatiroidismo secundario es la causa más común de la osteodistrofia renal, la deficiencia de vitamina D y toxinas tales como el aluminio, hierro y heparina también contribuye a la aparición de la enfermedad metabólica ósea.

Los niveles de PTH en sangre es de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad ósea subyacente. Las concentraciones de PTH superiores a siete veces el límite alto de la normalidad son muy sugestivas de osteítis fibrosa o de enfermedad mixta, mientras que las cifras dos veces por debajo de los valores normales son característicos de enfermedad de bajo remodelado o de forma leve de hiperparatiroidismo^{88, 258, 404}.

Para nuestro estudio disponíamos de un grupo de 58 pacientes con insuficiencia renal en diálisis, 44 hombres y 14 mujeres, de los cuales 47 estaban con hemodiálisis y 11 con diálisis peritoneal. En 20 de los pacientes dializados, de forma aleatoria, se les había practicado biopsia ósea, con la que se diagnosticó 11 pacientes (55%) de osteítis fibrosa

La biopsia ósea sin descalcificar es el único método que permite establecer el diagnóstico de manera definitiva el tipo de lesiones óseas que se presenta en pacientes de diálisis; con ella se puede valorar la actividad celular, la dinámica de la mineralización, la extensión y localización de los depósitos de aluminio y el aumento de las fibrosis y de las áreas de osteoides^{253, 264, 403}.

La medida de masa ósea por densitometría ha demostrado una reducción de la misma en pacientes en diálisis mantenida, pero también ha sido detectada antes de la diálisis ^{112, 266, 267, 363}, en probable relación con disturbios metabólicos múltiples ²⁶⁶. La bibliografía consultada demuestran una reducción del hueso cortical y trabecular en pacientes con insuficiencia renal crónica previo a diálisis mantenida ^{251, 267, 363}. Si bien, refieren un mayor grado de disminución de hueso cortical en estos pacientes ¹³⁷. Este hallazgo también se demostró en un estudio realizado en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, en los que había una disminución de masa ósea preferente en el tercio distal del radio comparada con la pérdida de hueso en columna ³³. Esta mayor sensibilidad del hueso cortical ha sido observada en pacientes que llevaban un año de diálisis ¹³⁷.

Los pacientes de nuestro grupo de diálisis presentaron osteopenia en el 32,8% de los casos, una densidad ósea vertebral dentro de los límites normales en otro 32,8% y osteosclerosis en el 34,4% restante.

El 18,18% de los pacientes (todos ellos hombres) presentaron osteopenia por debajo del “umbral de fractura” (MOT<110). Estos resultados se contradicen con los reflejados en la bibliografía en que han observado que la densidad mineral ósea es más baja en mujeres dializadas que en hombres, sin reparar en la edad. Se ha notificado que la densidad ósea cortical y trabecular está muy disminuida después de la menopausia, además, y hay una correlación negativa entre la densidad ósea trabecular y el tiempo desde el comienzo de la menopausia en mujeres con IRC ³³.

Estos hallazgos han sido reafirmados por otros autores que observaron que mujeres con IRC muestran una tasa de pérdida ósea más rápida que las mujeres normales, el 95% de las mujeres estudiadas presentaron alguna amenorrea secundaria o la mayor parte de ellas, un estado posmenopáusico. Así, la IRC puede añadir una influencia negativa a una temprana o inducida menopausia disminuyendo la densidad mineral ósea en mujeres dializadas ¹³⁷.

En cambio, en nuestro estudio, la edad y sobre todo la PTH fueron los parámetros predictores de la masa ósea (Tabla 4-6) en el grupo de mujeres. A mayor edad y niveles de PTH mayores valores de masa ósea. De igual forma, cuando se clasificaban los pacientes por el nivel de PTH, tomando como referencia 300 pg/ml, se observó como los pacientes con valores superiores presentaban osteosclerosis ósea.

El tiempo de diálisis no es un buen predictor de la masa ósea (Tabla 4-6). Esto también ha sido observado por otros autores. Cuando estas mediciones fueron realizadas en el tercio distal del radio o en el eje del fémur, por lo que solamente se evaluó el hueso cortical, la densidad mineral ósea mostró que el tiempo de duración de diálisis influye negativamente en la masa ósea ^{20, 112, 277}. En contraste, cuando la densidad mineral ósea estuvo medida en columna no se demostró pérdida de hueso ¹¹².

El estado de la función paratiroidea es el mayor condicionante de la densidad ósea vertebral, pues como hemos podido demostrar en nuestro estudio, niveles altos de PTH (>300pg/ml) ocasionan osteosclerosis. Esto ha sido reportado por algunos autores que encuentran una relación positiva entre la densidad mineral ósea en columna y el nivel en suero de PTH ³⁴⁰. Además, se ha observado osteoesclerosis en las radiografías de columna en pacientes con osteítis fibrosa ²¹².

Existe una correlación directa entre los valores de masa ósea trabecular obtenidos por TCc y el volumen óseo trabecular y grado de fibrosis medular que es la lesión histológica que con más frecuencia aparece en el HPT secundario, obtenido por biopsia de cresta ilíaca (Tabla 4-8).

El efecto de la PTH sobre la densidad ósea vertebral es significativo sobre todo en mujeres, pues las mujeres en diálisis de más edad tienen preservada la densidad ósea, en probable relación con el efecto protector de la PTH.

GRUPO LITIASIS

La litiasis renal es una patología altamente frecuente que afecta del 0,3 al 12% de la población general ²⁰⁵, y son los cálculos de calcio el tipo más comúnmente encontrado en la litiasis urinaria. Constituyen el 80-85% de todos los cálculos renales.

La anomalía metabólica más frecuente en estos pacientes es la hiper calciuria idiopática (HCI) que aparece en el 50-60% de los casos. La HCI viene definida por la existencia de hiper calciuria en ausencia de hiper calcemia o de otras causas conocidas de hiper calciuria normocalcémica como son la sarcoidosis, fármacos, etc.

Nosotros hemos estudiado un grupo de 27 pacientes con nefrolitiasis cálcica, 13 mujeres y 14 hombres, de los que 20 presentaban hiper calciuria idiopática (HCI), lo que constituye un 74,1% de los casos, que representa una incidencia más alta que la encontrada en la bibliografía.

En el análisis comparativo de ambos subgrupos se encontraron diferencias significativas en la reabsorción tubular de fosfatos, menor para el grupo con HCI y en el grado de osteopenia que fue mayor en el grupo con HCI.

El 55% de los pacientes con HCI presentaron osteopenia ($ZScore < -1$), de los cuales un 15%, todas ellas mujeres, se encontraban por debajo del “umbral de fractura” ($MOT < 110$). También se observó osteopenia en el 28,6% de los pacientes sin HCI (Tabla 5-3).

Estos resultados constatan la alta incidencia de osteopenia en los pacientes con HCI y en especial en mujeres con déficit estrogénico, como lo refleja los resultados que obtuvimos al analizar el $ZScore$ en el subgrupo de mujeres (Tabla 5-4) en el que se observó un valor menor en aquellas que presentaban menstruaciones irregulares o eran menopáusicas.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados en la bibliografía en la que también encuentran reducido el contenido óseo mineral en los pacientes formadores de litiasis renal, no sólo en los que presentan hiper calciuria de origen renal, sino también en

las absorptivas, e incluso en las hipercalciurias sin formación de litiasis ^{11, 28, 135, 240}. Aún no se ha clarificado la causa de esta disminución, pero es evidente que existe un aumento en la resorción ósea.

La presencia de una elevación de la calciuria en ayunas sin estimulación paratiroidea en muchos enfermos con HCl ^{29, 73, 246, 461}, sugiere un incremento primario de la resorción ósea. Esto ha tratado de explicarse en base a trastornos inmunológicos, ya que en pacientes litiásicos que presentan hipercalciuria en ayunas, existe una anomalía en los monocitos que ocasionan un aumento de la secreción de interleucina I, que a su vez estimula la síntesis de prostaglandina la cual incrementa directamente la resorción ósea y además estimula la síntesis de calcitriol ³²⁵.

Una segunda explicación es en base a factores nutricionales, una dieta rica en proteínas produce una carga ácida ¹⁵⁷ con la consiguiente acidosis metabólica intermitente que se trata de compensar por los mecanismos buffer del organismo, entre los que destacan las sales cálcicas del hueso, lo que daría lugar a un incremento en la resorción ósea. También se ha asociado a una dieta baja en calcio para prevenir la formación de cálculos renales ¹³⁶.

GRUPO CORTICODEPENDIENTE

La osteoporosis inducida por corticosteroides es una de las formas más comunes de osteoporosis secundaria (se presenta ya a dosis de 8 mg/día de prednisona). Su principal característica es que se desarrolla más rápidamente que la osteoporosis primaria, principalmente a causa de un incremento en la tasa de resorción ósea, superior a la tasa de formación ósea.

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los esteroides han promovido su uso extensivo ^{23, 426}, sin embargo, mientras que a corto plazo los efectos de los esteroides son muy eficaces, a largo plazo los efectos secundarios de estas potentes drogas son dramáticos. La pérdida ósea con las consiguientes fracturas es la secuela más incapacitante de la terapia esteroidea. La severidad de la pérdida ósea aparece

paralelamente a los otros efectos secundarios. La incidencia de osteoporosis en pacientes que reciben terapia corticoesteroides es poco conocida. No hay suficientes estudios prospectivos que hayan comparado la pérdida ósea en pacientes que han recibido corticosteroides y aquéllos con la misma enfermedad que no los han recibido. Los datos disponibles sugieren que la incidencia de las fracturas atraumáticas en estos pacientes es del 30-50%^{4, 381}. Estos datos coinciden con la información de un 50% de osteoporosis en pacientes con enfermedad de Cushing³⁷⁷.

La extensión de la pérdida ósea es igualmente difícil de evaluar porque muchos de los estudios son transversales, haciendo imposible determinar la condición del esqueleto de estos sujetos antes de la terapia con esteroides o si la pérdida fue lineal en el tiempo. Un estudio longitudinal corto sugiere que hay una pérdida rápida en las primeras semanas y después una meseta de 6 meses aproximadamente¹⁵⁰. Todos los estudios realizados muestran una gran pérdida, tanto del hueso cortical como del hueso trabecular.

Las mujeres premenopáusicas están protegidas de pérdida ósea mientras reciben bajas dosis de esteroides, y los hombres son particularmente sensibles a las bajas dosis de corticoides¹⁰⁵, sin embargo, a altas dosis las mujeres premenopáusicas y las gentes joven presentan una pérdida ósea significativa³⁸¹. Dosis de prednisona de 7,5 mg/día o más causan una pérdida significativa de hueso trabecular en muchos pacientes. Dosis menores tuvieron menos efectos dramáticos en mujeres premenopáusicas, en cambio, mujeres posmenopáusicas y hombres presentaron pérdida ósea, incluso a bajas dosis.

La pérdida ósea en los pacientes con tratamiento esteroideo es bastante rápida en áreas del esqueleto que contiene grandes proporciones de hueso trabecular. La TCc detecta precozmente estos cambios, sin embargo el DXA infravalora los efectos de los esteroides, pues la sumación de la cortical oculta la verdadera pérdida ósea.

Nuestro grupo de corticodependiente estaba formado por 40 pacientes, 33 mujeres y 7 hombres, con asma severa en tratamiento esteroideo de más de 3 años, de ellos 29 tenían tratamiento por vía oral y 11 inhalados.

En el estudio comparativo de ambos subgrupos se observó que el calcio sérico y la fosfatasa alcalina presentaban unos valores superiores en los pacientes en tratamiento con esteroides orales. La medida de la densidad ósea vertebral también presentó diferencias demostrándose una mayor tendencia a la osteopenia en los pacientes con esteroides orales. Estos resultados coinciden con los reflejados en la bibliografía en la que estudios retrospectivos ³⁰⁷ demuestran que los pacientes que desarrollaron osteoporosis radiológica inducida por esteroides presentaron una mayor elevación del calcio e hidroxiprolina en orina que pacientes que no tenían evidencias de osteoporosis radiológica mientras recibían esteroides.

Nuestro estudio reveló un 37,93% de osteopenia en los pacientes con esteroides orales de los que un 20,6% presentaban unos valores de masa ósea por debajo del “nivel de fractura” (MOT<110).

El estudio de los factores que condicionan el ZScore (Tabla 6-8) demostró que el índice de excreción de calcio ($p=0,02$) era el mejor condicionante de la masa ósea trabecular. A mayor IECa menor Zscore. La excreción urinaria de desoxipiridolina ($p=0,06$) también resultó ser un factor condicionante de la densidad ósea vertebral pero no de una forma tan significativa como el IECa.

En el análisis de regresión múltiple (Tabla 6-9), los parámetros que mejor predecían el ZScore fueron el índice de excreción de calcio y la dosis acumulada de esteroides orales, con una correlación negativa, a mayor IECa y dosis acumulada de esteroides menor masa ósea trabecular.

La terapia esteroidea ocasiona una pérdida ósea más rápida del esqueleto que contiene mayor proporción de hueso trabecular por lo que los cambios tempranos en la masa ósea pueden ser detectados en la columna y cuello femoral con las técnicas densitométricas. Algunos pacientes con corticoterapia no desarrollan osteoporosis, en cambio otros tienen una gran sensibilidad a los esteroides incluso con dosis bajas, ello hace importante identificar a las personas de riesgo. Nuestros resultados indican que la calciuria es un buen marcador de la resorción ósea en los pacientes en tratamiento

esteroideo y que es útil para monitorizar el impacto del tratamiento crónico con esteroides sobre el hueso en estos pacientes de riesgo. La magnitud de pérdida ósea nos la da las técnicas densitométricas.

5. CONCLUSIONES

- 1.- La Tomografía Computadorizada cuantitativa es una exploración útil para el estudio de la densidad ósea vertebral permitiendo la medición selectiva de la esponjosa sin influencias de la cortical ni de patologías asociadas.
- 2.- El estudio de población normal, al compararlo con los estándar de la Universidad de California, San Francisco, demostró que nuestras mujeres alcanzan el “pico de masa ósea” antes que las americanas, manteniéndolo por más tiempo, para descender y hacerse iguales en la década de los cincuenta. Los hombres son iguales hasta los sesenta en que nuestros valores se hacen más bajos.
- 3.- En la menopausia fisiológica los parámetros que mejor predicen la pérdida ósea son dos de origen resortivo: la excreción urinaria de Desoxipiridolinas y los niveles de PTH en conjunto (regresión múltiple).
- 4.- En la menopausia quirúrgica existe una pérdida ósea rápida y luego con la edad se estabiliza el ZScore. El aumento de los valores de Fosfatasa alcalina y el descenso de los de calcitriol predicen la magnitud de la pérdida ósea.
- 5.- El estudio con Tomografía Computadorizada cuantitativa en pacientes con Hiperparatiroidismo primario permite detectar osteopenia con valores por debajo del “umbral de fractura” en casi la cuarta parte de los pacientes que podrían requerir un manejo diferente. Otra cuarta parte presentaba osteosclerosis.
- 6.- En el grupo de pacientes en diálisis existe una estrecha correlación entre la medida de masa ósea trabecular obtenida por Tomografía Computadorizada cuantitativa vertebral y la determinación del volumen óseo trabecular por biopsia de cresta ilíaca.

- 7.- Las mujeres en diálisis de más edad en nuestro estudio preservan la densidad ósea vertebral seguramente condicionada por los altos niveles de PTH encontrados. Ninguna paciente de nuestro grupo se encontraba con valores por debajo del “umbral de fractura”.
- 8.- El estado de la función paratiroidea es el mayor condicionante de la densidad ósea vertebral en los pacientes en diálisis. Niveles altos de PTH (> 300 pg/mg) ocasionan osteosclerosis.
- 9.- Dentro del grupo de pacientes con litiasis cálcica se demuestra una alta incidencia de osteopenia (55%) en los que presentaban Hipercalciuria Idiopática. Un 15% se encontraban por debajo del “umbral de fractura”.
- 10.- Los esteroides inhalados, al contrario de los orales no producen osteopenia detectable. Casi el 40% de los pacientes de nuestro grupo tratados con esteroides orales presentaban osteopenia y de ellos la mitad estaban por debajo del “umbral de fractura”.
- 11.- La calciuria y la dosis acumulada de esteroides orales administrados, son los parámetros que mejor predicen la magnitud de pérdida ósea en estos pacientes. La excreción urinaria de Desoxipiridolinas resultó menos determinante como marcador de resorción ósea.
- 12.- Consideramos indicada la práctica de una Tomografía Computadorizada cuantitativa en aquellos casos en que interese una determinación específica de pérdida de masa ósea trabecular. Los pacientes con Hiperparatiroidismo primario, en diálisis y con terapia corticoesteroides de larga duración precisan de esta técnica para su correcta evaluación.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Adams JS, Lukert BP. Effects of sodium restriction on ⁴⁵Ca and ²²Na transduodenal flux in corticosteroid-treated rats. *Miner Electrolyte Metab*, 1980; 4: 216-226.
2. Adams JS, Wahl TO, Lukert BP. Effects of hydrochlorothiazide and dietary sodium restriction on calcium metabolism in corticosteroid treated patients., *Metabolism*, 1981; 30: 217-221.
3. Adams ND, Gray RW, Lemman J Jr, Chemng HS. Effects of calcitriol administration on calcium metabolism in healthy men. *Kidney Int*, 1982; 21: 90-95.
4. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med*, 1983; 309: 265-268.
5. Albanese AA, Edelson AH, Lorenze EJ, Woodhull ML, Wein EH. Problems of bone health in the elderly: ten year study. *New York State Journal of Medicine*, 1975; 75: 326-336.
6. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria. A preliminary report. *Proc Roy Soc Med*, 1953; 46: 1077-1081.
7. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Assoc*, 1941; 116: 2465-2474.
8. Albright JA, Brand RA. *The Scientific Basis of Orthopaedics*, ed 2. Norwalk, Appleton and Lange, 1987; pp: 289-324.
9. Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH. Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. *American Journal of Epidemiology*, 1986; 124: 262-267.
10. Alffram PA, Baner GCH. Epidemiology of fractures of the forearm. *Journal Bone and Joint Surgery*, 1962; 44A: 105-114.
11. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol*, 1976; 10: 154-156.

12. Aloia JF, Cohn SF, Babu T, Abesamis C, Kalici N, Ellis K. Skeletal mass and body composition in marathon runners. *Metabolism*, 1978a; 27: 1793-1796.
13. Aloia JF, Cohn SF, Vaswani A, Yeh JK, Yuen JK, Yuen K, Ellis K. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *American Journal of Medicine*, 1985; 78: 95-100.
14. Aloia JF, Ross P, Vaswani A, Zanzi I, Cohn SH. Rate of bone loss in postmenopausal and osteoporotic women. *American Journal of Physiology*, 1982; 242 (Endocrinology and Metabolism) 5: 82-86.
15. Aloia JF, Vaswani A, Ellis K, Yuen K, Cohn SH. A model for involutional bone loss. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1985; 106: 630-637.
16. Als OS, Gotfredsen A, Christiansen C. The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 1985; 28: 369-375.
17. Andress DL, Koff JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrad DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Eng J Med*, 1987; 316: 292-296.
18. Andress DL, Ott SM, Maloney NA, Sherrad DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Eng J Med*, 1985; 312: 468-473.
19. Armand CD. Hyperthyroidism and renal failure. *Kidney Int*, 1973; 4: 89.
20. Atiksons PJ, Hancock DA, Acharya VN, Parsons FM, Proctor EA, Reed GW. Changes in skeletal mineral in patients on prolonged maintenance dialysis. *Br Med J*, 1973; 4: 519-522.
21. Awbrey BJ, Jacobson PC, Grubb SA, et al. Bone density in women: A modified procedure for measurement of distal radial density. *J Orthop Res*, 1984; 2: 314-321.
22. Baggio B, Gambaro G, Ossi E, Favaro S, Borsatti A. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1983; 129: 1161-1162.

23. Ballard PL, Carter JP, Graham BS, Baxter JD. A radioreceptor assay for evaluation of the plasma glucocorticoid activity of natural and synthetic steroids in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975; 1: 290-304.
24. Bar Shavit A, Khan AJ, Reitsma P, Trial J, Teitelbaum SL. 1,25 dihydroxyvitamin D induce monocyte differentiation and bone resorption and inhibits oncogene expresion. *Endocrine control of bone and calcium metabolism*. Amsterdam: Elsevier, 1984; 384-386.
25. Baran DT, Kelly AM, Mitarb u. Ultrasound attenuation of the os calcis with osteoporosis and hip fractures. *Calcif Tiss Int*, 1988; 43: 138-142.
26. Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CYC. Excreción renal de oxalato tras sobrecarga oral en pacientes con enfermedad ileal e hipercalciuria renal y de absorción: efecto del calcio y del magnesio. *Am J Med*, 1978; 64: 579-585.
27. Barilla DE, Zerwekh JE, Pak CYC. A critical evaluation of the role of phosphate in the pathogenesis of absorptive hypercalciuria. *Min Elect Metab*, 1979; 2: 302-309.
28. Barkin J, Wilson DR, Manuel MA, Bailey A, Murray T, Harrison J. Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab*, 1985; 11: 19-24.
29. Baron R, Magee S, Silverglate A, Broadus A, Lang R. Estimation of trabecular bone resorption by histomorphometry: evidencre for prolonged reversal phase with normal resorption in post-. menopausal osteoporosis and coupled increased resorption in primary hiperparathyroidism. En: Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE, Bergot C, Jans I, Lalau JD, Petit J, Henon G, Jeantet MA, Bouillon R, Sebert JL. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int*; 1991; 39: 1193-1205.
30. Bennett A, Chen T, Feldman D, Hintz RL, Rosenfeld DG. Characterization of insulin-like growth factor I receptors on rat bone cells: regulation of receptor concentration by glucocorticoids. *Endocrinology*, 1984; 115: 1577-1583.

31. Beresford JN, Gallagher JA, Poser JW, Russell RGG. Production of osteocalcin by human bone cells invitro. Effects of 1,25(OH)₂D₃, 24-25(OH)₂D₃ parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis and Rel Res*, 1984; 5: 229-234.
32. Bianchi G, Vezzoli G, Cusi D. Abnormal red-cell pump in patient with idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med*, 1988; 319: 897-902.
33. Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, Trevisan C, Ortolani S, Rossi R, Buccianti G. Bone mass in different degrees of chronic renal failure. *Bone*, 1992; 13: 225-228.
34. Bilezikian JP. Clinical disorders of the parathyroid glands. En: Martin TJ, Raisz LG (eds): *Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1987; pp: 53-96.
35. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nerviosa. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1989; 68: 548-554.
36. Binder HJ. Effect of dexamethasone on electrolyte transport in the large intestine of the rat. *Gastroenterology*, 1978; 75: 212-217
37. Block JE, Smith R, Glucer CC, Steiger P, Ettinger B, Genant H. Models of spinal trabecular bone loss as determined by quantitative computed tomography. *J Bone Mineral Res*, 1989; 4: 249-257.
38. Block JE, Smith R, Steiger P, Glüer CC, Ettinger B, Genant HK. Models of spinal trabecular bone loss as determined by quantitative computed tomography. *Bone*, 1989; 4: 249-257.
39. Body JJ, Delmas PD. Urinary pyridinium cross-links as markers of bone resorption in tumor associates hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 471-475.
40. Borders J, Keer E, Sartoris DJ, et al. Quantitative dual energy radiographic absorptiometry of the lumbar spine: In vivo comparison with dual-photon-absorptiometry. *Radiol*, 1989; 170: 129-131.

41. Boyce BF, Fell GS, Elder HY, Junor BJ, Elliot HL, Beastall G, Fogelman I, Boyle IT. Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminum toxicity. *Lancet*, 1982; 2: 1009-1012.
42. Brannan PG, Morawski S, Pak CYC, Fordtran JS. Absorción yeyunal selectiva de calcio en la hipercalciuria absorptiva. *Am J Med*, 1979; 66: 425-428.
43. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Amer J Med*, 1988; 84: 654-660.
44. Brenner BM et al. CRF pathophysiologic and clinical consideration. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill 11th edn, 1986; 1159.
45. Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CYC. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 55: 369-373.
46. Breslau NA, Sakhaee K. Pathophysiology of non hypercalciuric causes of stone. En: Pak CYC, ed *Renal Stone Disease: pathogenesis, prevention and treatment*. Martinus Nijhoff Publishing Boston, 1987; pp: 47-84.
47. Breslau NA. Southeastern internal medicine conference update on secondary forms of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci*, 1987; 294: 120-131.
48. Broadus AE, Domínguez M, Bartter FC. Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978; 47: 751-760.
49. Broadus AE, Erikson SB, Gertner JM, Cooper K, Dobbins JW. An experimental human model 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 59: 202-206.
50. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison A, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25 dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med*, 1984; 311: 73-80.

51. Broadus AE, Insogna KL, Lang RL, Mallete LE, Oren DA, Gertner JM, Kliger AS, Ellison AF. A consideration of the hormonal basis and phosphate-leak hypothesis of absorptive hipercalciuria. *N Engl J Med*, 1984; 311: 73-77.
52. Buchanan JR, Myers C, Lloyd T, Leuenberger P, Demers LM. Determinants of peak trabecular bone density in women: the role of androgens, estrogen and exercise. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1988; 3: 673-680.
53. Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R, Nordin BEC. Effect of age on calcium absorption. *Lancet*, 1970; 2: 535-537.
54. Burch WM, Lebovitz HE. Thiodothyronine stimulates maturation of porcine growth-plate cartilage in vitro. *J Clin Invest*, 1982; 70: 496-504.
55. Callagher JC, Goldgar D, Moy A. Total bone calcium in normal women: effect of age and menopausal status. *J Bone Mineral Res*, 1987; 2: 491-496.
56. Cameron JR, Sorensen JA. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science*, 1963; 142: 230-236.
57. Canalis EM, Hintz RL, Dietrich JW, Maina DM, Raisz LG. Effect of somatomedin and growth hormone on bone collagen synthesis in vitro. *Metabolism*, 1977; 26: 1079-1087.
58. Canalis EM, Raisz LG. Effects of epidermal growth factor bone formation in vitro. *Endocrinology*, 1979; 104: 862-869.
59. Canalis EM, Raisz LG. Effects of multiplication stimulating activity on DNA and protein synthesis in cultured fetal rats calvaria. *Calcif Tissue Int*, 1979; 29: 33-39.
60. Canalis EM. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. *Endocrinology*, 1983; 112: 931-939.
61. Canalis EM. Effect on insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest*, 1980; 66: 709-719.

62. Canalis EM. The normal and local regulation of bone formation. *Endocr Rev*, 1983; 4: 62-77.
63. Cann CE, Genant HK, Ettinger B, Gordan GS. Spinal mineral loss in oophorectomized women. *J Am Med Assoc*, 1980; 244: 2056-2059.
64. Cann CE, Genant HK, Kolb FO, Ettinger B. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone*, 1985; 6:1-7.
65. Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 1980; 4: 493.
66. Cann CE, Genant HK. Single versus dual-energy CT for vertebral mineral quantification. *J Comput Assist Tomogr*, 1983; 7: 551.
67. Cann CE. Low-dose CT scanning for quantitative spinal mineral analysis. *Radiology*, 1981; 140: 813-815.
68. Carney AN, Kinsey MD, Myers L, Giannella RA, Gots RE. Na⁺-K⁺-activated adenosine triphosphatase and intestinal electrolyte transport. Effect of adrenal steroids. *J Clin Invest*, 1975; 56: 653-660.
69. Carre M, Ayigbede O, Miravet L, Rasmussen H. The effect of prednisolone upon the metabolism and action of 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1974; 1: 2996-3000.
70. Cervera A, Corral MJ, Campdera FJG. Idiopathic hypercalciuria in children: classification clinical manifestation and outcome. *Acta Pediatr Scand*, 1987; 76: 271-278.
71. Coburn JW, Slatopolsky E. Vit. D, PTH and renal osteodystrophy. En: Brenner BM ed. *The Kidney*. W B Saunders, 1986; Ch 39: 1657.
72. Coburn JW. Renal osteodystrophy. *Kidney*, 1980; 17: 677-693.
73. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A, Gantt CL, Sherwood LM. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion,

parathyroid function and serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in patients with idiopathic hypercalciurias and in normal subjects. *Am J Med*, 1982; 72: 25-32.

74. Coe FL, Murray JF. Alteraciones en la formación de los cálculos. En: Brenner BM, Rector C. ed *The Kidney*, Saunders WB Company, Philadelphia, 1986; pp: 1480-1524.
75. Coe FL, Parks JH, Bushinsky DA, Langman CB, Favus MJ. Chlortalidone promotes mineral retention in patients with idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int*, 1988; 33: 1140-1146.
76. Coe FL, Parks JH. Fisiopatología de la nefrolitiasis y formas de tratamiento. *Hospital Practice*, ed español, 1988; vol 3, 9: 7-21.
77. Cohn SH, Abesamis C, Yasamura S, Aloia JF, Zanzi I, Ellis KJ. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism*, 1977; 26: 171-178.
78. Colwell A, Eastell R, Assiti AMA, Russell RGG. Proceedings of 3rd International Symposium on Osteoporosis. Copenhagen, Denmark. Christiansen C, Overgaard K, eds. 1990; I: 590-591.
79. Compston JE. Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, 1990; 33: 653-682.
80. Corvol MT, Dumontier MF, Garabedian M, Rappaport R. Vitamin D and cartilage. II. Biological activity of 25-hydroxycholecalciferol and 24,25 and 1,25-dihydroxycholecalciferols on cultured growth plate chondrocytes. *Endocrinology*, 1978; 102: 1269-1274.
81. Cruess RL, Ross D, Crawshaw E. The etiology of steroid-induced avascular necrosis of bone. A laboratory and clinical study. *Clin Orthop*, 1975; 113: 178-183.
82. Cummings S. Are patients with hip fractures more osteoporotic? *Am J Med*, 1985; 78: 487-494.

83. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*, 1985; 7: 178-208.
84. Curtis PH, Clark WS, Herndon CH. Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotrophin therapy. *JAMA*, 1954; 156: 467-469.
85. Curtis WH, Conway WF. Hyperparathyroidism. *Metabolic Bone Disease. Radiol Clin of North America*, 1991; 29: 85-96.
86. Cushing H. Basophile adenomas. *J Nerv Ment Dis*, 1932; 76: 50.
87. Chambers TJ, McSheehy PM, Thomson BM, Fuller K. The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology*, 1985; 116: 234.
88. Chan YL, Furlong TJ, Cornish CJ, Posen S. Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. *Medicine*, 1985; 64: 296-309.
89. Chapman I, Horowitz M, Need AG, et al. Primary hyperparathyroidism: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Compr Ther*, 1988; 14(9): 65-73.
90. Charhon SA, Edouard CM, Arlot ME, Meunier PJ. Effects of parathyroid hormone on remodeling of iliac trabecular bone packets in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Orthop Rel Res*, 1982; 16: 255-263.
91. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Regan S. Reduction of serum-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in children receiving glucocorticoids. *Lancet*, 1978; 2: 123-125.
92. Chettle DR, Fremlin JH. Techniques of in vivo neutron activation analysis. *Phys Med Biol*, 1984; 29: 1011-1043.
93. Christian JC, Yu P-L, Slemenda CW, Johnston CC. Heritability of bone mass: a longitudinal study in ageing male twins. *American Journal of Human Genetics*, 1989; 44: 429-433.

94. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet*, 1987; 1: 1105-1108.
95. Chyun YS, Raisz LG. Opposing effects of prostaglandin E2 and cortisol in bone growth in organ culture. *Clin Res*, 1982; 3: 387A.
96. Dalen N, Hjern B. Bone mineral content in patients with primary hyperparathyroidism without radiological evidence of skeletal changes. *Acta Endocrinol.Copneh*, 1974; 75: 297-304.
97. Dalen N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthopaedica Scandinarica*, 1974; 45: 170-174.
98. Daniloff GY, Hesley RP, Ju J, Evans BJ, He P, Robins SP, Seibel MJ, Seyedin SM. An Immunoassay for Deoxypyridinoline- A Highly Specific Marker of Bone Resorption. 15th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Tampa Florida, 1993.
99. Davis CA, Genant HK, Dunham JS. The effects of bone on proton NMR relaxation times of surrounding liquids. *Invest Radiol*, 1986; 21: 472-477.
100. Delmas PD. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. En: Christiansen C, Overgaard K, ed. *Osteoporosis 1990*. Copenhagen. Osteopress Aps, 1990; 450-458.
101. Delling C. Bone morphology in primary hyperparathyroidism. A qualitative and quantitative study of 391 cases. *Appl Pathol*, 1987; 5: 147-159.
102. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 1983; 35: 410-417.
103. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G. Genetics determinants of bone mineral content at spine and radius: a twin study. *Bone*, 1987; 8: 207-209.

104. DeSimone DP, Stevens J, Edwards J, Shary J, Gordons L Bell NH. Influence of body habitus and race on bone mineral density of the midradius, hip and spine in ageing women. *Journal of Bone Mineral and Research*, 1989; 4: 827-830.
105. Deuxchaisnes CN, Devogelaer JP, Esselinckx W, et al. The effect of low dosage glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and a longitudinal study using single photon absorptiometry. *Adv Exp Med Biol*, 1984; 171: 210-239.
106. Dewhrist FE, Ago JM, Peros WJ, Stashenko P. Synergism between parathyroid hormone and interleukin 1 in stimulating bone resorption in organ culture. *J Bone Mineral Res*, 1987; 2: 127.
107. Dietrich JW, Canalis EM, Maina DM, Raisz LG. Effect of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro. *Endocrinology*, 1979; 104: 715-721.
108. Doerr P, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976; 43: 622-629.
109. Drinkwater BL, Nilson K, Chesnut CH, Bremner WJ, Shainholyz S, Southworth MB. Bone mineral content of amenorrheic athletes. *N Engl J Med*, 1984; 311: 277-281.
110. Duphine RT, Riggs BL, Scholz DA. Back pain and vertebral crush fractures: an unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*, 1975; 83: 365-367.
111. Eastell R, Calvo MS, Burritt MP, Offord KP, Graham R, Rusell G, Riggs BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 487-494.
112. Eekhout E, Verbeelen D, Sennesael J, Kaufman L, Jonckheer MH. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron*, 1989; 52: 158-161.

113. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, Khoe E., Van Ginkel FC, Hulshoe KFAM, Van Der Stelt PF. Perimenopausal bone mass and risk factors. *Bone and Mineral*, 1989; 7: 289-300.
114. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, Van Ginkel FC, Van Der Stelt PF. Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause a cross-sectional study on lumbar bone density in 286 women of 46-55 years of age. *Bone and Mineral*, 1988; 5: 11-19.
115. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of oestrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 1988; 241: 84-86.
116. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and balance in primary hyperparathyroidism. *Bone*, 1986; 7: 213-221
117. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by low-dosage oestrogen with calcium. *Annals of Internal Medicine*, 1987; 106: 40-45.
118. Ettinger B. Recurrencia de la nefrolitiasis: un estudio prospectivo de seis años de duración. *Am J Med*, 1979; 67: 245-248.
119. Eyre D. ed. New biomarkers of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1992; 74: 470A-470C.
120. Eyre DR, Dickson IR, Van Ness K. *Biochem. J*, 1988; 252: 495-500.
121. Eyre DR, Paz MA, Gallop PM. *Ann Rev Biochem*, 1984; 53: 717-748.
122. Eyre DR. Collagen cross-linking amino acids. En: Cunningham LW, ed *Methods in enzymology*. Orlando. Academic Press, 1987; 144: 115-139.
123. Farley JR, Masuda T, Wergedal JE, Baylink DJ. Human skeletal growth factor: characterization of the mitogenic effect on bone. *Biochemistry*, 1982; 21: 3508-3512.
124. Favus MJ, Tembe V, Coe FL, Ambrosic K, Tanflesky M. Evidence for in vivo up-regulation of the intestinal 1,25(OH)2D3 receptor during dietary calcium restriction in the rat. *J Bone Min*, 1987; Res 2 (S1): 507.

125. Favus MJ. Familial forms of hypercalciuria. *J Urol*, 1989; 141: 719-722.
126. Feher JJ, Wasserman RH. Intestinal calcium binding protein and calcium absorption in cortisol treated chicks: effects of vitamin D₃ and 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology*, 1979; 104: 547-551.
127. Ferretti JL, Bazan JL, Alloatti D, Puche RC. The intestinal handling of calcium by rat in vivo, affected by cortisol. Effect of dietary calcium supplements. *Calcif Tissue Res*, 1978; 25: 1-6.
128. Firooznia H, Golimbu C, Rafii M, et al. Quantitative computed tomography assessment of spinal trabecular bone: II. In osteoporotic women with and without vertebral fractures. *J Computed Asst Tomogr*, 1984; 8: 99-103.
129. Frame B, Potts JT, eds *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Princeton, NJ. Excerpta Medica, 1983; 191-195.
130. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE. Spinal osteoporosis in men. *Bone and Mineral*, 1989; 5: 347-358.
131. Francis RM, Peacock M, Storer JH, Davies AEJ, Brown WB, Nordin BEC. Calcium malabsorption in the elderly: the effect of treatment with oral 25-hydroxyvitamin D₃. *European Journal of Clinical Investigation*, 1983; 13: 391-396.
132. Frost HM. *Bone Remodelling Dynamics*. Thomas, Springfield. Ill, 1963.
133. Frost HM. Dynamics of bone remodelling. En: *Bone Biodynamics*. Thomas, Springfield, Ill, 1963; 315-333.
134. Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975; 40: 152-155.

135. Fuss M, Gillet C, Simon J, Vandewalle JC, Schoutens A, Bergmann P. Bone mineral content in idiopathic stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol*, 1983; 9: 32-34.
136. Fuss M, Pepersack T, Corvilain J, Bergmann P, Simón J, Body JJ. Calcitonin secretion in idiopathic renal stone formers. *J Bone Miner Res*, 1991; 6: 35-38.
137. Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol*, 1993; 13: 115-123.
138. Gallagher JC, Hedlund LR. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Mineral Res*, 1989; 4: 639-642.
139. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effects of age and dietary calcium. *Journal of Clinical Investigation*, 1979; 64: 729-736.
140. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. *Bone and Mineral*, 1990; 9: 215-227.
141. Gambrell RD. Use of progestogens in postmenopausal women. *Int J Fertil*, 1989; 34: 315.
142. Garn SM. The earlier gain and later loss of cortical bone. En: Thomas CC, ed: *Nutritional Prospective*. Springfield, IL, 1970; 146.
143. Genant HK, Baylink DJ, Gallagher JC. Estrogens in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Amer J Obstet Gynecol*, 1989; 161.
144. Genant HK, Boyd DP. Quantitative bone mineral analysis using dual-energy computed tomography. *Invest Radiol*, 1977; 12: 545.
145. Genant HK, Cann C, Ettinger B, Gordan GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Annals of Internal Medicine*, 1982; 97: 699-705

146. Genant HK, Cann CE, Boyd DP, et al. Quantitative computed tomography for vertebral mineral determination. En: Frame C, Potts JT eds. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1983; pp: 40-47.
147. Genant HK, Ettinger B, et al. Quantitative computed tomography for spinal mineral assessment: Current status. *J Comput Assist Tomogr*, 1985; 9: 602.
148. Genant HK, Harris ST, Steiger P. The effect of ADFR coherence therapy with phosphorus and etidronate or cyclical therapy with etidronate alone in treatment of postmenopausal osteoporosis. *Eur Soc Clin Inves*, 1989.
149. Gennari C, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int*, 1984; 36: 245-252.
150. Gennari C. Glucocorticoides and bone. En: Peck WA, ed *Bone and Mineral Research/3*. Amsterdam: Elsevier Publishers BV, 1985; 213-232.
151. Gennari, C. Estudios clínicos con deflazacort. IV Simposio Internacional sobre Osteoporosis, Hong Kong. *Diario de Congresos Médicos*, 1993; 2-6.
152. Genz HJ. Das Thrombose-Embolierisiko bei der Substitutionschandlung mit konjugierten Östrogenen und 17 β -Östradiol in der Menopause. En Lauritzen C. *Menopause-Hormonsubstitution heute*. Perimed, Erlangen, 1987; S: 71.
153. Glade MJ, Krook L, Schryver HF, Hintz HF. Calcium metabolism in glucocorticoid-treated pony foals. *J Nutr*, 1982; 112: 77-86.
154. Glüer CC, Genant HK. Impact of marrow fat on quantitative CT. *J Comp Assist Tomogr*, 1989; 13: 1023-1035.
155. Glüer CC, Gennat HK. Quantitative computed tomography of the hip. En: Genant HK, ed. *Osteoporosis Update*, 1987. San Francisco, Radiology Research and Education Foundation, 1987, pp: 187-196.

156. Glüer CC, Steiger P, Selvidge R, Elliesen-Kliefoth K, Hayashi C, Genant HK. Comparative assessment of dual-photon absorptiometry and dual-energy radiography. *Radiology*, 1990; 174: 223-228.
157. Goldfarb S. Dietary factors in the pathogenesis and prophylaxis of calcium rephrolithiasis. *Kidney Int*; 1988; 34: 554-555.
158. Goldsmith NF, Johnston JO. Bone mineral: effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1975; 57-A: 657-668.
159. Goodsitt M, Rosenthal DI. Quantitative computed tomography scanning for measurement of bone and bone marrow fat content: A comparison of single and dual energy techniques using a solid synthetic phantom. *Invest Radiol*, 1987; 22: 799-810.
160. Gordon EM, Williams SR, Frenchek B, Mazur CA, Speroff L. Dose-dependent effects of postmenopausal estrogen and progestin on antithrombin III and factor XII. *J Lab Clin Med*, 1982; 111: 52.
161. Goulding A, Gold E. Effects of chronic prednisolone treatment on bone resorption and bone composition in intact and ovariectomized rats and in ovariectomized rats receiving B-estradiol. *Endocrinology*, 1988; 122: 482-487.
162. Gourmelen M, Girad F, Binoux M. Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54: 885-892.
163. Grech P, Martin TJ, Barrington NA, et al. *Diagnosis of Metabolic Bone Disease*. Philadelphia, WB Saunders, 1985; pp: 5-6
164. Greenberg C, Kirkreia SC, Bowser EN, Hargis GA. Effect of oestradiol on calcitonin secretion. *Endocrinology*, 1986; 118: 2594-2598.
165. Griffith HM, O'Shea B, Kevany JP, McCormick S. A control study of dietary factors in renal stone formation. *Brit J Urol*, 1981; 53: 416-420.

166. Griffith HM, O'Shea B, Maguire M, Keogh B, Kevany JP. A case-control study of dietary intake of renal stone patients. *Urological Research*, 1986; 14: 75-82.
167. Grilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med*, 1978; 71: 733-736.
168. Grimley Evans J, Prudham D, Wandless I. A prospective study of fractured proximal femur: incidence and outcome. *Public Health (London)*, 1979; 93: 235-241.
169. Gronovicz G, McCarthy MB, Woodiel F, Raisz LG. Effects of corticosterone and parathyroid hormone on formation and resorption in cultured fetal rat parietal bones (Abstract). *Amer Soc Bone Mineral Research*, 1988; 3 (Suppl 1): 5114.
170. Gundberg CM, Markowitz ME, Mizruchi M, Rosen JF. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. *J clin Endocrinol*, 1985; 60: 736.
171. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolic concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 52: 111-115.
172. Hahn TJ, Westbrook SL, Halstead LR. Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in cultured neonatal rat bone. *Endocrinology*, 1984; 114: 1864-1870.
173. Hahn TJ. Drug-induced disorders of vitamin D and mineral metabolism. *Clin Endocrinol Metab*, 1980; 9: 107-110.
174. Halbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14 year prospective population study. *Lancet*, 1988; ii: 1046-1049.
175. Halme J, Uitto J, Kivirikko KI, Saxén L. Effect of triiodothyronine on the metabolism of collagen in cultured embryonic bones. *Endocrinology*, 1972; 90: 1476-1482.

176. Hassager C, Risteli J, Risteli L, Jensen SB, Christiansen C. Diurnal variation in serum markers of type I collagen synthesis and degradation in healthy premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992; 7: 1307-1311.
177. Hasueh AJ, Erickson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids*, 1978; 32: 639-648.
178. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD. Calcium nutrition and bone health in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1982; 36: 986-1013.
179. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodelling. *Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 1978a; 92: 964-970.
180. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in calcium balance performance. *Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 1978; 92: 953-963.
181. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989; 4: 469-475.
182. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Amer J Obstet Gynecol*, 1989; 161: 1859.
183. Hercz G, Andress DL, Nebeker HG, Shinaberger JH, Sherrad DJ, Coburn JW. Reversal of aluminum-related bone disease after substituting calcium carbonate for aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11: 70-75.
184. Hesp R, Tellez M, Davidson L, et al. Trabecular and cortical bone in the radii of women with parathyroid adenomata. *Bone Min*, 1987; 2: 301-310.
185. Heuck A, Block J, Glüer CC, Steiger P, Genant HK. Mild versus definite osteoporosis: comparison of bone densitometry techniques using different statistical models. *J Bone Mineral Res*, 1989; 4: 891-900.

186. Hirst M, Feldman D. Glucocorticoid regulation of 1,25(OH)₂-vitamin D₃ receptors: divergent effects on mouse and rat intestine. *Endocrinology*, 1982; 111: 1400-1402.
187. Hodsman AB, Sherrad DJ, Alfrey AC, Ott SM, Brickman AS, Miller NL, Maloney NA. Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54: 375-385.
188. Hodsman AB, Sherrad DJ, Wong GC, Brickman AS, Lee DBN, Alfrey AC, Singer FR, Norman AW, Coburn JW. Vitamin D resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*, 1981; 94: 629-637.
189. Holbrook TL, Grazier K, Kelsey JL, Stauffer RN. The frequency of occurrence, impact and cost of selected musculoskeletal conditions in the United States. Chicago: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1984.
190. Hollis BW. Assay of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D involving a novel single cartridge extraction and purification procedure. *Clin Chem*, 1986; 32: 2060-2063.
191. Horowitz M, Wishart J, Need AG, et al. Treatment of postmenopausal hyperparathyroidism with norethindrone. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 681-685.
192. Hough S, Avioli LV, Bergfeld MA, Fallon MD, Slatopolsky E, Teitelbaum SL. Correction of abnormal bone and mineral metabolism in chronic streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat by insulin therapy. *Endocrinology*, 1981; 108: 2228-2234.
193. Hui S, Slemenda C, Johnston CC. Rapid bone losers: permanent or temporary classification? *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989a; 4: (Suppl), S414. Abstract No. 1186.
194. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Appledorn CR. Effects of age and menopause on vertebral bone density. *Bone and Mineral*, 1987; 2: 141-146.
195. Hurnick BRC, Hruska KA. Mechanism of stimulation of renal phosphate transport by 1,25 dihydroxycholecalciferol. *Biochem Biophys Acta*, 1985; 817: 42-50.

196. ICRP publication no. 33. Protection against ionizing radiation from external sources used in Medicine. Pergamon Press, Frankfurt, 1982.
197. Ihle BU, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Clinical and biochemical features of aluminum-related bone disease. *Kidney Int*, 1986; 29: S80-S86.
198. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AE, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61: 490-495.
199. Ittel TH, Buddington B, Miller NL, Alfrey AC. Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. *Kidney Int*, 1987; 32: 821-826.
200. Ivey JL, Roos BA, Shen FH, Baylink DJ. Increased immunoreactive calcitonin in idiopathic hypercalciuria. *Bone Dis Relat Res*, 1981; 3: 39-42.
201. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiologic, and prevention. *Medicine*, 1990; 69: 137-152.
202. Jaeger P, Portman L, Ginalski M. Tubulopathy in nephrolithiasis: consequence rather than cause. *Kidney Int*, 1986; 29: 563-571.
203. Jaffe HL. *Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968.
204. Johnell O, Nilsson BE. Life-Style and bone mineral mass in perimenopausal women. *Calcified Tissue International*, 1984; 36: 354-356.
205. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon W, Maler RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: A 25 years study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int*, 1979; 16: 624-631.
206. Johnson LC. Morphologic analysis in pathology: the kinetics of disease and general biology in bone. En: Frost, HM. *Bone Biodynamics*. Little, Brown, Boston, 1964; 543-654.

207. Johnston CC Jr, Hui S, Witt RM, Appledorn R, Baker RS, Longcope C. Early menopausal changes in bone mass and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61(5): 905-911.
208. Johnston CC, Longcope C. Premenopausal bone loss. A risk factor for osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1271-1273.
209. Kalender WA, Felsenberg D, Louis O, López P, Klotz E, Osteaux M, Fraga J. Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography. *Europ J Radiol*, 1989; 2: 75-80.
210. Kalender WA, Seibler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation. *Radiology*, 1990; 176: 181-183.
211. Kanders B, Dempster DW, Lindsay R. Interaction of calcium, nutrition and physical activity on bone mass in young women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1988; 3: 145-149.
212. Kaye M, Pritchard JE, Halpenny GW, Light W. Bone disease in chronic renal failure with particular reference to osteosclerosis. *Medicine*. Baltimore, 1960; 39: 157-190.
213. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest*, 1971; 50: 1309-1321.
214. Kimura S, Rasmussen H. Adrenal glucocorticoids, adenine nucleotide translocation, and mitochondrial calcium accumulation. *J Biol Chem*, 1977; 252: 1217-1225.
215. Kinder BK, Broadus AE, Lang R, et al. Diagnostic and therapeutic approaches to primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*, 1980; 60: 1285-1295.
216. Kirk S, Sharp CF, Elbaum N, Endres DB, Simons SM, Mohler JG, Rude RK. Effect of long-distance running on bone mass in women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989; 4: 515-522.

217. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 1970; 86: 1436-1440.
218. Knop J. Medicina Nuclear y osteoporosis. En: Schild HH, Heller M, ed. *Osteoporosis, Científicas y Técnicas*, SA, 1993; 10: 145-154.
219. Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin-1 in U937 cells. *J Immunol*, 1987; 139: 4129-4134.
220. Kochersberger G, Buckley NJ, Leight GS, Martínez S, Studenski St, Vogler J, Lyles KW. What is the clinical significance of bone loss in primary hyperparathyroidism? *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1951-1953.
221. Koop JB, Andress DL, Maloney NA, Sherrad DJ. Bone aluminum accumulation in hemodialysis patient: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis*, 1988; 12: 214-219.
222. Korkor AB. Reduced binding of 3H-1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1573-1578.
223. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 38: 407-412.
224. Krabbe S, Hummer L, Christiansen C. Estudio longitudinal del metabolismo del calcio en la pubertad masculina II. Relación entre la mineralización y la testosterona sérica. *Acta Paediatr Scand*, 1984; 1: 795-800.
225. Krolner B, Pors Nielsen S. Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. *Clinical Science*, 1982; 62: 329-336.
226. Krolner B, Pors Nielsen S. Measurement of bone mineral content (BMC) of the lumbar spine, Part I: Theory and application of a new two-dimensional dual photon attenuation method. *Scand J Clin Lab Invest*, 1980; 40: 485.

227. Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Henderson WJ, Williams GA. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteopenia: role of parathyroid glands. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1976; 152: 358-361.
228. La Croix P. The internal remodelling of bones. En: Bourne GH. *The Biochemistry and Physiology of Bone*. Academic Press, New York, 1971; 119: 144.
229. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *New England Journal of Medicine*, 1990; 322: 286-290.
230. Lachmann M, Morrie EK, Schwartz EE. Case Report 310. *Skeletal Radiol*, 1985; 13: 248-252.
231. Lafferty FW, Hubay Ch A. Primary hyperparathyroidism: a review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment. *Arch Intern Med*, 1989; 149: 789- 796.
232. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory tests. *Arch intern Med*, 1981; 141: 1761-1766.
233. Lamke B, Sjoberg HE, Sylven M. Bone mineral content in women with Colles' fracture: effect of calcium supplementation. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1978; 49: 143-149.
234. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Glüer C, Gennat HK. Osteoporosis: Current techniques and recent developments in quantitative bone densitometry. En: Lang P, et al, ed. *Metabolic Bone Disease*. *Radiol Clin of North America*, 1991; 29: 49-76.
235. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Engeng in Med*, 1984; 13: 89-91.
236. Lau E, Donnan S, Barker DJP, Cooper C. Physical activity and calcium intake in fracture of the proximal femur in Hong Kong. *British Medical Journal*, 1988; 297: 1441-1443

237. Lau YK, Wasserstein A, Westby GR, Bosanac P, Grabie M, Mitnick P, Slatopolsky E, Goldfarb S, Agus ZS. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: resistance to phosphate administration. *Min Elect Metab*, 1982; 7: 237-249.
238. Laurent J, Meunier P, Vignon PJ Jr. Etude anatomique et pathogenique de l'osteonecrose de la tete femorale chez l'adult. *Lyon Med*, 1973; 230: 163.
239. Laval-Jeantet AM, Cann CE, Roger BM, et al. A postprocessing dual-energy technique for vertebral CT densitometry. *J Comput Assit Tomogr*, 1984; 9: 1164.
240. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, Pak CYC. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism*, 1979; 28: 1250-1254.
241. Lee CJ, Lawler CS, Johnson GH. Effects of supplementation of the diets with calcium-rich foods on bone density of elderly females with osteoporosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1981; 34: 819-823.
242. Lee DB. Unanticipated stimulatory action of glucocorticoids on epithelial calcium absorption. Effect of dexamethasone on rat distal colon. *J Clin Invest*, 1983; 71: 322-328.
243. Lee DBN, Walling MM, Levine BS, Gatter V, SilisV, Hobsman A, Coburn JW. Intestinal and metabolic effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal adult rat. *Am J Physiol*, 1981; 240: 690-692.
244. Lekkerkerker JF, Van Woudenberg F, Doorenbos HD. Influence of low dose of sterol therapy on calcium absorption. *Acta Endocrinol. Copenh*, 1972; 69: 488-496.
245. Lemann Jr J, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheling HS. The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney Int*, 1986; 29: 743-746.
246. Lemann JR, Gray RW. Idiopathic hypercalciuria. *J Urol*, 1989; 141: 715-718.

247. Leon M, Larrodera L, Solis JA, Hawkins F. Osteocalcina sérica basal en enfermedades asociadas a alteraciones del metabolismo óseo. *Med Clin (Barc)*, 1987; 88: 90-92.
248. Leppla DC, Snyder W, Pak CYC. Sequential changes in bone density before and after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Invest Radiol*, 1982; 17: 604-607.
249. Lian JB, Glimcher MJ, Roufosse AH, Hauschka PV, Gallop PM, Cohen-Solal L, Reit B. Alterations of the gammacarboxyglutamic acid and osteocalcin concentrations in vitamin D-deficient chick bone. *J Biol Chem*, 1982; 257: 4999-5003.
250. Liel Y, Edwards J, Spicer KM, Gordon L, Bell NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1988; 66: 1247-1250.
251. Lindergard B. Changes in bone mineral content evaluated by photon absorptiometry before the start of active uremia treatment. *Clin Nephrol*, 1981; 16: 126-130.
252. Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix. *J Bone Mineral Res*, 1987; 2: 44-48.
253. Lorenzo V, Torres A. La biopsia ósea sin descalcificar en el estudio de la osteodistrofia renal. *Nefrologia*, 1986; 6: 19-23.
254. Lukert BD, Raisz LG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Pathogenesis and Management. *Ann Int Med*, 1990; 112: 352-364.
255. Lukert BP, Stanbury SW, Mawer EB. Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisolone. *Endocrinology*, 1973; 93: 718-722.
256. Luton JP, Thieblot P, Valcke JC, Mahoudeau JA, Bricaire H. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 488-495.

257. Lutz J, Tesar R. Mother-daughter pairs: spinal and femoral bone densities and dietary intake. *Am J Clin Nutr*, 1990; 52: 872-877.
258. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney Jr. JJ, Pederson JA, Medlock TR. The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int*, 1986; 29: S74-S79.
259. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med*, 1986; 104: 648-651.
260. Mactier RA, VanStone J, Cox A, VanStone M, Twardowski Z. Calcium Carbonate is an effective phosphate-binder when dialysate calcium is adjusted to control hypercalcemia. *Clin Nephrol*, 1987; 28: 222-226.
261. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int*, 1989; 36: 690-695.
262. Maierhofer WF, Gray RW, Cheung HS, Lemann J. Dietary calcium and serum 1,25(OH)₂-Vitamina D concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. *Kidney Int*, 1984; 26: 752-759.
263. Maldague B, Malghem J, de Deuxchaisnes C. Radiologic aspects of glucocorticoid-induced bone disease. *Adv Exp Med Biol*, 1984; 171: 155-190.
264. Maloney NA, Ott SM, Alfrey AC, Miller NL, Coburn JW, Sherrad DJ. Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med*, 1982; 99: 206-216.
265. Malluche et al. Aluminum related bone disease. *Blood Purif*, 1988; 647: 1-15.
266. Malluche HH, Faugere M-C. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*, 1989; 321: 317-318.
267. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Kutschera J, Hodgson M, Seiffert U, Schoeppe W. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int*, 1976; 9: 355-362.

268. Mandel NS, Mandel GS. Physicochemistry of urinary stone formation. En: Pack CYC, ed Renal stone Disease: pathogenesis, prevention and treatment. Martinus Nijhoff Publishing Boston, 1987; pp: 1-24.
269. Mantalem C, Reyes HR, Chiringhelli C, Fromm G. Cortical bone mineral content in primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol.Copenh*, 1986; 111: 494-497.
270. Marcus R, Cann C, Madwig P. Menstrual function and bone mass in elite women distance runners. *Annals of Internal Medicine*, 1985; 102: 158-163.
271. Marcus R, Kosek J, Peefferbaum A, Horning S. Age-related loss of trabecular bone in premenopausal women: a biopsy study. *Calcified Tissue International*, 1983; 35: 406-409.
272. Martin P, Bergmann P, Gillet C, Fus M, Kinnaert P, Corvilain J, van Geertruyden J. Partially reversible osteopenia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 689-691.
273. Martin TJ. Drug and hormone effects on calcium release from bone. *Pharmacol Ther*, 1983; 21: 209-228.
274. Martínez ME, Salinas M, Balaguer G, Riñón MC, Catalán P, Herrero E, Mateos F, Navarro P. Pérdida renal de fosfatos e hipercalciuria idiopática. *Med Clin*, 1985; 84: 596-599.
275. Martínez ME, Salinas M, Miguel JL, Herrero E, Gómez P, Sánchez-Sicilia L, Montero A. Magnesium excretion in idiopathic hypercalciuria. *Nephron*, 1985; 40: 446-450.
276. Martínez ME, Villa E, Vázquez-Martell M, Sánchez-Cabezudo MJ, Sánchez JA, Villa JR. Influence of calcium intake on calcitriol levels in idiopathic hypercalciuria in children. *Nephron*, 1993; 65: 36-39.
277. Marumo F, Sakurai K, Sato N, Shimada H, Iwanami S. Deranged mineral content in the bone of patients with chronic renal failure, estimated by computed tomography. *Int J Artif Organs*, 1985; 8: 95-100.

278. Mason RS, Lissner D, Wilkinson M, Posen S. Vit D metabolites and their relationship to systemic osteodystrophy. *Clin Endocrinol*, 1980; 13: 375.
279. Massry SG. Divalent ion metabolism and renal osteodystrophy. En: Massry SG ed *Textbook of Nefrology*. Williams and Wilkins, 1984; 7: 104.
280. Massry SG. Parathyroid hormone as uremic toxin. En: Massry SG, Blassock RJ, ed *Textbook of Nefrology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1983; Vol 2: 73.
281. Matkovic V, Kostial K, Simonovic L, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1979; 32: 540-549.
282. Matta VH, Shaw RW, Hesp R, Katz D. Hypogonadism induced by luteinising hormone releasing hormone agonist analogues: effects on bone density in premenopausal women. *Br Med J*, 1987; 294: 1523.
283. Mazess RB, Barden H, Ettinger M, Schultz E. Bone density of the radius, spine, and proximal femur in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1988; 3: 13-18.
284. Mazess RB, Barden HS, Ettinger M, Johnston C, Dawson-Hughes B, Baran C, Powell M, Notelowitz M. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. *Bone Mineral*, 1987; 2: 211-219.
285. Mazess RB, Collick B, Trempe J, et al. Performance evaluation of a dual energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int*, 1989; 44: 228-232.
286. Mazess RB. Errors in measuring trabecular bone by computed tomography due to marrow and bone composition. *Calcif Tiss Int*, 1983; 35: 148-152.
287. Mazess RB. On ageing bone loss. *Clinical Orthopaedics*, 1982; 165: 239-252.
288. McSheehy PMJ, Chambers TJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest*, 1987; 80: 425-429.

289. Melsen F, Mosekilde L. The role of bone biopsy in the diagnosis of metabolic bone disease. *Orthop Clin North Am*, 1981; 12: 571-601.
290. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. New York: Raven Press, 1988; 133: 54.
291. Melton LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *American Journal of Epidemiology*, 1989; 129: 1000-1011.
292. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, Maldonado-Coc Bogado CE, Sebastian ON, Flores D, Riopedre AM, Redondo G, Lozano A. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone premenopausal rheumatoid. *J Reumatol*, 1992; 19 (10): 6.
293. Meunier PJ, Bressot C. Endocrine influences on bone cells and bone remodeling evaluated by clinical histomorphometry. En: Parsons JA, ed *Endocrinology of Calcium Metabolism*. New York, Raven Press; 1982: 445-465.
294. Meunier PJ, Eduard C, Arlot M, Lejeune E, Alexandre C, Leroy G. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on bone mineralization. En: Intyre MAC, Szelke S, ed. *Molecular endocrinology*. Holland: Elsevier, Biochemical Press, 1979; 283-285.
295. Milhaud G, Remagen W, deMatos G, Aubert JP. Etude du metabolisme du calcium chez le rat l'aide du calcium 45. II. Action de la cortisone. *Rev Fr Etud Clin Biol*, 1960; 5: 354-358.
296. Miller SC, Halloran BP, De Luca HF, Yamada S, Takayama H, Lee WSS. Studies on the role of 24 hydroxylation of vitamin D in the mineralization of cartilage and bone of vitamin D deficient rats. *Calcif Tissue Int*, 1981; 33: 489-497.
297. Milliner DS, Shinaberger JH, Shuman P, Coburn JW. Inadvertent aluminum administration during plasma exchange due to aluminum contamination of albumin-replacement solutions. *N Eng J Med*, 1985; 312: 165-167.

298. Moller M, Horsman A, Harvald B, Hauge M, Henningsen K, Nordin BEC. Metacarpal morphometry in monozygotic and dizygotic elderly twins. *Calcified Tissue Research*, 1978; 25: 197-201.
299. Morris HG, Jorgensen JR, Jenkins SA. Plasma growth hormone concentrations in corticosteroid-treated children. *J Clin Invest*, 1968; 17: 427-435.
300. Mosekilde L, Melson F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Med Scand*, 1978; 204: 97-102.
301. Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney Int*, 1982; 22: 292-296.
302. Mundy GR, Posee JW. Chemotactic activity of the carboxyglutamic acid containing protein in bone. *Calcif Tissue Int*, 1983; 35: 164-168.
303. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter GP, Salmón SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New Engl J Med*, 1974; 291: 1041-1046.
304. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest*, 1976; 58: 529-534.
305. Murray TM. Parathyroid hormone and hyperparathyroidism. En: Tam CS, Heersche JNM, Murray TM, ed. *Metabolic Bone Disease: Cellular and Tissue Mechanisms*, Boca Raton. CRC Press, 1989; pp: 105-133.
306. Narbaitz R, Stumpf WE, Sar N, Huang S, De Luca HFF. Autoradiographic localization of target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in bones from fetal rats. *Calcif Tissue Int*, 1983; 35: 177-182.
307. Need AG, Philcox JC, Hartley TF, Nordin BE. Calcium metabolism and osteoporosis in corticosteroid-treated postmenopausal women. *Aust N Z J Med*, 1986; 16: 341-346.

308. Niederle B, Roka R, Kovarik J, Klaushofer K, Schernthaner G, Fritsch A. Klinische Erfahrungen nach operativer Therapie der asymptomatischen, oligosymptomatischen und symptomatischen Nebenschilddrüsenüberfunktion. *Klin Wschr*, 1986; 64: 917-923
309. Nielsen HK, Charles P, Mosekilde L. The effect of single oral doses of prednisone on the circadian rhythm of serum osteocalcin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 1025-1030.
310. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effect of high-dose glucocorticoid administration on serum bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolites in normal subjects. *Bone Miner*, 1988; 4: 105-113.
311. Nilas L, Christiansen C. Rates of bone loss in normal women: evidence of accelerated trabecular bone loss after the menopause. *European Journal of Clinical Investigation*, 1988; 18: 529-534
312. Nilas L, Hassager C, Christiansen C. Long-term precision of dual-photon absorptiometry in the lumbar spine in clinical settings. *Bone and Mineral*, 1988; 3: 305-315.
313. Nilas L, Podemphant J, Riis BJ, et al. Usefulness of regional bone measurements in patients with osteoporotic fractures of the spine and distal forearm.. *J Nucl Med*, 1987; 28: 960-965.
314. Nishimoto SK, Price PA. Proof that the gammacarboxyglutamic acid containing bone protein is synthesized in calf bone. *J Biol Chem*, 1979; 254: 437-441.
315. Nordin BEC, Horsman A, Crilly RG, Marshall DH, Simpson M. Treatment of spinal osteoporosis in postmenopausal women. *British Medical Journal*, 1980; 280: 451-454.
316. Nordit PE, Young MM, Oxby C, Bulusu L. Calculation of calcium absorption rate from plasma radioactivity. *Clin Sci*, 1968; 35: 177-182.

317. Norimatsu H, Mori S, Uesato T, Yoshikawa T, Katsuyama N. Bone mineral density of the spine and proximal femur in normal and osteoporotic subjects in Japan. *Bone Mineral*, 1989; 5: 213-222.
318. Norman AW, Nemere I, Williams G, King M. 1- α -25-dihydroxyvitamin D₃ mediates biological responses both as a steroid hormone and as a membrane-active agent. En: Cohn DV, Fujita T, Potts JT, Talmage RU, ed. *Endocrine control of bone and calcium metabolism*. Amsterdam: Elsevier, 1984; 316-318.
319. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins). *Endocr Rev*, 1982; 3: 331-366.
320. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention, and management. *Fertility and Sterility*, 1993; 59: 707-725.
321. Ortolani S, Trevisan C, Bianchi ML, Caraceni MP, Olivieri FM, Gandolini G, Montesano A, Polli EE. Spinal and forearm bone mass in relation to ageing menopause in healthy Italian women. *Eur J Clin Invest*, 1991; 21: 33-39.
322. Ott S. Should women get screening bone mass measurements? *Ann Intern Med*, 1986; 104: 874-876.
323. Ott SM, Chestnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*, 1989; 110: 267-274.
324. Ott SM, Maloney NA, Klein GL, Alfrey AC, Ament ME, Coburn JW, Sherrad DJ. Aluminum is associated with low bone formation in patients receiving chronic parenteral nutrition. *Ann Intern Med*, 1983; 98: 910-914.
325. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KHW, Baylink DJ, Avioli LV, Hruska K. Increased monocyte interleukin-I activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 138-145.
326. Pak CYC, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C, Breslau NA, McGuire J, Shakhoev K, Bush S, Nicars M, Norman DA, Peters P. Ambulatory evaluation of

- nephrolithiasis: classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med*, 1980; 69: 19-30.
327. Pak CYC, Galosy RA. Fasting urinary calcium and adenosine 3', 5' monophosphate: a discriminant analysis for the identification of renal and absorptive hypercalciurias. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979;48: 260-265.
328. Pak CYC, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med*, 1975; 292: 497-450.
329. Pak CYC, Kaplan R, Notz C, et al. Photon absorptiometric analysis of bone density in primary hyperparathyroidism. *Lancet*, 1975; 1: 1-8.
330. Pak CYC, Ohata M, Lawrence EC, Sneider W. The hypercalciurias: causes, parathyroid function and diagnostic criteria. *J Clin Invest*, 1974; 54: 387-400.
331. Pak CYC. Calculos de calcio. En: Caralaps A, Rapado A, Saladié JM, Pérez Castro E, ed *Litiasis Urinaria*. Doyma Barcelona, 1991; pp: 53-60.
332. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: Preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, in press.
333. Parisien M, Silverberg SJ, Shane F, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 1990; 19: 19-34.
334. Parsons JA, Meunier P, Podlesch R, Reeve J, Stevenson RW. Pathological and therapeutic implications of the cellular and humoral responses to parathyrin. *Biochem Soc Trans*, 1981, 9: 383.
335. Passeri M, Gennari C, Palummeri E, Pedrazzoni M, Gonelli S, Perrone AF. Osteocalcin and calcitonin. En: Pecile A, ed. *Calcitonin*, 1984. Ricerca Scientifica and Eduazione Permanente. Milán: Universidad de Milán, 1984; 34: 16-19.

336. Peck WA, Messinger K. Nucleoside and ribonucleic acid metabolism in isolated bone cells. Effects of insulin and cortisol in vitro. *J Biol Chem*, 1970; 245: 2722-2725.
337. Peck WA. Epidemiology and clinical presentation of osteoporosis. *Excerpta Med Asia Pacific Congr. Ser*, 1988; 84..
338. Peppler WW, Mazess RB. Total body bone mineral and lean body mass by dual photon absorptiometry. *Calcif Tiss Int*, 1981; 33: 353.
339. Perry HM, Skogen W, Chappel JC, Wilner GD, Kahn AJ, Teitelbaum SL. Conditioned medium from osteoblast-like cells mediate parathyroid hormone induced bone resorption. *Calcif Tissue Int*, 1987; 40: 298.
340. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Serge G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol*, 1988; 30: 57-62.
341. Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *Journal of Clinical Investigation*, 1986; 8: 618-621.
342. Polley KJ, Nordin BEC, Baghurst PA, Walker CJ, Chatterton BE. Effect of calcium supplementation on forearm bone mineral content in postmenopausal women: a prospective, sequential controlled trial. *Journal of Nutrition*, 1987; 117: 1929-1935.
343. Pozzi-Mucelli RS, Kanter AS, Cenant HK, et al. Quantitative bone mineral analyses in primary hyperparathyroidism. *J Computed Assist Tomogr*, 1983, 7: 555.
344. Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urol*, 1987; 137: 1104-1109.
345. Preminger GM. Pharmacologic treatment of calcium calculi. *Urol Clin*, 1987; 325-333.

346. Price PA, Baukol SA. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases serum levels of the vitamin K-dependent bone protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981; 99: 928-938.
347. Price PA. Osteocalcin. En: Peck WA, ed. *Bone and mineral research manual*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983; 157-190
348. Proceedings of the 8th International Workshop on Bone Densitometry. *Osteoporosis Int*, 1991; 1: 189-213.
349. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*, 1983; 221: 1181-1183.
350. Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation. *N Engl J Med*, 1983; 309: 29-35.
351. Raisz LG, Luben RA, Mundy GR, Dietrich JW, Horton JE, Trummel CL. Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J Clin Invest*, 1975; 56: 408-413.
352. Raisz LG, Simmons HA, Sandberg AL, Canalis EM. Direct stimulation of bone resorption by epidermal growth factor. *Endocrinology*, 1980; 107: 270-273.
353. Raisz LG, Simmons HA. Effects of parathyroid hormone and cortisol on prostaglandin production by neonatal rat calvaria in vitro. *Endocr Res*, 1985; 11: 59-74.
354. Raisz LG. Efectos de los glucocorticoides sobre la formación y la resorción óseas. IV Simposio Internacional sobre osteoporosis, Hong Kong, 1993. *Diario de Congresos Médicos*, 1993; 14.
355. Raisz LG. El metabolismo óseo y su regulación hormonal. *Triángulo*, 1983; 21: 131-140.
356. Ralston S. The pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *Lancet*, 1987; 2: 1443-1446.

357. Raue F, Jacubeit T, Minne H, Herfarth Chr, Ziegler R. Primärer Hyperparathyreoidismus: Änderung eines Krankheitsbildes, *Med Klin*, 1989; 84: 178-182.
358. Recker RR, Heaney RP. The effect of milk supplements on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1985; 41: 254-263.
359. Recker RR, Saville PD, Heaney RP. Effects of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine*, 1977; 87: 649-655.
360. Reid IR, Katz JM, Ibbertson HK, Gray DH. The effects of hydrocortisone, parathyroid hormone, and the bisphosphonate, APD, on bone resorption in neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int*, 1986; 38: 38-43.
361. Reiser U, Heuck F, Faust U, et al. Quantitative Computertomografie zur Bestimmung des Mineralgehaltes in Lendenwirbeln mit Hilfe eines Festkörper-Referenzsystems. *Biomed Tech*, 1985; 30: 187-188.
362. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP, Guiraud R. Influence of the menopause and aging on spinal density in French women. *Bone Mineral*, 1988; 5: 89-97.
363. Rickers H, Christiansen M, Rodbro P. Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: A three-year follow-up study. *Clin Nephrol*, 1983; 20: 302-307.
364. Richardson M, Genant H, Cann C. Assessment of metabolic bone diseases by quantitative computed tomography. *Clin Orthop*, 1985; 185: 224-238.
365. Riggs B, Seeman E, Hodgson SF et al. Effect of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1982; 306: 446-450.

366. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs J, Cedel SL, Melton LJ. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 1990; 322: 802-809.
367. Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*, 1983; 75: 899-901.
368. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 1986; 314: 1676-1686.
369. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 1981; 67: 328-335.
370. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Rutherford A, Clementson E, Swaminathan R, Clark PB. Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? *Brit J Urol*, 1979; 51: 427-431.
371. Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA, Swaminathan R. The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone formation in the urinary tract. *Clin Sci*, 1979; 57: 285-288.
372. Robertson WG. Urinary tract calculi. En: Nordin BEC ed. *Metabolic bone and stone disease*. Churchill Livingstone, Edimburgo, 1984; pp: 271-326.
373. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption-a hypothesis. *Calcif Tissue Int*, 1981; 33: 349-351.
374. Rodan GA, Rodan SB. Expression of the osteoblastic phenotype. En: Peck WA, ed. *Bone and mineral research, Annual 2*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1983; 244.
375. Rosemberg AE. The Pathology of Metabolic Bone Disease. *The Radiologic Clinics of North America*, Jan, 1991; 19-36.

376. Rosenthal DL, Mayo-Smith W, Hayes CW, Kiurana JS, Biller BMK, Neer RM, Klibanski A. Age and bone mass in premenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989; 4: 533-538.
377. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*; 1982; 2: 646-649.
378. Rossi RL, ReMine SG, Clerkin EP. Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*, 1985; 65: 187-209.
379. Rothmund M, Wagner PK. Chirurgische Behandlung von Nebenschilddrüsenerkrankungen. *Chirurg*, 1983; 54: 74-82.
380. Royer P. Règulation hormonale du métabolisme du calcium. En: Job J.C, Pierson M, ed. *Endocrinologie pédiatrique et croissance*. Paris, Flammarion, 1981; 347-392.
381. Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983; 25: 615-620.
382. Rupich R, Pacifici R, Delabar C, et al. Lateral dual energy radiography: New technique for the measurement of L3 bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1989; 4: S194.
383. Rus B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled study. *New England Journal of Medicine*, 1987; 316: 173-177.
384. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975; 40: 774-779.
385. Sakamoto S, Sakamoto M. Bone collagenase, osteoblasts and cell-mediated bone resorption. En: Peck WA, ed. *Bone and mineral research*. Amsterdam, Elsevier, 1986; 4: 49-102.

386. Sánchez Sanchez M. Vitamina D: metabolismo y acción biológica. *Endocrinología clínica y metabolismo*, 1983; 2: 30-40.
387. Sara VR, Hall K, Lins PE, Fryklund L. Serum levels of immunoreactive somatomedin A in the rat: some developmental aspects. *Endocrinology*, 1980; 197: 622-625.
388. Sato P, Fujii Y, Kasono K, Saji M, Tsushima T, Shizume K. Stimulation of prostaglandin E2 and bone resorption by recombinant human interleukin 1-alpha in fetal mouse bones. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 138: 618-624.
389. Schaadt O, Bohr H. Differential trends of age-related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck and femoral shaft in women. *Calcified Tissue International*, 1988; 42: 71-76.
390. Schaison G, Durand F, Mowszowicz Y. Effect of glucocorticoids on plasma testosterone in men. *Acta Endocrinol .Copenh*, 1978; 89: 126-131.
391. Schajowicz F. *Tumors and Tumor-like Lesions of Bones and Joints*. NewYork. Springer-Verlag, 1981.
392. Schenk R. Basic stereological principle. En: Jaworski Z, ed. *Proceeding of the first work-shop of bone morphometry*. Ottawa, 1973; p: 21-23.
393. Schlemmer A, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Marked diurnal variations in urinary excretion of pyridinium cross-links in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 476-480.
394. Schneider HPG. Langfristige Östrogentherapie zur Osteoporoseprophylaxe. En: Wolf AS, Schneider HPG. *Östrogene in Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, 1990; S: 94.
395. Schultz EE, Libanati CR, Farley SM et al. Skeletal scintigraphic changes in osteoporosis treated with sodium fluoride. *J Nucle Med*, 1984; 25: 651-655.

396. Sebag GH, Moore SG. Effect of trabecular bone on the appearance of marrow in gradient-echo imaging of the appendicular skeleton. *Radiology*, 1990; 174: 855-859.
397. Seeman E, Kumar R, Hunder GG, Scott M, Heath H III, Riggs BL. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest*, 1980; 66: 664-669.
398. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest*, 1982; 69: 1302-1309.
399. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxypyridium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 481-486.
400. Seyberth HW, Raisz LG, Oates JA. Prostaglandins and hypercalcemic states. *Ann Rev Med*, 1978; 29: 23-90.
401. Sharman VL. Hypercalciuria. In: Catto GRD, ed. *Calculus Disease*. Kluwer Academic Publishers, 1988; pp: 33-58.
402. Shen FH, Baylink DJ, Nieken RL, Sherrard DJ, Ivey JL, Haussler MR. Increased serum 1,25(OH)₂D₃ in idiopathic hypercalciuria. *J Lab Clin Med*, 1977; 90: 955-962.
403. Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE, Maloney NA. Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 39: 119-135.
404. Sherrard DJ, Ott SM, Andress DL. Pseudohyperparathyroidism-syndrome associated with aluminum intoxication in patients with renal failure. *Am J Med*, 1985; 79: 127-130.
405. Shukla SS, Karellas A, Leichter I, Craven JD, Greenfield MA. Quantitative assessment of bone mineral by photon scattering: accuracy and precision considerations. *Med Phys*, 1985; 12: 447-452.

406. Shultz TD, Bollman S, Kumar R. Decreased intestinal calcium absorption in vivo and normal brush border membrane vesicle calcium uptake in cortisol-treated chickens: evidence for dissociation of calcium absorption from brush border vesicle uptake. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982; 79: 3542-3546.
407. Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res*, 1989; 4(3): 283-291.
408. Sjoberg HE. Retention of orally administered ⁴⁷-calcium in man under normal and diseased conditions studied with a whole-body counter technique. *Acta Med Scand*, 1970; 509 (Suppl): 1-28.
409. Slatopolsky E, Rutherford WE, Hruska K et al. How important is phosphate in the pathogenesis of renal osteodystrophy? *Arch Intern Med*, 1978; 138: 848.
410. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. Cigarette smoking, obesity and bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1989; 4: 737-742.
411. Slemenda CW, Johnston CC. Bone mass measurement: Which site to measure? *Am J Med*, 1988; 84: 643-645.
412. Smith DM, Haini MR, Norton J, Johnston CC Jr. Age and activity effects on rate of bone mineral loss. *J Clin Invest*, 1976; 58: 716-721.
413. Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston CC. Genetic factors in determining bone mass. *Journal of Clinical Investigation*, 1973; 52: 2800-2808.
414. Smith EL, Reddan W, Smith PE. Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in elderly women. *Medical and Scientific Sports Exercise*, 1981; 13: 60-64.
415. Snyder W. Report of the task group on reference man. Pergamon Press, 1975.
416. Stapleton FB, Miller LA. Renal function in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol*, 1988; 2: 229-235.

417. Steiger P, Block JE, Steiger S, et al. Spinal bone mineral density by quantitative computed tomography: Effect of region of interest, vertebral level, and technique. *Radiology*, 1990; 175: 537-543.
418. Steiger P, Steiger S, Ruegsegger P, et al. Two- and three-dimensional quantitative image evaluation techniques for densitometry and volumetrics in longitudinal studies. En: Genant HK ed. *Osteoporosis Update 1987*. San Francisco, Radiology Research and Education Foundation, 1987, pp: 171-180.
419. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 1987; 8: 279-284.
420. Stern PH. Inhibition by steroids of parathyroid hormone-induced ⁴⁵Ca release from embryonic rat bone in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 1969; 168: 211-217.
421. Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ, Freemantle C, MacIntyre I, Hesp R, Lane G, Endacott JA, Padwick M, Whitehead MI. Regional and total skeletal measurements in the early menopause. *Journal Of Clinical Investigation*, 1987; 80: 258-262.
422. Stevenson JC, Lees B, Davenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis. *British Medical Journal*, 1989; 298: 924-928.
423. Stracke H, Schatz Ch, Pralle H, Ullmann J, Schatz H. Serum osteocalcin, a marker in diseases with increased bone metabolism. *Dtsch Med Wschr*, 1985; 110: 1442-1446.
424. Sutton RAL, Walker VR. Responses to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones. *N Engl J Med*, 1980; 302: 709-713.
425. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 1983; 32: 151-156.
426. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 1978; 16: 238-255.

427. Talbert AJ, Brooks RA, Morgenthaler DG. Optimum energies for dual-energy computed tomography. *Phys Med Biol*, 1980; 25: 261-269.
428. Tashjian AH Jr, Hohmann ELL, Antoniades HN, Levine L. Platelet-derived growth factor simulates bone resorption via a prostaglandin mediated mechanism. *Endocrinology*, 1982; 111: 118-124.
429. Tashjian AH Jr, Levine L. Epidermal growth factor stimulates prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978; 85: 966-970.
430. Tashjian AH Jr, Wright DR, Ivey JL, Pont A. Calcitonin binding sites in bone: relationships to biological response and "escape". *Recent Progr Horm Res*, 1978; 34: 285-332
431. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to simulate osteoblastic bone resorption. *J Immunol*, 1987; 138: 775.
432. Toledo F, Cruz MM, Pastor MS, Paz G, Fernández J, Machado M. Estudio radioantropométrico en una muestra preadulta de la población canaria. En: *Actualizaciones en Medicina del Hospital Universitario de Canarias*, 1992; 335-350.
433. Torres A, Balaguer G, Suria S, Concepción MT, Valido P, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA, Zaera A, Alarcó B, Gonzalez-Posada JM. Hipocitraturia en la nefrolitiasis cálcica: su incidencia en las formas hipercalcémicas y normocalcémicas.. *Nefrología X*, 1990; 2: 154-159.
434. Torres A, Concepción MT, Suria S, Balaguer G, Hernández D, Lorenzo V. Litiasis renal recidivante: estudio metabólico e incidencia relativa de las distintas formas. *Nefrología*. 1990; X 4: 362-370.
435. Torres A, Suria S. Avances en la patogenesis de la nefrolitiasis cálcica. *Nefrología*, 1990; 2: 119-124.

436. Trotter M, Broman GE, Peterson RR. Densities of bone of white and negro skeletons. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1960; 42A: 50-58.
437. Turner MW, Ardila M, Hutchinson T, Pichard S, Barre PE, Beauvais J, Kaye M. Sporadic aluminum osteomalacia: identification of patients at risk. *Am J Kidney Dis*, 1988; 11: 51-56.
438. Tylavsky FA, Bortz AD, Hancock RL, Anderson JJB. Familial resemblance of radial bone mass between premenopausal mothers and their college-age daughters. *Calcified Tissue International*, 1989; 45: 265-272.
439. Tyrah LN, Hodgkinson A, Anderson CK. Primary hyperparathyroidism. *Brit J Surg*, 1966; 53: 245-316.
440. Ueda K, Saito A, Nakano H, Aoshima M, Yokota M, Muraoka R, Iwaya T. Cortical Hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E₁ in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr*, 1980; 97: 834-836.
441. Uehlinger E. Osteofibrosis deformans juvenilis. *Virchows Arch (A)*, 1940; 306: 255.
442. Ukponmwan O, Dressler R, Lynn R. Blood tests do not predict aluminum (A1) related low turnover (LT) bone disease (BD) in symptomatic ESRD patients. *J Am Soc Nephrol*, 1990; 1: 573 (Abstract).
443. Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61: 618-616.
444. Van Paasen HC, Poortman J, Bogart-Creutzburg IHC, Thijssen JHH, Duursma SA. Oestrogen binding proteins in bone cell cytosol. *Calcif Tissue Int*, 1978; 25: 249-254.
445. Vogel JM, Anderson JT. Rectilinear transmission scanning of irregular bones for quantification of mineral content. *J Nucl Med*, 1972; 13:13-18.
446. Voigts A, Felsenfeld A, Llach F. The effect of calciferol and its metabolism on patients with chronic renal failure. I. Calciferol dihydrosterol and calciferol. *Arch Intern Med*, 1983; 143: 960.

447. Wainer L, Resnick VA, Resnick MI. Nutritional aspects of stone disease. En: Pak CYC, ed Renal Stone Disease: pathogenesis, prevention and treatment. Martinus, Nijhoff Publishing Boston, 1987; pp: 85-120.
448. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DNS, Herrington J, Goode GL. Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a waterborne aetiological agent, probable aluminum. *Lancet*, 1978; 1: 841-845.
449. Wasnich RD, Benefante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. *New England Journal of Medicine*, 1983; 309: 344-347.
450. Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition of resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology*, 1972; 90: 752-759.
451. Wesserstein AG, Stolley PD, Soper KA, Goldfarb S, Maislin G, Agus Z. Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Min Elect Metab*, 1987; 13: 85-95.
452. West RR, Reed GW. The measurement of bone mineral in vivo by photon beam scanning. *Br J Radio*, 1980; 43: 886.
453. Wickham CAC, Walsh K, Cooper C, Barker DJP, Margetts BM, Morris J, Bruce SA. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *British Medical Journal*, 1989; 299: 889-892.
454. Wilson CR. Bone mineral content of the femoral neck and spine versus the radius or ulna. *J Bone Joint Surg Am*, 1977; 59: 665-669.
455. Wilson DM. Clinical and laboratory approaches for evaluation of nephrolithiasis. *J Urol*, 1989; 141: 770-774.
456. Williams GA, Bowser EN, Henderson WJ, Uzgiries V. Calcium absorption in rat in relation to excessive vitamin D and cortisone. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1962; 110: 889-892.

457. Wong GL. Basal activities and hormone responsiveness of osteoclast-like and osteoblast-like bone cells are regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem*, 1979; 254: 6337-6340.
458. Zamenhof RGA. Optimization of spinal bone density measurement using computerized tomography. En: Genant HK, ed. *Osteoporosis Update*, 1987. San Francisco, Radiology Research and Education Foundation, 1987; 145-149.
459. Zerwekh JE, Emkey RD, Harris ED Jr. Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis effect on vitamin D metabolism. *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 1050-1052
460. Zerwekh JE, Sakhaee, Pak CYC. Short-term 1,25-dihydroxyvitamin D₃ administration raises serum osteocalcin in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60: 615-617.
461. Zerwekh JE. Pathogenesis of hypercalciuria. En: Pak CYC, ed *Renal Stone Disease: pathogenesis, prevention and treatment*. Martinus Nijhoff Publishing Boston, 1987; pp: 25-45.

—