

REVISION BIBLIOGRAFICA**La osteoporosis: Una epidemia silenciosa.****Osteoporosis: A silent epidemic**

Dra. Yusimy Izaquirre Martínez¹, Dr. José Julio Requeiro Molina¹, Dra. Ana Maria Machado Consuegra¹, Dr. Hugo Jiménez Vázquez², Dr. Félix Rodríguez Fernández³.

¹Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor instructor. Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto". Cienfuegos. ²Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. ³Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor auxiliar Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

RESUMEN

En la actualidad la mayoría de las personas conoce sobre el virus de inmunodeficiencia humana, la hipertensión y otras enfermedades. Conocen de qué se trata y cómo combatirlas. Gracias a las campañas de los medios de comunicación y el accionar de los médicos de la familia, son pocas las enfermedades transmisibles, como las no transmisibles de las cuales la población no tiene referencia. Mas, existe una enfermedad de la que se habla poco y se desconoce casi todo; sin embargo cada día se incrementa el número de las personas que la padecen y las consecuencias de padecerla. Esta enfermedad muy poco conocida se denomina: osteoporosis y constituye el motivo del presente trabajo.

Palabras Clave: Osteoporosis; Climaterio; Huesos; Osteoporosis Posmenopáusica

ABSTRACT

Nowadays most persons know about the human immunodeficiency virus, hypertension and other diseases. People know about their characteristics and the way to fight them. Thanks to the media campaigns and the family physician activity, there are few transmissible and not transmissible diseases people do not have any reference about. There is a disease of which little is spoken; nevertheless, each day augments the number of people that suffer from it. This almost

unknown illness is named: osteoporosis and constitutes the motive of the present work.

Keywords: Osteoporosis; Climacteric; Bone and Bones; Osteoporosis Postmenopausal

INTRODUCCIÓN

En el 1993 la Conferencia Consenso de Hong Kong definió la osteoporosis como una enfermedad ósea sistémica caracterizada por una masa ósea baja con alteraciones en la micro arquitectura del hueso, lo que conlleva a un aumento de la fragilidad ósea y una mayor facilidad para la presentación de fracturas.

Las mujeres presentan a lo largo de su vida un promedio de riesgo mayor de 50 % para desarrollar al menos una fractura osteoporótica. Si tomamos por separado las fracturas osteoporóticas más típicas, el riesgo asciende a tanto como un 16 % para fracturas vertebrales dolorosas, 15 % fracturas de Colles y 15 % para la fractura de cadera ⁽¹⁻⁵⁾

Las fracturas causadas por osteoporosis se asocian a una morbilidad y mortalidad elevadas, una reducción marcada de la calidad de vida y a un alto coste. La fractura de cadera, a la vanguardia de todas ellas, es la de consecuencias más graves. La mortalidad en los 12 primeros meses tras una de estas fracturas se multiplica por cuatro y muchas mujeres que sobreviven, presentan importante déficit funcional con un alto costo económico y social. La fracturas vertebrales, fractura osteoporótica más frecuente, se presenta también en mujeres

Recibido: 17 de octubre de 2005.

Aprobado: 12 de diciembre de 2005.

Correspondencia:

Dra. Yusimy Izaquirre Martínez
Departamento de Ortopedia.
Hospital Pediátrico Provincial de Cienfuegos.
CP: 55100

relativamente jóvenes y desencadena un círculo vicioso de dolor, cifosis y problemas importantes para realizar tareas de la vida diaria, que aísla y deprime a las enfermas disminuyendo radicalmente su calidad de vida. Por último, la fractura de Colles puede representar el primer accidente natural en la historia natural de la osteoporosis en muchas mujeres perimenopáusicas, porque típicamente su incidencia aumenta de forma lineal entre los 45 y los 65 años, para después estabilizarse. Por tratarse de mujeres jóvenes y por su localización, la morbilidad asociada es menor pero no despreciable: hasta un 30 % presentan complicaciones, muchas en forma de algodistrofia, un problema con frecuencia difícil de controlar⁽¹⁻⁵⁾

DESARROLLO

La pérdida progresiva del hueso es casi universal en las mujeres a partir de los 30 a 35 años, momento en el que

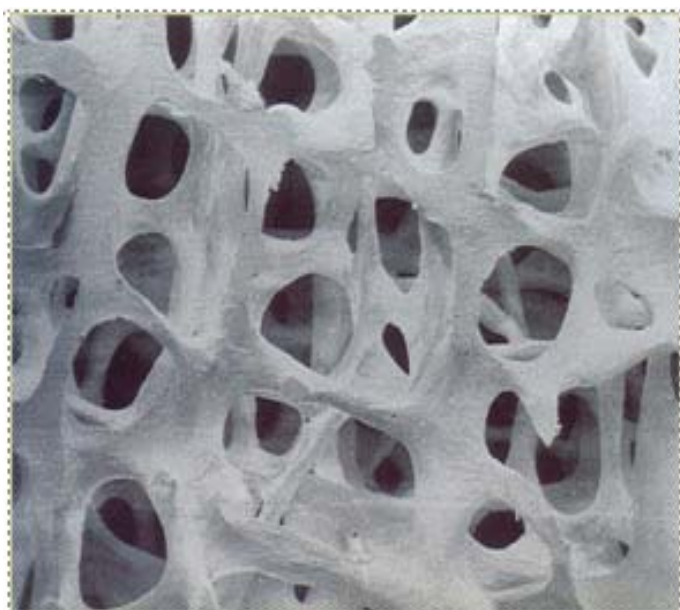


Figura No. 1. Hueso trabecular normal.

En el año 1994 la Organización Mundial de la Salud estableció una definición de la osteoporosis basada en la densidad mineral del hueso (DMO), sin embargo tiene el inconveniente que la osteomalacia cumple estos criterios diagnósticos de osteoporosis, por lo que esta clasificación más bien debe ser considerada en un contexto clínico compatible. Esta clasificación para mujeres de raza caucásica, establecía cuatro grupos según los valores de puntuación de la T escore (la T escore de las desviaciones estándar (DE) de la masa ósea comparada con el pico de masa ósea de la población adulta joven sana):

-Normal: si la densidad mineral ósea (DMO) es superior a -1D.E. de la T escore.

-Osteopenia: si el valor de la T escore se encuentra entre -1 y -2,5 DE.

-Osteoporosis: si el valor de la T de escore en la densi-

alcanza su máxima densidad ósea. La velocidad de esta pérdida se acelera con el proceso posmenopáusico, se calcula una pérdida entre 1/2 y 1/3 de su densidad ósea. Esto deja claro que las mujeres presentan a lo largo de su vida un promedio de riesgo mayor del 50% de desarrollar al menos una fractura osteoporótica, teniendo en cuenta que las más frecuentes en orden son las fracturas vertebrales, las fracturas de Colles y la fractura de cadera. Por todo lo anteriormente expresado, por lo común de la enfermedad y el desconocimiento que muchos médicos generales tienen de ella, es necesario que se mencionen aquí los detalles más importantes de la enfermedad, su diagnóstico y sobre todo el accionar comunitario para su prevención, así como su enfoque terapéutico⁽⁶⁻¹³⁾. Existen diferencias marcadas entre el hueso trabecular normal y el hueso trabecular osteoporótico.

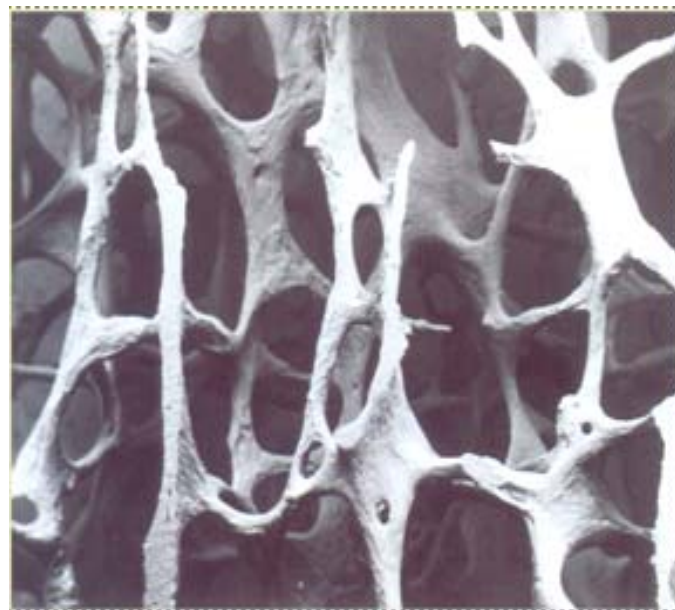


Figura No. 2. Hueso trabecular osteoporótico.

tometría ósea se encuentra por debajo de -2,5 DE.

-Osteoporosis grave o complicada: cuando a una densidad mineral ósea por debajo de -2,5 DE se asocia la presencia de fracturas.

La osteoporosis: (Se subdividen en dos grandes grupos)

Ideopática o primaria

Juvenil: Existen tres tipos de osteoporosis primaria. La osteoporosis **idiopática** es infrecuente, pero aparece en niños y adultos jóvenes de uno y otro sexo con función gonadal normal.

Posmenopáusica: Aparece entre los 51 y 75 años de edad. Aunque es seis veces más frecuente en mujeres, también puede aparecer en hombres tras la castración o con niveles bajos de testosterona sérica y está relacionada directamente con la pérdida de función gonadal. La pérdida de estrógenos lleva a una elevación de los

niveles séricos de interleucina-6 y quizá de otras citocinas, lo que se considera que producen reclutamiento y activación de precursores de los osteoclastos en el hueso trabecular (esponjoso), produciendo un aumento de la resorción ósea. El tipo I es el responsable principal de las fracturas en las que predomina el hueso trabecular, como las fracturas vertebrales por aplastamiento y fracturas de Colles (radio distal) ⁽⁷⁻¹³⁾

Senil: Está relacionada con el proceso de envejecimiento normal, con un descenso gradual en el número y actividad de los osteoblastos y no de forma fundamental con un aumento de la actividad de los osteoclastos. Aparece de modo característico en pacientes mayores de 60 años, con el doble de frecuencia en mujeres que en hombres. El tipo II afecta al hueso trabecular y cortical, causando fracturas del cuello femoral, vértebras, porción proximal del húmero, porción proximal de la tibia y pelvis. Puede ser el resultado de una reducción de la síntesis de vitamina D o resistencia a la actividad de la vitamina D relacionada con la edad (mediada por el descenso o la ausencia de respuesta de los receptores para la vitamina D en algunos pacientes). En las mujeres de más edad, los tipos I y II coexisten con frecuencia ⁽⁸⁻¹³⁾

Secundarias

Alimentarias, digestivas, endocrinopatías, metabólicas, genéticas, hematológicas, farmacológicas, tumorales y otras.

La osteoporosis secundaria representa menos del 5 % de los casos de osteoporosis. Las causas incluyen enfermedad endocrina (exceso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, hipogonadismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus), fármacos (glucocorticoides, etanol, dilantina, tabaco, barbitúricos, heparina) y otras causas diversas (inmovilización, insuficiencia renal crónica, hepatopatía, síndromes de malabsorción, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, AR, sarcoidosis, neoplasia maligna, ingravidez prolongada como en los vuelos espaciales).

La osteoporosis es asintomática y no produce síntomas hasta que aparecen las fracturas, que son su característica principal y que pueden producirse por un traumatismo pequeño o espontáneamente. Las fracturas se pueden producir en cualquier hueso y las manifestaciones clínicas variarán según el lugar donde se produzcan:

Fracturas vertebrales: Por sus características el médico debe pensar en ellas, recordar que no siempre una fractura es consecuencia de traumatismos, existen otras afecciones como la que tratamos en este trabajo, que pueden provocar fracturas en distintos niveles. Por lo tanto estas pacientes se nos presentan con dolor de la columna intenso dorsal, en ocasiones por causa de traumas banales como son un gesto de flexión mientras preparaba la cama, al levantar un peso o un golpe de tos. Otra variante es aquella en la cual la fractura es indolora y se manifiesta con cifosis progresiva y pérdida de la estatura.

Una fractura-aplastamiento completa causa una pérdida

de altura de 1cm y en casos graves en los que la fractura es múltiple el paciente puede llegar a perder entre 10 y 20 cm., sufre dolor postural secundario y reducción de la cavidad torácica y abdominal con la consiguiente alteración de la función ventilatoria.

Las fracturas de cadera (generalmente cuello del fémur) y las fracturas de Colles son habitualmente consecuencia de caídas.

FACTORES DE RIESGO DE LA OSTEOPOROSIS

Factores no modificables

- Antecedentes de fracturas previas en edad adulta.
- Historia de fracturas en familia de primer grado.
- Color de piel blanca.
- Edad avanzada.
- Sexo femenino.
- Mala salud/fragilidad.

Factores de riesgo potencialmente modificables:

- Hábito de fumar.
- Bajo peso.
- Deficiencia estrogénica.
- Menopausia precoz (ante de los 45 años) u ooforectomía bilateral.
- Amenorrea prolongada (más de un año) premenopáusicas.
- Baja ingesta de calcio durante tiempo prolongado.
- Alcoholismo.
- Actividad física inadecuada.
- Caída recurrente
- Mala salud/fragilidad.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio: El diagnóstico de esta afección debe realizarse precozmente para poder establecer un tratamiento efectivo lo antes posible. El diagnóstico clínico es tardío y cuando se realiza ya han aparecido las fracturas.

Los niveles séricos de Ca y P, electroforesis de proteínas séricas y VCG son normales en la osteoporosis primaria. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal, aunque en el caso que exista una fractura reciente puede estar aumentada. Los niveles de PTH son normales o bajos en el paciente tipo I y elevados en el tipo II; si desciende la absorción de calcio o si existe una hipercalcemia inadecuada los indicadores de recambio óseo pueden estar elevados (excreción urinaria de péptidos que contienen hidroxipolina, péptido de piridinio en orina osteocalcina sérica o captación de disfosfonato metileno de tecnecio-99). Otros hallazgos de laboratorios anormales sugieren una osteoporosis secundaria. Desde el punto de vista bioquímica los marcadores óseos solo nos indican si hay un turnover óseo aumentado o no. Los RX para que sean positivos, se debe haber perdido ya el 30% de hueso o de lo contrario estar presentes las fracturas. La pérdida de las trabéculas con orientación horizontal aumenta la prominencia de los patillos vertebrales corticales y de

las trabéculas de soporte de carga con orientación vertical normal. El acúñamiento anterior en la región torácica y el abombamiento de los espacios intervertebrales en la región lumbar son característicos de las fracturas vertebrales. El diagnóstico se hace por la medición de la masa ósea y el utilizado es un densitómetro de doble energía (DEXA) con medición en columna lumbar y cadera, según los criterios de OMS ya expuestos⁽⁵⁻¹³⁾

ESTUDIO DEXA

Densitometría de doble energía

Esta prueba mide la densidad ósea de la columna lumbar, cadera, radio o porción distal del cúbito, por lo que es útil en el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

En esta enfermedad son tan importantes las medidas no farmacológicas como las farmacológicas.

El tratamiento no farmacológico está basado no solo en las medidas que debe tomar el paciente con la enfermedad en sí, sino también a personas sanas con el objetivo de prevenir la enfermedad, por lo que pasa a ser la más importante de las formas de tratar la osteoporosis:

- Dieta adecuada de calcio (las mujeres deben consumir al menos 1.000mg de calcio en su dieta diaria, pero en el caso en el que existan antecedentes de osteoporosis o si ya está hecho el diagnóstico de la osteoporosis la ingesta total de calcio debe ser de 1.500mg/24 ha, asociado a esto habitualmente se recomienda un suplemento de vitamina D (400UI), también se pueden usar tabletas de carbonato de calcio de 600mg de cuatro a seis veces al día)
- Ejercicio físico: En este caso la actividad física estará encaminada a evitar el sedentarismo, debido a que el ejercicio estimula la formación ósea y la inmovilización aumenta la pérdida. Así mismo la actividad física aumenta los reflejos, lo que hace que la persona esté más preparada para las posibles caídas. Esta es la importancia de incorporar a las personas mayores a los ejercicios que se realizan en las casas del adulto mayor y en los círculos de abuelos. Lo más recomendable son las marchas de alrededor de una hora diaria u otros tipos de ejercicios siempre que se realicen de forma moderada.
- Eliminación de tóxicos que tienen efectos sobre el hueso como son: el alcohol y el tabaco.
- Establecer en el organismo niveles adecuados de vitamina D3. Recordemos que la fuente principal de vitamina D es la radiación solar; con media hora al día de exposición suele ser suficiente. En el caso de que por determinadas razones una persona no pueda tomar estos pequeños baños solares se deben añadir dosis fisiológicas de la vitamina D, 400UI a 800UI de Vitamina D3 diaria.
- Evitar las caídas: Es importante ayudar a las personas ancianas con medios externos como son los andadores

que le permiten ampararse ante la evidencia de una caída^(6,8-13)

El Comité de Expertos del Instituto Nacional Americano de la Salud (NIH), recomienda la ingesta de calcio en los siguientes valores:

Tabla 1. Ingesta de calcio/día según edad.

Grupo de edad	Ingesta diaria de calcio (mg)
Lactantes:	
< 6 meses	400
6-12 meses	600
Niños/adolescentes:	
1 a 5 años	800
6 a 10 años	800-1.200
11 a 24 años	1.200-1.500
Adultos:	
Varones 25 a 65 años	1.000
Varones > 65 años	1.500
Mujeres 25 a 50 años	1.000
Embarazo y lactancia	1.200-1.500
> 65 años	1.500
Mujeres > 50 años (posmenopáusicas):	
Sin estrógenos (sin THS)	1.500
Con estrógenos (con THS)	1.000
> 65 años	1.500

Tratamiento farmacológico

Actualmente los fármacos con mayor efectividad son los antirresortivos. Su función principal es frenar la reabsorción ósea y todos ellos han demostrado su eficacia manteniendo o aumentando la densidad mineral ósea en mayor o menor grado, así como en la prevención de fracturas, con respecto a un grupo de control.

-Estrógenos.

-Difosfonatos:

⇒Etidronato.

⇒Alendronato.

⇒Residronato.

-SERM (Moduladores receptivos de los receptores de estrógenos):

⇒Raloxifeno.

⇒Tamoxifeno.

-Calcitonina

Es importante aclarar que no disponemos de ningún tratamiento que recupere toda la masa ósea perdida y, por tanto, el tratamiento irá encaminado a prevenir la pérdida ósea y por tanto la fracturas. Tampoco existen datos sobre el tiempo límite del tratamiento de la osteoporosis, pero sí se sabe que es prolongado y continuo⁽¹⁰⁻¹³⁾

Existen elementos que el médico debe tener en cuenta a la hora de aplicar los tratamientos:

- La presencia de fracturas anteriores.
- La edad.
- La existencia de otras enfermedades.
- La esperanza de vida del paciente.
- Los resultados de la densitometría ósea.

En mujeres menores de 65 años con osteopenia y sin fracturas, la indicación del tratamiento dependerá de la densidad mineral ósea, pues cuanto más se acerque a una *T* de $-2,5$, mayor indicación hay de tratamiento farmacológico, pero siempre individualizado y valorar, además de la densidad mineral ósea, los factores de riesgo o la pérdida acelerada. En estos casos los marcadores óseos nos pueden ayudar a veces a tomar una decisión terapéutica. En los mayores de 65 años con osteopenia el tratamiento es más dudoso, sobre todo si no existen fracturas por primera vez o sucesivas. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o tratamiento estrogénico sustitutivo (TES) es el tratamiento con estrógenos. Con los estrógenos se ha visto que disminuye la pérdida de masa ósea tras la menopausia y aumenta la densidad mineral ósea, y en estudios observacionales se ha visto que reducen la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera. Constituye el tratamiento de primera elección para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Sus indicaciones son: En mujeres con menopausia precoz (< 45 años) tanto natural como quirúrgica y en mujeres con menopausia normal pero con *T score* < -2 DE y con *T score* entre -1 y -2 DE con factores de riesgo. La mínima dosis eficaz, para prevenir la pérdida ósea es de $0,625$ mg de estrógenos conjugados equinos o sus equivalentes: 2 mg de valerato de estradiol por vía oral o un parche de 17 -m estradiol que libera 50 mg/día. La vía de administración puede ser oral o transdérmica en forma de gel o parches, todas las vías son iguales de eficaces. Su eficacia depende de la dosis adecuada y la pauta debe ser continua. En la mujer con útero debe asociarse progestágenos para evitar el cáncer de endometrio. El progestágeno más utilizado es el acetato de medroxiprogesterona a dosis de 5 - 10 mg/día durante 12 días al mes (pueden presentar sangrado vaginal periódico). Los estrógenos presentan otros efectos beneficiosos extraóseos como son la mejora de los síntomas climatéricos y del perfil lipídico. También se ha descrito un posible efecto protector frente al cáncer de colon y a la enfermedad de Alzheimer. La indicación de su tratamiento debe valorarse individualmente y previo estudio ginecológico para descartar contraindicaciones. Deben realizarse controles mamográficos anuales. El tratamiento estrogénico presenta una serie de contraindicaciones absolutas y relativas.

La duración óptima del THS no está definida. Se aconseja durante un mínimo de cinco años. Con este tratamiento, a largo plazo, se ha visto un incremento en el riesgo de cáncer de mama, se estima que a partir de los diez

años de tratamiento el riesgo relativo de cáncer de mama oscila entre $1,3$ y $1,7$. Hay mujeres que no responden al THS, se calcula en un 5 - 10 % de mujeres resistentes a esta terapéutica. En mujeres fumadoras pueden disminuir los efectos beneficiosos y aumentar el riesgo de trombosis venosa, por lo que se recomienda dejar de fumar si se instaura THS.

Raloxifeno: Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). Ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea y disminuye la tasa de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, con o sin fracturas previas. No hay estudios en la reducción del riesgo de fracturas de cadera. Se administra por vía oral a dosis de 60 mg diarios a cualquier hora del día y cuando hayan pasado más de dos años de menopausia. También tiene efectos extraóseos: mejora el perfil lipídico y puede disminuir la incidencia de cáncer de mama. Sus efectos secundarios más frecuentes son los sofocos y el riesgo de tromboembolismo venoso, en la misma proporción que el THS, estando por tanto contraindicado en mujeres con antecedentes o riesgo elevado de enfermedad tromboembólica. La duración óptima del tratamiento no está definida, los estudios realizados hasta la actualidad plantean cuatro años.⁽¹¹⁻¹³⁾

Difosfonatos: Son derivados del pirofosfato inorgánico. Se administran por vía oral, deben darse fuera de las comidas y su absorción es muy pobre, 1 - 3 % de la dosis administrada, y disminuye si se administra con los alimentos o lácteos.

Sus efectos secundarios son fundamentalmente digestivos. Sus efectos a largo plazo son desconocidos, pues se depositan en el hueso. Los difosfonatos aprobados en la actualidad para la osteoporosis son: etidronato, alendronato y risedronato. Como con todos los resorptivos deben ir acompañados del aporte necesario de calcio y niveles adecuados de vitamina D, con la suplementación adecuada si el aporte es insuficiente.

Etidronato: Es el difosfonato más antiguo. En 1990 se publicaron dos trabajos que demostraron que incrementaba la densidad mineral ósea y también ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas, no existe evidencia suficiente en prevención de fracturas no vertebrales. Se administra de forma intermitente, pues de ese modo no altera la mineralización ósea. La pauta recomendada es de 400 mg/día durante dos semanas cada tres meses. Debe tomarse con agua y no debe tomar alimento, por lo menos, desde dos horas antes y hasta dos horas después de tomar el etidronato. Hay estudios de seguimiento con etidronato hasta siete años, pero el número de pacientes es pequeño. Sus efectos secundarios son fundamentalmente digestivos, pero a estas dosis son escasos y moderados.

Alendronato: Es unas 500 a 1.000 veces más potente que el etidronato. Hay varios estudios, con un importante número de pacientes, que demuestran que previene el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (cadera y antebrazo) en mujeres osteoporóticas con o

sin fracturas vertebrales previas. Su seguimiento en los estudios es de más de cinco años. Su administración es por vía oral a dosis de 10 mg diarios, debe tomarse el comprimido entero en ayunas con un buen vaso de agua (unos 200 ml) y evitar el decúbito; no se debe tomar alimento u otra medicación hasta haber pasado por lo menos media hora. Últimamente se ha aprobado una pauta semanal de 70 mg de alendronato. Sus efectos secundarios son fundamentalmente gástricos (náuseas, dolor abdominal). Se han descrito casos de esofagitis y úlcera esofágica en menos del 1 %, generalmente asociados a la toma inadecuada del fármaco. Está contraindicado en acalasia, estenosis esofágica y reflujo gastroesofágico.^(5,6-13)

Risedronato: Es de 1.000 a 3.000 veces más potente que el etidronato. Ha demostrado en diversos estudios, a tres años, su beneficio en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y o vertebrales, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con fracturas previas. Su administración es por vía oral a dosis de 5 mg diarios y debe tomarse el comprimido entero con agua; 30 minutos antes del desayuno o bien a otra hora del día siempre que hayan pasado dos horas desde la última comida y como mínimo 30 minutos antes de acostarse. No debe acostarse en los 30 minutos siguientes a la toma de esta medicación. Los efectos secundarios son digestivos y las contraindicaciones las mismas que para el alendronato.

Calcitonina: Se usa desde hace años en el tratamiento de la osteoporosis y se ha visto que aumenta la densi-

dad mineral ósea frenando la re-sorción por inhibición de los osteoclastos. Administrada por vía nasal a dosis de 200 UI diarias, en un estudio a cinco años, se ha visto que previene el desarrollo de nuevas fracturas vertebrales. No existen estudios que demuestren su eficacia en la prevención de fracturas de cadera. También tiene cierto efecto analgésico.

Los efectos secundarios derivados de su uso nasal son: rinitis, sequedad nasal, rubefacción facial, náuseas y vómitos, de escasa intensidad.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Contraindicaciones de la terapia estrogénica

Absolutas:

- Carcinoma mamario.
- Carcinoma de endometrio.
- Hepatopatía crónica severa.
- Tromboembolismo.
- Hipertensión grave.
- Insuficiencia renal avanzada.
- Antecedentes de complicaciones con tratamientos estrogénicos.
- El no seguimiento de los controles periódicos.

Relativas:

- Mioma uterino.
- Mastopatía fibroquística.
- Endometriosis.
- Insuficiencia venosa.
- Hipertensión arterial leve-moderada.
- Otoesclerosis.
- Antecedentes familiares de carcinoma de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dence of fracture in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995; 333: 1437-1443.
2. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporosis Int. 1998; (Suppl-4): 1-80.
3. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. NHI Consensus development panel on optimal calcium intake. JAMA. 1994; 272: 1942-1948.
4. Reginster J Y, Minne H W, Sorensen O. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. Osteoporosis Int. 2000; 11:83-91.
5. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1990; 322: 1265-1271.
6. Torrijos Eslava A, Villaverde García V. Osteoporosis: etiopatogenia, clasificación, epidemiología y diagnóstico. México, DF: Editorial Médica Panamericana, 2000.
7. Sánchez A, Puche R, Zeni S. Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. Rev Esp Enf Metab Óseas. 2003; 12:14-29.
8. Chen X W, Garner S C, Anderson J J B. Isoflavones regulate interleukin-6 and osteoprotegerin synthesis during osteoblast cell differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295:417-422.
9. Jia TL, Wang HZ, Xie LP. Daidzein enhances osteoblast growth that may be mediated by increased bone morphogenetic protein (BMP) production. Biochem Pharmacol. 2003; 65:709-715.
10. Abo J J. Vino y medicina. Act Fund P Uigvert. 2002; 21:220-229.

- 11.Luo X H, Liao EY. Effects of estradiol on the proliferation and differentiation of human osteoblastic MG-63 cells. *Endocr Res.*2003;29:343-351.
- 12.Fernández Prada M, Torrijos Eslava E. Terapéutica en reumatología(1)Enfermedades metabólicas óseas: osteoporosis. *Rev Mapfre* 2003.1:134-144.
- 13.Sottile V, Halleux C, Bassilana F. Stem cell characteristics of human trabecular bone-derived cell. *Bone.*2002;30:699-704.