

AVANCES EN OSTEOPOROSIS (XII)

E. SEEMAN

HEALTH COUNCIL ON OSTEOPOROSIS

La ciencia de la mente en números, el arte del corazón en pigmento, y la música del alma en sonido. Creo en estas tres grandes disciplinas. Cuando son compartidas verdaderamente en cualquier sentido, pero particularmente cuando se crean en colaboración, transcinden todas las fronteras, haciendo de la indiferencia respeto y del conocimiento amistad. Son lenguas universales a condición de que se muestren respetables. La disciplina de cada una de ellas es similar, precisándose una paciente erudición, una dedicación sin compromisos y una meticulosa destreza. La comprensión desde la confusión, la aclaración desde la oscuridad y la armonía desde la ciencia llevan su tiempo; debe ser un proceso lento y laborioso. Escribir un artículo científico es una gran responsabilidad.

El manuscrito tiene simetría – es un reloj de arena, desde la amplia boca del dogma actual hasta el estrecho paso de las preguntas, expandiéndose con un salto deductivo a la generalización. La Introducción no es una revisión de la literatura; es un viaje bien trabajado desde las orillas del conocimiento mundano hasta el borde del caos. Ésta es la base lógica, la razón de las preguntas, la hipótesis. Debe ser independiente, llevando al lector a través de lo que se sabe y de lo que no se sabe, hasta una clara comprensión de la cuestión que se está considerando – ¿cuál es la cuestión y por qué se pregunta? Muchos han caído ya. Es un largo viaje desde la hipótesis hasta la deducción. El explorador debe navegar por los Métodos; un paso estrecho y traicionero plagado de un diseño imperfecto, ausencia de controles, pequeño tamaño de las muestras, muestreo sesgado del estudio de cohorte y de casos-controles, y casos retirados que suscitan la posibilidad de que factores independientes puedan no ser igualmente prevalentes en los grupos de pacientes tratados y en los controles.

El pequeño tamaño de la muestra, la mala precisión y una corta duración del seguimiento nos asegurará que no encontraremos nada, pero «nada» se interpretará como

«ausencia de cambios» –no hay pérdida ósea, no hay fracturas, no hay efectos adversos. Esto se afirmará aún más cuando no haya grupo control en el que se demuestre que haya pérdida ósea o que tenga fracturas. Este es el punto central de un grupo control, ya que permite la deducción de que el fármaco puede prevenir estos cambios.

Los efectos pueden ser importantes pero infrecuentes y, por lo tanto, permanecer indetectables en las muestras pequeñas. Los efectos pueden ser comunes pero pequeños, difíciles de medir por la mala precisión de la medida y, por lo tanto, concluir que no existen. Un diseño imperfecto del estudio es el talón de Aquiles de toda deducción y siempre nos quedará París. La ausencia de un análisis estadístico, de un metaanálisis, de una intención de tratar (tratar erróneamente) nos puede ahorrar estas conclusiones.

Los Resultados no deben estar matizados por la interpretación, cada línea, cada gráfico, cada análisis debe presentarse en paralelo con la hipótesis. Los datos son un medio para lograr un fin, pintando el cuadro que confirmará o refutará la hipótesis. Una prueba, un resultado, una palabra mal desarrollada e injustificada en la Introducción, omitida en los Métodos, conduce a la pérdida de la armonía. Añádase una prueba bioquímica, un análisis y las estrellas se volverán a alinear en el cielo –el artículo debe ser rehecho. Ningún dato concreto puede deducirse de una investigación, a menos que se haya desarrollado en la Introducción y considerado en los Métodos.

La Discusión no es una revisión de la literatura; cada párrafo es otro ladrillo en la pared. El primer párrafo es un resumen de las observaciones. No se debe articular prematuramente las deducciones. El segundo párrafo ordena los hallazgos actuales con lo que se conoce. Los siguientes párrafos deben considerar los conflictos y los datos contradictorios que surgen de los datos antiguos y de los actuales, y las posibles

diferencias metodológicas responsables. Tiempo para deducir, tiempo para dar un salto, tiempo para «concluir». La Conclusión no es un resumen aún más sucinto del Resumen, no es una reafirmación de las observaciones, es el salto, la deducción desde el cuello estrecho de nuestro reloj de arena particular hasta lo general. Siempre, un pequeño paso para el hombre y rara vez un paso gigante para la humanidad. La interferencia gira críticamente sobre la fidelidad del Método y el Navegante debe tener el coraje de rechazar la hipótesis amada, en caso de que así se lo digan los resultados obtenidos.

Pero malditos datos, ya que los ojos de los «amantes» son ciegos y el canto de las «sirenas» nos atraen tan dulcemente. Aprender, indagaciones razonadas, erudición, destreza, coraje y honestidad intelectual son la sustancia de la que está hecha la ciencia y nadie la puede hacer solo. Somos todos los intelectualmente deshonestos, cegados por el amor a la hipótesis, por lo que el sistema de revisión por expertos ayuda a mantenernos intelectualmente honestos sin compromiso. La responsabilidad del autor, del revisor y del director de la publicación es por lo tanto, grande.

EPIDEMIOLOGÍA – EL ANTEBRAZO PREDICE POR QUIÉN DOBLAN LAS CAMPANAS

Cuddihy et al señalan que las fracturas del antebrazo predicen las fracturas posteriores¹. De un total de 1.045 mujeres y 243 hombres que sufrieron una primera fractura del antebrazo distal durante 20 años, el 46% de las mujeres y el 30% de los hombres tuvieron otras 1.109 fracturas, confiriendo un riesgo de fractura posterior del 55% a los 10 años y del 80% a los 20 años.

Forsén et al analizan la tasa de mortalidad en 1.338 mujeres con fractura de cadera frente a 11.086 controles y en 487 hom-

bres con fractura de cadera frente a 8.141 controles². El riesgo relativo (RR) de fallecer en los tres meses siguientes a la fractura de cadera fue de cuatro a seis en las mujeres y de seis a nueve en los hombres. A los doce meses los RR disminuyeron a 1,5-3 en las mujeres y a 3-4 en los hombres.

ES «GENÉTICO», ¡OH, COMPRENDO!

Cauley et al señalan que el polimorfismo de la apolipoproteína E es un marcador genético del riesgo de fractura de cadera³. El alelo APOE*4 se asoció con una mayor tasa de pérdida ósea en la cadera y cuello femoral antes, pero no después de realizar el ajuste por el peso corporal y por la pérdida de peso. El 7% de las mujeres homocigotas al APOE*4 tuvieron una fractura de cadera (por lo tanto el 93% de las mujeres homocigotas no tuvieron fracturas de cadera) frente al 3,0% de las mujeres sin el APOE*4 (es decir, el 97% sin dicho alelo no tuvieron fracturas de cadera). La frecuencia del gen APOE*4 fue mayor en las mujeres que habían tenido una fractura de cadera. No se indica el dato del riesgo atribuible de fractura de cadera en esta serie.

Sowers et al señalan que los genes de las hormonas sexuales pueden contribuir a la variación en la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres pre y perimenopáusicas, porque las mujeres con una DMO en el cuello femoral en el quintil más bajo se hallaban más representadas en los genotipos del receptor de andrógenos⁴. Las mujeres en el quintil más bajo de la DMO lumbar estaban más representadas entre los genotipos del receptor de estrógenos. Un número desproporcionado de mujeres con DMO en el quintil más elevado estaban representadas entre las repeticiones TA 9 a 12.

Ferrari et al señalan una asociación débil entre la DMO y los polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR) en los hombres jóvenes⁵. Hubo sutiles diferencias en la DMO y el metabolismo mineral en los hombres con diferentes polimorfismos del gen VDR, con una supuesta interacción entre los polimorfismos BsmI y FoKI así como entre los marcadores genéticos y los factores dietéticos.

EL CRECIMIENTO NUNCA SE ECHA A PERDER EN LOS JÓVENES

Bass et al señalan la heterogeneidad del crecimiento y maduración tanto del esqueleto axial como apendicular⁶. El crecimiento es específico según el rasgo, la superficie y la región. Diversas enfermedades durante la pubertad pueden producir alteraciones en las dimensiones de los miembros; una enfermedad durante la pubertad temprana puede afectar la columna vertebral y una enfermedad en las fases finales de la pubertad puede interferir con el contenido mineral óseo (CMO).

Merece la pena el estudio del artículo de Windhal et al. Los investigadores señalan que los ratones hembras sin el receptor ER-β (ERβ-/-) tenían un mayor peso corporal y una mayor longitud femoral pero no tibial en la edad adulta. El mayor CMO en la tibia y vértebras se debió a una mayor superficie ósea⁷. El fémur puede tener un mayor componente puberal en relación con su crecimiento longitudinal (que persiste en el animal ERβ-/-). El crecimiento radial en ambos huesos aumentó, produciendo un hueso de mayor diámetro, similar al ratón macho de la especie, dando lugar a una pérdida de la diferencia sexual en el CMO. La DMO trabecular no estaba aumentada ni disminuida. La pérdida de hueso trabecular después de la ooforectomía en los ratones hembras ERβ-/- no fue diferente al del tipo control. Los datos en el ratón macho son llamativos por su ausencia.

LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS HACEN Y NO HACEN

Bauer et al señalan que la tasa de pérdida de la DMO total de cadera aumentó en los cuartiles de los Pyr, DPyr, CTX y NTX basales. Se observó una tendencia similar en cuanto a la osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea basales⁸. Sin embargo, estos marcadores tienen un valor limitado para la predicción de una rápida pérdida de DMO en un sujeto concreto. Garner et al señalan que los mayores niveles de los marcadores biológicos del recambio óseo se acompañaron de una mayor velocidad

de pérdida ósea. Las mujeres con marcadores óseos por encima del límite alto de la franja premenopáusica perdieron de cuatro a seis veces más hueso en la parte media del radio y de 1,8 a 7 veces más en el radio distal. La sensibilidad para la identificación de las personas que pierden hueso con rapidez fue del 16% al 59%, la especificidad del 66% al 93%, el valor predictivo positivo del 44% al 56% y el valor predictivo negativo del 66% al 76%⁹.

CUANTO MAYOR, MEJOR

Ebbesen et al señalan que el cuerpo vertebral L3 es más ancho en los hombres que en las mujeres¹⁰. El CMO disminuyó con la edad a una velocidad similar a la observada en mujeres y hombres. La densidad esponjosa de L3 no difirió por sexo y las curvas de peso y densidad en cenizas frente a la edad tampoco. La carga compresiva máxima, pero no la resistencia fue mayor en los hombres. La masa ósea y la carga comprensiva son menores en las mujeres que en los hombres, debido al menor tamaño óseo.

LOS OSTEOCLASTOS ASESINOS, LA VIDA IMITA EL ARTE

Eriksen et al señalan los resultados de un importante estudio sobre los efectos del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre la resorción ósea osteoclástica¹¹. En el grupo placebo se observaron aumentos en la superficie y profundidad de esta erosión, mientras que el THS disminuyó la profundidad de esta erosión. El equilibrio de la unidad morfológica ósea disminuyó en el grupo placebo, mientras que el THS redujo la velocidad de resorción y preservó el equilibrio entre la resorción y la formación óseas.

FACTORES DE RIESGO

Ravn et al señalan que el porcentaje de grasa corporal, el índice de masa corporal (IMC) y el peso corporal se correlacionaron con la DMO basal y con la pérdida de DMO en dos años¹². Las mujeres de los

terciles más bajos en cuanto a IMC o porcentaje de grasa corporal tuvieron hasta un 12% menos de DMO basal en la columna lumbar y en la cadera y una pérdida ósea dos veces mayor. Las mujeres con el porcentaje más bajo de grasa corporal tuvieron mayores valores basales de telopeptídos urinarios y de osteocalcina sérica. Michaëlson et al señalan que el empleo de anticonceptivos reduce el riesgo de fractura de cadera relacionada con la edad en el momento de su empleo. Parece que una mayor duración de su uso confiere mayores reducciones en el riesgo y que este efecto está confinado a las mujeres no obesas. El empleo de anticonceptivos en fase tardía de la vida reproductiva parece disminuir el riesgo de fractura de cadera.

Staessen et al señalan que la exposición ambiental al cadmio se asocia con una disminución de la DMO. Duplicar la eliminación urinaria de cadmio se correlacionó con un 73% de mayor riesgo de fracturas en mujeres y con un 60% de mayor riesgo de pérdida de altura en los hombres¹³. Høldrup et al analizaron la ingesta de alcohol en 17.868 hombres y en 13.917 mujeres. Una ingesta de alcohol de baja a moderada no se asoció con fractura de cadera¹⁴. En las mujeres que bebían 14-27 copas/semana, el RR de fractura de cadera fue de 1,44, que se redujo a 1,32 después de realizar el ajuste a diversos factores. En los hombres, el RR de fractura de cadera aumentó al aumentar la ingesta por encima de 28 copas/semana: desde 1,8 con 28-41 copas a 5,3 en el caso de 70 o más copas. Yang et al señalan que por cada aumento de la desviación estándar en la longitud del cuello aumenta el riesgo de fractura de cadera en 1,84, el riesgo de fractura del cuello femoral en 1,84 y la fractura intertrocantérica en 1,84¹⁵.

CÁNCER DE MAMA

Santen y Petroni aportan una clara y concisa explicación de las diferencias en el riesgo relativo frente al atribuible del cáncer de mama derivado del THS con estrógenos¹⁶. La revisión pone en perspectiva el aumento del riesgo inducido por la administración de estrógenos. Es precisa una lectura obligatoria para todos los médicos que hablan a sus enfermas y les escuchan.

El estudio de casos y controles y de cohorte, con 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 sin cáncer de mama, señalan un riesgo relativo (RR) de 1,35 tras cinco años de exposición. El estudio Nurses Health, estudio de cohorte de 78.000 mujeres seguidas durante 15 años, concluye que el RR entre las mujeres con THS fue de 1,32 (IC del 95% de 1,14 a 1,54); su uso durante más de cinco años confirió un RR de 1,46, 1,54 y 1,71 cuando se comenzó a los 50-54, 55-59 y 60-64 años, respectivamente. Aproximadamente 2,52 de 100 mujeres de 50 años de edad padecieron cáncer de mama pasados los diez años. Un RR de 1,23 multiplicado por 2,52 da un riesgo absoluto de 3,1 por 100 en las mujeres que toman TSH; 3,1 menos 2,52 es 0,58 por 100 pasados diez años. Es decir, 0,58 de cada 100 mujeres llegarían a tener cáncer de mama, lo que no sucedería si hubiesen rechazado el THS. Cummings et al presentan los resultados de un estudio en el que participaron 7.705 mujeres postmenopáusicas, distribuidas de modo aleatorio para recibir raloxifeno (60-120 mg/día) o placebo, durante una mediana de 40 meses¹⁷. Se diagnosticó un carcinoma ductal *in situ* en siete de 5.129 mujeres asignadas al raloxifeno y en cinco de 2.576 mujeres asignadas al placebo. Apareció un cáncer de mama invasivo en 13 de 27 mujeres de los respectivos grupos. El RR en el grupo de raloxifeno fue de 0,24 para el cáncer de mama invasivo y de 0,35 en todos los tipos de cáncer de mama. El raloxifeno redujo el riesgo de cánceres de mama invasivos con receptor de estrógeno (RE) positivo (RR 0,10) pero no RE negativo (RR 0,88). Cobleigh et al señalan que el empleo del THS puede estimular el crecimiento en el cáncer de mama RE positivo pero no en el RE negativo¹⁸. En el grupo de cáncer RE positivo, la mitad de las mujeres que utilizaron el THS tuvieron cánceres de fase S alta. Entre los cánceres RE positivos solamente la posibilidad de cáncer de fase-S alta fue 4,46 (IC 1,38 a 14,41) en relación con la aneuploidía y de 5,25 (IC de 1,36 a 20,28) para los que actualmente usaban THS. Gapstur et al señalan 1.520 casos de cáncer de mama entre 37.000 mujeres seguidas durante once años¹⁹. El haber sido tratadas alguna vez con THS se asoció con un mayor riesgo de carcinoma invasivo con

histología favorable: el RR fue de 1,8 cuando el tratamiento fue de cinco o menos años y de 2,7 en el caso de su uso durante más de cinco años. En las que actualmente eran tratadas con THS, el RR de carcinoma invasivo con histología favorable fue de 4,4, para las que se trataron por cinco o menos años y de 2,6 para las que habían sido tratadas por más de cinco años. Los factores de riesgo no pueden utilizarse para predecir quién tendrá una baja DMO o una fractura y quién no. La varianza en la DMO está determinada en gran medida por factores genéticos. Que una mujer (u hombre) tenga una masa ósea alta o baja depende más de la elección de sus padres que de diferencias en los malos estilos de vida. Dos estudios evaluaron un sistema para determinar si una puntuación basada en diversos factores del estilo de vida, enfermedad o edad podrían diferenciar correctamente las personas con baja DMO y las personas con alta DMO. Olvídelo^{20,21}.

LOS HOMBRES VIEJOS NUNCA LO CREEN

Fatayerji y Eastell analizan los cambios relacionados con la edad en el remodelado óseo del varón²². Su trabajo confirma varios estudios anteriores en el sentido de que no se produce un aumento en el remodelado óseo en la parte media de la vida, como sucede en las mujeres. Snyder et al señalan que los hombres con más de 65 años de edad con testosterona sérica al menos una desviación estándar por debajo de la media en jóvenes normales tienen un aumento en la DMO vertebral pero no de la cadera, como respuesta a la testosterona (NS entre grupos). El antígeno prostático específico en suero aumentó con este tratamiento durante tres años²³.

Krithivas et al señalan que la repetición CAG en el gen del receptor de andrógenos se asocia con el declinar debido a la edad de las concentraciones séricas de andrógeno en varones²⁴.

TRATAMIENTO

Los fármacos deben evaluarse de acuerdo con criterios rigurosos basados en la evi-

dencia, es decir, el tratamiento debe quedar asignado de modo aleatorio para asegurar una distribución igual de factores intercurrentes conocidos y desconocidos. El investigador y el paciente deben desconocer el tratamiento para asegurar que la intensidad de la atención médica es equivalente en los dos grupos de placebo y de tratamiento. De otro modo, en un estudio clínico abierto el observador puede dar un consejo diferente al paciente con placebo («sí, puede seguir haciendo paracaidismo») que al paciente que recibe tratamiento («encienda las luces cuando vaya al cuarto de baño»). El tratamiento sin fármacos puede entonces producir el resultado atribuido al tratamiento con fármaco.

El tamaño de las muestras debe ser grande para evitar errores de tipo 1 o 2. La tasa de abandono debe ser baja y el análisis debe hacerse sobre la intención de tratar, porque los abandonos pueden producir una prevalencia desigual de los factores de riesgo de fractura en cada grupo (edad, número de fracturas basales, DMO basal), que pueden ser responsables de cualquier diferencia observada en la tasa de fractura (entonces falsamente atribuidas al fármaco) o pueden oscurecer una diferencia que se ha producido con el tratamiento. El análisis de las tasas de fractura debe realizarse de acuerdo con el número de personas que tienen fracturas, no en relación con el número de fracturas. Los resultados deben ser replicados independientemente. Las conclusiones creíbles de los resultados no deben hacerse a menos que se satisfagan estos criterios.

Pocos fármacos satisfacen estos criterios: alendronato, raloxifeno y tal vez risedronato (que serán revisados en el próximo número). Ettinger et al señalan que el raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis²⁵. Un total de 7.705 mujeres fueron asignadas, tras realizar una distribución aleatoria, para recibir raloxifeno o placebo. El RR de fractura vertebral fue de 0,7 (IC del 95% de 0,5 a 0,8) y de 0,5 (IC de 0,4 a 0,7) en los grupos de 60 mg y 120 mg de raloxifeno, respectivamente. La reducción en el riesgo de fractura vertebral con el raloxifeno fue similar con independencia de si las mujeres tenían fracturas preexistentes, por terciles de edad, o por DMO basal en las regiones fe-

moral o lumbar. Aparecieron fracturas no vertebrales en el 8,5% del grupo del raloxifeno y en el 9,3% del grupo del placebo (RR de 0,9; IC de 0,8 a 1,1). Harris et al distribuyeron de modo aleatorio a 2.458 mujeres con fracturas vertebrales para recibir risedronato o placebo²⁶. La incidencia acumulativa de nuevas fracturas vertebrales después de tres años fue del 11,3% con el risedronato, 5 mg al día, y de 16,3% con el placebo; una reducción del riesgo del 41% (IC del 95% de 18, 58%) ($p = 0,003$). Hubo una reducción de riesgo del 65% (IC 38, 81%) en el primer año. La incidencia acumulativa de las fracturas no vertebrales fue del 5,2% (risedronato) y del 8,4% (placebo). La DMO aumentó en un 5,4% en la columna lumbar, 1,6% en el cuello femoral y 3,3% en el trocánter femoral.

Si se realizaran estudios con animales antes de los costosos estudios con distribución aleatoria nos ahorraríamos una gran cantidad de dinero y de tiempo. Casi sin excepción, cuando los estudios con animales muestran que los fármacos aumentan la resistencia ósea, los estudios con humanos también lo demuestran, y cuando no es así con animales, tampoco con los humanos. Giavaresi et al señalan las propiedades mecánicas del hueso tratado con flúor en la rata ovariectomizada²⁷. La DMO de la cabeza femoral aumentó pero la energía para la fractura del fémur fue menor. El módulo elástico fue también mayor. El tratamiento con flúor aumentó la rigidez ósea, dando lugar a una mayor resistencia a la carga de compresión y a una mayor fragilidad a la carga de flexión.

Jilka et al señalan que la PTH aumenta la formación ósea al prevenir la apoptosis del osteoblasto²⁸ (otro gran estudio de este grupo). Las cifras de progenitores de osteoblastos no se modificó, pero la proporción de osteoblastos que sufrieron apoptosis disminuyó. La densidad de osteocitos aumentó y la apoptosis de los osteocitos disminuyó. La PTH atenuó el efecto apoptótico de la dexametasona pero no del factor de necrosis tumoral. El efecto antiapoptótico de la PTH quedó bloqueado por un antagonista del receptor de la PTH/PTHrP y fue simulado por la AMPc.

¿No es elegante?

La DMO basal es uno de los mejores predictores de fractura ósea mientras la pérdida

de hueso se asocia con un aumento en el riesgo de fracturas. Así, ¿debe de ser un aumento de la DMO un sustituto de la disminución de la tasa de fractura?, no necesariamente. En este momento el único estudio que describe una relación entre un aumento en la DMO y una disminución en la tasa de fractura es el trabajo de Hochberg et al²⁹. Señalan que a mayor aumento en la DMO durante el tratamiento con alendronato se asocia un menor riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Sin embargo, la tasa de fracturas en las enfermas que tuvieron un aumento superior al 3% en la DMO no fue diferente a la observada en las mujeres sin cambio en la DMO. Además, la incidencia de fracturas en las mujeres con DMO basal más alta seguía siendo inferior a las tasas observadas en las mujeres con el mayor aumento en la DMO. Pols et al presentan los resultados de un estudio con distribución aleatoria en el que participaron 1.908 mujeres postmenopáusicas asignadas a alendronato (10 mg/día) o a placebo durante doce meses³⁰. El riesgo de fracturas no vertebrales fue 47% menor en el grupo del alendronato (19 frente a 37 pacientes) a los doce meses. Recker et al señalan que un tratamiento con dosis bajas de estrógeno y progestina aumenta la DMO en la columna vertebral (en un 3,2%) aunque menos en el radio, sin efecto en la cadera, en mujeres con edad superior a los 65 años³¹. El THS tiene un menor efecto sobre la DMO en la cadera que en la columna vertebral. Estos datos suscitan nuevas incógnitas sobre si el THS es apropiado para la prevención de la fractura de cadera. Nunca ha habido un estudio aleatorizado en el que se haya utilizado la eficacia antifractura sobre cadera como el principal objetivo de cualquier fármaco. El menor riesgo de fractura de cadera asociado al tratamiento con estrógenos se basa en la metodología de casos y controles, en la que el empleo «actual» o «alguna vez» de estrógenos en comparación con los controles puede ser el resultado de un sesgo en el muestreo; las enfermas fracturadas pueden caerse con mayor frecuencia y recibir estrógenos con menor frecuencia.

Bravenboer et al señalan que dos años de pamidronato no tuvo efecto alguno sobre el volumen óseo, grosor cortical o trabe-

cular, número, separación o grosor de la pared³². Un menor remodelado óseo se vio reflejado en un menor volumen y superficie osteoide, superficie de mineralización y tiempo de demora de mineralización, frecuencia de activación y de la hidroxiprolina urinaria.

Akiyama et al señalan que la vitamina K₂ (menatetrenona) previene la pérdida ósea tras la ovariectomía en ratas a través de la inhibición de la resorción ósea y de la formación de osteoclastos³³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuddihy M-T, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ III. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 469-475.
2. Forsén L, Søgaard AJ, Meyer HE, Edna T-H, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 73-78.
3. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller KH, Ferrell RE, Wisniewski SR, Cummings SR. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk – The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.175-1.181.
4. Sowers M, Willing M, Burn T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch M. Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.411-1.419.
5. Ferrari S, Manen D, Bonjour J-P, Slosman D, Rizzoli R. Bone mineral mass and calcium and phosphate metabolism in young men: relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.043-2.048.
6. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls in region-specific. *J Clin Invest* 1999; 104: 795-804.
7. Windahl SH, Vidal O, Andersson G, Gustafsson JA, Ohlsson C. Increased cortical bone mineral content but unchanged trabecular bone mineral density in female ER $\beta^{-/-}$ mice. *J Clin Invest* 1999; 104: 895-901.
8. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.404-1.410.
9. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.614-1.621.
10. Ebbesen EN, Thomsen JS, Beck-Nielsen H, Nepper-Rasmussen HJ, Mosekilde Li. Age- and gender-related differences in vertebral bone mass, density, and strength. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.394-1.403.
11. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.217-1.221.
12. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnick RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.622-1.627.
13. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R, for the Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad). Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353: 1.140-1.144.
14. Høldrup S, Grønbæk M, Gottschau A, Lauritsen JB, Schroll M, and the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen, Denmark & 2 others centers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 993-1.001.
15. Yang R-S, Wang S-S, Liu T-K. Proximal femoral dimension in elderly Chinese women with hip fractures in Taiwan. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 109-113.
16. Santen RJ, Petroni GR. Relative versus attributable risk of breast cancer from estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1.875-1.881.
17. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2.189-2.197.
18. Cobleigh MA, Norlock FE, Oleske DM, Starr A. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1.528-1.530.
19. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2.091-2.097.
20. Von Mühlen D, Visby Lunde A, Barrett-Connor E, Bettencourt R. Evaluation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) in older Caucasian women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 79-84.
21. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM. Validation of the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 85-90.
22. Fatayerji D, Eastell R. Age-related changes in bone turnover in men. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.203-1.210.
23. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1.966-1.972.
24. Krishivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol* 1999; 162: 137-142.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Kinickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
26. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1.344-1.352.
27. Giaverasi G, Fini M, Gnudi S, Mongiorgi R, Ripamonti C, Zati A, et al. The mechanical properties of fluoride-treated bone in the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 237-241.
28. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Robertson P, Parfitt AM, Manolagas SC, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-446.
29. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1.246-1.254.
30. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 461-468.
31. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy which calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897-904.
32. Bravenboer N, Papapoulos SE, Holzmann P, Hamdy NAT, Netelenbos JC, Lips P. Bone histomorphometric evaluation of pamidronate treatment in clinically manifest osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 489-493.
33. Akiyama Y, Hara K, Kobayashi M, Tomiuga T, Nakamura T. Inhibitory effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: a histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 67-74.