

## AVANCES EN OSTEOPOROSIS (XIV)

E. SEEMAN

HEALTH COUNCIL ON OSTEOPOROSIS

### DEFINICIÓN DE LA OSTEOPOROSIS ¿LA ESTAMOS PERDIENDO?

En 1994 se ideó una definición cuantitativa de la osteoporosis por medio de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral. La DMO vertebral «normal» quedó definida como unos valores con una reducción inferior a -1 DE en comparación con la media normal en jóvenes, osteopenia entre -2,5 DE y -1 DE, osteoporosis cuando la DMO se halla reducida en más de -2,5 DE y osteoporosis intensa cuando los valores se encuentran más bajos que -2,5 DE además de una fractura prevalente.

Tal como ha revisado Delmas (Osteoporosis Int 2000; 11: 189-191), el sistema no funciona cuando se utilizan otras localizaciones o cuando se emplea el ultrasonido; los porcentajes de individuos con osteoporosis u osteopenia difieren según la región medida y el tipo de máquina empleada. Por ejemplo, la proporción de mujeres con osteoporosis (t. score menor de -2,5 DE) es mayor si se emplea el radio distal que si se emplea la cadera y no disminuye con la edad en la columna debido a alteraciones artrósicas.

¿Qué hacemos pues? Una primera medida es reconocer la existencia de un problema. Kanis y Glüer revisan la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de estado normal, osteopenia y osteoporosis, subrayando los puntos fuertes y los débiles de los umbrales diagnósticos y dan recomendaciones para resolver estas dificultades (Osteoporosis Int 2000; 11: 192-202). Los problemas en la precisión son en parte el resultado de la diferente distribución del tejido blando de región a región y de artefactos, como los cambios artrósicos, que sitúan a los individuos en diferentes percentiles, lo que altera la clasificación diagnóstica. Si la varianza en la DMO es estrecha, digamos que 1 DE es 5%-10% de la media, un error en la precisión del 5%-

10% dará lugar a errores importantes de la clasificación. Las diferentes variaciones de la determinación de una a otra localización, los diferentes métodos de detección de bordes, las diferentes tasas de pérdida ósea de una a otra localización reproducen la clasificación de los individuos como osteoporóticos en una localización ósea pero no en otra. No se pueden utilizar universalmente las puntuaciones «t» porque las tasas de pérdida y de disminución varían con la edad, siendo máximas con la tomografía y mínimas con algunos métodos de ultrasonido. Kanis recomienda el empleo de la DMO en la cadera como método de elección, ya que esta determinación es el mejor predictor de las fracturas de cadera, expresándose el resultado como una puntuación «t» mientras en otras localizaciones se expresan los resultados como un riesgo relativo específico de la edad.

### SI NO PUEDE ELEGIR A SUS FAMILIARES, ELIJA SU RIESGO RELATIVO O ABSOLUTO

No es fácil hacer comprender la noción de riesgo de fractura a nuestros colegas, pacientes y gobiernos. Un riesgo relativo de fractura tres veces mayor puede sonar a algo así como a una emergencia médica, pero si el riesgo absoluto en los próximos diez años es de 1 por 100.000, el riesgo absoluto de tres veces mayor de 3 por 100.000 en los próximos diez años se convierte en algo menos amenazador.

Con frecuencia es difícil la toma de decisiones para el comienzo del tratamiento porque no disponemos de estudios con distribuciones aleatorias para cada escenario de la práctica clínica. Los tratamientos se iniciarán si el mayor riesgo de fractura que se asocia con la supresión del tratamiento es superior al riesgo neto conferido por la disminución del riesgo de fractura por el

tratamiento, el riesgo de los efectos adversos graves y los costes económicos. Kanis et al señalan el riesgo absoluto de fractura de cadera de 15 años y de por vida derivado de los riesgos relativos<sup>1</sup>. El riesgo promedio de por vida en las mujeres de 50 años de edad fue del 20% y aumentó hasta el 65% cuando el riesgo relativo fue seis. En los hombres, el riesgo de por vida aumentó desde aproximadamente el 10% al 40%.

### ¿CUÁNDO UNA FRACTURA NO ES UNA FRACTURA? CON FRECUENCIA

Leidig-Bruckner et al llaman la atención sobre la definición de deformidad vertebral y señalan que muchas deformidades se producen en personas sin osteoporosis y que pacientes con osteoporosis tienen deformidades que a menudo se pasan por alto<sup>2</sup>. Confirman que hay una variedad de clasificaciones erróneas de las fracturas, en especial en hombres.

El artículo es interesante, ya que cuestiona el empleo de únicos criterios morfológicos cuantitativos para la definición de fracturas osteoporóticas y sugiere que una valoración cuantitativa y cualitativa combinada puede ser más sensible y específica para definir las fracturas vertebrales por fragilidad ósea. No debe desecharse esta noción. No disponemos de una definición universal de la fractura vertebral y, por tanto, la comparación de la incidencia o prevalencia de fracturas entre los sexos, entre los países, de estudio a estudio, no debe tomarse sin la debida atención a este problema. Como un aparte, tenemos la suerte de disponer de un mejor conocimiento de la patogenia de la fractura de cadera, ya que estas fracturas son el resultado de traumatismos «mínimos» y el concepto de «mínimo» está bien definido, al menos hasta el segundo decimal.

## FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA EN EL PERÍODO PERIMENOPÁUSICO

Es difícil saber si se debe comenzar el tratamiento en las mujeres postmenopáusicas más jóvenes, dado que la mayoría de las fracturas se producen en mujeres con más de 65 años de edad. Es una decisión difícil ya que nos vemos enfrentados al tratamiento de personas de bajo riesgo a corto plazo con fármacos que pueden ser costosos, tener efectos adversos o incómodos de tomar. Además, puede producirse un bajo cumplimiento del tratamiento con pérdida de su beneficio, de modo que iniciar más tardíamente el tratamiento puede resultar más apropiado.

Huopio et al señalan que una baja DMO, una fractura previa, sin tratamiento hormonal (THS), tres o más enfermedades crónicas o fumar son factores de riesgo de fractura en mujeres menopáusicas<sup>3</sup>. Los autores no confirman una asociación entre el peso, talla, edad, estado menopáusico, fractura de cadera de la madre, consumo de alcohol, consumo de café o calcio en la dieta y futura fractura. Este estudio identifica factores de riesgo en mujeres perimenopáusicas más jóvenes que pueden ser de utilidad para el planteamiento de búsqueda de casos.

Honkanen et al describen factores de riesgo de fractura de muñeca al comienzo de la menopausia en un estudio prospectivo de 11.798 mujeres<sup>4</sup>. Entre las 368 mujeres (3,1%) con fractura de antebrazo confirmada, estado postmenopáusico, edad y nuliparidad fueron predictores independientes de fractura. No es mucho lo que puede hacerse realmente en relación con dichos factores de riesgo. Sin embargo, el empleo del THS y la ingesta de calcio fueron factores protectores.

## LA JUVENTUD SE PIERDE SEGÚN EL EXPERTO EN OSTEOPOROSIS

Charles Dent sugirió hace muchos años que la osteoporosis constituía un trastorno pediátrico. El papel del pico máximo de DMO en la determinación del riesgo de fractura en la edad avanzada han reci-

bido una mayor atención. Poco sabemos sobre cómo corregir este pico. Glorieux et al aportan el primer gran grupo de datos histomorfométricos obtenidos a partir de 58 individuos con edades comprendidas entre 1 y 23 años<sup>5</sup>. El estudio constituye una importante contribución a este campo dado que aporta valores normalizados para el estudio del crecimiento del esqueleto y señala aumentos dependientes de la edad en la anchura de la cortical y del volumen del hueso esponjoso por un aumento del grosor trabecular, no del número de trabéculas.

Es preciso que volvamos a la histomorfometría y pensemos sobre la estructura del hueso en vez de la DMO. La DMO oculta la complejidad de los cambios estructurales que se producen en el esqueleto y asegura que los estudiantes que comienzan sus trabajos profesionales en este campo nunca piensen sobre la heterogeneidad de la estructura ósea que está totalmente eclipsada por la DMO. Por ejemplo, Yamashita et al señalan que el gen *Klotho* codificado, una proteína transmembrana y sus mutaciones se asocian con un fenotipo del envejecimiento acelerado con osteoporosis que se produce en el hueso cortical, mientras los fenotipos de osteopetrosis se encuentran en el hueso trabecular metafisario<sup>6</sup>. Si se analizan en conjunto con la DMO, no se vería nada.

La mutación del gen *Klotho* da lugar a osteopetrosis con trabéculas más largas en las epífisis de los huesos largos y de los cuerpos vertebrales, pero también osteopenia y corticales diafisarias finas. El defecto en la resorción trabecular conlleva una densidad trabecular mayor y una reducción del número y tamaño de los osteoclastos y una mayor expresión del mRNA de la osteoprotegerina en el fémur.

## GENÉTICA DE LA OSTEOPOROSIS

Existe un progreso limitado en la genética de la osteoporosis en humanos por varias razones. Las fracturas, aunque frecuentes, son eventos infrecuentes en los individuos, ya que se producen con una tasa de 4-10 mujeres por 100 por año en las de máximo riesgo (baja DMO, personas de edad avanzada, fractura prevalen-

te). Así, es improbable la detección de asociaciones (que realmente existen) entre fracturas y genes candidatos, dado el tamaño de la muestra en la mayoría de los estudios.

La DMO es un predictor de fractura pero los estudios de asociación con los genes candidatos (tales como VDR, estrógeno, receptor de andrógenos, o gen COL1A) tienen faltas de solidez o contradictorias. Cuando se describen asociaciones, sólo se explica del 0,5% al 1% de la varianza en la DMO de la población, lo que invalida el empleo de polimorfismos como predictores del riesgo de fractura. La DMO es una suma de estructuración y reestructuración superficial perióstica y endóstica (endocortical, intracortical, trabecular); cada componente se regula de modo independiente. La DMO constituye una medida poco elaborada para detectar diferencias sutiles en la reestructuración de superficie debido a la variación genética.

En ciertos análisis se describen asociaciones con varios genotipos y con la respuesta al tratamiento medicamentoso. No se han realizado estudios con estratificación previa por genotipos con asignación aleatoria de los pacientes al placebo o al tratamiento. Sin este requerimiento de diseño no es posible establecer si hay diferencias por grupos en factores distintos a las diferencias alélicas. En algunos trabajos publicados en este número surgen varios de estos aspectos metodológicos.

Bagger et al señalan que no hay una asociación detectable entre los polimorfismos del gen ER y la DMO en un estudio transversal de mujeres danesas postmenopáusicas; tampoco detectan diferencias en las tasas de pérdida ósea en la cadera y en la columna vertebral durante seis años o tasas de pérdida ósea en la cadera y en la columna vertebral durante 18 años<sup>7</sup>. Por el contrario, Salmén et al señalan una mayor pérdida ósea en la columna vertebral asociada con los genotipo PP y Pp tras la menopausia que con el genotipo pp, lo que sugiere que con este último se pueden obtener preferencialmente beneficios con THS.

Salamone et al describen una mayor pérdida ósea vertebral en mujeres peri y postmenopáusicas que tienen el alelo *APOE\*4* que en las mujeres sin dicho alelo<sup>9</sup>. No todos los estudios señalan una mayor pérdi-

da ósea en la columna vertebral en los grupos *APOE\*4*. No se observaron diferencias en las tasas de pérdida en las mujeres sometidas a THS que diferían por el *APOE\*4*, de modo que no está clara la existencia de una interacción genética y el estilo de vida. Puede haber muchas razones que expliquen una mayor pérdida ósea en *APOE\*4*, tal como diferencias en años desde la menopausia.

Yamada et al describen una asociación entre la respuesta a la vitamina D activa y los genotipos TGF-1 en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas<sup>10</sup>. Las mujeres con el genotipo CC respondieron a la vitamina D activa con un aumento en la DMO vertebral de un 1,6% y las que tenían los genotipos TT o TC perdieron hueso. Primero, los grupos no están estratificados por genotipo y después se asigna el tratamiento aleatoriamente en cada genotipo de modo que puede haber factores conocidos o desconocidos (explicados por la distribución aleatoria y tamaños de muestra suficientes) que expliquen las diferencias vistas de acuerdo con los genotipos, aunque no tienen nada que ver con el genotipo.

Weichetová et al señalan que el polimorfismo del sitio de unión Sp1 en el primer intrón de COLIA1 predice el riesgo de fracturas de antebrazo<sup>11</sup>. El efecto global gen-dosis tiene una *odds ratio* de 2,1 por copia del alelo «s». Biziotis et al describen que el transportador de la dopamina regula la captación del neurotransmisor en las terminales presinápticas. Los ratones homocigóticos a la supresión del gen transportador DA tienen una menor masa ósea axial y apendicular así como menor fuerza<sup>12</sup>.

Se han producido avances utilizando un planteamiento más reduccionista, tal como el descrito en el estudio de Yamashita et al arriba citado<sup>6</sup> y de McHugh et al, quienes describen que los ratones con carencia de integrinas  $\beta 3$  son osteoescleróticos por tener osteoclastos disfuncionales<sup>13</sup>. Los autores realizaron una obra de ingeniería genética en ratones carentes de la subunidad de la integrina  $\beta 3$ , de modo que los macrófagos se diferencian en osteoclastos. Pero estos osteoclastos tienen una menor capacidad para reabsorber la dentina, su citoesqueleto es anormal, no consiguen extenderse, formar anillos de actina o

membranas arrugadas normales, de modo que los osteoclastos no requieren la integrina  $\alpha \nu \beta 3$  pero ésta es esencial para su función normal.

También se requiere un planteamiento más reduccionista en estudios con humanos, con atención a la descripción de las medias y varianzas específicas por edad y sexo de los distintos fenotipos, así como el crecimiento perióstico (que determina la anchura ósea, determinante independiente de la fuerza ósea) o el crecimiento endocortical (determinante del grosor cortical, que establece la masa ósea cortical con el diámetro perióstico). El número de trabéculas (determinadas en la placa de crecimiento) y el grosor trabecular (determinado por la aposición endóstica) en conjunto determinan la DMO trabecular. De aquí pueden generarse hipótesis sobre los componentes genéticos y ambientales modificables tras la variación de estas estructuras bien definidas, así como probar sus contribuciones. En este momento no puede rechazarse la hipótesis nula de que no existe un efecto biológico significativo entre los genotipos, crecimiento esquelético, proceso de envejecimiento y efectos del tratamiento.

## ¿POR QUÉ MEDIR LA DMO MÁS DE UNA VEZ?

Las tasas de fractura, expresadas como la proporción de personas que padecen fracturas por unidad de tiempo, son del 1% al 3% por año en las mujeres de edad avanzada, y alcanzan el 10% por año en el grupo de máximo riesgo. Así, la ausencia de una fractura en una mujer durante el tratamiento medicamentoso puede reflejar esta baja tasa de eventos anual más que la eficacia del medicamento. Los fármacos reducen el riesgo de fractura, pero no la eliminan. Así, una mujer que padece una fractura durante el tratamiento podría haber sufrido dos en caso de que no hubiera sido tratada. Por lo tanto, la producción de una fractura durante el tratamiento medicamentoso no es una prueba de falta de eficacia y, por ello, no necesariamente se ha de cambiar el tratamiento medicamentoso si durante él se produce una fractura. En caso de no haberse administrado tratamiento, la paciente podría haber tenido

dos nuevas fracturas, no solamente una (dado que los fármacos disminuyen las tasas de fractura a la mitad, por término medio).

Es decir, en un individuo dado no pueden utilizarse las fracturas como criterio de valoración de la eficacia antifractura, o falta de eficacia. Estas inferencias se basan en los resultados de estudios rigurosamente diseñados y ejecutados donde se asigna una probabilidad a la diferencia media por grupo en la tasa de fractura o a la ausencia de diferencia.

Se emplean los cambios en la DMO como criterio indirecto de riesgo de fractura y aceptamos que un aumento en la DMO significa que el riesgo de fractura ha disminuido y que cuando la DMO disminuye la paciente no cumple el tratamiento o que el fármaco no funciona y debe ser cambiado. ¿Es verdad o no?

El trabajo de Cummings et al aporta un análisis provocativo e inteligente que sugiere que la pérdida de hueso bajo tratamiento no necesariamente significa que el tratamiento ha fracasado<sup>14</sup>. Los investigadores comentan la carga de la regresión hasta la media. Si la DMO aumenta en un año bajará en el siguiente, si desciende, subirá. De modo que ¿detenemos el tratamiento si la DMO aumenta y continuamos con el tratamiento si baja? Los resultados ilustran el efecto de la regresión a la media y sugieren que los tratamientos de la osteoporosis no necesariamente deben cambiarse por pérdida de DMO durante el primer año de empleo.

Aunque la pérdida ósea se asocia con cambios estructurales que aumentan la fragilidad ósea, esta observación no constituye evidencia de la inversa; esto es, que la ganancia ósea se asocia con un aumento de la fortaleza del hueso. El flúor aumenta la DMO en aproximadamente un 10% por año sin reducción de las fracturas vertebrales; el raloxifeno reduce las tasas de fracturas vertebrales en aproximadamente un 40% a pesar de un aumento en la DMO de sólo el 1%-2%. La calcitonina, que se nos dice reduce las tasas de fracturas vertebrales en un 30% al 50%, también aumenta la DMO en sólo el 1% al 2%. Sólo un estudio prospectivo sugiere que un aumento en la DMO puede ser un criterio indirecto de una disminución en el riesgo de fractura. Hochberg et al señalan que

las mujeres tratadas con alendronato y que obtuvieron un aumento en la DMO en más del 3% tuvieron una menor incidencia de fracturas en comparación con las mujeres tratadas con alendronato y que tuvieron pérdida de hueso. Sin embargo, las tasas de fractura no difirieron entre las mujeres sin cambios en la DMO en comparación con las que tuvieron un aumento en la DMO de más del 3% (Arthritis Rheum 1999; 42: 1.246-1.254).

Wasnich y Miller describen un estudio sobre si un cambio en la DMO predice un cambio en las tasas de fractura<sup>15</sup>. Esta hipótesis está produciendo confusión en este tema. Es una confusión oportuna y saludable y debemos tenerla. Los autores recopilaron datos a partir de estudios clínicos de agentes antirresortivos y representan gráficamente el riesgo relativo (RR) de fracturas vertebrales frente al cambio medio en la DMO según cada estudio. Los mayores aumentos en la DMO se asociaron con mayores reducciones en el riesgo de fractura vertebral pero los índices de confianza son amplios en los estudios individuales. En el análisis realizado por estos autores el modelo predice que los tratamientos que aumentan la DMO vertebral en un 8% reducen el riesgo en un 54%. Lo que es fascinante de este aspecto es que precisamente estos datos fueron analizados por Black et al, quienes llegaron a la conclusión contraria (J Bone Miner Res 1999; (Supp 1): S137). Lamentablemente, el último artículo está aún bajo revisión pero este se retomará de nuevo.

## EL HUESO SE ORIGINA EN EL CEREBRO

Ducy et al describen los resultados de una serie de experimentos fascinantes. El artículo está muy bien escrito y se lee como si fuera una novela policíaca<sup>16</sup>. Los autores sugieren que la masa ósea, el peso y la función gonadal tienen un regulador común. La leptina es un producto de los adipocitos, se une a los receptores en el hipotálamo de que los ratones ob/ob deficientes en leptina o los ratones db/db deficientes en su receptor tienen una elevada masa ósea ante un hipogonadismo e hipercortisolismo antes de que se vuelvan

obesos. La leptina inhibe la formación ósea y la inyección en los ventrículos cerebrales invierte la elevada masa ósea. La leptina nació en asociación con el peso corporal, de modo que tendemos a compartimentalizar este producto del adipocito en nuestro capítulo del control del peso. Lea el artículo despacio, y disfrute de él lentamente.

## DÉFICIT EN HORMONAS SEXUALES: UNA CAUSA AÚN EN BUSCA DE UNA ENFERMEDAD DE LA MENTE

La enfermedad de Alzheimer se asocia con una deposición de agregados de amiloide y péptidos generados por el desdoblamiento de una proteína precursora relacionada con la edad. El desdoblamiento en el dominio N y C terminal genera péptidos amiloidogénicos. Las neuronas cultivadas con 17-estradiol reducen las secreción de péptidos amiloidogénicos. Gouras et al señalan que la testosterona aumenta la secreción del fragmento no amiloidogénico y que disminuye la secreción de péptidos amiloidogénicos de las células N2a y de las neuronas corticales primarias del cerebro de rata<sup>17</sup>.

Mulnard et al presentan los resultados del Alzheimer's Disease Cooperative Study de 97 de 120 sujetos que completaron el estudio en el que se comparó el THS con el placebo en la reducción de la progresión de la enfermedad de Alzheimer<sup>18</sup>. El estudio no apoya el papel de los estrógenos en el tratamiento de esta enfermedad. Aunque negativo, sigue sin estar claro qué poder tenía el estudio para detectar unas modestas reducciones en la progresión de la enfermedad dado el tamaño de la muestra. No obstante, no se aportaron los resultados y la prevención de la enfermedad de Alzheimer no debe ser motivo para comenzar o continuar con el THS.

## DÉFICIT DE CALCIO

Si la deficiencia de calcio en la dieta tiene un papel patogénico en el riesgo de fractura en cualquier momento, los datos sugieren que es en las personas de edad avanzada en las que la menor absorción intestinal de calcio puede llevar a un hiperparati-

roidismo secundario, a un aumento del remodelado, en especial en el hueso cortical con pérdida ósea, aumento de la porosidad cortical y consecuentemente mayor riesgo de fractura.

Ensrud et al señalan que una menor absorción de calcio aumenta el riesgo de fractura de cadera en las mujeres con una baja ingesta de calcio<sup>19</sup>. Entre 5.452 mujeres incluidas en el *Study of Osteoporotic Fractures*, 729 tuvieron al menos una fractura no vertebral (153 tuvieron fracturas de cadera). Las mujeres con menor absorción fraccional de calcio tuvieron un mayor riesgo de fractura de cadera y las que tenían una ingesta de calcio inferior a 400 mg/d y una absorción de calcio por debajo de la mediana tuvieron un aumento de 2,5 veces en el riesgo en comparación con las que tuvieron una mayor eficiencia en la absorción.

## EL GRAN SUEÑO, LAS FRACTURAS DE CADERA PODRÍAN SER PEORES, PERO NO SON SUFICIENTES

Hay cosas que son peor que la mortalidad. Salkeld et al señalan que aproximadamente el 80% de las mujeres estudiadas preferían la muerte a la experiencia de la pérdida de independencia y de la calidad de vida como resultado de una fractura de cadera que precisa el ingreso en una residencia de ancianos<sup>20</sup>. Las mujeres de mayor edad conceden un gran valor a su salud. Cualquier pérdida de su capacidad para vivir con independencia en la comunidad tiene un efecto perjudicial sobre su calidad de vida. Las fracturas de cadera se asocian con un aumento de la mortalidad pero ésta se debe a una enfermedad coexistente más que a la sola fractura de cadera. Meyer et al señalan que el exceso de mortalidad tras la fractura de cadera en las mujeres se restringe a las personas con un estado mental reducido, una menor salud corporal y una baja capacidad física<sup>21</sup>. Se debe prestar una especial atención a las pacientes con tales factores de riesgo en el tratamiento y en el período de rehabilitación. Las pacientes con fractura de cadera exentas de estos factores de riesgo no presentaron reducción en su supervivencia. Los autores concluyen que los individuos sanos no tie-

nen una mayor mortalidad después de la fractura de cadera.

Sería interesante comparar la mortalidad en los casos y en los controles con estratificación por el aumento de la puntuación de la comorbilidad tal como Poór et al han hecho en los hombres (Clin Orthop Related Research 1995; 319: 260-265). El estudio concluye que sin comorbilidad la supervivencia no es diferente en los casos y en los controles. A medida que aumenta la gravedad de la comorbilidad, la supervivencia se ve reducida tanto en los hombres con fractura de cadera como en los controles, pero más en los casos de fractura de cadera.

## **LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO PREDICEN LOS CAMBIOS EN LA DMO Y EL RIESGO DE FRACTURA**

Dresner-Pollak et al señalan que los cambios en la fosfatasa alcalina ósea (FAO) predicen cambios en la DMO en las mujeres postmenopáusicas con THS<sup>22</sup>. Las mujeres con los mayores descensos en la FAO a los seis meses tuvieron la mayor ganancia en la DMO vertebral a los dos años. En la actualidad hay varios estudios que apoyan la noción de que una mayor velocidad de remodelado óseo se asocia con una menor DMO, una mayor pérdida ósea y un aumento del riesgo de fractura. Ross et al describen que la FAO en suero y la DMO en el calcáneo se asocian de modo independiente con nuevas fracturas<sup>23</sup>.

## **CRIBADO DE LA OSTEOPOROSIS**

Realizar un cribado significa colocar densitómetros en las esquinas de las calles o en las farmacias y decir a la gente que pueden estar enfermos. Es diferente al empleo cotidiano de la densitometría en la toma de decisiones con los enfermos que acuden al médico. Estos conceptos se confunden con frecuencia porque la vía final común de cada uno de ellos es similar, es decir, se realiza una medida de la DMO a un indi-

viduo y se le da una recomendación a favor o en contra del tratamiento.

Los planteamientos no son iguales y la palabra «cribado» se emplea con demasiada facilidad. El empleo de la densitometría como parte de la valoración de un individuo es un planteamiento de detección de casos. Se realiza una prueba sólo si el resultado de dicha prueba puede influir sobre la decisión de tratar o no tratar. La decisión de intervenir no depende exclusivamente del resultado de la prueba, ya que está determinada por muchos factores, como la edad, presencia de una fractura previa, factores de riesgo de pérdida ósea, entre otros factores. En el cribado, el médico va directamente al sujeto presuntamente sano (no enfermo) y le dice que puede padecer una fractura, y que si se somete a la prueba de la DMO se puede prevenir o reducir el riesgo de fractura y reducir la carga socioeconómica de las fracturas sobre la salud pública.

Benitez et al describen que el ultrasonido de la mano puede ser un instrumento de cribado barato, sensible y específico<sup>24</sup>. El estudio sugiere que la técnica es sensible (y llama baja a la DMO baja) y específica (y llama normal a lo que es normal). Sin embargo, sigue ahí la pregunta, ante un gran método de cribado barato ¿reducirá el cribado la carga poblacional de las fracturas?

## **EJERCICIO, UNA ACTIVIDAD TRIVIAL QUE CONVIERTE A LOS HOMBRES EN PECES TRAS LA JUBILACIÓN**

Parece sensato recomendar el ejercicio como medio para prevenir las fracturas. En apariencia, el ejercicio suena bien, al menos cuando se termina. Ciertamente suena bien, fresco, limpio, agradable y saludable, como limpiarse los dientes, pero ¿produce realmente menos fracturas? Si se ha de recomendar el ejercicio durante el crecimiento para prevenir las fracturas en la vejez, debemos disponer de datos que apoyen esta noción, creencia, hipótesis, opinión o sesgo.

Los beneficios en la DMO se logran por el ejercicio durante el crecimiento, incluso un ejercicio ligero tal como señalan McKay et al en niños prepúberes<sup>25</sup>. Sin embargo, estos beneficios deben mantenerse

tras la jubilación y en especial en la edad avanzada (después de los 65-70 años) cuando se producen las fracturas, y debemos disponer de datos sobre la reducción del riesgo de fracturas.

La literatura existente no puede rechazar la hipótesis nula de que el ejercicio durante la juventud o edad adulta no tiene efecto sobre los índices de fractura en la edad avanzada. El ejercicio puede prevenir las fracturas, sólo que no hay una prueba convincente que apoye esta opinión. Nunca se ha realizado un estudio con distribución aleatoria llevado a cabo con hombres, mujeres o niños que demuestre un menor número de fracturas en el grupo que ha realizado ejercicio. Los estudios retrospectivos sí sugieren que las personas con historia de haber practicado ejercicio tienen un menor riesgo de fractura pero se hallan sujetos al sesgo de selección.

Los datos repetidamente positivos derivados de aproximadamente una docena de estudios observacionales de cohortes o de casos y controles coinciden en que, incluso una moderada actividad, puede reducir el riesgo de fractura pero la unanimidad reside en el sesgo producido por un diseño defectuoso (en realidad, falta de diseño); una mayor masa musculoesquelética, una mejor salud y una menor tendencia a las caídas pueden animar a hacer ejercicio y no a la inversa. Un estudio con distribución aleatoria puede aniquilar muchos estudios observacionales que de modo unánime producen el mismo dogma defectuoso (Hulley et al. JAMA 1998; 280: 605-613). La «evidencia» epidemiológica observacional genera hipótesis, no prueba hipótesis, ni incluso un metaanálisis, puede corregir el sesgo sistemático.

Karlsson et al señalan que los futbolistas pierden hueso con una mayor velocidad después de retirarse, lo que menoscaba los beneficios de la masa ósea alcanzada durante el deporte competitivo en la juventud<sup>26</sup>. En la edad avanzada la masa ósea en la columna vertebral o en el cuello femoral no fue diferente a la observada en controles emparejados y la prevalencia de fracturas no fue diferente a la habida en los controles. Este estudio transversal tenía un poder insuficiente para detectar una diferencia en las fracturas óseas en el caso de que hubiera habido alguna. No obstante, es probable que el cese del ejercicio se aso-

cie con una pérdida ósea acelerada con pérdida de los beneficios obtenidos durante el crecimiento.

Es preciso realizar investigaciones que tengan los siguientes aspectos: ¿mantiene el ejercicio modesto en la edad adulta los grandes beneficios logrados durante el crecimiento?, ¿reduce el ejercicio que se inicia en la edad adulta las tasas de fractura en la columna vertebral o cadera o las aumenta?, ¿cuáles son los efectos del ejercicio sobre el tamaño, forma o arquitectura óseas y sobre la frecuencia de las caídas? En el momento presente, las recomendaciones en relación con la eficacia antifractura del ejercicio se basan en opiniones más que en pruebas. La carga de la prueba descansa en la demostración de una reducción en las fracturas de la columna y de la cadera en estudios prospectivos apropiadamente diseñados y ejecutados, no en datos observacionales.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. ¿QUÉ ES LA «EVIDENCIA»?

Es extraño que la atención médica de la osteoporosis se divida en «prevención» y «tratamiento». La finalidad del tratamiento es reducir la morbilidad y la mortalidad. Ello se traduce en la prevención de las fracturas por medio de fármacos seguros. Se aplica el mismo principio al tratamiento de la hipertensión o de la hiperlipidemia el tratamiento debería reducir con seguridad las tasas de complicaciones, no simplemente bajar las concentraciones de lípidos o de la tensión arterial.

Esto significa que la evidencia para el empleo de fármacos debe basarse en la demostración de una reducción en las tasas de fractura en estudios apropiadamente diseñados, ejecutados e interpretados. No hay muchos que reúnan dichas condiciones. ¿Qué es la «evidencia»? La elección del tratamiento debe basarse en la calidad de la evidencia de la eficacia antifractura. La calidad de la evidencia se ve determinada por la calidad del diseño y ejecución de los estudios. Éstos deben reunir los siguientes criterios:

1) Asignación aleatoria del tratamiento/placebo de modo que probablemente los factores de confusión conocidos y des-

conocidos se hallan en proporciones iguales en ambas ramas del estudio.

2) Doble ciego, de modo que el grado de atención médica dado por el médico y aceptado por el paciente sea equivalente en ambas ramas.

3) Los tamaños muestrales deben ser grandes (para evitar errores de tipo 1 o de tipo 2).

4) El número de los pacientes que abandonan debe ser bajo (inferior al 20%) porque los abandonos dan lugar a una prevalencia desigual de los factores que influyen sobre la producción de las fracturas.

5) Análisis por intención de tratar. Este aspecto tiene algo de mito. Puede analizarse un estudio por la intención de tratar pero ¿creen realmente los investigadores que los resultados pueden interpretarse cuando la tasa de abandono es, por así decir, del 90%? ¿Y qué ocurre si es del 80%, 70%, 60%, etc.?

6) El análisis debe centrarse en el recuento del número de personas con fracturas, no en las cifras de fracturas (ya que estos últimos no son eventos independientes).

7) Los resultados deben reproducirse independientemente. No hay nada como la reproducibilidad.

Así pues, ¿qué tratamientos estudiados con rigor han satisfecho estos criterios? Se ha descrito varios estudios en los últimos tres meses, pero pocos, si es que hay alguno, cumplen estos criterios. Reginster et al señalan que el risedronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 1.226 mujeres con osteoporosis<sup>27</sup>. La cantidad 5 mg de risedronato redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en un 49% durante tres años. En el primer año se observó una reducción del 61%. El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo en un 33%. Es un estudio bien concebido y ejecutado. Las tasas de abandono fueron altas, en parte porque se cesó la dosis baja a mitad del estudio.

Bone et al señalan que la combinación de alendronato y de estrógenos produce una DMO superior en 1%-2% que cualquiera de los fármacos por separado y reducen el remodelado óseo en mayor medida<sup>28</sup>. Se ha señalado que los tratamientos combinados como el estrógeno y etidronato y el alendronato más el raloxifeno dan lugar a mayores aumentos en la DMO que cualquier tratamiento por separado. Las dife-

rencias no son siempre estadísticamente significativas y son de significación biológica dudosa. No hay datos de que el tratamiento combinado reduzca las tasas de fractura en mayor medida que cualquiera de los buenos tratamientos por separado. Comprobar esta hipótesis no es tarea pequeña. Si cada tratamiento redujera las tasas de fractura en un 50%, ¿qué nuevo beneficio de los tratamientos combinados merecería la pena? Si la reducción del riesgo fuera, digamos, sólo de un 10%, sería difícil detectarla y probablemente no merecería la pena; si el efecto fuera de una reducción adicional del 30% o más sí merecería la pena, pero el tamaño de la muestra sería enorme.

Van der Poest et al señalan que la DMO en la porción distal del radio disminuye y el déficit sigue siendo manifiesto al menos un año después de la fractura del antebrazo<sup>29</sup>. Esta pérdida ósea se previene por el alendronato. Holzherr et al señalan que la combinación de calcitriol y de THS aumenta la absorción de calcio en las personas con malabsorción, pero no en las personas con una absorción del calcio normal<sup>30</sup>. Ryan et al señalan que el pamidronato oral intermitente previene la pérdida ósea<sup>31</sup>. Los autores expresan su preocupación por la elevada incidencia de efectos adversos gastrointestinales que pueden hacer inapropiada la forma oral para su empleo clínico. Shiraki et al describen los resultados de un estudio abierto de la vitamina K<sub>2</sub> (menatetrenona) y concluyen que hay una reducción en la incidencia de fracturas en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica<sup>32</sup>. Serían interesantes los resultados de un estudio aleatorizado con doble ciego para confirmar este estudio. Walsh et al señalan los efectos del THS y del raloxifeno sobre la proteína C reactiva y la homocisteína en las mujeres postmenopáusicas<sup>33</sup>. Se requerirán estudios en los que se empleen complicaciones cardíacas o vasculares como criterios de valoración para saber si los cambios condicionan los criterios de valoración cardiovascular. Liang et al señalan que el bFGF estimula la formación ósea sobre las superficies óseas preexistentes e induce la formación *de novo* en la cavidad de la médula ósea en las ratas, lo que da lugar a la restauración parcial del hueso esponjoso<sup>34</sup>. McHugh et al señalan que el receptor de adhesión inte-

grina  $\beta$ -3 expresada en los osteoclastos es una diana terapéutica, ya que en las mutantes carentes de este receptor se desarrolla osteosclerosis<sup>13</sup>.

Schairer et al describen los resultados de un estudio de cohortes del *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (n=46.355). Se observaron aumentos en el riesgo de un 20%-40% con el empleo del THS durante los cuatro años previos; el RR aumentó en 0,01 con cada año de uso de estrógeno solo y en 0,08 con cada año de uso de estrógeno/progesterona<sup>35</sup>. Hofseth et al señalan los efectos proliferativos del estrógeno más el acetato de medroxiprogesteronato. Observan una mayor proliferación de las células epiteliales mamarias y una mayor densidad celular epitelial mamaria que con el estrógeno solo. Además, la proliferación se localiza sobre la unidad conducto terminal-lobulillo, el sitio de máximo desarrollo del cáncer de mama<sup>36</sup>.

## HOMBRES

Se han realizado varios estudios transversales que señalan una prevalencia específica por edades en las fracturas vertebrales en los hombres, similar a la observada en las mujeres.

La osteoporosis es un problema que afecta a los hombres en mayor grado que el que habíamos considerado hasta ahora, pero es improbable que llegue a alcanzar las dimensiones observadas en las mujeres. Es probable que la prevalencia similar de las fracturas vertebrales en hombres y mujeres, o una prevalencia sólo ligeramente más baja, sea el resultado de traumatismos en los hombres jóvenes, denominándose fracturas traumáticas lo que en realidad corresponde a fracturas por fragilidad ósea. Disponemos de datos prospectivos que confirman que la incidencia de las fracturas vertebrales es menor en los hombres que en las mujeres (Ross et al. En: Orwoll E, ed. *Osteoporosis in Men*. San Diego: Academic Press, 1999; 24: 505-525).

Es más frecuente la clasificación errónea de las fracturas en los hombres, tal como señalan en este número Leiding-Bruckner et al<sup>2</sup>. Ismail et al señalan que una o dos fracturas vertebrales no se asocian con factores de riesgo o un aumento en la edad en los hombres, mientras que las fracturas múl-

tiples aumentan en prevalencia con la edad y se asocian con factores de riesgo de osteoporosis, como una fractura de cadera previa, falta de actividad física, baja masa corporal y el empleo previo de corticosteroides<sup>37</sup>.

Selby et al señalan que la DMO en la que hay un riesgo de fractura del 50% fue mayor en los hombres que en las mujeres<sup>38</sup>. El *t. score* asociado con una prevalencia de fractura del 50% fue similar en los dos sexos (mujeres: -2,77 y hombres: -2,60); lo que sugiere que puede aplicarse a los hombres la definición actual de osteoporosis de la OMS en las mujeres postmenopáusicas. La mayoría de los estudios apoyan la noción de que el aumento en el riesgo de fractura a medida que disminuye la DMO es similar en las mujeres y en los hombres. La mejor incidencia global de las fracturas por fragilidad ósea en los hombres que en las mujeres refleja la menor proporción de la población de hombres con una DMO por debajo del «umbral», la menor longevidad de los hombres o la menor frecuencia de las caídas. Si esto es cierto, parece razonable elegir un «umbral» de fractura nominal para los hombres que sea similar al de las mujeres; es decir, un *t. score* de -2,5 DE en las mujeres.

Legrand et al describen un estudio llevado a cabo con hombres de los que 62 tuvieron al menos una fractura vertebral por aplastamiento<sup>39</sup>. En comparación con 46 hombres sin fractura alguna, los pacientes con fracturas vertebrales tenían una menor conectividad trabecular pero no había diferencias en el volumen óseo. Entre los pacientes con al menos tres fracturas vertebrales todos los parámetros arquitectónicos fueron predictores de fracturas vertebrales múltiples. Los pacientes con tres o más fracturas tenían una mayor pérdida de conectividad que los pacientes con osteopenia de similar intensidad sin fracturas.

Barrett-Connor et al sugieren que los estrógenos desempeñan un papel en la salud del esqueleto de los hombres de edad avanzada, y señalan que una menor cantidad de estradiol se asocia con fracturas vertebrales en los hombres, no en las mujeres<sup>40</sup>. Los hombres con hipogonadismo no tuvieron una mayor probabilidad de fracturas vertebrales. Öz et al señalan que el déficit de aromatasa da lugar a una osteopo-

rosis con bajo remodelado en ratones macho y a una osteoporosis con alto remodelado en ratones hembra con déficit de aromatasa (ArKO) de 5-7 meses de edad<sup>41</sup>. La longitud femoral se hallaba disminuida en los ratones macho, no en los ratones hembra. Tanto los machos como las hembras mostraron osteopenia vertebral, debida a un menor volumen óseo trabecular y del grosor trabecular. Los estrógenos son importantes para alcanzar el pico de la masa ósea en los ratones macho como en los ratones hembra, y puede que también en el hombre.

Hay pocos estudios de tratamiento farmacológico en hombres. Ho et al señalan que el alendronato logra aumentos en la DMO comparables en los hombres y mujeres con osteoporosis primaria y secundaria a los doce meses de tratamiento<sup>42</sup>.

## LA LEY, INOCENTE MIENTRAS NO SE DEMUESTRE LA CULPABILIDAD, LA CIENCIA, CULPABLE MIENTRAS NO SE DEMUESTRE LA INOCENCIA

Dali reconocía que estaba de moda la medicina basada en la evidencia<sup>1</sup>. Hemos estado practicando una medicina basada en el sesgo –prejuicio– y una medicina basada en la opinión. También reconocía que al final de la evidencia, al final del método científico de la investigación se halla la deducción, la interpretación, el juicio y que no puede ser de otro modo. Todos los caminos nos llevan a la vía común final de que todo depende del cristal con que se mira para realizar conclusiones. La misma información se ve de modo muy diferente. Lea el artículo de Wasnich y Miller<sup>15</sup>. Los mismos datos son interpretados de modo muy diferente por Black et al (*J Bone Miner Res* 1999; (Supp 1): S137 [Abs 10107]). Lo único que puede salvarnos de nuestros fallos humanos es la revisión por expertos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000; 11: 120-127.

2. Leidig-Bruckner G, Limberg B, Felsenberg D, Bruckner T, Holder S, Kather A, et al. Sex difference in the validity of vertebral deformities as an index of prevalent vertebral osteoporotic fractures: a population survey of older men and women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 102-119.
3. Huopio J, Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 219-227.
4. Honkanen RJ, Honkanen K, Kröger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11: 265-270.
5. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, Parfitt AM. Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone* 2000; 26: 103-110.
6. Yamashita T, Yoshitake H, Tsuji K, Kawaguchi N, Nabeshima Y, Noda M. Retardation in bone resorption after bone marrow ablation in *Klotho* mutant mice. *Endocrinology* 2000; 141: 438-445.
7. Bagger YZ, Jørgensen HL, Heegaard A-M, Bayler L, Hansen L, Hassager C. No major effect of estrogen receptor gene polymorphisms on bone mineral density or bone loss in postmenopausal danish women. *Bone* 2000; 26: 111-116.
8. Salmèn T, Heikkinen A-M, Mahonen A, Krüger M, Komulainen M, Saarikoski S, et al. Early postmenopausal bone loss in associated with *Pvu* II estrogen receptor gene polymorphism in finnish women: effect of hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 315-321.
9. Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell RE, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 308-314.
10. Yamada Y, Harada A, Hosoi T, Miyauchi A, Ikeda K, Ohta H, Shiraki M. Association of transforming growth factor  $\beta$ 1 genotype with therapeutic response to active vitamin D for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 415-420.
11. Weichetová M, Štěpán JJ, Michalská D, Haas T, Pols HAP, Uitterlinden AG. COL1A1 polymorphism contributes to bone mineral density to assess prevalent wrist fractures. *Bone* 2000; 26: 287-290.
12. Bliziotis M, McLoughlin S, Gunness M, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG. Bone histomorphometric and biomechanical abnormalities in mice homozygous for deletion of the dopamine transporter gene. *Bone* 2000; 26: 15-20.
13. McHugh KP, Hodivala-Dilke K, Zheng M-H, Namba N, Lam J, Novack D, et al. Mice lacking  $\beta$ 3 integrins are osteosclerotic because of dysfunctional osteoclasts. *J Clin Invest* 2000; 105: 433-440.
14. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring Osteoporosis therapy with bone densitometry misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; 283: 1.318-1.321.
15. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 231-236.
16. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
17. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, Greengard P. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptides. *PNAS* 1997; 1.202-1.205.
18. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1.007-1.015.
19. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. *Ann Intern Med* 2000; 132: 345-353.
20. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, Easter S, Seymour J, Kurrle SE, Quine S. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *Brit Med J* 2000; 320: 341-346.
21. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Pedersen JI. Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11: 228-232.
22. Dresner-Pollak R, Mayer M, Hochner-Celiner D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 104-107.
23. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 76-82.
24. Benítez CL, Schneider DL, Barret-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 203-210.
25. McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 2000; 136: 156-162.
26. Karlsson MK, Linden C, Karlsson C, Johnell O, Obrant K, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *Lancet* 2000; 355: 469-470.
27. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Eastell on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
28. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 720-726.
29. Van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K, Haarman H, Lips P. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 586-593.
30. Holzherr ML, Retallack RW, Gutteridge DH, Price RI, Faulkner DL, Wilson SG, et al. Calcium Absorption in postmenopausal osteoporosis: benefit of HRT Plus Calcitriol, but not HRT Alone, in both malabsorbers and normal absorbers. *Osteoporos Int* 2000; 11: 43-51.
31. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 2000; 11: 171-176.
32. Shiraki M, Shirai Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K<sub>2</sub> (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515-522.
33. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 214-218.
34. Liang H, Pun S, Wronski TJ. Bone anabolic effects of basic fibroblast growth factor in ovariectomized rats. *Endocr* 1999; 140: 5.780-5.788.
35. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
36. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocr Metab* 1999; 4: 4.559-4.565.
37. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Silman AJ, The European Vertebral Osteoporosis Study Group. Risk factors for vertebral deformities in men: relationship to number of vertebral deformities. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 278-283.
38. Selby PL, Davies M, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000; 11: 153-157.
39. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne

- M, Krebs S, Rohmer V, et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 13-19.
40. Barret-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 219-223.
41. Öz OK, Zerwekh JE, Fisher C, Graves K, Nanu L, Millsaps R, Simpson ER. Bone has a sexually dimorphic response to aromatase deficiency. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 507-514.
42. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 98-101.

## NOTICIAS

### LA FUNDACIÓN HISPANA DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS

Convoca el  
VII PREMIO CIENTÍFICO FHOEMO 2000  
de acuerdo con las siguientes  
BASES

1. Este Premio, con una dotación de 250.000 pesetas, tiene como objetivo premiar al mejor trabajo sobre Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas.
2. El trabajo, para la presente edición, deberá haber sido desarrollado en España o Iberoamérica y publicado durante el año 2000 en cualquier revista de habla hispana.
3. La fecha límite para la recepción de los trabajos será el 15 de enero de 2001.
4. El Jurado estará compuesto por cuatro miembros del Comité Científico de la FHOEMO, actuando como secretaria del Jurado, con voz pero sin voto, la Secretaria de la misma.
5. La decisión del Jurado será inapelable y el Premio podrá ser declarado desierto si, a juicio del Jurado, se estimase que los trabajos presentados no reúnen el nivel profesional médico y técnico adecuados.
6. La FHOEMO se reserva la disponibilidad del trabajo una vez publicado para su difusión, si lo considera oportuno. Los trabajos concursantes no serán devueltos a sus autores.
7. Los aspirantes aceptarán las presentes bases por el mero hecho de concurrir a esta convocatoria.
8. Las solicitudes se enviarán, junto con seis copias del trabajo objeto de consideración, a:

VII PREMIO CIENTÍFICO - FHOEMO  
Gil de Santivañes, 6 - 2.º D  
28001 - Madrid  
Tel/Fax.: 91 578 35 10