

Osteoporosis. Enfoque epidemiológico clínico terapéutico

*Dr. Osvaldo Daniel Messina**, *Dra. Norma Villa***, *Dra. María Estela Chiazzi****, *Dr. Gil Reyes Llerena*****

* Jefe Sección Reumatología Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires; Vicepresidente Sociedad Argentina de Osteoporosis; Vicepresidente Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires; Director de la Carrera de Médico Especialista en Reumatología. Unidad Cosme Argerich, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires; Member of the Steering Committee, International Federation of Societies on Skeletal Diseases.

** Médica Reumatóloga; Sección Reumatología Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires; Secretaría de la Carrera de Médico Especialista en Reumatología.

*** Médica Reumatóloga; Sección Reumatología Hospital Cosme Argerich. Buenos Aires

**** Internista; Reumatólogo; Profesor e Investigador Auxiliar; CIMEQ

DEFINICION

Inicialmente, la Osteoporosis (OP) fue considerada como parte del proceso de deterioro natural de un individuo con la edad, que se hacía clínicamente evidente con la aparición de fracturas por fragilidad. Con la introducción de la medición de la masa ósea fue posible identificar a pacientes osteoporóticos de alto riesgo, que podían ser incluidos en esquemas terapéuticos antes que aumentara la frecuencia de fracturas. Posteriormente, se observó cierta superposición de resultados durante las mediciones de la masa ósea, en individuos con fracturas comparados con personas de edad similar pero sin fracturas. Este concepto indicaba que otros factores, además de la disminución de la masa ósea, podían contribuir en el desarrollo de la OP. Algunos de estos factores son considerados extra esqueléticos y se relacionan con las características de las caídas o el grado de respuesta al trauma. Otros factores llamados esqueléticos se relacionan con la calidad ósea alcanzada, la diferente geometría ósea observada, así como la variabilidad en la tasa de pérdida ósea.

Actualmente, se prefiere considerar a la OP,

como multifactorial. A partir de una reunión de consenso (1), **se define a la OP como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y el deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura atraumática.**

Característicamente, la OP presenta una adecuada proporción entre mineralización y matriz proteica no mineralizada, lo que permite distinguirla de la osteomalacia, en la que se observa una deficiencia relativa de mineralización. La osteomalacia además, es más frecuente en países donde la nutrición es subóptima.

La OP puede ser dividida en primaria y secundaria. La OP primaria incluye a la enfermedad ósea postmenopáusica u OP Tipo I, y a la OP Tipo II u OP senil. El tipo I se refiere a la pérdida ósea ocurrida dentro de las dos primeras décadas luego de la menopausia. Se observa aquí una disminución excesiva de hueso trabecular y relativo respeto del cortical. El comienzo de esta pérdida ósea puede registrarse

entre uno a tres años antes del cese de los períodos menstruales. La manifestación clínica incluye, la fractura vertebral y la fractura de Colles. La OP Tipo II es observada tanto en hombres como en mujeres mayores de 70 años, afectando por igual el hueso cortical y el trabecular. La manifestación clínica más relevante es la fractura de fémur proximal. La OP secundaria, por su parte, implica el reconocimiento de un mecanismo etiológico identificable que afecte el esqueleto.

A través de la medición de la masa ósea por métodos no invasivos, se establece un punto de corte, a partir del cual se incluye a la mayoría de los pacientes con mayor riesgo de fracturas. En la mujer adulta, se considera apropiado ese punto de corte en 2,5 desvíos standard por debajo del rango promedio para un joven adulto sano. A partir de este corte, se generan cuatro categorías diferentes de pacientes, con distintos riesgos de fractura en cada grupo (Tabla 1). Este dato adquiere importancia en el momento de decidir entre prevención y tratamiento de la enfermedad.

Tabla 1: Criterios de la OMS para la interpretación de los resultados de la DMO

A NORMAL:

Un valor de densidad mineral ósea o un contenido mineral óseo que no sea mayor que DS por debajo del valor promedio para el joven adulto.

B. OSTEOPENIA:

Un valor de densidad mineral ósea o un contenido mineral óseo que oscile entre 1 y 2,5 DS por debajo del valor promedio para el joven adulto.

C. OSTEOPOROSIS:

Un valor de densidad mineral ósea o un contenido mineral óseo que sea mayor que 2,5 DS por debajo del valor promedio para el joven adulto.

D. OSTEOPOROSIS ESTABLECIDA:

Un valor de densidad mineral ósea o un contenido mineral óseo que sea mayor que 2,5 DS por debajo del valor promedio para el joven adulto, en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

EPIDEMIOLOGIA

La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países desarrollados. Aunque es más común en mujeres, los hombres también pueden desarrollar este trastorno. Asimismo, niños y adolescentes pueden presentar, aunque muy raramente, una forma de osteoporosis juvenil primaria por mecanismos poco conocidos.

El significado clínico de la OP yace en las fracturas que ocasiona y por esta razón es reconocida como un problema de salud importante. Afecta 200 millones de personas en el mundo, incluyendo aproximadamente 25 millones de americanos. Los costos de las fracturas osteoporóticas en EEUU son estimados en 20.000 millones de dólares anuales, debidos la gran mayoría a fracturas de fémur proximal (2). En muchos países, la frecuencia de fracturas por fragilidad, se ha incrementado progresivamente tanto en hombres como en mujeres, debido en parte, al aumento en la longevidad de la población expuesta a un alto riesgo. Otras razones incluyen: disminución en el ejercicio físico, aumentos en la estatura y cambios en los factores ambientales, como la dureza de las superficies sobre las que ocurren las caídas. Las fracturas osteoporóticas pueden afectar cualquier parte del esqueleto, excepto el cráneo. Los sitios más comunes son: el antebrazo distal (fractura de Colles), las vértebras torácicas (T₇, T₈), vértebras lumbares altas y el fémur proximal (fractura de cadera).

La incidencia de fracturas por fragilidad, aumenta con la edad, siendo mayor en blancos que en negros, y mayor en mujeres que en hombres. La proporción femenino/masculino es aproximadamente: 1,5-1 para la fractura de Colles, aproximadamente 7-1 para la fractura vertebral y 2-1 para la de cadera. La fractura de Colles muestra un incremento en la 5^o década, las de vértebras durante la 6^o, mientras que las de la cadera lo hacen en la 7^o década de la vida. Se estima que existe una incidencia dos veces mayor de fracturas en cualquier sitio para las mujeres en comparación con los hombres. Después de la menopausia, el riesgo de adquirir una fractura osteoporótica es de una cada tres mujeres. Ya que muchas de estas fracturas no requieren internación hospitalaria, es difícil obtener cifras valederas de prevalencia e incidencia de la enfermedad. Se ha reportado para la población

de Minesota una prevalencia de 27% para fracturas vertebrales en mujeres de 65 años(3). La incidencia de fracturas de cadera en diferentes lugares del mundo, incluyendo dos muestras poblacionales en nuestro país, se detallan en la Tabla 2.

Tabla Nº 2. Incidencia de fracturas de cadera cada 100.000 habitantes mayores de 50 años

	MUJER	HOMBRE
NORUEGA	766,6	299,3
SUECIA	910	340
SUECIA	660	280
DINAMARCA	511,1	191
INGLATERRA	578,3	194,7
EE.UU.	487,4	175,5
ARGENTINA (La Plata)**	379,4	100,9
ESCOCIA	315,7	0
ESPAÑA	249,3	116,4
ARGENTINA (Luján)*	231,5	70,7
ISRAEL	206,9	115,2
CHINA	69,8	48

* Somma L., Rosso G., Barreira J., Messina O. Congreso Argentino de Osteoporosis, 1996.

** Bagur A., Rubin Z., García M., Mautalén C.A. Medicina, 1991, 51:343.

La fractura de cadera puede ocurrir espontáneamente, o como resultado de un trauma moderado definido como la caída desde la altura de posición de pie hasta el suelo. Casi sin excepción requiere admisión hospitalaria, siendo la responsable de más del 20% de las internaciones ortopédicas. Esta frecuencia es más elevada que la observada para otros trastornos más comunes como el cáncer de mama y la diabetes. A pesar de los adelantos en las técnicas quirúrgicas y anestesiológicas, se estima que dentro del primer año luego de la cirugía, existe una mortalidad entre el 15-20%. Pero quizás más importante es que menos de un tercio de los pacientes recupera su estado funcional pre-fractura en el término de 12 meses. La mayoría requiere de alguna ayuda ambulatoria y muchos, de cuidados institucionales. El costo de cada nueva fractura es estimado en aproxi-

madamente 40.000 dólares, mientras que el gasto anual por el cuidado postquirúrgico a corto plazo excede los 8.000 millones de dólares. La mayor parte de estas fracturas son causadas por un impacto directo en la cadera, por lo que el riesgo de fractura podría disminuirse sustancialmente acolchando esa zona de impacto. La mayoría de las fracturas ocurren en el domicilio especialmente en el cuarto de baño o durante el uso de escaleras; fuera del domicilio, una causa frecuente de caídas es el tránsito de desniveles entre la acera y el pavimento. También son más frecuentes las fracturas durante el otoño y el invierno, relacionado con una disminución del nivel de Vitamina D por una menor exposición solar y mayor tiempo de permanencia dentro del domicilio.

Las fracturas vertebrales ocurren espontáneamente o como resultado de un trauma mínimo o de baja energía como toser o levantar algo. El trauma de baja energía asume mayor importancia progresivamente con el aumento de la edad. Por el contrario, el trauma de alta energía como causa de fractura vertebral, es más común en hombres que en mujeres (40% vs 7%) (4). La frecuencia de fracturas múltiples y sintomáticas es de aproximadamente la mitad que la de fracturas únicas. No existe un acuerdo general acerca de los criterios para la definición radiológica de la fractura vertebral, además, muchas son asintomáticas por lo que no se dispone de datos confiables sobre su incidencia en la población general. Se ha sugerido que el riesgo de fractura vertebral aumenta de 15 a 30 veces en las mujeres entre los 50 y 90 años (5). Esto se compara con un incremento de 50 veces para el caso de una fractura de cadera. La prevalencia en hombres de hasta 60 años se calcula que es mayor que en las mujeres, presumiblemente relacionado con un estilo de vida más expuesto a traumatismos. Luego de los 60 años, la prevalencia es de aproximadamente la mitad que la de las mujeres (4).

Aunque **las fracturas de Colles** pueden ocurrir en mujeres antes o después de la menopausia, se observa una disminución de la masa ósea en las premenopáusicas con este tipo de fracturas, lo que indica la importancia del pico máximo de masa ósea en la determinación de la susceptibilidad a esta fractura. El riesgo de por vida de sufrir una fractura de Colles es de aproximada-

mente 15% en mujeres europeas y norteamericanas; cerca del 20% de las mujeres de 70 años han tenido al menos una fractura de muñeca. La necesidad de hospitalización aumenta con la edad, observándose que 70% de los pacientes mayores de 85 años requieren de internación como consecuencia de distrofia simpática refleja, túnel carpiano o trastornos de alineación. Sin embargo, varios estudios sugieren que la mortalidad no es mayor que en la población general.

La OP es comúnmente definida en términos de la cantidad de hueso presente, pero además, numerosos factores pueden contribuir con la fragilidad esquelética aumentando el riesgo de fractura. Son considerados factores mayores de riesgo, la edad y la densidad mineral ósea (DMO), en virtud de su fuerte y directa relación con la incidencia de fractura. Muchos factores modifican claramente el comienzo, la duración o la tasa de pérdida ósea en un individuo, mientras otros incrementan el riesgo de fractura al modificar el riesgo de injuria. En general, para cada paciente, cuanto mayor cantidad de factores de riesgo estén presentes y más largo sea el tiempo en que actúen, mayor será el riesgo de futuros problemas (6). La masa ósea es el único factor de riesgo que puede ser medido con precisión antes que ocurran las fracturas. La cantidad de mineral óseo, presente en el esqueleto maduro, se encuentra en función de la cantidad de hueso que es lograda durante la fase de desarrollo y maduración esquelética en la infancia y adolescencia (pico máximo de masa ósea). La fase entre el cese del crecimiento esquelético longitudinal durante la adolescencia tardía y el logro de la masa ósea pico continúa hasta la tercera década de la vida (7). En la juventud, el 80% de la variabilidad en la DMO puede ser debida a factores genéticos; los estudios en gemelos han mostrado menos diferencias en la masa ósea entre gemelos monocigóticos que entre dicigóticos. Existen además diferencias raciales importantes, los individuos de raza negra, tienen mayor masa ósea y menor riesgo de fracturas, comparados con poblaciones caucásicas y asiáticas (8). Diversas enfermedades crónicas, así como entidades que causen hipoestrogenemia durante el crecimiento o en la adultez, pueden relacionarse durante el crecimiento con disminución del pico máximo de masa ósea o en

la adultez acelerar su tasa de pérdida. Es evidente la importancia del calcio dietario durante el proceso de mineralización ósea, sin embargo, existe gran discrepancia en cuanto a la dosis diaria recomendada según las edades, la que varía además de país en país, fluctuando entre 400-1.500 mg. Existe poca evidencia que los países con ingestas dietéticas más bajas tengan desventajas con respecto a la mineralización en la madurez (9). Los estudios prospectivos para mostrar si un incremento en la ingesta de calcio aumenta la masa ósea pico en niños son equívocos, y generalmente no han mostrado un efecto sobre el crecimiento. El estudio más reciente que examinó este tema, mostró que la adición de una carga de calcio durante el crecimiento tuvo efectos muy pequeños en la masa esquelética (10). La deficiencia prolongada de Vitamina D durante la niñez disminuye la estatura y la masa ósea pico, sin embargo, su relación con el riesgo de fractura más adelante no se conoce.

Es posible que la alimentación con bajo valor calórico y proteico sea también un factor importante en los ancianos; los pacientes con fractura de cadera generalmente están peor nutridos que los controles de edad similar, se ven más expuestos a caídas y presentan peor respuesta a lesiones (11). Por el contrario, varios estudios han indicado que una ingesta con excesivo contenido de proteínas, fosfatos o sodio, pueden incrementar la tasa de pérdida ósea, por la capacidad de incrementar la excreción urinaria de calcio. Las bebidas que contienen cafeína, igualmente ocasionan hipercalciuria. El abuso de alcohol, parece ser un factor de riesgo significativo especialmente en hombres; se han reportado tasas reducidas de formación ósea, sobre lo que puede adicionarse perturbaciones dietéticas marcadas, enfermedad hepática y disminución de la Testosterona que empeoran la pérdida ósea.

El hábito de fumar, analizado a través de datos epidemiológicos, demuestra que aumenta el catabolismo del estradiol, induce a menopausias más tempranas, se acompaña de mayor consumo de alcohol y menor actividad física, asimismo, los fumadores son generalmente más delgados, ya que el tejido adiposo es una fuente importante de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, la disminución de la masa grasa puede así aumentar el riesgo de fractura.

Existe alguna evidencia que los regímenes de ejercicios pueden aumentar la masa ósea pico en adultos jóvenes. Lanyon y col (12), sugieren que el osteoblasto transformaría el estímulo mecánico del ejercicio en estímulo químico intracelular, provocando formación ósea en aquel sector de hueso sometido a sobrecarga mecánica. Pero los efectos son relativamente pequeños comparados con lo que pudo haberse predicho a partir de datos epidemiológicos. A pesar de esta discrepancia, la actividad física regular puede incrementar la fuerza muscular, la coordinación y la flexibilidad, rasgos de particular importancia en el anciano. Por el contrario, la inactividad resultante de la inmovilización o el sedentarismo, así como la falta de gravedad en los vuelos espaciales, pueden ocasionar pérdidas en la masa ósea. De lo expuesto se infiere que, un programa de ejercicios planificados para diferentes grupos etarios sería beneficioso, siendo conveniente incluir ejercicios repetitivos, moderados, con soporte de peso, focalizados en aquellos sectores más expuestos a fracturas osteoporóticas. Para el caso de la columna, se evitarán aquellos ejercicios que favorezcan la flexión espinal, ya que aumentan el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La evaluación clínica de un paciente portador de una probable enfermedad metabólica ósea debe iniciarse mediante la confección de una historia clínica completa que incluya edad, fecha de última menstruación, peso, talla actual, antecedentes nutricionales orientados específicamente a la ingesta de calcio en la dieta así como hábitos (ingesta de alcohol y tabaquismo) antecedentes personales y familiares de fracturas y antecedentes de haber recibido fármacos en especial glucocorticoides hormona tiroidea anticoagulantes y anticonvulsivantes.

El evento clínico más relevante en pacientes con osteoporosis es el desarrollo de fracturas ante mínimos traumatismos o inclusive sin ellos. Durante los años posteriores a la menopausia las fracturas más frecuentes son las de cuerpos vertebrales y radio ultradistal (fractura de Colles) y en edades más avanzadas la fractura de fémur proximal (cervical o intertrocanterea).

Sin embargo, es un hecho clínico habitual que los pacientes presenten pérdidas de masa ósea importantes sin evidencia de fracturas, de allí que esta afección se haya denominado "la epidemia silenciosa". Es muy importante tratar de detectar causas secundarias de osteoporosis tales como enfermedades gastrointestinales que condicionen malabsorción, insuficiencia renal o hepática u otras condiciones tales como litiasis renal o hipercalcemia.

La osteoporosis es más frecuente en mujeres de raza blanca, contextura ósea pequeña talla menor a 1.55 mts y peso menor a 50 kg. Es útil la determinación del índice de masa corporal (body mass index BMI) ($BMI = \text{peso}/\text{talla}^2$). Individuos con BMI menor a 23 tienen mayor incidencia de osteoporosis. Esta determinación también es de utilidad para uniformar poblaciones de pacientes que participen en un ensayo clínico. La National Osteoporosis Foundation ha desarrollado un cuestionario simple en base a ocho preguntas (¿Tiene Ud esqueleto pequeño, es caucásico o asiático? ¿Tiene historia familiar de osteoporosis? ¿Es Ud mujer postmenopáusica? ¿Ha tenido Ud menopausia inducida quirúrgicamente? ¿Ha recibido hormona tiroidea, corticoides? ¿Es su dieta pobre en lácteos? ¿Hace Ud una vida sedentaria? ¿Ud fuma cigarrillos o bebe alcohol en exceso?)(13).

Es poco habitual el dolor óseo que, en general cuando es referido, se origina en enfermedades asociadas tales como fibromialgia en pacientes jóvenes o espondilartrosis en aquellos de mayor edad.

En etapas avanzadas de la osteoporosis y luego del desarrollo de fracturas vertebrales múltiples puede evidenciarse una pronunciada cifosis dorsal y pérdida de estatura. Con el advenimiento y perfeccionamiento de técnicas de diagnóstico que permiten una cuantificación de la masa ósea en forma incruenta y más precoz es probable que en el futuro estas formas avanzadas de esta enfermedad sean menos frecuentemente halladas. En pacientes con deficiencia de vitamina D puede evidenciarse además debilidad muscular secundaria que puede dificultar la marcha y que suele corregirse con la administración de calcio y derivados de la vitamina D.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

Diabetes: En la **diabetes insulino dependiente** hay reducción del contenido mineral óseo, que puede ser menos marcada en sitios trabeculares y más pronunciada en pacientes con diabetes pobremente controlada. Se ha visto riesgo aumentado de fracturas en pacientes con neuropatías periféricas, donde la OP cortical es más acentuada y se manifiesta con fracturas de tobillo (estudio Rochester).

El déficit de insulina lleva a hipercalciuria (por diuresis osmótica, cambios hemodinámicos renales inducidos por aumento de prostaglandinas); disminución de la absorción intestinal de calcio; descenso de la $1,25 D_3$ que se ve en niños y adolescentes, en cetoacidosis o en mal control metabólico y podría ser en parte por disminución de la actividad de la alfa hidroxilasa renal, del número de receptores o de su proteína transportadora; también hay menor número de OC y OB y disminución de la tasa de recambio óseo a lo que contribuiría el déficit y resistencia androgénico (14).

En la **diabetes no insulino dependiente**, hay datos contradictorios. Para algunos habría mayor masa ósea que se relacionaría con el aumento de masa corporal, contribuyendo también nivel adictorios y la vitamina D se encuentra disminuida. Además, el alcoholismo produciría: alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, acción directa sobre las células de Leydig, disminución de testosterona por aumento del metabolismo hepático y periférico, menor número de receptores estrogénicos y androgénicos; falla ovárica, aunque a dosis moderada se vio correlación positiva con estrógenos; incremento de cortisol (por menor actividad de la 11α hidroxilasa); mayor cantidad de citoquinas, como IL6; acidosis metabólica que puede llevar a osteomalacia, por efecto directo sobre el hueso o por inhibición de la actividad de la 1α hidroxilasa renal por la PTH; además hay mala absorción e ingesta baja de nutrientes y hepatopatía crónica (15).

Anticonvulsivantes: Inducen enzimas microsomales hepáticas, con lo que aumenta el metabolismo de esteroides, andrógenos y cortisol, pero éstos se mantienen en niveles normales a través de la regulación por parte del eje hipotálamo-pituitario.

También es estimulada la degradación de la vitamina D, sobre todo la 25 hidroxil vitamina D_3 . Adicionalmente inhiben el transporte celular en diferentes tejidos, como en el intestino, sobre todo la difenilhidantoína. En general, con vitamina D disminuida, la histología demuestra osteomalacia y aumento de actividad OC; pacientes con vitamina D en límites normales tienen disminución de la actividad de OC y OB (16).

Heparina: Ocurre OP generalizada y fracturas a dosis altas (10.000-15.000U) y sería por efecto directo sobre el desarrollo y actividad OC (17).

Mastocitosis: Pueden producir fracturas generalizadas múltiples y a veces de los huesos largos. Puede haber hipercalciuria. Los mastocitos segregan estimuladores de la resorción ósea, como PGD2 y Heparina (17).

Enfermedad hepática crónica: Se asocia con OP, sobre todo en cirrosis biliar primaria. Hay disminución de fósforo sérico (menor reabsorción tubular y nutrición pobre), menor calcio sérico total (debido a la menor albúmina sérica) y a una alta actividad de fosfatasa alcalina, lo que erróneamente puede llevar al diagnóstico de osteomalacia, que se ve poco, siendo más común OP. Hay alteración en la función OB y en la enfermedad hepática seria, puede haber alteraciones en el metabolismo de la vitamina D; también contribuyen: baja ingesta por anorexia, alteración de la absorción intestinal, pérdidas urinarias y fecales, captura por ácidos biliares "secuestradores" (18).

Inmovilización: Aumenta significativamente el riesgo de fractura. De acuerdo con la ley de Wolff, el hueso acomoda su masa y la distribución de ésta según la carga impuesta sobre él. Cuando la carga disminuye, el hueso se pierde (vuelos espaciales). En seis meses de inmovilización completa (parapléjicos), se puede perder hasta el 40% de la masa esquelética. Esto lleva a hipercalcemia e hipercalciuria, especialmente en individuos con alta tasa de turn-over óseo, incluyendo niños, adolescentes y adultos jóvenes. Luego de estos seis primeros meses, la pérdida se estabiliza. Si la inmovilidad es transitoria, al restaurarse la deambulación en general se recupera la masa ósea. Pero en la inmovilización prolongada y las pérdidas rápidas (enfermedad Sudeck no hay restauración total de la masa esquelética, incluso si la movili-

dad se restaura, excepto en jóvenes y niños(19).

Hiper calciurias: Los pacientes con hiper calciurias de origen renal o resortivas tienen menor masa ósea, mientras que en las de tipo absorbtiva los datos son contradictorios. Se produce balance negativo de calcio, con aumento de PTH, con lo cual se incrementa la resorción ósea (20).

Patología tiroidea: Los pacientes con hipertiroidismo muestran aumento del remodelado óseo, con hiper calcemia en algunos casos, supresión de PTH, disminución de la resorción tubular de calcio y de 1,25 dihidroxi vitamina D 3. En personas de edad avanzada, aceleraría las pérdidas habituales. Se ve una disminución de alrededor del 10% de la densidad mineral ósea a nivel vertebral, mientras que en fémur no se observan cambios. En el hipotiroidismo hay enlentecimiento del remodelado óseo, con pocas consecuencias clínicas, pero la terapia de reemplazo hormonal puede producir pérdidas aceleradas, como consecuencia de la hipersensibilidad del hueso a las hormonas tiroideas. La pérdida sería más marcada en los seis primeros meses y en gran medida se completaría al año (21).

DIAGNOSTICO

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una pérdida cuantitativa de masa ósea, deterioro microarquitectural, mayor susceptibilidad a fracturas ante traumatismos menores y por alteraciones del metabolismo óseo o mineral. Su diagnóstico se basa en los datos clínicos, en métodos de medición de la masa ósea y en ocasiones por métodos histológicos que no se utilizan en la práctica diaria excepto en casos excepcionales en los que existan dudas o para diagnosticar formas poco habituales de la afección. Los métodos para la determinación incruenta de la masa ósea se han desarrollado en los últimos veinte años y en particular durante los últimos diez años. Es importante tener presente que cuando ocurren cambios evidenciables radiológicamente la pérdida de masa ósea puede ser del orden del 30% de la masa corporal total, por lo que actualmente se considera una metodología tardía e imprecisa. La radiología es un método poco sensible para el diagnóstico de osteoporosis. Inicialmente existe un refuerzo del trabeculado vertebral vertical por pérdida precoz

de las trabéculas horizontales. Su principal utilidad actual reside en la posibilidad de estudiar las deformidades de los cuerpos vertebrales (22). Existen varios tipos de deformidad vertebral osteoporótica, la vértebra en cuña, la vertebral bicóncava y la fractura por compresión en la cual los tres sectores del cuerpo vertebral, anterior medio y posterior se hallan disminuidos en forma uniforme. Otra forma es la Herniación del núcleo pulposo discal (nódulos de Schmorl).

La fractura por compresión central es más frecuentemente hallada en las vertebras torácicas medias mientras que las vértebras en cuña se desarrollan con mayor frecuencia en los segmentos vertebrales torácicos inferiores. Aplastamientos osteoporóticos en sectores dorsales superiores a T5 son excepcionales y cuando están presentes debe pensarse en otra etiología. Una diferencia en la altura de un 20 % medida en una radiografía de columna en incidencia lateral en los sectores anterior medio o posterior denota la presencia de deformidad vertebral (23).

El método más difundido actualmente para la medición de la densidad mineral ósea es la absorciometría de rayos X de doble energía (dual energy X ray absorptiometry, DEXA) que permite la cuantificación de la masa ósea en forma rápida con muy baja exposición radiactiva en columna lumbar en incidencia anteroposterior o lateral, fémur proximal (Figuras 1-2), radio, esqueleto completo, así como determinaciones especiales como la densidad periprotésica en el caso de pacientes con prótesis total de caderas. Es importante tener en cuenta que se debe determinar los valores de densidad mineral de una población control sin factores de riesgo para osteoporosis a fin de tener valores referenciales.

Este método brinda información sobre la densidad mineral ósea en gramos/cm². Cabe destacar que es de utilidad en un paciente durante la primera evaluación densitométrica la determinación de la dmo en columna lumbar anteroposterior, y de fémur proximal bilateral ya que la medición de cuello de fémur puede ser disímil cuando se compara el fémur izquierdo con el derecho (24). Estas diferencias no están relacionadas con la destreza manual. Recientemente la Organización Mundial de la Salud ha estandarizado categorías diagnósticas para la interpreta-

ción de los resultados densitométricos.

Es fundamental destacar que esta categorización es aplicable a una población de raza blanca y de sexo femenino, definiendo osteoporosis como la disminución de la dmo por debajo de 2.5 desvíos standard de la media de la población joven normal del mismo sexo (T score). Cuando se agrega la existencia de por lo menos una fractura se denomina osteoporosis establecida. Valores de T-score entre 0 y 1 son considerados normales mientras que valores entre -1 y -2.5 se consideran osteopenia (25).

Sin embargo es difícil utilizar estas categorías diagnósticas para decisiones terapéuticas como muchas veces se pretende.

Es interesante el hecho que los valores de DMO correlacionan con la prevalencia de fracturas de cuello de fémur y de cuerpo vertebral(26). Otros métodos para la cuantificación de la masa ósea incluyen la

densitometría de fotón simple SPA, de doble fótón DPA., la tomografía computada cuantitativa (QCT)

las técnicas ultrasónicas y la tomografía computada periférica cuantitativa (pQCT). Algunas de ellas son consideradas técnicas experimentales.

Las indicaciones para la medición de la masa ósea son:

- a) Mujeres con deficiencia estrogénica con el fin de tomar decisiones acerca de terapia hormonal
- b) Mujeres con menopausia temprana,
- c) Varones con hipogonadismo o alcoholismo,
- d) Pacientes que reciben glucocorticoides,
- e) Pacientes con hiperparatoroidismo primario,
- f) Administración prolongada de hormona tiroidea, anticoagulantes o anticonvulsivantes,
- g) Control terapéutico en pacientes que reciben terapia para osteoporosis (anualmente),
- h) pacientes con reposo prolongado o con patología reumatológica,
- i) Pacientes trasplantados,
- ii) Para monitorear programas de intervención terapéutica en osteoporosis (con una periodicidad no menor a doce meses).

Los análisis complementarios aportan datos de valor para el diagnóstico diferencial en pacientes con osteoporosis así como para la identificación de

formas secundarias de la enfermedad. Por otra parte existen marcadores de recambio óseo que permiten evidenciar más precozmente que la densitometría (a los tres meses de tratamiento) modificaciones obtenidas con la terapéutica de esta afección.

La evaluación de todo paciente con una osteopatía metabólica debe incluir la determinación basal de los niveles de calcio y fósforo en sangre y orina de 24 hs, calcio iónico, fosfatasa alcalina total y la fracción ósea de la misma (termolabil) y al menos un marcador de resorción ósea piridinolina, deoxipiridinolina o N telopéptido de colágeno urinarios.

Algunos autores han señalado cierto valor predictivo de estos marcadores en relación a los cambios densitométricos que como señalamos son más tardíos. Garnero y col en un estudio multicéntrico de incidencia de fracturas de cadera realizado en Francia (estudio EPIDOS) han destacado que la combinación de baja masa ósea y niveles de marcadores de recambio óseo elevados es el mejor predictor del riesgo relativo para la incidencia de fractura de fémur proximal(27).

OSTEOPOROSIS EN ENFERMEDADES REUMATOLOGICAS

La etiología y patogénesis de la pérdida de masa ósea en pacientes reumatológicos es multifactorial. Los factores habitualmente involucrados y de mayor relevancia son el grado de actividad de la enfermedad, en el caso de las poliartritis sistémicas, la inactividad física a la que conduce la misma, citoquinas circulantes y el efecto producido por la medicación administrada para el control de la enfermedad particularmente los corticosteroides (28).

El compromiso óseo en pacientes con artritis reumatoidea (AR) fue descrito por primera vez por Barwell en 1865 y desde entonces es sabido que osteopenia localizada yuxtaarticular y/o generalizada pueden ocurrir (29-30). La osteopenia periarticular es uno de los cambios radiológicos más tempranos en pacientes con AR (31). Con el advenimiento de técnicas de medición de masa ósea no invasivas (densitometría de simple y doble fotón, absorciometría de rayos X DEXA) varios estudios han demostrado

pérdida ósea generalizada en estos pacientes (32-33). La patogénesis de la pérdida de masa ósea no es clara.

La osteoporosis periarticular probablemente sea producida por hipervascularización secundaria al proceso inflamatorio invasión directa del pannus y a la liberación de mediadores que participan en el mecanismo inflamatorio (28). En la pérdida ósea generalizada participan citoquinas circulantes liberadas por la sinovial así como la reducción en la movilidad y la medicación administrada particularmente los glucocorticoides que interfieren en la absorción de calcio a nivel intestinal originando hiperparatiroidismo secundario (34-36). Más recientemente el methotrexate ha sido implicado en la patogénesis de la osteoporosis generalizada en pacientes con AR (37-38). Para aclarar estos conceptos el recambio óseo ha sido estudiado en estos pacientes mediante marcadores de recambio óseo y también mediante histomorfometría (39-40).

En resumen, los pacientes con artritis reumatoidea tienen menor masa ósea tanto en esqueleto axial como en cuello de fémur. Estudios longitudinales han demostrado que la pérdida predominantemente ocurre durante el primer año desde el comienzo de la enfermedad. Dosis de corticoides orales mayores a 5 mg/día están asociadas con significativa pérdida de masa ósea.

Se ha postulado una relación inversa entre el desarrollo de osteoartritis y osteoporosis.

En 1972 Foss y Byers estudiaron 140 pacientes con fractura de cadera hallando que solamente 3 tenían evidencia de OA en la misma región (41).

Otros investigadores postularon que el defecto primario en la OA no sería el cartílago sino el hueso subcondral. De esta manera, el hueso se comportaría en forma rígida absorbiendo inadecuadamente el impacto producido por la acción de la carga, repercutiendo esto en el cartílago (42). Por su parte, el hueso osteoporótico sería más blando, con mejor absorción de los sucesivos impactos, lo cual finalmente preservaría al cartílago. El interrogante que surge con respecto a este tema es si la OA podría condicionar un hueso más resistente y por ende con menos probabilidad de fracturas.

Dequeker y col en 1975 llamaron la atención

sobre aquellos pacientes que presentaban fracturas vertebrales y de cuello de fémur, había una incidencia de OA menor a la estimada (43). Alhava y Solomon hallaron una densidad mineal ósea mayor en el radio distal en los pacientes con OA de cadera que en aquellos con fractura de dicha región (44).

Recientemente Belmonte-Serrano y col mostraron una correlación entre DMO aumentada en la columna lumbar y cuerpo entero en pacientes con OA de rodilla (45). Hannan y col utilizando la población del estudio Framingham evidenciaron una mayor DMO en el cuello de fémur de pacientes con OA de rodilla (46).

A pesar de existir un incremento marcado en la incidencia de osteoporosis y OA luego de la menopausia, es factible que factores endócrinos participen en la patogénesis de ambas entidades. No obstante los reportes aún no son concluyentes.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OSTEOPOROSIS

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica, progresiva con tendencia a la anquilosis que compromete inicialmente al esqueleto axial y a las articulaciones sacroilíacas.(47). Tiene mayor incidencia en varones, con una estrecha asociación con el HLA B27(48).

La osteoporosis vertebral ha sido bien reconocida en la EA y generalmente considerada como una anomalía restringida a pacientes con enfermedad avanzada(49).

La osteoporosis vertebral en pacientes con espondilitis, se halla relacionada con el desarrollo de fracturas ante traumas menores y fracturas espontáneas por compresión.

Recientemente, se ha llamado la atención sobre el desarrollo de fracturas vertebrales por compresión en EA de reciente comienzo, contribuyendo en la patogénesis de la deformidad espinal y persistencia de dolor lumbar(50).

La patogénesis de la osteoporosis en la EA, es desconocida. Se ha sugerido que la disminución de la movilidad espinal relacionada con el dolor inflamatorio y/o los sindesmofitos, la reacción inflamatoria local de las articulaciones espinales con liberación de citoquinas así como también la disminución de la fuerza

muscular paraespinal, podrían jugar un rol en su patogénesis.(51-52).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y OSTEOPOROSIS

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad del tejido conectivo, multisistémico y de curso crónico cuya patogenia es autoinmune (53). Suele alternar períodos de remisión con otros de actividad, comprometiendo predominantemente a mujeres en edad fértil (54-55).

Si bien la etiología de la enfermedad permanece en un terreno oscuro, se sabe que las hormonas sexuales juegan un importante rol en la inmunorregulación. De hecho los estrógenos suelen deprimir la inmunidad mediada por células, favoreciendo el desarrollo de autoanticuerpos (56). Sin embargo, es común observar en estas pacientes irregularidades menstruales, que incluyen períodos de amenorrea prolongados, en especial cuando la enfermedad se encuentra activa o bien durante los primeros 3 a 6 meses de tratamiento con esteroides (56). No obstante las pacientes suelen recuperar sus ciclos menstruales una vez que el brote es controlado, coincidiendo regularmente con el progresivo descenso de la terapia esteroidea (53,56). Se piensa que los períodos de amenorrea podrían relacionarse con algún tipo de déficit estrogénico que podría llevar al desarrollo de osteoporosis (57, 58, 59). De hecho se cree, que las mujeres con LES tendrían un riesgo aumentado para desarrollar osteoporosis a través de distintos mecanismos (58, 60, 61). Uno de ellos podría corresponder al hecho que los pacientes evitan exponerse al sol u otro tipo de radiación ultravioleta tanto en forma directa como a través del uso de pantallas solares, debido a que la fotosensibilidad que suelen presentar actuaría como desencadenante de una reagudización (53). De allí que se crea que la síntesis de vitamina D podría ser deficiente en estos pacientes.

Otro factor a tener en cuenta, es que el compromiso sistémico de la enfermedad, obliga frecuentemente a los pacientes a períodos prolongados de reposo, contribuyendo la inmovilidad ocasionada, a un balance cálcico negativo y al aumento de la resorción ósea (62, 63, 64).

TRATAMIENTO

Si bien la pérdida de masa ósea es, en la mayor parte de los casos, tanto de hueso trabecular como de hueso compacto, existe una mayor tasa de pérdida del primero en los años que siguen a la menopausia, a lo cual se agrega un ritmo de pérdida incrementada de hueso compacto a partir de los 65 años, aproximadamente(65).

En todos los casos se debe asegurar una adecuada ingesta de calcio, ya sea por la dieta o por suplemento con sales de calcio (carbonato de calcio o citrato de calcio, aportando 1000 mg de calcio elemento) (66).

Existen diversas situaciones clínicas que pueden requerir intervención terapéutica en pacientes con osteoporosis:

- a) pacientes con alto riesgo de presentar una tasa de pérdida de masa ósea acelerada pero con densidad mineral normal al momento de la consulta,
- b) pacientes con disminución de la densidad mineral ósea pero sin antecedentes de fracturas y
- c) pacientes con disminución de la dmo y el antecedente de por lo menos una fractura atraumática .

En el primer caso, es importante instituir un tratamiento preventivo basado en la modificación de la dieta, en el caso que sea carente de un aporte de calcio adecuado, asegurar un programa de actividad física acorde a la edad del paciente para mantener el trofismo muscular. Es conocido que la carga de peso modifica la distribución y disposición espacial tanto de hueso trabecular como cortical. Factores concurrentes como el hábito de fumar, la baja exposición solar y la ingesta de glucocorticoides deben ser controlados. Pacientes que reciben glucocorticoides en forma prolongada están particularmente expuestos a una tasa acelerada de pérdida de masa ósea y en ellos se debe indicar una dieta restringida en sodio, suplementos de calcio en forma de calcio carbonato o calcio citrato, así como vitamina D 800 a 1200 mg día. En estos pacientes está particularmente indicado el uso de derivados de la vitamina D como el alfacalcidol y el calcitriol que incrementan la absorción de calcio a nivel intestinal . En la segunda situación, es decir. en aquellos pacientes que presentan disminución de la dmo sin antecedentes de fractura, en particular, en mujeres en la postmenopausia y con

alto recambio óseo, se deberá asegurar una ingesta adecuada de calcio como en todos los casos, adicionando terapia de reemplazo hormonal en aquellos pacientes que estén dispuestos a aceptarla y cuando se cuente con la posibilidad de trabajar en equipo con un ginecólogo.

Es muy importante remarcar que la terapia de reemplazo debe incluir estrógenos, ya sea por vía oral o transdérmica asociados con gestágenos, en el caso de útero intacto. En aquellas pacientes histerectomizadas puede indicarse estrógenos sin oposición progestacional. Nosotros no indicamos tratamiento estrogénico en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia mamaria ni endometrial. Es de destacar que en pacientes con lupus sistémico, el tratamiento estrogénico puede exacerbar la enfermedad de base.

En pacientes con artritis reumatoidea, múltiples estudios han demostrado la seguridad del mismo (67), mientras que otros autores han cuestionado su utilización. Si se decide la utilización de estrógenos conjugados a dosis diaria de 0.625 mg o estrógenos transdérmicos, 17 beta estradiol 50 microgramos semana en sistemas de absorción transdérmica de liberación prolongada es importante tener en cuenta que el porcentaje de pacientes que continúan en tratamiento a cinco años es del orden del 10 %.

En los casos en que el tratamiento hormonal esté contraindicado o no pueda implementarse por otra causa y en pacientes con pérdida de masa ósea predominantemente trabecular vertebral, una opción a tener en cuenta son las sales de flúor, agente estimulador de la función osteoblástica (monofluorofosfato de sodio), en dosis que aporten 20 mg de flúor elemento por día, asegurando un aporte adecuado de calcio y vitamina D y evitando dosis superiores a 26 mg diarios(68 - 71).

Sin embargo, no hay datos concluyentes que demuestren una disminución en la tasa de fracturas vertebrales.

Por otra parte su utilización se halla limitada en pacientes con disminución de la densidad mineral en cuello de fémur. En estos pacientes es particularmente importante aportar dosis de calcio de 1200 a 1500 mg diarios y vitamina D 800 UI por día.

Las bajas dosis de parathormona pueden ejer-

cer un efecto benéfico sobre el hueso trabecular y su comercialización tendrá lugar a partir de 1998.

Los bifosfonatos son potentes agentes antirresortivos óseos. El etidronato ha sido ampliamente utilizado, en especial en los Estados Unidos, a dosis de 400 mg diarios durante dos semanas cada tres meses. Su administración continua induce cambios óseos osteomalácicos. En nuestro medio, el aminopropilidendifosfonato o pamidronato es el compuesto con el cual existe mayor experiencia clínica a dosis de 200 mg diarios por vía oral. Es interesante la opción del uso de pamidronato endovenoso en goteo a dosis de 30 mg cada tres meses totalizando 90 mg en aquellos individuos con severa intolerancia digestiva.

Otros bifosfonatos, con diversos grados de potencia incluyen el alendronato a dosis de 10 mg diarios aprobado recientemente en Estados Unidos por la FDA que disminuye la tasa de fracturas vertebrales (fracture intervention trial, FIT)(72).

La absorción de los bifosfonatos se halla muy influenciada por los alimentos. Por ello es necesario administrarlos en ayunas por la mañana con agua corriente evitando la ingesta de alimentos durante 45 minutos luego de la toma del bifosfonato y la posición en decúbito dorsal. La calcitonina en dosis de 100 unidades diarias por vía parenteral o 200 unidades por vía intranasal, está particularmente indicada en pacientes con fractura vertebral reciente con dolor óseo por su efecto analgésico además de ser un agente antirresortivo óseo. Sin embargo su efecto antirresortivo disminuye luego de 12 a 18 meses de tratamiento continuo(73).

Pacientes reumatológicos reciben con frecuencia glucocorticoides, ya sea a dosis de 5 a 10 mg de prednisona o equivalente por día ó 1 mg por kilo de peso y por día en pacientes con manifestaciones viscerales de enfermedades del tejido conectivo.

En ambos casos se debe indicar calcio y vitamina D (calcitriol 0,50 microgramos). Una opción, en especial en pacientes con artritis reumatoidea con polisinovitis persistente refractaria al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides ahorradora de masa ósea es el deflazacort, un derivado oxazolínico de la prednisolona (74 - 75). La equipotencia de deflazacort con respecto a los corticoides tradicionales es de

metilprednisona 4 mg, prednisona 5 mg y deflazacort 7 a 7,5 mg. Sin embargo faltan estudios que avalen su utilidad a dosis equivalente a 1 mg kg día de prednisona en pacientes con enfermedades del tejido conectivo.

Es finalmente necesario recordar, como concepto general, que la pérdida de masa ósea es en alguna medida irreversible especialmente si la terapéutica es instituida tardíamente.

Existen medidas no farmacológicas como la prevención de las caídas y adaptaciones en el hogar que minimicen el riesgo a que ellas ocurran.

En cualquier caso es importante destacar que una vez decidida la intervención terapéutica farmacológica, la misma debe mantenerse por períodos prolongados, generalmente durante varios años.

BIBLIOGRAFIA

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993;94:646-650.
2. Melton LJ: Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993;14 (Suppl)1-8.
3. Melton LJ:III. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J. Epidemiol* 1989;129:1000-1011.
4. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ: Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota. *J. Bone Miner. Res.* 1992;7:221-227.
5. Kanis JA, Pitt F: Epidemiology of osteoporosis. *Bone*, 1992;13 (Suppl 1):S7-S15.
6. Riggs BL, Melton LJ: Involutional osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1986;314:1676-1686.
7. Recker RR, Davies M, Hinders M: Bone gain in young adults. *J. Am. Med. Assoc.* 1992;268:2403-2408.
8. Melton LJ: Differing patterns of osteoporosis across the world. En Chesnut CH III (ed), *New Dimensions in Osteoporosis in the 1990's*. 1991; pp 13-18.
9. Kanis JA: Calcium requirements for optimal skeletal health in women. *Calcif. Tissue Int.* 1991;49 (Suppl):33-41.
10. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW: Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:82-87.
11. Delmi M, Rapin C, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP: Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of femur. *Lancet* 1990;335:1013-1016.
12. Lanyon LE, Rubin CT: Regulation of bone mass in response to physical activity. In Dixon AJ. (ed.). *Osteoporosis: A Multidisciplinary Problem*. London Academic Press. 1983;pp51-62.
13. National Osteoporosis Foundation and U.S. Administration of Aging, 1991.
14. Buillon R, Diabetic Bone Diseases. *Calcif Tissue*, 1991; Int 49:155-160.
15. M Sarli, Plotkin A, JR Zanchetta: Osteopatía alcohólica. *Medicina (Buenos Aires)*.1994; 54:363-370.
16. Hahn TJ, Hendin BA,, Scharp CR, Haddad Jg: Effect of chronic anticonvulsivant therapy on serum 25-hydroxicholecalciferol levels in adults. *N Engl J Med*:1972; 287:900-904.
17. Bordin T, Lesquesne M: The osteoporosis of heparina therapy and systemic mastocytosis. *Clinical Rheumatology* 8,1989; Suppl 2 119-123.
18. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS: Evidence for secondary hyperparatiroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinl*: 1981; 15:373-383.
19. Minairel P.: Immobilization osteoporosis: a review. *Clinical Rheumatology* 8, 1989; Suppl 2 95-103.
20. Del Valle EE, Rodríguez G, Spivacow FR, Zanchetta JR : Alteraciones metabólicas en 5.0750 pacientes litíasicos. *Rev. Nefrol. Diálisis Transpl* :1990; S:S 58.
21. Ribot C, Trémollières F, Pouillés JM : Retentissement osseux des endocrinopathies. *La Presse Médicale*.1994; 23. n°21:985-990
22. Osteoporotic vertebral fractures. Edited by Charles Chesnut, 1991; Mediq Ltd.
23. Osteoporosis. Edited by John Kanis Blackwell Science, 1994.
24. Messina OD, Barreira JC, Maldonado Cocco JA: Comparision of bone mineral density in both nips in a Population of Buenos Aires city. *Arthritis and Rheum* 1994; (Suppl) 37:9.
25. Kanis J., Melton J., Christiansen C., Johnston C., Khaltaev N. The diagnosis of Osteoporosis. *J. Bone*

- Miner. Res., 1994-9:8:1137-1141.
26. Mazess RB, Barden HS: Proc. Soc. Exp. Bid. Med. 1989; 191:261-271.
 27. Garnero P, Hansherr E, Chafuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delnias PJ: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The epidios prospective study. Jour. Bone Min. Res. 1996; 11,10:1531-1538.
 28. Joffe I, Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. Semin Arthritis Rheum 1991; 20:256-72.
 29. Barwell R. Diseases of the joints. London: Hardwicke, 1865.
 30. Kennedy AC, Lindsay R. Bone involvement in rheumatoid arthritis. Clin Rheum Dis 1977; 3:403-20.
 31. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1977; 36:71-3.
 32. Als OS, Gotfredsen A, Riss VJ, Christianson C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1985; 44:406-11.
 33. Laan RFJM, Buijs WCAM, Verbeek ALM et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. Ann Rheum Dis 1993; 52:21-6.
 34. Kaplan AP. Kinins and bone resorption in rheumatic disease. Arthritis Rheum 1987; 30:589-92.
 35. Alwan WH, Dieppe PA, Elson CJ, Bradfield JWB. Bone resorbing activity in synovial fluids in destructive osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988; 47:198-205.
 36. Eastgate JA, Wood NC, Di Giovine FS, Symons JA, Grinlinton FM, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet 1988; ii:706-9.
 37. Fogleman I. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. Br J Rheumatol 1986; 25:240-2.
 38. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. Ann Rheum Dis 1993; 52:582-5.
 39. Sambrook PN, Ansell BM, Foster S et al. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. I. Biochemical and kinetic indexes. Ann Rheum Dis 1985; 44:575-9.
 40. Mellish RWE, O'Sullivan MM, Garrahan NJ, Compston JE. Iliac crest tabecular bone mass and structure in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1987; 46:830-6.
 41. Foss MNL, Byers PD.: Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. Annals of the Rheumatic diseases 1972; 31:259-269.
 42. Radin EL, Paul IL, Rose RM.: Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. Lancet 1972; i:519-52
 43. Dequeker J.: Bone and ageing. Annals of Rheumatic diseases. 1975; 34:100-115.
 44. Alhava EM, Kettunen K, Solomon, Karjalainen P.: Bone mineral in patients with osteoarthritis of the hip. Acta Orthopaedica scandinavica 1975; 46:709-715.
 45. Belmonte-Serrano MA, Block DA, Cane NE, Michel BE, Feries JF. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. The journal of Rheumatology 1993; 20:1005-1013
 46. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT.: Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. 1993; 36:1671-1680.
 47. Wollheim F. Ankylosing spondylitis en Kelley W., Harris E, Ruddy S, Sledge C. eds. Text book of Rheumatology. Vol 1. Philadelphia W B Saunders 1993;943-960.
 48. Ball G. Ankylosing Spondylitis en Mc Carty D, Koopmen W. eds. Arthritis and allied conditions. Vol 1. Pennsylvania Lead Febiger 1993; 1051-1060.
 49. Ralston S., Urquhart GDK, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. BMJ 1990; 300: 563-565.
 50. Hunte, T, Dubo H. Spinal factues complicating ankylosing spondylitis. Ann Int. Med. 1978; 88: 546-549.
 51. Devogelaer JP., Maldague B, Malghem J, Deuxchaisnes CN. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1992; 35, 9, 1062-1067.
 52. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. N Engl y Med. 1988; 318: 818-828.
 53. Schur P. Clinical Features of SLE in Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C. eds. Text book of

- Rheumatology vol 2 Philadelphia W.B. Saunders 1993. 1017-1042.
54. Rothfield NF. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical aspects and treatment en MC Carty D. Koopman W. eds. Arthritis and allied conditions vol 2. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989; 1155-1177
55. Lahita RG. Sex, age Systemic Lupus Erythematosus. Edinburg: Churchill Livingstone 1992: 527-542.
56. Horowitz D. Sistemic Lupus Erythematosus: Generalized autoimmunity arising from disordered immune regulation en MC Carty D. Koopman W. Eds. Arthritis and allied conditions vol 2, Philadelphia, Lea & Febiger 1989; 1185-1199.
57. Dubois EL, Wallace DJ. : Clinical and laboratory manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In Dubois EL, ed. Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lea and Febiger, 1987; 413
58. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, Sanith ML, Isengerg DA.: Assesment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in Systemic Lupus Erythematosus. A preliminar study with dual energy X Ray absorptiometry. Annals of the Rheumatic diseases; 1990; 49:624-626.
59. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ III, Richelson LS, Judd HL, Offord KP.: Rates of bone loss in the appendicular and axial sketetons of women: evidence of substantial vertebral bone loss, before menopause. J. Clin Invest. 1986; 77:1487-91.
60. Arden NK, Spector TD. Viewpoint: Oestrogens, bone and Systemic Lupus Erythematosus Lupues. 1993; 2:381-382
61. Selby PL, Francis RM. Endocrinology and osteoporosis y Endocrinol 1988; 117:1-3.
62. Reid DM, Skennedy NSJ, Smith MA. Et al. Bone loss in rheumatoid arthritis and Primary generalized osteoarthritis: effects of corticoesteroids supressive antirheumatic: drugs and aclacium supplements. Br J. Rheumatol 1986; 25:253-259.
63. Kelsry JL, Hoffman S. Risk factors for hip fractures New Engl J Med 1987;316:404-406.
64. Als OS, Gotfredsen A, Riis B, Christiansen C. Are disease duration an degree of funcional imparment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1985; 44: 406-411.
65. Hui SL, Slemenda CW, Hohnston CC Jr: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J. Clin. Invest. 1988; 81:1804-1809.
66. NIH Consensus Conference Optimal Calcium Intake Jama, 1994; 272:1942-1994.
67. Sambrook P, Birmingham J, Champion D, Kelly P, Kempler S, Freund J. Eisman J : Postmenopausal bone lass in rheumatoid athritis effect of estrogen and andogens.
68. Farley JR, Wergedal JE, Bayliuk DJ: Fluoride disectly stimulants proliferation and alkaline phosphatase activity of bone. Forming cells- Science, 1983; 222: 330-332.
69. Eanes ED, Reddi AH. The effect of fluoride on bone mineral Apatite. Metab Bone Dis Rel Res, 19799; 2:3-10.
70. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Waliner HW, Mulis JM, Cedel SL, Melton LJ: Effect of fluoride treatment on the fracture fate in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 1990; 322:802-809.
71. Kleerekoper M, Mendlovic DB: Sodium Fluoride jhegy of postmenopausal osteoporosis. Endocr. Rev. 1993; 14:312-323.
72. Black DM. FIT Research Group. Lancet 1996; 348:1535-1541.
73. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Gomez-Castresana F: Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in the postmenopausal crush fracture syndrome. Bone Miner. 1992; 16:131-
74. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR et al.: Effect of low doses of deflazacort vs predmisonone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis.
75. Drugs - Adis international Deflazacort 1995; 50 N°2:317-333.