

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA

EFFECTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LA
MASA ÓSEA DE MUJERES MENOPÁUSICAS

ALICIA GARCÍA TESTAL

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 12 de Desembre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Miguel Tortajada Martínez
- D. Santiago Palacios Gil
- D. Josep Redón i Más
- D. Antonio Cano Sánchez

Va ser dirigida per:

D. Alberto Romeu Sarrió

D^a. Ana Monzó Miralles

D. Antonio González Santana

©Copyright: Servei de Publicacions
Alicia García Testal

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6490-2

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115



VNIVERSITATIS VALÈNCIAE

EFEECTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL SOBRE LA MASA ÓSEA DE MUJERES MENOPÁUSICAS

Tesis presentada por D^a. Alicia García Testal
para optar al grado de Doctora en Medicina

Directores:
Alberto Romeu Sarrió
Ana Monzó Miralles
Antonio González Santana

Valencia, a 3 de Julio de 2005

D. ALBERTO ROMEU SARRIO, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA Y JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI LA FE DE VALENCIA,

CERTIFICA

Que la memoria que lleva por título **“Efecto de la hipertensión arterial sobre la masa ósea de mujeres menopáusicas”**, presentada por Alicia García Testal para optar al grado de Doctora en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, se considera apta para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia a 4 de Julio de 2005

D. Alberto Romeu Sarrió
Profesor Asociado

D. ANA MONZÓ MIRALLES, DOCTORA EN MEDICINA Y MEDICO
ADJUNTO DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN
HUMANA DEL HOSPITAL LA FE DE VALENCIA,

CERTIFICA

Que la memoria que lleva por “**Efecto de la hipertensión arterial sobre la masa ósea de mujeres menopáusicas**”, presentada por Alicia García Testal para optar al grado de Doctora en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, se considera apta para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia a 4 de Julio de 2005

D. Ana Monzó Miralles
Doctora en Medicina

D. ANTONIO GONZÁLEZ SANTANA, DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA Y MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA DEL HOSPITAL DE SAGUNTO,

CERTIFICA

Que la memoria que lleva por título **“Efecto de la hipertensión arterial sobre la masa ósea de mujeres menopáusicas”**, presentada por Alicia García Testal para optar al grado de Doctora en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, se considera apta para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firmo la presente en
Valencia a 4 de Julio de 2005

D. Antonio González Santana
Doctor en Medicina

CONSENTIMIENTO

La Comisión de Investigación del hospital Universitario La Fe de Valencia autorizó la realización del estudio.

Se obtuvo el consentimiento de todas las pacientes participantes.

COLABORACION

La autora recibió el Premio de Investigación 1998, concedido por la Asociación Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial, y patrocinado por el Laboratorio Bristol Myers Squibb, con el proyecto titulado “Influencia de los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina sobre la resorción ósea y el desarrollo de osteoporosis en mujeres menopaúsicas hipertensas” de los autores Alicia García Testal y Gloria Rabanaque Mallén.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer al Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia mi admisión en su programa de doctorado, ya que los especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria desgraciadamente no disponemos de nuestro propio departamento.

A la Unidad de Menopausia del Hospital La Fe, por prestarme su colaboración de manera altruista.

A la Dra Gloria Rabanaque Mallén, coautora del proyecto “Influencia de los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina sobre la resorción ósea y el desarrollo de osteoporosis en mujeres menopaúsicas hipertensas”, sobre el que nació la presente tesis. Agradecer así mismo, su colaboración y la del Centro de Salud del Puerto de Sagunto en el presente estudio.

A D^a Ana Monzó y a D. Alberto Romeu, por tan cordial acogida, por la entrega, el estímulo y las horas.

A D. Antonio González Santana, por guiarme hasta directores tan especiales.

A D. Santiago Pérez Hoyos, de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud Pública, por su inestimable ayuda en la pelea con la estadística.

A Gloria, por despertar mi interés por la investigación.

A mis hijos por su paciencia.

A mi familia, porque sin su ayuda no hubiera sido posible.

A mis padres

<u>JUSTIFICACION</u>	21
-----------------------------------	-----------

<u>INTRODUCCION</u>	27
----------------------------------	-----------

1. Climaterio y menopausia.

Endocrinología.

Epidemiología.

2. Osteoporosis.

Estructura y composición del tejido óseo.

Concepto, causas y tipos de osteoporosis.

Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica.

Aproximación al diagnóstico de la osteoporosis.

Epidemiología e importancia socioeconómica de la osteoporosis.

3. Hipertensión arterial.

Definición.

Epidemiología.

Hipertensión arterial y menopausia.

Hipertensión arterial y masa ósea.

Fármacos antihipertensivos y masa ósea.

<u>HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	67
--	-----------

<u>OBJETIVOS</u>	71
-------------------------------	-----------

<u>MATERIAL Y METODOS</u>	75
--	-----------

Muestra poblacional

Estudio clínico

Determinaciones analíticas

Medición de masa ósea

Tratamiento estadístico

Características epidemiológicas de la población estudiada

RESULTADOS.....95

Masa ósea de mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas

Comparación de la masa ósea entre el grupo de cohortes no expuestas y el grupo de cohortes expuestas a tratamiento antihipertensivo con fosinopril.

Cambios en la densidad ósea.

Cambios en los marcadores de reabsorción ósea tras la exposición a fosinopril.

Valoración de factores de confusión

DISCUSION.....115

Consideraciones previas

Influencia de la hipertensión sobre la masa ósea y la osteoporosis

Influencia de los IECA sobre la masa ósea y la osteoporosis

CONCLUSIONES.....137

BIBLIOGRAFIA.....141

ABREVIATURAS

BRU: Unidad de remodelado óseo.

BSU: Unidad estructural ósea.

BUA: atenuación de ultrasonidos de banda ancha.

CF: Cuello Fémur.

CL: Columna lumbar.

CLoc: Cualquier localización.

CV: Comunidad Valenciana.

DMO: Densidad de masa ósea.

DPD: Deoxipiridinolina.

FGFs: ácido y básico factores de crecimiento fibroblástico o relacionados con heparina 1 y 2.

HTA: Hipertensión arterial.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

IGF-1 Factor de Crecimiento similar a la Insulina

IMC: Índice de masa corporal.

MN: Menopausia.

MO: masa ósea.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIH: National Institutes of Health.

NS: No significativo.

OB: osteoblasto.

OC: osteoclasto.

OP: osteoporosis.

PA: presión arterial

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

RAA: Renina Angiotensina Aldosterona

RO: Reabsorción ósea.

RR: Riesgo relativo.

TAC: Tomografía Axial Computerizada.

TGF-beta: Familia del factor transformador del crecimiento beta.

JUSTIFICACION

La sociedad occidental actual se caracteriza, entre otras cosas, por su longevidad y por su exigencia de bienestar. Durante las últimas décadas se ha observado un notable incremento de la esperanza de vida, a propósito del cual, Speroff¹ presentó un detallado estudio, señalando que se ha producido una “rectangularización” de la sociedad. Esta expresión se debe a que, como consecuencia de la disminución de la mortalidad a edades tempranas y de la mayor supervivencia, la figura tradicionalmente conocida como pirámide poblacional ha tomado el aspecto de un rectángulo.

Este fenómeno es de gran trascendencia social y sanitaria, sobre todo si se considera que, en nuestra sociedad, sobre todo en la española, se ha producido un gran decremento en la tasa de natalidad.

La consecuencia de ambos fenómenos, alargamiento de la vida y descenso de la natalidad, es que se produce un envejecimiento social, con un relevante ascenso de la edad media de la población; en este tipo de sociedad hay menos individuos jóvenes productivos y más individuos seniles dependientes, que requieren mayores cuidados sanitarios.

Además, debe señalarse que el alargamiento de la vida se observa más en la población femenina que en la masculina, lo que tiene como consecuencia que el futuro de las sociedades española y europea se dibuje como el de una sociedad envejecida con importante predominio de mujeres seniles.

Por otra parte, esta sociedad está constituida por individuos que exigen el bienestar suficiente y necesario para mantener su autonomía. Obviamente, para ello, entre otras cosas, es necesario mantener una salud razonable y eso requiere buenos cuidados sanitarios, sobre todo, buenos programas preventivos. Ricoy² lo expresó afirmando que “ahora que la sociedad ha llenado la vida de años es necesario llenar los años de vida”.

En la actualidad, siendo la esperanza de vida de la mujer de 82 años, si admitimos que la edad de la menopausia se sitúa en torno a los 48 años, la mujer vivirá, aproximadamente, la mitad de su vida después de experimentar la menopausia.

La menopausia no deja de ser un particular aspecto del envejecimiento, consecuencia del cese de la actividad esteroidogénica de los ovarios propia de la mujer

adulta. Este cambio hormonal es la causa de una serie de fenómenos a nivel de distintos órganos y tejidos cuyo conjunto no procede analizar aquí.

Sí procede señalar que la menopausia conlleva una aceleración de la pérdida de masa ósea que puede considerarse como uno de los factores que pueden jugar un papel en la aparición de la osteoporosis y sus manifestaciones clínicas.

En resumen, con el nombre de osteoporosis se define la situación del esqueleto cuando una pérdida suficiente de masa ósea (pérdida equilibrada de matriz proteica y mineral) condiciona cambios en la microarquitectura del hueso que le confieren la fragilidad suficiente como para que aparezcan deformaciones y fracturas patológicas.

Conviene señalar que la menopausia no es la única causa de la pérdida de masa ósea y que, poblacionalmente considerado, es más importante la pérdida de masa ósea que tanto hombres como mujeres experimentan a medida que su edad avanza (osteoporosis senil). Ambas, pérdida de masa ósea debida a la menopausia y pérdida senil de masa ósea, suman sus efectos para condicionar la enfermedad osteoporótica, las fracturas y sus consecuencias.

La prevalencia de la osteoporosis, considerada como pérdida de masa ósea en una exploración radiológica, es del 12% en la población femenina española (lo que representa unos 2 millones de mujeres) y aumenta al 26% en mujeres mayores de 50 años³.

La hipertensión arterial es padecida por 50 millones de personas en los EEUU y por mil millones en todo el mundo. En España, un tercio de los individuos adultos padece hipertensión. Esta enfermedad es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, sobre todo para la enfermedad coronaria, y cerebrovascular que, en la actualidad, son la primera causa de morbimortalidad en las mujeres españolas mayores de 25 años^{4,5,6}.

Una serie de aspectos coincidentes entre osteoporosis e hipertensión han sido señalados por Perez-Castrillón y cols⁷:

- Osteoporosis e hipertensión son enfermedades de elevadas incidencia y prevalencia y representan un problema de salud que aumenta con la edad.

- Osteoporosis e hipertensión son enfermedades silentes que se hacen evidentes por sus complicaciones: fracturas y enfermedad cardiovascular, respectivamente. Ambas conllevan elevada morbimortalidad y considerables costes.
- Ambas reconocen un componente genético con herencia poligénica sobre la que actúan distintos factores, básicamente hábitos de vida.

En cualquier situación, el uso de fármacos conlleva riesgos y beneficios que exigen un balance positivo para normalizar su uso y, en ocasiones, la terapia con un principio activo no solo proporciona beneficios ante la patología de la que constituye la indicación, sino que puede generar tanto beneficios secundarios como efectos secundarios no deseables que permiten ajustar las indicaciones de su prescripción.

En el presente estudio se ha investigado la posible relación entre la hipertensión y la osteoporosis en mujeres menopáusicas, y la relación entre el tratamiento de la hipertensión con Fosinopril y la evolución de la masa ósea y prevalencia de la osteoporosis; en otras palabras, se ha investigado un posible efecto del tratamiento farmacológico efectivo (es decir, el Fosinopril a las dosis con las que se controló la hipertensión) sobre la aparición de osteoporosis.

Se consideró que las razones previamente expuestas justifican plenamente el presente estudio, considerando que profundizar en el conocimiento de las relaciones investigadas podría contribuir a mejorar la salud de la población y, en consecuencia, traducirse en beneficios sanitarios, humanos, sociales y económicos.

INTRODUCCION

1. Climaterio y menopausia

Endocrinología

El climaterio es un periodo que comprende varios años de la vida de la mujer, en el que finaliza su función reproductiva y durante el cual se producen cambios hormonales de gran relevancia^{8,9}. Fundamentalmente, aparece un descenso en los niveles de estrógenos e inhibinas A y B, y un aumento de las gonadotrofinas FSH y LH, que conllevan modificaciones en el tracto genital y también en otras localizaciones¹⁰.

Durante este periodo transcurre la menopausia definida como la desaparición definitiva de la menstruación. Dado que puede no ser un proceso brusco, sino ir precedido de un periodo de ataxia menstrual, se aceptan doce meses sin menstruar para considerar su establecimiento^{8,9}.

El envejecimiento ovárico comienza mucho antes que la menopausia. La fertilidad inicia su declive sobre los treinta años de edad¹⁰ y el ovario presenta un proceso de progresiva atrofia, con disminución del número de folículos primordiales y paralelamente disminución de la inhibina ovárica y resistencia a la acción de las gonadotrofinas, provocando elevación de los niveles circulantes de FSH, esclerosis de los vasos hiliares, pérdida de irrigación y aumento del tejido conectivo. El peso del ovario en la mujer anciana supone un tercio del de la mujer joven^{9,10,11}.

Otros marcadores de disminución de función ovárica, son la activina, que aumenta en la postmenopáusia, y la hormona antimülleriana, marcador de reserva ovárica, que disminuye paralelamente al número de folículos, sin efecto sobre FSH¹⁰.

El fin de la función ovárica en la menopausia se asocia también a importantes cambios en la función hipotalámica e hipofisaria. Se produce un aumento de los niveles de GnRH, a pesar de presentar un descenso en la frecuencia de sus pulsos. Con la edad se mantiene el retrocontrol negativo de los estrógenos a nivel hipotálamo-hipofisario, pero disminuye la respuesta al retrocontrol positivo del estradiol. Se cree que ambos mecanismos contribuyen al desarrollo de la menopausia¹⁰. La pérdida del retrocontrol

negativo sobre las gonadotropinas hipofisarias hace que estas últimas, FSH y LH, se encuentren elevadas ^{11,12,13}.

La insensibilidad del hipotálamo al retrocontrol positivo estrogénico, disminuye la respuesta en forma de pulsos de LH, aunque los niveles de LH se mantienen hasta que el agotamiento de los folículos primordiales conduce a una importante disminución de la producción de estradiol^{10,14}.

Algunos ciclos comienzan a ser anovuladores por lo que se acorta la fase folicular y disminuyen los niveles de progesterona en la fase lútea.

Al principio pueden producirse hemorragias genitales variables en ritmo, intensidad y duración, pero al final el endometrio deja de proliferar debido a los bajos niveles de estrógenos, sobreviene la amenorrea y aparece clínicamente la menopausia⁹.

Estudios in vitro e inmunocitoquímicos no sugieren una capacidad estereoidogénica importante del ovario en la postmenopausia, sino una capacidad residual individual, dependiente de la hiperplasia del estroma¹⁵. La conversión periférica de androstendiona en estrona pasa a ser la fuente de estrógeno más importante de la posmenopausia⁹.

La androstendiona es una hormona de origen ovárico (30-60%) y suprarrenal (50-70%). Durante la menopausia sufre un descenso¹⁰ de aproximadamente el 50%. Sin embargo, será suficiente la restante para proporcionar sustrato que se transforme en estrona, porque la tasa de transformación es de dos a tres veces mayor que durante la vida fértil y va incrementándose con la edad. La transformación periférica de androstendiona en estrona se produce por aromatización en territorios extraglandulares diversos con capacidad de autocrinia (hígado, músculo, riñón, cerebro, piel, etc). El tejido adiposo será la principal localización del proceso de aromatización, por lo que las mujeres obesas postmenopáusicas tienen concentraciones superiores de estrógenos^{16,17} que las mujeres delgadas.

La estrona se une lábilmente a la albúmina y no se une a SHBG presentando un rápido aclaramiento, a diferencia del estradiol¹⁸.

El resto de andrógenos, testosterona, dehidroepiandrosterona y el sulfato de dehidroepiandrosterona sufren sólo ligeras disminuciones con la edad, pero su participación en la formación de estrógenos es irrelevante.

Las consecuencias del climaterio y sus cambios hormonales sobre la mujer son locales y también generales^{9,19}.

Importantes cambios regresivos tienen lugar en ovario, útero, vulva y vagina, así como uretra y vejiga.

Entre los síntomas generales relacionados con la menopausia encontramos la inestabilidad vasomotora periférica en forma de ráfagas de calor corporal, en las que se ha detectado un aumento de la temperatura cutánea y la sudoración que puede provocar un descenso de temperatura corporal de 0,2° C de media. También se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca. Coincidiendo con la acalorada se produce un aumento de proopiomelanocortina y péptidos derivados de ACTH, betalipotropina y betaendorfina, añadido a la conjunción de descenso estrogénico y acción noradrenérgica^{19,20,21,22}.

Alteraciones del humor han sido objeto de estudio con resultados contradictorios, evidenciando mayor riesgo de depresión si había antecedentes depresivos, a mayor evolución de la menopausia, inferior nivel de estudios de la paciente y a más presencia de ráfagas de calor¹⁹.

Las alteraciones del sueño son referidas más frecuentemente por mujeres durante la menopausia, sin embargo tras estudiarlas con polisomnografía no se encontró relación entre ambas situaciones.

El 88% de las mujeres menopáusicas presentan alteraciones de su sexualidad en forma de pérdida de libido, de percepción positiva de su pareja y disminución de la frecuencia sexual; se observa también tras la menopausia un aumento de la dispareunia como resultado de la sequedad vaginal y de la atrofia de la mucosa vaginal. Tras la menopausia disminuye el rubor cutáneo, la tensión muscular, la secreción de las glándulas de Bartholino, la lubricación vaginal, la reactividad del clítoris, la expansión y congestión vaginal y las contracciones uterinas durante el orgasmo, todo ello atribuible a la pérdida estrogénica^{9,19}. Aunque no hay resultados consistentes que relacionen además la pérdida androgénica con empeoramiento de calidad sexual, si se ha comprobado una mejoría de la apetencia sexual, aunque no en la satisfacción, tras administrar suplementos de testosterona¹⁹.

Son destacables por la importancia de su morbilidad y mortalidad en este periodo el desarrollo de la osteoporosis y el aumento de las enfermedades cardiovasculares.

Epidemiología

El periodo climatérico se desarrolla generalmente entre los 45 y los 65 años de edad. Por consiguiente las mujeres de países occidentales viven aproximadamente un tercio de sus vidas después de la claudicación ovárica.

El número de mujeres en edad climatérica crece rápidamente en el mundo desarrollado, en consonancia con los actuales patrones demográficos. En 1991 en la Comunidad Valenciana residían 427.222 mujeres de esta edad. En esta comunidad autónoma habitan, según el último Censo que se realizó en 2001, datos disponibles según Instituto Nacional de Estadística, 4.162.776 personas, de las que 2.115.792 son mujeres. De ellas, 479.125 tienen entre 45 y 65 años. En España según la misma fuente, la población total del país es de 40.847.371 personas, de las que 20.834.489 son mujeres. De estos 20 millones de mujeres, 4.635.224 de ellas tienen entre 45 y 65 años²³.

El aumento de la incidencia y prevalencia de determinadas patologías en este periodo de la vida, de tipo cardiovascular, osteoarticular y neoplásicas, así como trastornos psicológicos, convierten a estas mujeres en frecuentes usuarias del sistema sanitario, de su médico de cabecera, matrona y servicios de ginecología.

Además, la creación en todos los centros de salud de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana del “Programa de atención integral a la mujer climatérica” y de las unidades de atención a la menopausia en algunos centros hospitalarios, con el objetivo de promocionar la salud en este grupo poblacional, convierte a las mujeres menopáusicas en objetivo sanitario prioritario.

Este programa, que empezó a implantarse a finales de 1992 en los centros de Atención Primaria (27% de centros en 1993; 80% en 1999), ha alcanzado una media de 7000 mujeres atendidas al año en los últimos años.

Entre sus logros figuran un 65% de mejora en la calidad de vida, un 60% de mejora en la capacidad funcional, y la detección de un 21% de mujeres con riesgo cardiovascular

por hipertensión arterial. Se consiguió disminuir en un 20% los factores de riesgo para la osteoporosis en las mujeres participantes^{24,25}.

En la actualidad, bajo los auspicios de la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana, está siendo culminado por un equipo de trabajo multidisciplinar que incluye cuatro centros de salud y unidades de referencia del Hospital Clínico Universitario (Medicina Interna) y del Hospital Universitario La Fe (Unidad de Menopausia) un estudio epidemiológico sobre riesgo cardiovascular en la mujer menopáusica. Este es un claro ejemplo de la preocupación sanitaria que la salud de la mujer menopáusica ha despertado en nuestra sociedad.

2. Osteoporosis

Estructura y composición del tejido óseo

El hueso es resistente, pero también ligero y elástico. Su estructura es la que le otorga estas características. El exterior lo forma el hueso compacto, mientras que la parte interna está formada por hueso trabecular o esponjoso. Vascularización e inervación discurren a través del hueso compacto por los canales de Volkmann (transversales) y de Havers (longitudinales). Crece hasta la pubertad; el crecimiento longitudinal tiene lugar en la placa de crecimiento o fisis, situada entre la epífisis y la diáfisis y el crecimiento en espesor es fruto del depósito concéntrico subperióstico de tejido óseo²⁶.

El hueso se compone de matriz orgánica (90% colágeno tipo I, 10 % proteoglicanos, proteínas de adhesión celular, osteocalcina y factores de crecimiento), mineral (cristales de fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita), y células óseas (osteoblastos, osteoclastos)²⁷.

Los osteoblastos (OB) se encargan de sintetizar la matriz ósea. Cuando quedan rodeados de dicha matriz se convierten en osteocitos; también pueden permanecer en la superficie controlando los procesos de remodelación a través de la síntesis de interleucinas 6 y 11, y se denominan células de revestimiento^{26,27}.

Los osteoclastos (OC) derivan de la célula madre hematopoyética como células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos. Durante el proceso de reabsorción entran en contacto con la matriz ósea en el espacio que dejan al separarse las células de

revestimiento y recorren una superficie de varias veces su tamaño, que se llamará dominio osteoclástico. En primer lugar segregan hidrogeniones que disuelven la fase mineral de la matriz, después liberan colagenasas ácidas y otras enzimas proteolíticas como la catepsina K que digieren el colágeno. Por último el osteoclasto muere por apoptosis^{26,27}.

El acoplamiento, que consiste en que la reabsorción de una cierta cantidad de hueso va seguida de la formación de una cantidad semejante, es fundamental en el proceso de remodelación, y pone de manifiesto la íntima comunicación que existe entre las células que participan en el proceso. El conjunto de células (osteoblasto y osteoclasto) que actúan sobre una misma superficie ósea se denominan Unidad de remodelado óseo (BRU). La activación de estas unidades es asincrónica, encontrándose cada una en un momento dado en diferentes fases de remodelación^{26,27}.

El proceso consta de cinco fases^{26,27,28} :

-Fase de activación: la activación de la reabsorción ósea se produce en algún lugar del esqueleto humano cada 10 segundos. Se desencadena por acción de los reguladores locales y sistémicos (descritos posteriormente) sobre las células de revestimiento, osteoblastos en reposo y precursores de osteoclastos.

-Fase de reabsorción: Fase en que los osteoclastos erosionan el hueso por el proceso descrito anteriormente, dejando imágenes en sacabocados que forman las lagunas de Howship.

-Fase de inversión: aparecen nuevos osteoclastos que forman una línea de cemento que marca el límite de la reabsorción y el lugar de formación de hueso nuevo, impidiendo que prosiga la reabsorción y atrayendo a los osteoblastos hacia el interior de la cavidad.

-Fase de formación: Los osteoblastos proceden a rellenar con hueso nuevo la zona excavada por osteoclastos. Primero depositan matriz ósea no mineralizada formando una capa de 10 micras de espesor que se llama ribete de osteoide. Tras 10 días de maduración de la matriz, que se prepara para el depósito mineral, un frente de mineralización la recorre formando cristales de hidroxapatita.

-Fase de reposo: finalizadas las fases anteriores, el hueso entra en reposo, observándose solamente las células de revestimiento en la superficie del hueso.

Al conjunto resultante de la acción de las BRU se le denominas Unidad estructural ósea (BSU).

Las unidades de remodelación tienen una configuración espacial diferente en el hueso cortical que en el trabecular.

En el cortical los osteoclastos desarrollan su acción desplazándose longitudinalmente en profundidad, creando túneles a partir de los canales de Havers o de Volkmann, que se llamarán osteonas.

En el hueso trabecular los osteoclastos actúan en superficie, creando excavaciones poco profundas y de base ancha, son cavidades lacunares.

En ambos casos son rellenadas por hueso laminar, creado por los osteoblastos²⁶⁻⁸.

Los mecanismos de remodelación son complejos. Han sido propuestos diferentes reguladores que se resumen en las tablas 1, 2, y 3^{26,27,29-39}.

1. HORMONAS
<p>Hormona paratiroidea (PTH): *↑formación y actividad OC; ↑proliferación y actividad OB →↑<i>turnover</i> *PTH intermitente: ↑formación ósea <i>in vivo</i> *PTH altas dosis continuadas: ↑resorción ósea →pérdida de hueso</p>
<p>1,25(OH)2-vitamina D: *↑formación y actividad OC; ↓proliferación OB; ↑diferenciación OB *Necesaria para la mineralización de la matriz (eleva osteocalcina y la fosfatidilserina): deficiencia →osteomalacia, raquitismo</p>
<p>Calcitonina: *↓formación y actividad OC</p>
<p>Glucocorticoides: *Necesarios para el desarrollo y función normales del hueso. *Exceso →pérdida de hueso/osteoporosis. ↑ Factor Inhibidor de IGF-1 (Factor de Crecimiento similar a la Insulina de acción anabólica ósea)²⁹.</p>
<p>Hormona del crecimiento: *↑ IGF-1, ↑ absorción intestinal de calcio. Imprescindible para desarrollo óseo normal²⁶</p>
<p>Hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos): *Existen receptores para estrógenos en células óseas.²⁶ *↓formación y actividad OC ; ↑actividad OB (posible). Mecanismos conocidos: →↑ secreción de calcitonina, y la síntesis de vitamina D. →↑ IGF-1 y factor transformador-beta, ambos con efecto paracrino inhibiendo la función y multiplicación de los osteoclastos. →Actúan sobre los linfocitos suprimiendo la producción de las linfoquinas que estimulan la reabsorción ósea (interleukina-1 e interleukina-6)^{26, 30-2}. →↑síntesis de Glutation peroxidasa en osteoclastos, principal antioxidante intracelular que degrada el peróxido de hidrógeno, y que ↓ actividad osteoclástica³³. *Deficiencia →↑<i>turnover</i>, osteoporosis</p>
<p>Hormonas tiroideas: *Necesarias para desarrollo óseo normal, ↑ formación y reabsorción de hueso, actúan sobre cartílago óseo en conjunción con IGF-1²⁶.</p>
<p>Leptina: Hormona reguladora de peso corporal y masa ósea. Actúa sobre hipotálamo, y a través de sistema autónomo simpático sobre hueso. Existen receptores en osteoblastos (OB-Rb). Acción antiosteogénica, modulando proliferación y apoptosis de osteoblastos³⁴⁻⁶.</p>
(↑= aumento; ↓= disminución; OB = osteoblastos; OC = osteoclastos)

Tabla I. Regulación hormonal de la actividad de las células óseas (Modificada de Riancho y González)²⁷

FACTORES LOCALES (PARACRINOS Y AUTOCRINOS)^{26,27}

***IGF-s:** Polipéptidos reguladores del metabolismo celular sintetizados en varios tejidos. IGF-1 es mucho más potente que IGF-2. IGF-1 ↑ la replicación y diferenciación de osteoblastos, ↑ transcripción de colágeno tipo 1 y ↓transcripción de proteasas degradadoras de colágeno.

***TGF-beta:** Familia del factor transformador del crecimiento beta. ↑ replicación precursores de línea celular osteoblástica y la síntesis de colágeno. ↑ apoptosis de osteoclastos.

***FGFs:** factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico o relacionados con la heparina 1 y 2: ↑ replicación celular ósea y síntesis de colágeno. ↑ neovascularización, sobre todo reparadora tras lesiones tisulares.

***PDGF:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas. ↑ replicación celular ósea y síntesis de colágeno. También ↑ replicación y función osteoclástica. Son liberados en por la agregación plaquetaria que acompaña a las fracturas óseas.

***Otras citoquinas:** Interleukina 1,4,6 y 11, Factores eStimulantes de Colonias de macrófagos y granulocitos, y Factor de Necrosis Tumoral, con la participación del receptor RANK, y su ligando agonista el activador NF-kappaB ligand (RANKL)³⁷ y antagonista la osteoprotegerina³⁸: ↑reabsorción ósea, por ↑ de reclutamiento de osteoclastos.

Otras moléculas:

*Prostaglandinas: ↑reclutamiento OC, ↑↓actividad OC

*Leucotrienos: ↑formación y actividad OC

*TGF-alfa: Factor transformador del crecimiento alfa: potente estimulador de la resorción osteoclástica; actúa sobre los receptores del factor de Crecimiento Epidérmico; relacionado con ↑ resorción en el cáncer; ↑ niveles de calcemia.

*ATP extracelular: actúa a través de los receptores P2Y con ↑ osteoblastos y ↑ RANKL, potenciando indirectamente osteoclastos. Sobre receptor P2X ↑ actividad osteoclástica³⁹.

*Bradiquinina: ↑formación y actividad OC.

*CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina): ↓formación y actividad OC.

(↑= aumento; ↓= disminución; OB = osteoblastos; OC = osteoclastos)

Tabla II. Reguladores locales de la actividad de las células óseas (Modificada de Riancho y González)²⁷

<p>AGENTES INORGÁNICOS (LOCALES Y SISTÉMICOS)</p> <ul style="list-style-type: none"> * H⁺ extracelulares (pH <7,2): ↑actividad OC, ↓actividad OB * PO₄³⁻ : ↓formación y actividad OC. * Ca²⁺ : ↓formación y actividad OC (efecto limitado). * Sr²⁺ : ↑formación ósea. * F⁻ : ↑formación ósea. * Hipoxia: ↑formación OC, ↓función OB. * Óxido nítrico: ↑↓formación y actividad OC, ↑↓actividad OB; necesario para el remodelado normal, interviene en la respuesta a las cargas mecánicas.
<p>EFEKTOS MECÁNICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cargas regulares cíclicas: ↑actividad OB, formación ósea, remodelado adaptativo. * Ausencia de carga (encamamiento, ingravidez): ↑formación y actividad de OC. * Grandes cambios en presión hidrostática: ↑muerte de osteocitos.
<p>(↑= aumento; ↓= disminución; OB = osteoblastos; OC = osteoclastos)</p>

Tabla III. Otros reguladores de la actividad de las células óseas (Modificada de Riancho y González)^{26,27}

Por lo tanto, los factores locales reguladores de la célula ósea pueden clasificarse como sigue:

- los que estimulan a los osteoclastos (PDGF , Interleukina 1,4,6 y 11, Factores estimulantes de Colonias de macrófagos y granulocitos, y Factor de Necrosis Tumoral, Prostaglandinas, Leucotrienos, TGF-alfa, ATP extracelular, Bradiquinina, CGRP, RANKL)
- los factores estimuladores de los osteoblastos (IGF-s, TGF-beta, FGFs, PDGF).

Los factores locales se producen tanto en células de la medula ósea, incluidas en el estroma medular, como en células sanguíneas (monocitos y linfocitos) y en células óseas; se encuentran presentes en el desarrollo de tejidos sanos y también neoplásicos. Su producción puede regularse por hormonas sistémicas (PTH, 1,25(OH)₂D, estrógenos) y por elementos de la matriz ósea que se liberan durante la reabsorción.

Todos ellos forman un complejo sistema funcional en el que unos determinan o modifican la acción de otros.

El volumen de hueso que se sustituye por hueso nuevo por unidad de tiempo se denomina recambio óseo, y es directamente proporcional al número de BRU activas. La

diferencia de volumen entre el hueso formado y el hueso reabsorbido, por unidad de tiempo, se llama balance óseo.

Mantener la masa ósea implica que los osteoblastos forman tanto hueso como han destruido los osteoclastos. Cuando en cada unidad de remodelación se forma menos hueso que se destruye, la masa ósea disminuye, es un balance óseo negativo. Parece claramente demostrado que la actividad formadora de cada osteoblasto se mantiene y que la causa es una disminución del número de osteoblastos por unidad de remodelación.

En condiciones normales la masa ósea aumenta hasta alcanzar su pico máximo entre los 16 y los 30 años, y se mantiene hasta los 35-40 años, momento a partir del cual se instaura un inevitable balance negativo, que determina la pérdida de masa ósea que se produce con la edad.

La causa de pérdida de masa ósea es el aumento del número de unidades de remodelación, que con un balance óseo negativo dará lugar a un aumento de la cantidad total de hueso perdido. Esta situación se denomina de alto recambio y se da con el envejecimiento, con la menopausia y acompañando a ciertas situaciones patológicas (hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, inmovilización).

El resultado de este balance negativo que acompaña al envejecimiento es una pérdida de masa ósea que oscila entre un 0.5% y un 1% anual que, al final de la vida, puede suponer un 15% del pico de masa ósea alcanzado. Las mujeres tienen una aceleración de este proceso durante la menopausia, con pérdidas de 10% por década⁴⁰.

Concepto de osteoporosis

En la literatura se dispone de diversas definiciones de esta patología.

En 1996 durante el Congreso Mundial de Osteoporosis celebrado en Amsterdam, se definió por consenso del Comité como “una enfermedad sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura ósea, con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y susceptibilidad para las fracturas”⁴¹.

Recientemente, por consenso de las diferentes especialidades médicas y otros estamentos afectados, se publicó la siguiente definición: "... una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo concreto viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, cúmulo de lesiones (es decir, microfracturas) y mineralización". La densidad ósea se mide por densitometría, y la calidad ósea por histomorfometría^{27,42, 43}.

El grupo de estudio de la OMS propuso definirla siguiendo parámetros densitométricos, considerando la *osteoporosis establecida* como el descenso mayor de 2,5 desviaciones típicas del valor medio del pico de masa ósea del adulto joven y la presencia de fracturas por fragilidad..., *osteoporosis* en idéntica situación pero en ausencia de fracturas y *osteopenia* cuando el descenso de masa ósea se encuentre entre 1 y 2,5 desviaciones típicas⁴⁴.

Causas y tipos de osteoporosis

La osteoporosis tiene un origen multifactorial:

Existen dos tipos de osteoporosis que afectan a la población joven, y que son la osteoporosis idiopática juvenil y la osteoporosis idiopática en adultos jóvenes. Ambas son infrecuentes.

La primera afecta a niños prepuberales, de entre 8 y 14 años, en los que sin factores de riesgo previos comienzan a producirse múltiples fracturas de diferentes localizaciones e incluso una detención del crecimiento. No presentan ninguna anomalía en los parámetros bioquímicos de remodelado óseo.

La osteoporosis idiopática en adultos jóvenes es algo más frecuente que la anterior. Tampoco presenta alteraciones de laboratorio, pero su origen parece relacionarse con la

osteogénesis imperfecta, la osteoporosis del embarazo y de la lactancia o de un defecto en la regulación de los osteoblastos⁴⁵.

Se conocen múltiples factores de riesgo para la osteoporosis primaria. Sin embargo no todos ellos han podido ser comprobados con la misma fiabilidad. Los factores que disponen de suficiente evidencia científica son:

1. Edad: el riesgo de osteoporosis aumenta con la edad, fundamentalmente a partir de los 50 años.^{40,43,46,47}
2. Sexo: Las mujeres tienen una predisposición mayor a sufrir osteoporosis que los hombres, porque tienen menor masa esquelética, menor tamaño corporal, y porque pierden mayor porcentaje de volumen óseo con el envejecimiento^{40,43,45}.
3. Hormonas sexuales: Se analizará detalladamente con posterioridad.
4. Masa Corporal: la delgadez (IMC < 18,5) favorece el desarrollo de osteoporosis, y la obesidad protege de las mismas (IMC > 30) en hombres y mujeres^{43,48-51}.
5. Ejercicio físico .Existe evidencia de la relación positiva entre ejercicio físico y masa ósea. Los ejercicios aeróbicos, con carga y de resistencia fueron efectivos para la densidad mineral ósea (DMO) de la columna. La caminata es efectiva para la DMO de la columna (1,31) (IC del 95%: -0,03; 2,65) y de la cadera (0,92) (IC del 95%: 0,21; 1,64). El ejercicio aeróbico fue efectivo para aumentar la DMO de la muñeca (1,22) (IC del 95%: 0,71; 1,74)^{43,48-55}.
6. Déficit de vitamina D: la vitamina D interviene en la mineralización del hueso, absorción intestinal de calcio, control de la homeostasis del calcio y fosfato y regulación de la secreción de PTH. El déficit de vitamina D durante la infancia reduce el pico de masa ósea, y durante el resto de edades reduce la densidad de masa ósea y favorece la aparición de fracturas óseas⁵⁶.
7. Antecedentes familiares: hay evidencia de la relación de antecedentes familiares de fractura de cadera con la presencia de fracturas en el paciente; sin embargo, la relación de los antecedentes familiares de osteoporosis con la enfermedad en el paciente presenta resultados contradictorios en los estudios publicados^{43,46,57}.

Existen factores considerados clásicamente de riesgo para la osteoporosis o sus fracturas que presentan menos consistencia que los anteriores. Debido a la publicación de estudios de resultados contradictorios y a la existencia de múltiples relaciones entre ellos mismos, se duda de sus influencias sobre la masa ósea. Estos son:

1. Raza: se consideran de mayor riesgo las razas caucásica y asiática y de menor la raza negra. Sin embargo, podrían existir influencias de factores ambientales o culturales^{40,43,58,59}.

2. Paridad: Se dispone de insuficientes resultados acerca de su relación con la masa ósea.^{40,46}

3. Tabaquismo: Se cree que el consumo habitual de cigarrillos se relaciona con una disminución de la masa ósea por un descenso de estrógenos, menopausia precoz, menor índice de masa corporal, menor absorción intestinal de calcio y menor número de osteoblastos^{40,43,46,48,59,60}. Otros trabajos recientes no demostraron relación entre el tabaquismo y la masa ósea o las fracturas^{49,57}.

4. Consumo de alcohol: Se dispone de estudios que informan del efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre la masa ósea y las fracturas vertebrales, otros sobre la ausencia de efecto y también algunos que aportan disminución de masa ósea y aumento de fracturas con el consumo crónico de alcohol. Las metodologías son variadas, pero válidas en la mayoría de los casos. Ante resultados contradictorios, quizás habría que buscar respuestas en la relación del alcoholismo crónico con la malnutrición, malabsorción, delgadez, tabaquismo y en las caídas para las fracturas^{43,48,49,61-70}.

5. Consumo de café: la asociación del consumo de más de 3-5 tazas por día de café a pérdida de masa ósea o fracturas no está, en la actualidad, claramente demostrada^{43,50,54,68,71-6}.

6. Consumo de té: Se ha relacionado el consumo habitual de té con una mayor masa ósea, se cree que por la presencia de flavonoides de acción estrogénica en esta bebida. Respecto a la presencia de fracturas óseas existen resultados contradictorios^{61,77-9}.

7. Lípidos: existe una repetitiva controversia que también afecta a los estudios sobre lipoproteínas y colesterol^{46,80,81}.

8. Ingesta de calcio: Aunque un estudio⁸² ha establecido aumento de riesgo de fractura asociado a déficit en la ingesta de calcio dietético, otros no encuentran relación con la masa ósea, por lo que se considera que no hay evidencia suficiente sobre si una baja ingesta dietética diaria de calcio actúa o no como factor de riesgo sobre la osteoporosis^{40,48-9}. Los suplementos de calcio por sí solos tienen un efecto positivo reducido sobre la densidad ósea y podría existir una tendencia a la reducción de fracturas vertebrales, pero no está claro si reduce o no la incidencia de las fracturas no vertebrales⁸³. A pesar de ello, el consenso NIH recomienda que los adultos ancianos ingieran 1000 a 1500 mg de calcio al día⁴³.

Respecto a la influencia de los factores genéticos, en múltiples estudios familiares y de gemelares se ha comprobado que la herencia juega un importante papel en la densidad de masa ósea. Sin embargo, su expresión va a depender de la interacción individual con los factores ambientales²⁷. La complejidad de la influencia poligénica, y no monogénica, sobre la masa ósea, la osteoporosis y las fracturas dificulta enormemente el estudio y la aclaración de sus repercusiones clínicas. Se ha implicado el gen del receptor de estrógenos ESR1 y sus polimorfismos; tras un potente meta-análisis se concluyó recientemente que no tienen ninguna influencia sobre masa ósea, y que solamente el polimorfismo XbaI tiene efecto protector sobre fracturas óseas, no presentando efecto alguno el polimorfismo PvuII ni la reposición TA⁸⁴. También se ha estudiado al polimorfismo T en el sitio de fijación de Sp1 localizado en el primer intrón del gen del colágeno tipo Ia1 (COL1a1 Sp1), concluyendo que afecta modestamente a la masa ósea, y se asocia significativamente a un aumento del riesgo de fractura ósea^{27,85}. Sobre el gen del receptor de la vitamina D (RVD) y su polimorfismo Bsm, se ha evidenciado relación entre el alelo BB y menor masa ósea, pero sólo en mujeres postmenopáusicas y, por otra parte, su acción es limitada⁸⁶.

La osteoporosis secundaria puede presentarse en pacientes con antecedentes de alcoholismo crónico, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo I, artritis reumatoide, inmovilización, síndromes de malabsorción, uso crónico de anticonvulsivos, anticoagulantes, corticoides, o litio, quimioterapia, hipogonadismo, o enfermedades renales crónicas^{40,45,59}.

Particularmente interesante, en el ámbito de la ginecología es la osteoporosis que se asocia a la amenorrea por anorexia nerviosa, situación en la que se asocian hipogonadismo,

déficit marcado de la ingesta y relevante reducción de la masa corporal. Martín-Cortés⁸⁷ llevó a cabo un estudio a este respecto, en el que incluyó 37 mujeres, observándose osteoporosis en el 46% de ellas a nivel de columna lumbar, en el 59% a nivel de cuello de fémur, en el 62% a nivel de trocánter mayor, en el 54% a nivel de región intertrocanterea y en el 54% a nivel de triángulo de Ward.

La osteoporosis primaria se clasifica en osteoporosis primaria tipo I o postmenopáusica, que afecta a mujeres con pérdida acelerada de masa trabecular, desde el inicio del climaterio, adquiriendo alto riesgo de fractura por aplastamiento de cuerpos vertebrales o fractura distal de radio, y en osteoporosis primaria tipo II o senil que afecta a ancianos que pierden lentamente tanto masa cortical como trabecular con elevado riesgo de fracturas de cadera. La osteoporosis tipo III se caracteriza por presentar niveles circulantes elevados de PTH y bajos de 1,25-dihidroxitamina D, pero con niveles normales de calcio en sangre y un recambio óseo acelerado. Se discute si se trata de una forma diferenciada de osteoporosis o se trata de una forma más grave de la osteoporosis tipo II⁴⁵.

La osteoporosis tipo I afecta a mujeres con una proporción de 6:1 respecto al varón, y se presenta entre los 51 y los 75 años de edad.

En su fisiopatología encontramos una disminución de la función paratiroidea, de la absorción intestinal del calcio y, secundariamente, de la hidroxilación renal de la vitamina D^{45,59}.

La osteoporosis tipo II afecta a mujeres principalmente pero con una relación respecto al varón inferior a la tipo I, de 2:1 y se presenta a partir de los 70 años de edad. A diferencia de la osteoporosis primaria I, la función paratiroidea se encuentra aumentada, la absorción intestinal de calcio está disminuida y la hidroxilación renal de vitamina D se disminuye primariamente.

El aumento de PTH asociado al envejecimiento se debe en primer lugar a la disminución de la función renal, en segundo lugar a la disminución de la absorción intestinal de calcio debida tanto a los cambios en la mucosa intestinal como por resistencia a la vitamina D y disminución en los niveles de esta vitamina y su activación renal y, por último, por una tendencia a la pérdida renal de calcio⁴⁵.

Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica

Las mujeres tienen una predisposición mayor a sufrir osteoporosis que los hombres, porque tienen una menor masa esquelética y alcanzan un menor pico de masa ósea, porque su masa corporal es menor y porque pierden mayor porcentaje de masa ósea con el envejecimiento^{40,45}.

Cuando un individuo adulto alcanza su pico máximo de masa ósea, alrededor de los 35 años, este pico es de un 25 a un 30% mayor en hombres que en mujeres. Unos años después comienza la pérdida por envejecimiento, que se iniciará más precozmente en mujeres que en hombres. El resultado del balance negativo que acompaña al envejecimiento es una pérdida de masa ósea que oscila entre un 0.5% y un 1% anual, que al final de la vida puede suponer un 15% de la masa ósea inicial. Las mujeres tienen una aceleración de este proceso durante la menopausia, con pérdidas de 3 a 5% anual⁴⁰.

Se piensa que la causa de estos cambios óseos tras la menopausia está íntimamente relacionada con la depleción de estrógenos que sucede durante la misma.

A lo largo de la historia se ha intentado dilucidar cual es el mecanismo. En los años 40 Albright ya intentó relacionar la caída de estrógenos con la osteoporosis posmenopáusica; pensaba que se debía a una disminución de la actividad osteoblástica. Posteriormente se supo que no era así, sino que durante la menopausia se produce un aumento de la actividad de osteoclastos y osteoblastos y por tanto del recambio óseo⁷³. Diversas teorías acerca del papel del balance negativo del calcio, la sensibilización del hueso a la PTH, disminuciones en la secreción de calcitonina, o de la 1,25(OH)₂D en este proceso no han podido probarse^{40,41,45,59}.

En los últimos años se ha implicado a los factores paracrinos como reguladores de la osteoporosis posmenopáusica.

Después de la menopausia aumenta la producción por los monocitos de interleukina 1 y 6, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y factor transformante alfa.

El descenso en los niveles séricos de estrógenos durante este periodo causa una excesiva producción local de citoquinas tanto por las células mononucleares, como por las células del estroma de médula ósea y por los osteoblastos, estimulando la actividad osteoclástica y su replicación y por tanto favoreciendo la pérdida de masa ósea. Además la pérdida estrogénica, se acompañará de disminución en el estímulo que estas hormonas suponían para la síntesis de calcitonina y vitamina D, así como un descenso en la producción de IGF-1 y TGF-beta, ambos con acción estimulante sobre osteoblastos. Por otro lado, descenderá la producción de Glutathion peroxidasa²³, cuya acción antioxidante ejercía efecto frenador sobre osteoclastos^{26,27,30-3,88}

Esta aceleración de la pérdida de hueso, fundamentalmente trabecular (30%), se prolonga durante un periodo de cinco a diez años después de la menopausia^{40,88}. Paulatinamente la osteoporosis senil, caracterizada por una mayor pérdida de hueso cortical, se superpone a la osteoporosis menopáusica.

Aproximación al diagnóstico de osteoporosis

La anamnesis permite obtener información de gran importancia para aproximar el diagnóstico de la osteoporosis. Conocer la existencia de antecedentes personales o familiares de fractura ósea, la presencia de los anteriormente mencionados factores de riesgo para la osteoporosis primaria y la secundaria, y reconocer en la historia clínica síntomas sugerentes de complicaciones de la osteoporosis a través de las fracturas son básicas para diagnosticarla^{45,89}.

En la exploración física se debe valorar la existencia de bajo peso, cambios en la talla, significativos si han disminuido 5-10 centímetros en un breve periodo de tiempo, deformidad ósea, especialmente cifosis dorsal, localización de puntos dolorosos a la palpación y valoración de la capacidad funcional^{45,47}.

Respecto a técnicas complementarias, se dispone de métodos para la cuantificación ósea, y métodos para medir el recambio óseo.

Entre los métodos de cuantificación ósea se encuentran:

– Radiografía simple: presenta una baja sensibilidad ya que necesita una pérdida superior al 30% de la masa ósea o la presencia de deformidades o fracturas típicas de la

osteoporosis para aproximar el diagnóstico. La técnica radiológica, el voltaje, la distancia foco-placa, la obesidad etc pueden modificar el resultado.

A nivel vertebral se puede apreciar una disminución del grosor de la cortical, estando las trabéculas óseas verticales más pronunciadas por disminución de las horizontales. Las deformidades vertebrales típicas de la osteoporosis suelen ser aplastamientos centrales y vértebras acuñadas o planas cuando la fractura es completa⁴⁷. La radiografía lateral de tórax, realizada en muchas ocasiones por otros motivos, es una técnica útil para valorar estas lesiones, que sin embargo es infravalorada tanto por radiólogos como por clínicos⁹⁰.

A nivel de cuello y cabeza femoral se encuentra un patrón trabecular que incluye cinco grupos anatómicos diferentes, que se modifican durante la osteoporosis y las fracturas, y que son la base de la puntuación del índice de Shing⁴⁵.

– Ultrasonidos

La masa ósea determina la transmisión y atenuación del sonido a través del hueso. Tecnología menos desarrollada que la densitometría, con el inconveniente de poderse utilizar sólo en huesos periféricos (calcáneo, rótula, falanges), pero de fácil manejo y transportabilidad, sin exposición radiológica y una reproductibilidad que parece mejorarse, lo que ofrece nuevas opciones para el diagnóstico de la osteoporosis⁴⁵.

– Métodos gammagráficos:

Absorciometría: Técnica basada en que la masa del hueso mineral presente es directamente proporcional a la cantidad de energía fotónica absorbida por dicho hueso. No identifica alteraciones en la mineralización de la matriz ni microfracturas. Se dispone de la absorciometría de un solo fotón que utiliza como fuente de rayos gamma el yodo 125.

Se trata de una técnica no invasiva, inocua, con una mínima dosis de exposición, con buena reproductibilidad (98%), sensibilidad y especificidad (99%). Sin embargo, cuantifica principalmente hueso cortical, pero no permite una medición individualizada de la pérdida de masa ósea a nivel de hueso trabecular.

La absorciometría dual utiliza un isótopo que emite dos ondas de intensidad diferentes, gadolinio 153, permitiendo realizar mediciones a nivel de columna lumbar y cuello de fémur, ricos en hueso trabecular⁴⁵.

– Métodos Histológicos:

Biopsia ósea: se utiliza en determinadas circunstancias para valorar respuesta o consecuencias del tratamiento; sin embargo, el recambio óseo presenta patrones muy heterogéneos. Por esta razón, algunos autores consideran útil la evaluación de la tasa de renovación para definir objetivos en el tratamiento, mientras que otros encuentran preferible la utilización de marcadores bioquímicos indirectos.

La indicación más frecuente de una biopsia ósea es la sospecha de osteomalacia, ya que en esta patología los parámetros bioquímicos pueden permanecer inalterados⁹¹.

– Tomografía Axial Computerizada (TAC):

Se trata de un método útil y fiable, con buenas sensibilidad (80 a 95%) y reproductibilidad (coeficiente de variación 2,5%), pero con resultados en cadera menos fiables que con otras técnicas, lo que junto a la alta radiación que recibe el paciente (100 veces superior a la recibida por absorciometría) hace que no sea de uso clínico generalizado^{45,59}.

– Densitometría radiológica de doble energía:

Es el método más reconocido de la cuantificación ósea que permite calcular la masa ósea en regiones de predominio de hueso trabecular, como la columna lumbar que, como sabemos, es el tipo de hueso más afectado en la osteoporosis postmenopáusicas.

Utiliza una fuente de rayos X de doble energía, llamada QDR o DEXA. Es un método inocuo, con alta reproductibilidad (98-99%) y una sensibilidad que varía entre el 94 y el 96%. Mide la densidad mineral ósea en g/cm² y la compara con las cifras normales para la población sana de su misma edad y sexo (score Z) y con el pico de masa ósea (score T). La precisión se ha valorado a través del coeficiente de variación (1-2%) y su fiabilidad (3-5%)^{40,41,45,59}.

Permite clasificar al paciente y determinar el umbral de fractura, aunque esta capacidad de predicción se ha puesto en duda por algunos autores⁹²⁻³. (Descripciones más detalladas de esta técnica se incluyen en el epígrafe de Material y Métodos).

Métodos para medir el recambio óseo o marcadores bioquímicos

Mientras que los métodos de imagen representan el resultado de un proceso, del que no nos indica si todavía está en marcha o ha finalizado, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden exactamente lo que está sucediendo en un determinado momento. Además son un método no invasivo de aproximación diagnóstica.

La tasa de pérdida ósea en los primeros años tras la menopausia varía ampliamente, desde el 1% al 5% anual, lo que permite clasificar a las mujeres en “perdedoras normales” y “perdedoras rápidas”, suponiendo que serán estas últimas las más susceptibles de padecer fracturas osteoporóticas en el futuro. Los marcadores bioquímicos de osteoporosis podrían ser de ayuda para detectar a este grupo de pacientes⁴⁰.

Otros estudios recientes confirman que los marcadores de remodelado son útiles en la evaluación de la pérdida de masa ósea ante la aplicación de un tratamiento hormonal sustitutivo ordinario o cualquier otro tipo de tratamiento y también en mujeres con menopausia reciente sin osteoporosis⁹⁴.

Existen numerosos marcadores bioquímicos tanto de formación como de reabsorción ósea.

Entre los marcadores de formación ósea encontramos⁹⁵:

1. Actividad enzimática osteoblástica: Fosfatasa alcalina total en suero e isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina en suero.
2. Péptidos sintetizados por el osteoblasto: Osteocalcina en suero (BGP), propéptido carboxiterminal del procolágeno I en suero (PICP), propéptido aminoterminal del procolágeno I en suero (PINP).

Entre los marcadores de reabsorción ósea cabe destacar⁹⁵:

1. Actividad enzimática osteoclástica: Fosfatasa ácida tartrato resistente en suero.

2. Derivados de la degradación de la fase mineral del hueso: Cociente calcio/creatinina en orina.

3. Derivados de la degradación del colágeno óseo: Hidroxiprolina en orina, puentes de piridinolina (Piridinolina y desoxipiridinolina en orina), telopéptidos carboxiterminales del colágeno I unidos por puentes de piridinolina en suero (telopéptido), telopéptido aminoterminales del colágeno I unidos por puentes de piridinolina en suero y orina (NTX), telopéptidos C terminal de la cadena alfa del colágeno tipo I en suero y orina (CrossLaps, CTX).

Piridinolina y deoxipiridinolina. son más específicos que otros por proceder casi exclusivamente de la matriz ósea que se destruye por los osteoclastos. Su presencia en tejido conjuntivo es muy baja, y sin embargo es muy alta en el colágeno tipo I del hueso. Por todos estos motivos se supone que la mayor parte de piridinolinas que aparecen en orina reflejan la reabsorción ósea. Su sensibilidad también es mejor porque no se degradan en el hígado, ni se absorben a nivel intestinal. Esto simplifica su utilización en la clínica porque no es necesario modificar la dieta en los días previos a la toma, a diferencia de otros marcadores. Clínicamente la principal diferencia con respecto a la hidroxiprolina es su mayor sensibilidad en las enfermedades con actividad resorptiva baja, como la osteoporosis postmenopáusica. La técnica de laboratorio también es más sencilla⁹⁶. La FDA ha aprobado su uso clínico como marcador de reabsorción ósea, determinándolo en orina mediante enzimoinmunoanálisis.

Un estudio de Cano y cols ⁹⁷ demostró que la determinación de piridolína urinaria se correlaciona con el cociente calciuria/creatinuria. Ambas mediciones experimentan cambios medibles tras la menopausia. Se concluye que la determinación de piridolína es suficientemente sensible para identificar a las mujeres perdedoras rápidas de hueso tras la menopausia.

Epidemiología e importancia socioeconómica de la osteoporosis

Aunque, según la OMS, los datos epidemiológicos y económicos disponibles se encuentran limitados por no haberse utilizado un método estandarizado para su recogida, ni

una buena documentación para el cálculo de costes, sí pueden aportar información que profile la situación actual⁴⁴.

En Estados Unidos a 8 millones de mujeres se les ha diagnosticado osteoporosis y se considera que el 70% de las mujeres americanas de 80 ó más años, cumple criterios de la OMS para diagnóstico de osteoporosis⁸⁸.

En un estudio de prevalencia realizado sobre mujeres españolas se objetivó que, en columna lumbar, la prevalencia global de osteopenia era del 29% y que la de osteoporosis era del 11%. En este mismo estudio se estableció que la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 50 años era del 22% y que el 40% de las mujeres españolas de 70 a 79 años presentaban osteoporosis en esta misma localización.

La prevalencia global de osteopenia en cuello femoral era del 30%, y de osteoporosis el 4%; esta misma alcanzó 9% en mujeres mayores de 50 años. El 12% de la población femenina española presentaba osteoporosis lumbar o femoral, lo que representaría entre 1.693.000 y 2.255.000 mujeres. La prevalencia de osteoporosis lumbar o femoral en mujeres mayores de 50 años fue del 26%³.

Un reciente estudio realizado en la Comunidad Valenciana sobre mujeres de nuestro medio, reveló que siguiendo los criterios diagnósticos de la OMS la prevalencia de la osteoporosis en la mujer menopáusica valenciana oscila de 3,76% (trocánter) a 27,17% (triángulo de Ward).

A nivel lumbar se halló un 17% de mujeres con osteoporosis y un 45,7% de mujeres con osteopenia.

En cuello de fémur la osteoporosis afectaba al 16,7% y un 49,6% presentó osteopenia en esta localización.

El 6,8% de las mujeres de la muestra estudiada se encontraba en situación de riesgo para la fractura osteoporótica⁹⁸.

Al tratarse de una enfermedad asintomática, es frecuente que se detecte cuando ya se han producido sus complicaciones: las fracturas. De las tres fracturas típicamente relacionadas con la osteoporosis (cadera, vértebra y muñeca) la de mayor impacto socio-

sanitario es la fractura de cadera. En España fueron 33.000 los casos anuales de esta fractura en 1989⁹⁹.

En EEUU se produjeron 250.000 fracturas osteoporóticas/año de acuerdo con cálculos de 1980 y se estimó que se producirán 650.000 en el año 2050⁵³. En el estado de Florida se produjeron 86.428 fracturas osteoporóticas en el año 2000, calculando que serán 151.622 en el año 2025¹⁰⁰.

A nivel mundial, se producían 1.660.000 fracturas de cadera en 1990. El 50% de los casos se produce en países occidentales, sobre todo en mujeres blancas y mayores de 80 años pero se espera que en el futuro el 70% afecte a habitantes de África, Asia, Sudamérica y área mediterránea^{53,101}

Las consecuencias de estas fracturas son importantes. En EEUU se calcularon costes anuales de 10 000 millones de dólares (250 por cada 10^6 habitantes), en Inglaterra 960 millones de dólares ($50 \cdot 10^6$) y en Francia 740 millones de dólares ($57 \cdot 10^6$ habitantes) para el tratamiento de las fracturas en 1995⁵³.

En España se calcularon costes de 16.000 millones de pesetas al año (coste hospitalario de fractura fémur 500.000 pesetas). Estudios posteriores fijaron el coste del tratamiento de cada caso durante el ingreso en 1.000.000 a 1.500.000 pesetas¹⁰¹. Alrededor de 2100 camas hospitalarias permanecen permanentemente ocupadas por pacientes con fractura de fémur, con una media de 23 días de ingreso en Barcelona, 27 en Madrid, 21 en Palencia y 12 en la Comunidad Valenciana^{45,99,10-3}. En EEUU la media de días de estancia es de 14 (1985), 30 días en Reino Unido y 20 en Francia⁵³.

Pero, además, son muy importantes los costes humanos y extrahospitalarios. Al respecto, un estudio realizado en la ciudad de Barcelona reveló que el 30% de los afectados fallece en el primer año; de los que sobreviven la mitad residen a partir de entonces en centros asistidos para enfermos crónicos, y sólo el 30% restante mantendrá independencia para la vida diaria. Además el 43% de las familias refieren importante repercusión sobre su estructura y funcionamiento familiar, y casi el 30% de los afectados presentan repercusión psicológica relevante⁹⁹.

La fractura de fémur es la segunda causa de muerte esperable para mujeres mayores de 50 años, con cifras similares al cáncer de mama, muy por encima del cáncer de endometrio, siendo superada solamente por la enfermedad coronaria⁴⁵.

En los últimos años se ha producido un aumento del número de ingresos por fracturas óseas relacionadas con la osteoporosis en los Hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. Los ingresos por fractura de cadera en personas mayores de 64 años han pasado de 2751 en el año 1995 a 3781 en 1998. Una evolución similar siguen los ingresos por fractura de antebrazo (200 en 1995 a 391 en 1998) y vertebrales (252 en 1995 a 311 en 1998). Los costes que generaron los ingresos hospitalarios por dichas fracturas en personas mayores de 44 años en 1998 en nuestra comunidad fueron de 1.200 millones de pesetas. El consumo de fármacos relacionados con la osteoporosis generó un coste de 3.050 millones de pesetas en el mismo año. No se dispone de datos sobre los costes indirectos de esta patología¹⁰³.

Aunque no adquieren la misma relevancia socioeconómica y sanitaria, las fracturas osteoporóticas de vértebras y muñeca dan lugar a importantes consecuencias. La presencia de cualquiera de ellas es predictora de una mayor incidencia de futuras fracturas en otras localizaciones y de un aumento de mortalidad¹⁰⁴. Estudios de prevalencia han evidenciado más de un 20% de mujeres mayores de 50 años con al menos una fractura vertebral, que en el futuro podrían sufrir patología crónica osteoarticular, dolores crónicos, problemas respiratorios e incluso hernia de hiato y depresiones. Llegan a generar en EEUU cinco millones de días de actividad restringida al año. Una situación similar se crea en el caso de las fracturas de antebrazo distal¹⁰⁵.

Estos datos reflejan la importancia de la osteoporosis y de su prevención primaria, secundaria y terciaria en todos los niveles de atención sanitaria a la mujer climatérica.

3.Hipertensión arterial

Definición

De acuerdo con los criterios del informe del Joint National Committee , de la Sociedad Española de Hipertensión y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial y de la British Hypertension Society, la hipertensión arterial (HTA) se define como

una tensión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg o una tensión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg , o como la toma de medicación antihipertensiva^{6,106-8} .

Epidemiología

Se ha estimado que padecen HTA 50 millones de personas en EEUU y un mil millones en todo el mundo^{6,107}; la HTA, en España, afecta a un tercio de los españoles adultos¹⁰⁹ .

Es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, sobre todo para la enfermedad coronaria, y cerebrovascular, que, en la actualidad, son la primera causa de morbimortalidad en las mujeres españolas mayores de 25 años^{5,106}. Enfermedad coronaria y cerebro-vascular supusieron el 42,6% de todas las causas de muerte en nuestro país en 1987¹¹⁰ .

El objetivo de detectar la HTA y tratarla será reducir esta morbilidad y mortalidad asociadas¹⁰⁶. El correcto control de la HTA podría prevenir el 20% de la mortalidad coronaria y el 24% de la cerebrovascular en nuestro país¹¹⁰. El beneficio de la reducción de mortalidad por apoplejía con el control de la HTA es particularmente sorprendente en mujeres mayores de 50 años⁴ .

Actualmente, en España se asumen tasas de conocimiento de la HTA del 44,5% y de tratamiento del 71,9%. Dado que se ha observado el 38,8% de control entre los pacientes tratados, se supone el 16,3% de control de la población hipertensa española, conocida o no¹¹¹ .

De manera que, dada su elevada prevalencia y contribución al daño vascular, la HTA posiblemente puede considerarse como el factor de riesgo cardiovascular modificable de más relevancia en la mujer menopáusica⁵ .

Hipertensión arterial y menopausia

Hace más de 50 años que se debate acerca de la relación entre HTA, menopausia y edad. Múltiples estudios prospectivos, algunos de ellos de extraordinaria relevancia como el estudio Framingham en mujeres británicas, o el de Lindquist sobre mujeres suecas, no evidenciaron asociación significativa entre el estado menstrual y la HTA, pero sí al

relacionarlo con la edad¹¹²⁻⁸. Otros estudios, como el de Staessen et al¹¹⁹ (1989), Amigoni et al¹²⁰ (2000) o Tremollieres¹²¹ 1999 observaron en mujeres belgas, italianas y francesas, respectivamente, que la presión arterial sistólica y diastólica era mayor en las mujeres menopáusicas (menopausia natural o quirúrgica) que en las mujeres premenopáusicas.

La relación entre la caída de estrógenos durante la menopausia y la aparición de HTA, así como la participación de otros factores ambientales no están bien definidos.

El aumento de peso que, frecuentemente, se produce en esta etapa de la vida, puede conducir a una situación de hiperinsulinismo^{118,122}. Los estrógenos disminuyen la secreción de insulina, por lo que su déficit favorece también el hiperinsulinismo¹¹⁴. Esta situación conduce a aumentar la actividad simpática, reducir la excreción renal de sodio y aumentar la sensibilidad a la sal¹²³⁻⁴.

El aumento de la actividad biológica de las catecolaminas es especialmente sensible en las situaciones de estrés mental, frecuentes durante la menopausia¹²⁴⁻⁶.

Los estrógenos actúan sobre sistema renina-angiotensina evitando la conversión de angiotensina I en II, y reduciendo la sensibilidad de los receptores a Angiotensina II. La Angiotensina II actúa favoreciendo la reabsorción renal de sodio, es vasoconstrictora y estimulante de la producción de endotelina. Estos mecanismos se potencian con la menopausia^{122,124}.

Los lípidos plasmáticos sufren modificaciones durante la menopausia, con aumento del colesterol total y del colesterol ligado a las LDL y descenso del colesterol ligado a las HDL, independientemente de edad, tensión arterial y peso. El colesterol LDL actúa sobre el endotelio vascular disminuyendo la liberación de prostaglandinas y óxido nítrico, y por tanto su capacidad vasodilatadora, y aumentando la de endotelina, lo que genera un aumento de las resistencias periféricas y por tanto una elevación de tensión arterial. El aumento de endotelina, de efecto vasoconstrictor, que se produce en la menopausia se relaciona también con el aumento de la actividad de Angiotensina II^{5,113,122,127-9}. El aumento del estrés oxidativo durante la menopausia, y la hiperproducción de superóxido estimulada por Angiotensina II y Endotelina, favorecen la neutralización de la actividad biológica del óxido nítrico, desapareciendo por tanto su acción vasodilatadora¹²².

La tendencia durante la caída de estrógenos será el aumento de la sensibilidad al sodio^{5,122,124}.

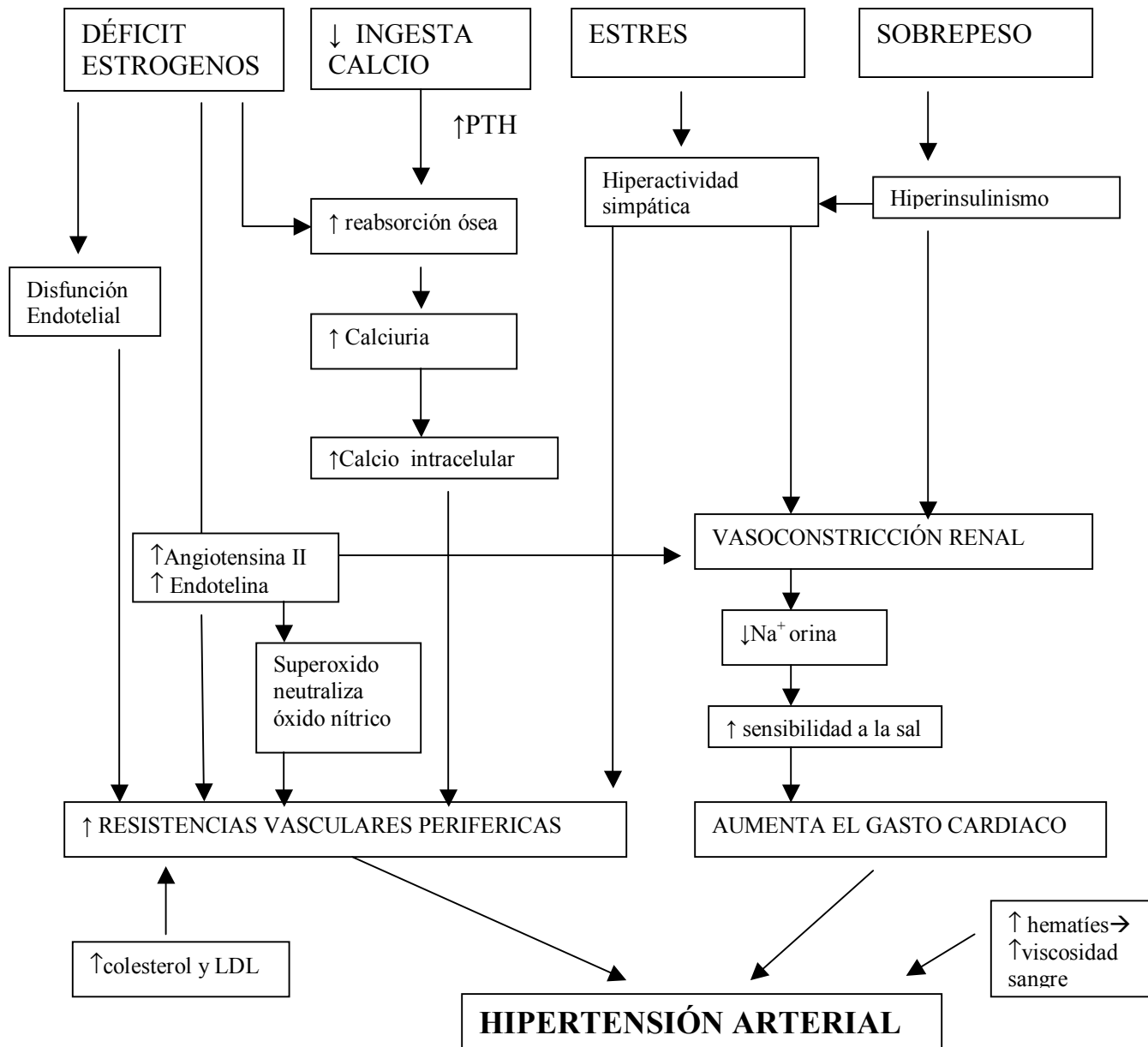
Además, se potencian los efectos proliferativos sobre las células de músculo liso y se modifica la estructura de la pared vascular, disminuyendo también la apertura de los canales de calcio en la membrana celular de las células musculares lisas de los vasos, lo que contribuye al mantenimiento de la presión arterial elevada y a la aceleración del proceso arteriosclerótico en la mujer menopáusica^{5,124}.

El aumento intracelular de calcio, como respuesta a la calciuria por reabsorción ósea, también favorece la elevación tensional⁵.

Otro mecanismo que participa en este proceso es el aumento de hemoglobina y del número de hematíes que, al cesar la menstruación, provoca un aumento de viscosidad que podría contribuir a la elevación de la tensión arterial¹²⁴.

Se ha estudiado la relación entre progesterona e HTA sin que se haya comprobado ningún vínculo¹³⁰.

Figura 1. Fisiopatología de la hipertensión arterial en la menopausia



Hipertensión arterial y masa ósea

Relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas

Hipertensión arterial y osteoporosis son dos patologías con múltiples características comunes. Ambas tienen una potente base genética de carácter poligénico, aumentan con la edad, son de elevada prevalencia y, en la vejez, afectan principalmente a la mujer. Las dos presentan complicaciones a largo plazo de elevada morbimortalidad, la HTA aumenta la incidencia de sucesos cardiovasculares y la osteoporosis el riesgo de fracturas¹³¹.

Son múltiples los esfuerzos que recientemente tratan de relacionar ambas patologías.

La investigación desarrollada utilizando ratas como animal de experimentación sugiere una asociación entre menor masa ósea e hipertensión arterial¹³²⁻⁵.

En la especie humana diversos hallazgos en estudios observacionales han dado lugar a hipótesis contrapuestas. Algunos estudios realizados en hombres y mujeres observaron una asociación negativa entre masa ósea e hipertensión arterial^{46,131,136, 137}.

Sin embargo, en un proyecto de la OMS sobre factores de riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusicas realizado en Suecia, se observó que la presión arterial sistólica y la diastólica eran significativamente menores en pacientes osteoporóticas que en los controles¹³⁸. Incluso hay más estudios que apoyan una asociación positiva entre masa ósea y cifras de tensión arterial⁵⁰. También en España se han obtenido resultados que no apoyan la asociación entre hipertensión y osteoporosis¹³⁹.

Calcio e hipertensión

La relación entre calcio e hipertensión también ha dado lugar a la investigación y a resultados contradictorios. Algunos autores defienden la idea de que el calcio es el principal nutriente relacionado con la HTA, a partir de estudios en los que se suplementaba calcio en la dieta que parecía mejorar las cifras de tensión arterial^{131,140}. Por último, otros estudios no han demostrado influencia de la dieta de calcio en este fenómeno y lo relacionan exclusivamente con un problema renal, debido a la incapacidad genética para la excreción renal de la sal, que incrementa la presión arterial y el volumen circulatorio, produciendo un aumento en la eliminación urinaria del calcio¹⁴¹.

La pérdida continuada de calcio por la orina da lugar a la disminución de su concentración sérica, lo que provoca la estimulación de las hormonas calciotropas, PTH y Vit D, y la disminución de la calcitonina, en un intento por restaurar la calcemia normal. Estas alteraciones hormonales se observan exclusivamente en los hipertensos de renina baja, sensibles a la sal o dependientes de volumen, mientras que en los que tienen renina alta presentan una situación inversa, con elevación de calcitonina y descensos de PTH y vitamina D^{131,142-3}.

El estudio de las hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio tampoco ha sido concluyente, generando conclusiones contradictorias. La PTH, fue inicialmente relacionada con la HTA, atribuyéndose a un posible efecto presor de la propia hormona o de la hipercalcemia secundaria¹³¹. Sin embargo, otro estudio epidemiológico de Lafferty objetivó una demografía común en ambas enfermedades, con mayor prevalencia en la raza negra y relacionada con la edad. Además se comprobó que dos años después de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, persistía la HTA, lo que llevó a concluir que la hipertensión era primaria y no secundaria al hiperparatiroidismo. Por otro lado, no ha podido demostrarse la elevación de niveles de PTH en hipertensos esenciales sin tratamiento¹⁴⁴.

Las investigaciones sobre otras hormonas relacionadas con el calcio y la HTA, como el péptido relacionado con la PTH o factor de la hipercalcemia humoral tumoral o PTHRP, el factor hipertensivo paratiroideo (PHF), la vitamina D, la calcitonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina no han conseguido tampoco establecer claras relaciones fisiopatológicas entre ambos procesos¹³¹.

En conclusión, no están claras las relaciones clínica, ni epidemiológica ni fisiopatológica entre hipertensión, metabolismo del calcio y osteoporosis. Se deberá investigar más profundamente en los tres campos para dilucidarlo.

Fármacos antihipertensivos y masa ósea

Mejorar las cifras de tensión arterial con fármacos disminuye claramente la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular. Similares resultados se han obtenido en diferentes países sin distinción de sexo, edad, raza, nivel de tensión arterial o estado

socioeconómico, por lo que puede generalizarse a toda la población afectada^{6,106-8}. Se dispone de varias familias de fármacos hipotensores¹⁴⁵:

Familia	Mecanismo acción	Efectos secundarios	Beneficios secundarios
Diuréticos	Depleción agua	Alteraciones electrolitos. Insuficiencia renal. Hiperglucemia.	Potencian la acción de otros hipotensores. Tiazidas aumentan masa ósea y reducen fracturas.
IECA	Inhibición ECA ↓angiotensina II, aldosterona, resistencia vascular periférica y retención de sodio y fluidos.	Tos. Hiperpotasemia. Insuficiencia renal	Reduce albuminuria. Efectos sobre masa ósea en estudio. Protección de insuficiencia cardíaca.
ARAI	Antagoniza receptores de angiotensina, bloqueando eje aldosterona.	Tos. Hiperpotasemia. Insuficiencia renal	Reducen albuminuria. Protección de insuficiencia cardíaca.
BetaBloqueantes	Antagonizan receptores de catecolaminas. Cronotrópico e inotrópico - ↓resistencias periféricas.	Raynaud, aumento triglicéridos, descenso HDL.	Protector en cardiopatía isquémica y en insuficiencia cardíaca estable. No demostrado efecto sobre masa ósea.
AlfaBloqueantes	Bloquean liberación y acción de catecolaminas.	Taquicardia. Aumento del gasto.	Ningún efecto demostrado sobre masa ósea.
Antagonista calcio	Bloquean canales calcio en fibra muscular lisa arteriolar	Edemas periféricos, estreñimiento.	Protección cerebral en ancianos. Ningún efecto demostrado sobre masa ósea.

Tabla IV. Fármacos antihipertensivos.

DIURÉTICOS

La acción de los diuréticos es consecuencia de la depleción de agua y electrolitos que producen sobre el organismo. Los diuréticos potencian la acción de los demás fármacos hipotensores.

Diuréticos tiazídicos

Son derivados de las sulfamidas que actúan inhibiendo la reabsorción de Na⁺, aumentando la excreción de K⁺ y HCO₃⁻ y disminuyendo la excreción de calcio y ácido úrico. Su acción hipotensora se desarrolla al principio por una disminución de la volemia, que disminuye el gasto cardíaco. Sin embargo, será una disminución de las resistencias periféricas consecuencia del descenso del contenido iónico del músculo liso vascular la que mantendrá dicho efecto. Este efecto será máximo a las 3 semanas de tratamiento. Producen secundarismos metabólicos como hipopotasemia, hiperuricemia, intolerancia hidrogenocarbonada e hiperlipemia.

La disminución de potasio sérico tiene un promedio de 0,6 mEq/L y es muy infrecuente que requieran tratamiento por alcanzar concentraciones inferiores a 3,3 mEq/L.

Los aumentos de ácido úrico en sangre son frecuentes pero solo requieren tratamiento si alcanzan concentraciones superiores a 10 mg/dl o si dan lugar a crisis de gota.

Si las dosis empleadas son bajas se conseguirán los mismos efectos hipotensores y se minimizan los secundarismos. Los nuevos diuréticos tiazídicos como xipamida, indapamida, metolazona y piretanida presentan menos secundarismos metabólicos.

Son los diuréticos más utilizados. Han demostrado en ensayos clínicos controlados disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Ha sido demostrado en múltiples estudios transversales epidemiológicos, casos y controles, y ensayos clínicos, que las tiazidas disminuyen la eliminación renal de calcio, aumentan la masa mineral ósea y reducen la aparición de fracturas por osteoporosis^{7,143,146}.

Diuréticos de asa

Son los más potentes. Ejercen su acción principalmente en el asa de Henle inhibiendo el cotransporte de Na⁺, K⁺ y Cl⁻.

Secundariamente puede aparecer hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, depleción de volumen extracelular, hipotensión, insuficiencia renal prerrenal, hiperuricemia, gota, hiperglucemia, y aumento de colesterol.

Están contraindicados en las personas alérgicas a sulfamidas y en afectos de encefalopatía hepática.

Incluyen a la furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida y etozolina.

Diuréticos ahorradores de potasio

Son los menos potentes. Su mecanismo de acción puede desarrollarse a través del bloqueo de los canales de Na^+ en el túbulo colector cortical inhibiendo la secreción de K^+ e hidrogeniones en el caso de triamtereno y amilorida, o bloqueando los receptores de aldosterona en el túbulo distal por inhibición competitiva cuando se trata de la espironolactona.

Cuando se utilizan en la hipertensión arterial suelen asociarse a diuréticos tiazídicos o de asa para minimizar la hipopotasemia. La espironolactona ha demostrado disminuir la excreción urinaria de calcio, pero no los posibles efectos sobre la osteoporosis¹⁴⁷.

BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES β ADRENERGICOS

Su mecanismo de acción sobre los receptores betadrenérgicos es antagonizar competitivamente el efecto de las catecolaminas. Las consecuencias se desarrollan a varios niveles.

A nivel cardiaco, inmediatamente, descienden el gasto por disminución de la frecuencia y de la contractibilidad, así como el consumo de oxígeno miocárdico. Sin embargo, el efecto hipotensor sostenido por descenso de las resistencias periféricas aparece progresivamente con el paso de los días, y es consecuencia de la inhibición de la secreción renal de renina, del bloqueo de la liberación de catecolaminas en la sinapsis de terminaciones nerviosas posganglionares y del bloqueo a nivel central sobre los receptores beta de hipotalamo y tronco cerebral que disminuirá la actividad simpática eferente. Esta última acción tiene mucha importancia al inhibir el aumento normal de presión arterial durante el estrés y el ejercicio físico.

Las ventajas de su administración incluyen que no dan lugar a hipotensión postural, ni tras el ejercicio, que tienen un efecto protector sobre los pacientes proclives a coronariopatía isquémica, disminuyendo la recurrencia del infarto de miocardio y la

mortalidad súbita postinfarto y que son muy útiles en las hipertensiones resistentes.

Las contraindicaciones son la enfermedad pulmonar obstructiva, la insuficiencia cardíaca, la bradicardia y los bloqueos auriculoventriculares.

Sus efectos secundarios son la hipoglucemia y su enmascaramiento en pacientes diabéticos en tratamiento hipoglucemiante, el fenómeno de Raynaud, náuseas, aumento de triglicéridos y descenso de lipoproteínas de alta densidad.

Existen diferentes grupos farmacológicos dentro de los betabloqueantes. Los liposolubles (propranolol, oxprenolol, metoprolol) tienen una vida media más corta, penetran en el sistema nervioso central y se eliminan por vía hepática. Los hidrosolubles (atenolol, bisoprolol, carteolol, celiprolol, nadolol) tienen una vida media más larga y se eliminan por vía renal. Los cardioselectivos que actúan sobre los receptores β_1 (acebutolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, metoprolol) desencadenan menos secundarismos de los descritos que los no selectivos (propranolol, oxprenolol, celiprolol, timolol, nadolol). Si se emplean a dosis elevadas desaparecen estas diferencias. Los betabloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (acebutolol, carteolol, celiprolol, oxprenolol) generan bradicardia y fenómeno de Raynaud en menos ocasiones.

Desde que se conoce que existen receptores adrenérgicos en osteoblastos y osteoclastos, los betabloqueantes son antihipertensivos que están siendo objeto de estudio en su relación con masa ósea y con fracturas, observándose resultados contradictorios al respecto¹⁴⁸⁻⁵¹.

Pasco (2004)¹⁵¹ y Schlienger (2004)¹⁴⁸ desarrollaron ambos diseños de casos y controles sobre todo tipo de fracturas, el primero en pacientes mayores de 50 años, pero el 2º desde los 30 años de edad, reuniendo este último una muestra de gran tamaño (más de 150.000 pacientes entre casos y controles), y en ambos los resultados reflejaban un posible efecto protector de los betabloqueantes sobre la aparición de fracturas (Pasco OR 0.68; Schlienger OR 0.77). Mientras, Reid (2005)¹⁴⁹ y Rejnmark (2004)¹⁵⁰ aplicaron diseños de cohortes sobre más de 9.000 y 2.000 pacientes respectivamente. Reid y cols¹⁴⁹. no apreciaron diferencias en la masa ósea en cuanto a fracturas entre usuarios y no usuarios de betabloqueantes; Rejnmark y cols¹⁵⁰, por el contrario, hallaron una asociación entre el uso de betabloqueantes y la presencia de fracturas, con un OR 3.3¹⁴⁸⁻⁵¹.

BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES α ADRENÉRGICOS

Existen receptores alfa presinápticos que inhiben la liberación de catecolaminas, y receptores alfa postsinápticos que ejercen las funciones adrenérgicas.

La prazosina presenta una acción corta que bloquea los postsinápticos, y deja libres los presinápticos que podrán actuar disminuyendo la liberación del neurotransmisor. No produce taquicardia ni aumento del gasto, pero las primeras dosis pueden ocasionar hipotensión ortostática, por lo que se iniciará la toma por la noche. Es útil en la hipertensión esencial. No actúa sobre la renina ni sobre los lípidos.

La doxazosina es similar pero de acción larga.

Fentolamina y fenoxibenzamina bloquean ambos receptores, siendo muy útiles en la hipertensión por exceso de catecolaminas circulantes. Pueden producir taquicardia y aumento del gasto cardíaco.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Su acción vasodilatadora se debe al descenso del calcio intracelular provocado por el bloqueo de los canales lentos en la fibra muscular lisa arteriolar.

Son especialmente útiles en los ancianos porque su efecto hipotensor aumenta con la edad. También pueden utilizarse si existen antecedentes de coronariopatía isquémica o vasculopatía periférica.

Existen dos grupos dentro de esta familia:

– Los tipo nifedipino (amlodipino, felodipino, nifedipino, nitrendipino) disminuyen las resistencias periféricas sin afectar la conducción auriculoventricular, sin producir bradicardia ni descensos del gasto cardíaco. Pueden asociarse a los betabloqueantes y tienen efecto natriurético. Sus efectos secundarios pueden ser el rubor y los edemas periféricos.

– Los tipo verapamilo (verapamilo y diltiazem) producen bradicardia, descenso del gasto y enlentecen la conducción auriculoventricular. Son alternativos a los betabloqueantes. Favorecen la intoxicación digitalica y potencian sus efectos si se asocian a

bloqueadores alfa postsinápticos produciendo intensa hipotensión, por lo que no deben asociarse. El estreñimiento puede aparecer como efecto secundario.

No existe ninguna evidencia de acción de los antagonistas del calcio sobre la masa ósea y la osteoporosis^{7,143,152}.

VASODILATADORES ARTERIALES

Su mecanismo de acción se basa en la relajación de la musculatura lisa arteriolar. Provocan un aumento en la liberación de renina, retención hidrosalina y aparición de edemas, por lo que deben utilizarse siempre asociados a diuréticos y bloqueantes beta. Dan lugar a taquicardia refleja y aumento del gasto, lo que limita su uso en coronariopatía isquémica. No se producen estas alteraciones con el nitroprusiato sódico, ya que aumentan la capacidad venosa.

La hidralazina, el minoxidilo y el diazóxido son otros principios activos pertenecientes a este grupo. No desencadenan hipotensión postural.

FÁRMACOS DE ACCION CENTRAL

Clonidina y metildopa son fármacos con acción sedante que disminuyen los impulsos en la vía eferente simpática a consecuencia de la acción directa estimulante de los receptores alfa del tronco cerebral. Debido a este estímulo se potencian los barorreflejos que disminuyen la frecuencia cardiaca, además de su efecto sedante y de la disminución del flujo salival.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

La angiotensina II es una hormona de potente acción vasoconstrictora. Fisiológicamente cuando las cifras de PA disminuyen, el aparato yuxtaglomerular situado en la arteriola aferente al glomérulo renal produce renina. Esta actúa sobre una proteína plasmática denominada angiotensinógeno, de forma que se libera angiotensina I. Sobre la angiotensina I actúa la enzima convertidora de la angiotensina liberando angiotensina II. Las acciones de esta última sobre el organismo para elevar PA son fundamentalmente tres:

- Vasoconstricción arterial y venosa, aumentando las resistencias periféricas y el retorno venoso
- Sobre el riñón disminuye la eliminación de agua y sal
- Estimula la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal; esta hormona actúa sobre los riñones disminuyendo también la eliminación de agua y sal, aumentando, por tanto, el volumen sanguíneo.

Hay indicios de la existencia de receptores para que la angiotensina actúe sobre el hueso, lo que ha promovido diversos estudios sobre cultivos celulares, sobre ratas y sobre humanos, obteniendo resultados contradictorios ^{139,153-8}.

El grupo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) supone una alternativa de primera elección para el tratamiento de la HTA ya que, además de su eficacia y seguridad, actúan sobre el riñón reduciendo la albuminuria.

Sus efectos en la hipertensión son el resultado de la acción supresora sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La inhibición de la acción de la ECA disminuye los niveles de angiotensina II, por lo que se produce una reducción de la vasoconstricción, de la secreción de aldosterona, de la resistencia vascular periférica y de la retención de sodio y fluidos.

El fosinopril es un fármaco antihipertensivo de la familia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que puede ser utilizado sólo en monoterapia o en combinación con otros diuréticos tiazídicos.

Las ventajas de utilizar fosinopril como fármaco antihipertensivo, son además de las ya conocidas de todo el grupo de IECA, reducir las resistencias periféricas sin modificar la fracción de eyección y acción protectora renal que reduce la albuminuria, la doble vía de eliminación hepática y renal, que hace innecesario ajustar las dosis en casos con función renal o hepática disminuida, y permite su uso en pacientes con deterioro de la función renal, ya que la eliminación se compensará con la que se realiza por vía hepática.

Está por demostrar la acción de los IECA sobre el hueso de mujeres hipertensas menopáusicas.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Descubrimientos científicos acerca de la posible relación entre la hipertensión arterial y el metabolismo del calcio, y el hecho de la coincidencia en el momento vital de mayor prevalencia de hipertensión y osteoporosis, desencadenaron una serie de estudios que tratan de determinar la relación entre ambos procesos, siendo sus resultados contradictorios¹³⁹⁻⁴⁴. A partir de esta idea, se puede pensar que si la hipertensión arterial actuara sobre la masa ósea, también los fármacos antihipertensivos podrían tener efecto sobre ella.

Se ha estudiado, así mismo, la presencia en el tejido óseo de receptores que permiten a la Angiotensina actuar sobre el metabolismo óseo¹⁵³⁻⁸.

En función de estas premisas, la hipótesis del presente estudio es:

- La hipertensión arterial podría actuar sobre masa ósea.
- El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina a dosis eficazmente antihipertensivas podría presentar efectos sobre masa ósea.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Determinar si las mujeres postmenopausicas hipertensas presentan diferente densidad ósea que las mujeres postmenopausicas normotensas.
- Comprobar en mujeres postmenopausicas hipertensas las consecuencias del tratamiento con fosinopril a dosis eficazmente antihipertensivas sobre la masa ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra poblacional

Las pacientes procedían de la Consulta Externa de la Unidad de Menopausia del Hospital La Fe y de las consultas del Centro de Salud de Atención Primaria del Puerto de Sagunto de la provincia de Valencia.

Las participantes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión, según el grupo al que pertenecían:

***Grupo A. Control**

Mujeres menopáusicas normotensas.

Criterios de inclusión

1. Edad entre 40 y 70 años, ambos inclusive.
2. Menopausia documentada de acuerdo con los siguientes criterios:
 - Si tiene menos de 50 años: más de doce meses sin menstruar.
 - Si tiene más de 50 años: amenorrea de al menos 6 meses y síntomas específicos de carencia de estrógenos.
 - En mujeres con antecedente de histerectomía sin doble anexectomía, será necesaria una analítica sanguínea que revele cifras de FSH > 40 UI/l y estradiol < 20 pg/ml en suero.
3. Presentar cifras de tensión arterial sistólica menor de 140 mmHg y diastólica menor de 90 mmHg.

Criterios de exclusión

1. Riesgo de osteoporosis secundaria.
2. Uso de tratamiento hormonal sustitutivo.
3. Mujeres en las que se intervenga terapéuticamente contra la osteoporosis con modificaciones de sus hábitos de vida.
4. Consumo de medicamentos utilizados para tratar la osteoporosis o que influyen sobre ella.

*Grupo B: Estudio

Mujeres menopáusicas hipertensas.

Criterios de inclusión

1. Similar a criterios de inclusión 1 y 2 del grupo A.
2. Estar diagnosticadas de Hipertensión Arterial esencial, según criterios de la Joint National Committee, o sea, cifras de tensión arterial sistólica mayores de 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica mayores de 90 mmHg sin causa conocida¹⁰⁶⁻⁷.

Criterios de exclusión

1. Similares a criterios de exclusión 1 al 4 del grupo A.
2. Tratamientos previos o actuales con fármacos antihipertensivos.

*Cohortes expuestas

Del grupo B de estudio, se seleccionó un subgrupo B1, constituido por mujeres que fueron sometidas a tratamientos antihipertensivo con fosinopril a dosis de 20 mg cada 24 horas por vía oral. Debían cumplir los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Similares a criterios de inclusión Grupo B.
2. Ser candidatas a tratamiento de su hipertensión esencial con un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, no presentando ninguna contraindicación para su administración, y logrando un buen control de sus cifras de tensión arterial con dicho fármaco.

Criterios de exclusión

1. Similares a criterios de exclusión 1 al 3 del Grupo A.
2. Consumo de medicamentos utilizados para tratar la osteoporosis o que influyen sobre ella.
3. Toma de antihipertensivos tiazídicos.
4. Mal control de cifras de tensión arterial, a pesar del tratamiento.
5. Incumplimiento terapéutico.

*Cohortes no expuestas

Subgrupo de pacientes dentro del grupo A, que llamaremos A1, representativo del grupo A origen, y que por tanto se constituyó de mujeres menopáusicas normotensas.

Se usaron técnicas de muestreo no probabilístico consecutivo, seleccionando a las pacientes que cumplían los criterios de selección especificados en el protocolo del estudio, a medida que acudían a la consulta. Asumimos que la muestra está libre de sesgos, y es representativa de su población de referencia.

Estudio Clínico

A través de una exhaustiva anamnesis y exploración física se recogieron las siguientes variables relacionadas con su estado de salud, hábitos higiénico-dietéticos y los factores de riesgo de la osteoporosis:

Variables universales

1. Edad: variable cuantitativa continua, medida en años de vida.

Variables medidoras del factor de estudio

1. Cifras de tensión arterial: variable cuantitativa continua, para su determinación se siguieron las Recomendaciones de 1999 de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial y de la Internacional Society of Hipertensión, que pautan: el paciente previamente a la toma de tensión arterial debe permanecer unos minutos sentado en un ambiente silencioso y tranquilo, se coloca el manguito estándar 12 cmx35 cm (o mayor para brazos adiposos) a la altura del corazón. Se realizaron dos tomas en diferentes momentos, tomando como valor la media de ambas¹⁰⁶⁻⁷. Se utilizó esfigomanómetro de mercurio correctamente calibrado, o bien un aparato electrónico validado. Se trataba de un esfigomanómetro microlife BP 3BT0-A, tensiómetro digital totalmente automático con un método de medición oscilométrico que

permitía una medición rápida y fiable de la presión arterial sistólica y diastólica. El resultado de la toma se visualizaba claramente en una pantalla de cristal líquido¹⁵⁹.

3. Diagnóstico de hipertensión arterial esencial: variable cualitativa nominal, sí o no.
4. Tratamiento antihipertensivo pautado: variable cualitativa nominal, fármacos y posología.

Variables modificadoras del efecto

1. Peso, variable cuantitativa continua, medida en kilogramos.
2. Índice de masa corporal: variable cualitativa ordinal, puesto que se clasificará a las mujeres en:
 - Bajo peso: $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$.
 - Equilibrado: IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m^2 .
 - Sobrepeso: IMC entre 25 y 29.9 kg/m^2 .
 - Obesidad: IMC entre 30 y 40 kg/m^2 .
 - Obesidad mórbida: $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$.
3. Paridad: variable cuantitativa discreta, medida como número de partos.
4. Ingesta diaria de calcio en la dieta en forma de lácteos: supone el principal aporte de calcio de la dieta. Variable cuantitativa continua medida en miligramos según el contenido de calcio de cada tipo de lácteo, tal como se recoge en la tabla V:

Alimentos lácteos	Cantidad ingerida	Calcio (mg)
Leche entera	1 taza	300
Leche desnatada	1 taza	300
Nata	1 cucharada	3
Cuajada	1 cucharada	15
Requesones	40 gr	36
Quesos	40 gr	150-480
Yogur natural	1 unidad	150

Tabla V. Contenido de calcio en alimentos lácteos

5. Ejercicio semanal: variable cuantitativa continua, ya que se considerará cuantas horas realizan semanalmente de ejercicio físico moderado o intenso.
6. Años de menopausia: variable cuantitativa continua, medida en años sin menstruar.

Determinaciones analíticas

VARIABLES COMO CRITERIOS DE EVALUACIÓN

1. Determinación de Deoxipiridinolinas (DPD) en orina¹⁶⁰⁻¹. Variable cuantitativa continua

El procedimiento para su determinación fue un inmunoanálisis de quimioluminiscencia en fase sólida. La técnica automatizada se realizó en un autoanizador IMMULITE. La muestra a analizar era orina, en la primera micción de la mañana, porque el pico de resorción ósea durante el ciclo diurno se produce en la madrugada. La muestra es estable durante siete días en la nevera y es sensible a la luz solar directa mantenida. Los resultados se expresan en nmol/l. Para corregir posibles variantes de la excreción urinaria se determina también la concentración de creatinina, que se convierte de mg/dl a nmol/l mediante el factor 0,088 y se obtiene como resultado final el cociente nmol DPD/mmol creatinina.

Los siguientes rangos de valores para DPD en orina se han establecido para adultos mayores de 25 años:

Mujeres: 3,0-7,4 nmol DPD/mM creatinina.

Hombres: 2,3-5,4 nmolDPD/mM creatinina.

Medición de la masa ósea

VARIABLES COMO CRITERIOS DE EVALUACIÓN

1. Densidad ósea:

El densitómetro utilizado para determinar masa ósea fue para las mujeres estudiadas en el Hospital La Fe, un densitómetro Hologic QDR 1000 DEXA (Hologic, inc 590 Lincoln St Waltham, MA 02154); y para las mujeres procedentes del Centro de Salud Puerto de Sagunto un densitómetro Lunar DPX.

El densitómetro Hologic QDR 1000 DEXA utiliza como fuente de energía un generador de rayos X de alta estabilidad. Genera, a una velocidad de 60 ciclos por segundo, pulsos alternativos de rayos X a 70 Kvp y 140 Kvp. Tras atravesar el cuerpo interpuesto, el

haz es recogido por un detector escintilador de Ioduro de Cesio, y gracias a la naturaleza policromática de los rayos no necesitará correcciones. Controlados por un ordenador, la fuente de rayos X (bajo el paciente) y el detector (sobre el paciente) se mueven sincrónicamente a lo largo de su cuerpo siguiendo una línea serpeante en dos direcciones. El tiempo de exploración es de unos 6-8 minutos con una baja dosis de radiación (1-3 mRem). Tiene adecuada precisión (coeficiente de variación in vivo de 1%, in vitro de 0,4-0,6%) y buena resolución de imagen (1-2 mm), suponiendo una reproducibilidad del 99%.

Para explorar columna lumbar se coloca al paciente en decúbito supino elevando los miembros inferiores con las rodillas flexionadas en reposo, formando los muslos un ángulo de 45° con el haz de rayos X, a fin de eliminar la curvatura lordótica. Los días previos no debe haberse realizado sobre la paciente exploraciones radiológicas abdominales con contraste, ni portar en dicha cavidad elementos metálicos o cálcicos. El barrido incluye las cuatro primeras vértebras.

Para explorar la cadera la paciente se coloca en decúbito supino con rotación interna de la cadera y la rodilla en extensión. Se explora siempre la cadera no dominante, según hábito diestro o zurdo. En el barrido se debe incluir desde trocánter mayor hasta acetábulo.

El sistema Hologic posee un sistema de referencia automático interno de calibrado densitométrico.

El análisis de la masa ósea llevado a cabo utilizando un densitómetro Lunar DPX se basa también en una densitometría radiológica de doble energía.

Realiza así mismo, una exploración de columna lumbar y otra de cadera.

La temperatura ambiental durante la exploración debe estar entre 18 y 27 grados.

La dosis de radiación estimada para el operador es menor de 166.67 μGy por año a un ritmo de trabajo de 10 pacientes por día, 2 exámenes por paciente y 50 semanas al año, con el operador a 1 metro de la mesa. Por tanto, la irradiación recibida por el paciente es mínima. La referencia podría ser los 300 μGy que se reciben con una radiografía simple de tórax.

La precisión se entiende como la capacidad del método para obtener un mismo valor en repetidas mediciones. El densitómetro lunar DPX tiene un error de precisión menor de

0.01 g/cm². La correlación entre sus resultados y los obtenidos con un densitómetro convencional Lunar DP4 scanner es alta (r=0.96, SEE=0.02 g).

Tras explorar las localizaciones descritas, se procede al análisis de los resultados. Es necesaria la conexión del densitómetro a un ordenador y un software específico. Un conversor analógico-digital transforma la información y la envía a un ordenador. Para analizar los datos se traza una región de interés de tamaño y forma apropiadas sobre la imagen proyectada de la cabeza femoral o de columna lumbar tras anular los tejidos blandos.

Los resultados se expresan en gramos de hidroxapatita cálcica dentro del área seleccionada (gr/cm²).

Para la valoración del riesgo osteoporótico de las pacientes, se consideran tres parámetros:

-Puntuación Z (Z score). Este índice compara la masa ósea de la paciente con el valor de masa ósea esperado, correspondiente a un grupo normal de referencia de la misma edad, sexo y raza.

Fórmula:

$$Z = \frac{\text{Masa ósea paciente} - \text{Masa ósea población referencia misma edad, sexo y raza}}{\text{Desviación típica del grupo de referencia misma edad, sexo y raza}}$$

-Puntuación T (T score). Este índice compara la masa ósea de la paciente con el valor del pico de masa ósea esperado en la población joven (de 20 a 30 años) de su mismo sexo y raza.

Fórmula:

$$T = \frac{\text{Masa ósea paciente} - \text{Masa ósea población referencia a los 20-30 años de edad}}{\text{Desviación típica población referencia con edad de 20 a 30 años}}$$

-Umbral de fractura. Es aquel valor de masa ósea por debajo del cual se encuentra el 90% de las pacientes que han presentado una o más fracturas osteoporóticas. Los valores de

referencia fueron establecidos en una muestra de 605 mujeres americanas de 17 a 83 años de edad, siendo la gran mayoría (más del 95%) de raza blanca.

Los datos de referencia para el Lunar DPX se basan en población general libre de enfermedades crónicas que afecten al hueso y de medicamentos que actúen sobre el hueso. Provenían del norte de Europa (Reino Unido, Escandinavia)¹⁶².

Para obtener dichos datos de referencia se realizó la exploración en columna a 1460 varones y 8905 mujeres, y el fémur a 1611 varones y 7524 mujeres.

Los datos que se obtuvieron, y que se emplean como referencia son (Tablas VI y VII):

EDAD	TAMAÑO MUESTRA	MEDIA DMO (g/cm ²)
20-29	672	1200
30-39	916	1214
40-49	1630	1180
50-59	2472	1096
60-69	1942	1016
70-79	1273	0.988

Tabla VI. Densidad de masa ósea media en columna anteroposterior en mujeres

EDAD	TAMAÑO MUESTRA	CUELLO g/cm ²	WARD g/cm ²	TROCANTER g/cm ²	TOTAL
20-29	739	0.998	0.945	0.796	1.007
30-39	1067	0.973	0.888	0.782	0.998
40-49	1746	0.946	0.839	0.782	0.979
50-59	1799	0.881	0.753	0.758	0.932
60-69	1433	0.818	0.674	0.724	0.874
70-79	1027	0.767	0.622	0.689	0.815

Tabla VII. Densidad de masa ósea en regiones de fémur en mujeres

Además, el densitómetro realiza un ajuste para pesos diferentes de la media (65 kg en mujeres) y para raza (raza negra 6% superior que caucásica, raza asiática 7% inferior que caucásica, esta última diferencia no se encuentra en mujeres americanas de origen asiático).

Se clasifican los resultados siguiendo los parámetros densitométricos de la OMS en:

-Osteoporosis establecida: descenso mayor de 2,5 desviaciones estándar del valor medio del pico de masa ósea del adulto joven y presencia de fracturas por fragilidad.

-Osteoporosis: idéntica situación a la anterior pero en ausencia de fracturas por fragilidad.

-Osteopenia: descenso entre 1 y 2,5 desviaciones estándar.

-Normalidad.

Tratamiento estadístico

El estudio estadístico se realizó sobre la base de la reducción de los datos incluidos en cada variable a sus estadísticos simples: tamaño muestral, media aritmética y desviación típica para las variables cuantitativas, tamaño de la muestra y porcentaje para las cualitativas.

La comparación entre grupos se realizó mediante la aplicación de las siguientes pruebas estadísticas:

-T de Student para comparación de medias.

-Test de U de Mann Withney para comparación de medias si algún grupo de estudio no se ajusta a una distribución normal.

-Test de ANOVA para comparación de medias entre más de dos grupos.

-Test de Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas.

La relación entre las variables se estudió aplicando análisis de regresión.

Características epidemiológicas del grupo control mujeres menopáusicas normotensas y del grupo estudio mujeres menopáusicas hipertensas, comparación entre ambos.

El grupo de mujeres menopáusicas normotensas se constituyó por una muestra de 53 pacientes, y el grupo de mujeres menopáusicas hipertensas estaba formado 51 pacientes.

Ambos grupos presentaron similares características, no apreciándose diferencias significativas en edad, años de menopausia ni en índice de masa corporal. Sus características más representativas se presentan en la tabla VIII y en las figuras 2,3 y 4.

	GRUPO MENOPAUSICAS NORMOTENSAS	GRUPO MENOPAUSICAS HIPERTENSAS	
	X ± DT	X ± DT	P
EDAD	54.60 ± 4.01	55.96 ± 5.79	NS (0.170)
AÑOS DE MENOPAUSIA	5.11 ± 4.16	7.35 ± 6.78	NS (0.368)
INDICE MASA CORPORAL	28.77 ± 3.68	30.07 ± 4.73	NS (0.128)
PARTOS	2.25 ± 1.10	2.71 ± 1.40	NS (0.298)
CALCIO/DIA	653 ± 336	514 ± 247	NS (0,072)
EJERCICIO	1.20 ± 2.26	4.39 ± 2.84	0.000

Tabla VIII. Características de las mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas.

(Calcio/día calculado sobre ingesta diaria de lácteos)

Se apreciaron diferencias significativas entre los grupos para: Ejercicio, mayor en mujeres hipertensas.

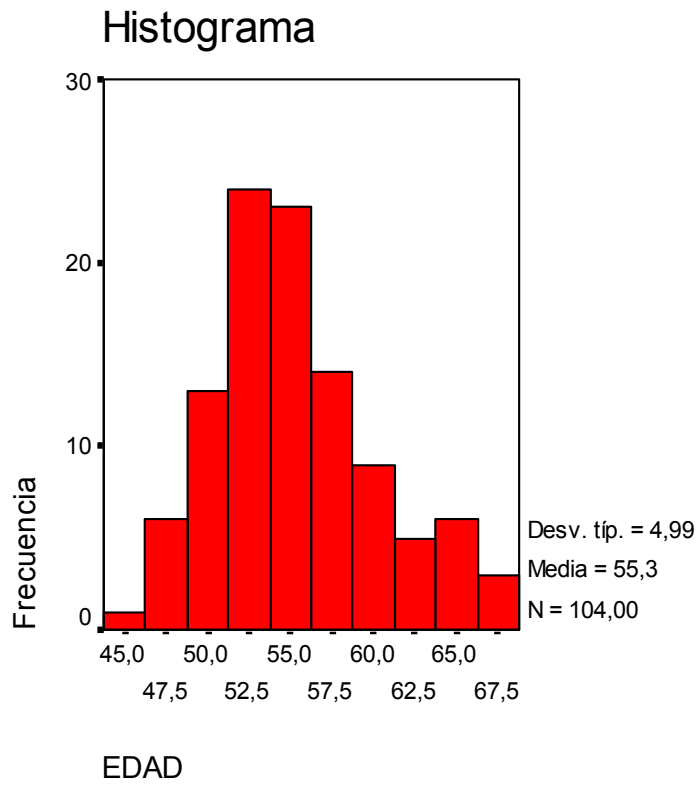


Figura 2. Distribución según edad en mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas

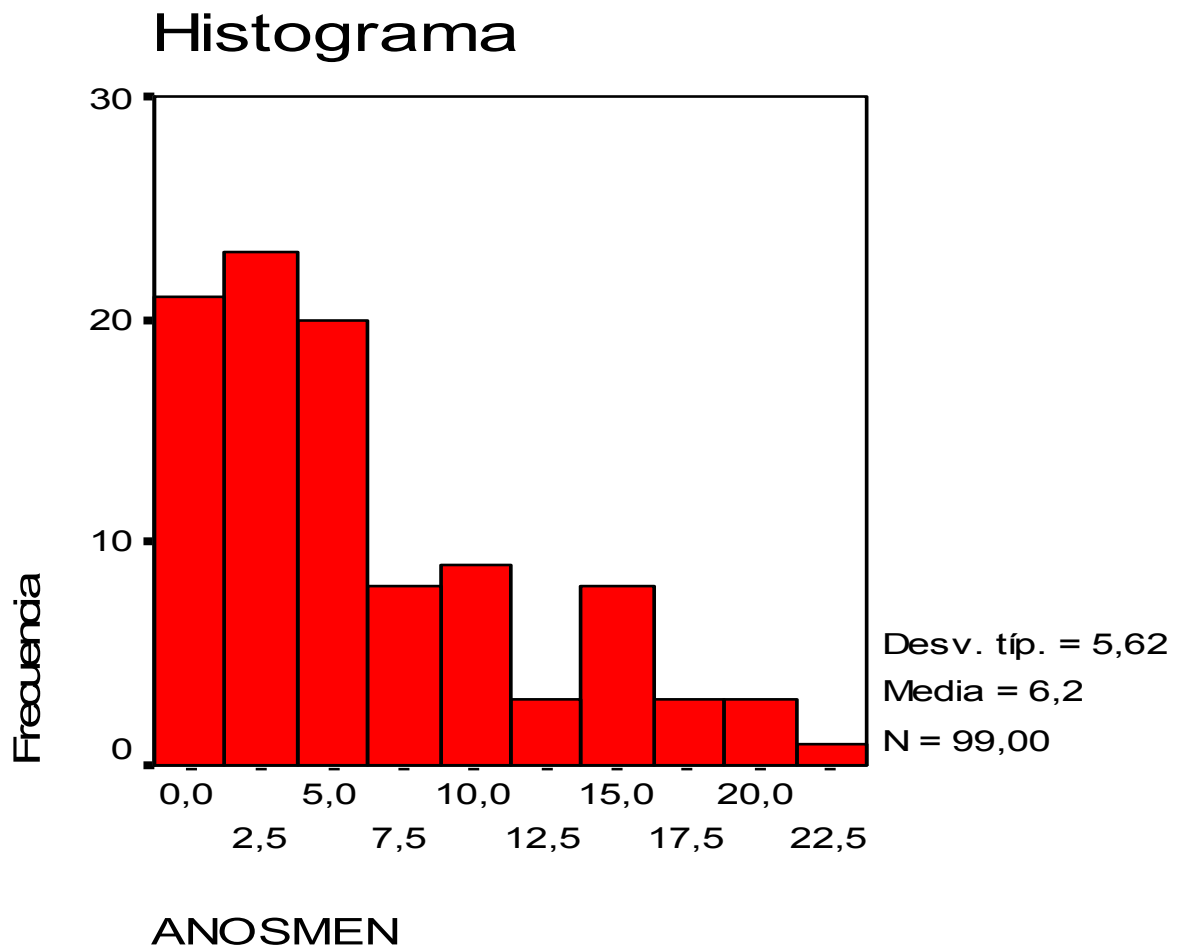


Figura 3. Años de menopausia en mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas.

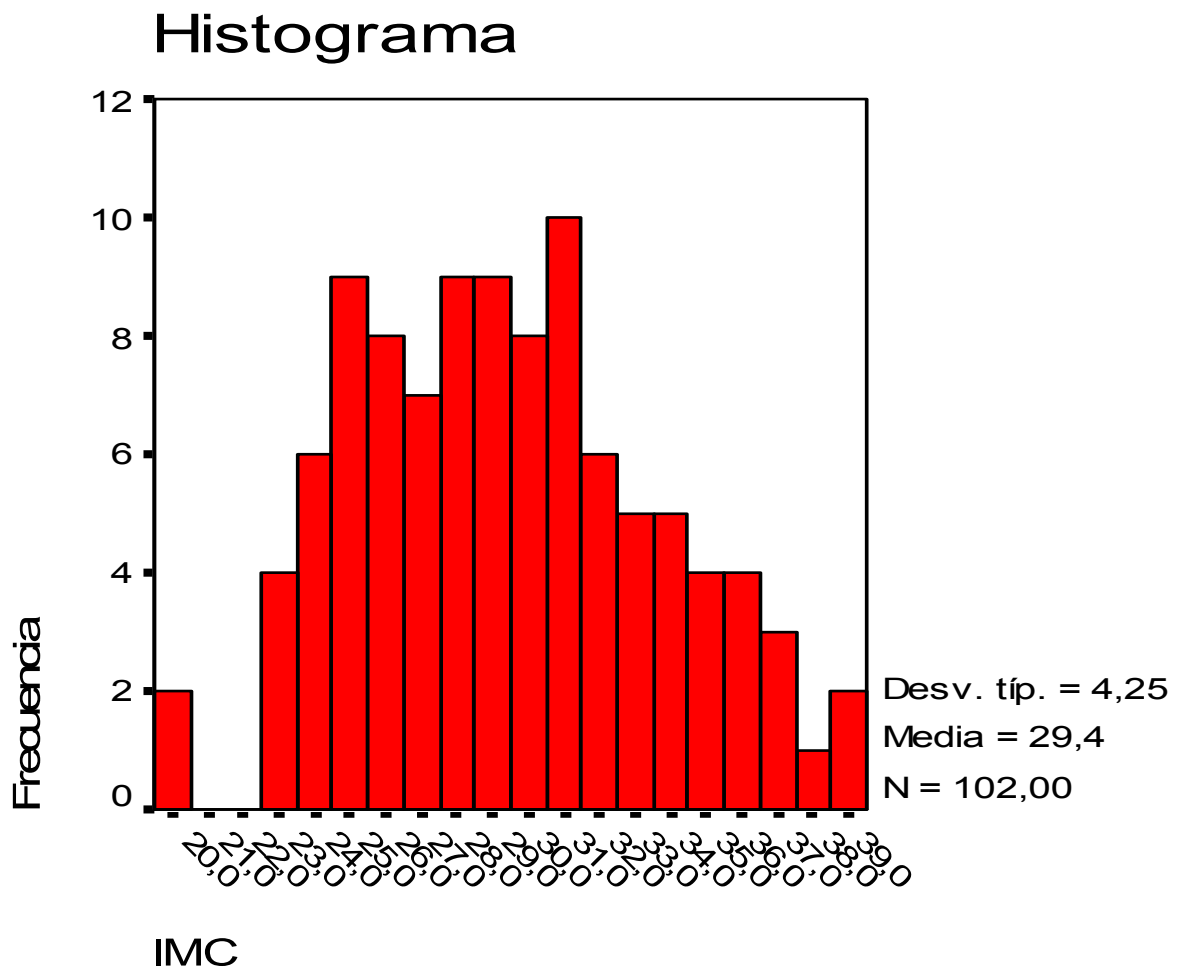


Figura 4. Índice de masa corporal en mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas.

Características epidemiológicas del grupo cohortes no expuestas y del grupo de cohortes expuestas a tratamiento antihipertensivo con fosinopril

Se formaron 2 grupos: el grupo de pacientes no expuestas o grupo control (N=27), y el grupo de mujeres expuestas a tratamiento con fosinopril oral como antihipertensivo (N=15).

Características de los grupos

Pueden leerse en la tabla IX las características de las pacientes de ambos grupos.

	Grupo	Mean	P
Edad en estudio	Control	52,185	.006
	Expuestas	57,333	
Menarquía	Control	13,080	NS
	Expuestas	12,800	
Gestaciones	Control	2,692	NS
	Expuestas	2,133	
Años menopausia	Control	3,111	.002
	Expuestas	10,733	
IMC	Control	27,070	.005
	Expuestas	32,133	
Calcio/día	Control	705,555	NS
	Expuestas	720,000	
Horas ejercicio/semana	Control	1,629	.012
	Expuestas	3,133	

Tabla IX. Características de las pacientes incluidas en la 2ª fase del estudio.

Se mostraron diferencias significativas entre los grupos para:

- edad: significativamente ($p=0.006$) mayor en grupo de mujeres expuestas
- años de menopausia: significativamente mayor ($p=0.004$) en grupo de mujeres expuestas
- índice de masa corporal: significativamente mayor ($p=0.005$) en mujeres expuestas
- horas de ejercicio/semana: significativamente mayor ($p=0.02$) en mujeres expuestas

En función de estas diferencias, estos aspectos fueron considerados como factores de confusión en los posteriores análisis estadísticos de los resultados.

RESULTADOS

Masa ósea de mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas, comparación entre ambas.

En función de los resultados obtenidos en la densitometría, todas las mujeres incluidas en la 1ª fase del estudio fueron clasificadas como normales, osteopénicas u osteoporóticas según los criterios de la OMS. Los resultados para el grupo general se han reflejado en la tabla X.

COLUMNA LUMBAR	Normal 36.5% Osteopenia 44.2% Osteoporosis 12.5%
CUELLO FEMUR	Normal 29.8% Osteopenia 44.2% Osteoporosis 16.3%
TRIANGULO WARD	Normal 29.8% Osteopenia 33.7% Osteoporosis 26.9%
TROCANTER	Normal 52.9% Osteopenia 33.7% Osteoporosis 2.9%

Tabla X. Clasificación de masa ósea siguiendo criterios OMS en mujeres normotensas e hipertensas.

Los valores considerados en la masa ósea de ambos grupos se resumen en la tabla XI. En ella se puede comprobar la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos.

	MUJERES MENOPAUSICAS NORMOTENSAS	MUJERES MENOPAUSICAS HIPERTENSAS	
	Media muestral	Media muestral	p
L1-L4	0.929	0.978	NS (0.119)
Puntuación T	-1.31	-1.06	NS (0.293)
Puntuación Z	-0.41	-0.04	NS (0.103)
CUELLO FEMUR	0.793	0.783	NS (0.720)
Puntuación T	-1.41	-1.36	NS (0.860)
Puntuación Z	-0.27	-0.19	NS (0.744)
TROCANTER	0.663	0.693	NS (0.246)
Puntuación T	-0.66	-0.51	NS (0.580)
Puntuación Z	-0.06	0.01	NS (0.718)
TRIANG WARD	0.613	0.648	NS (0.304)
Puntuación T	-1.50	-1.34	NS (0.661)
Puntuación Z	-0.26	-0.09	NS (0.553)

Tabla XI. Comparación de la masa ósea en mujeres menopáusicas normotensas e hipertensas. Masa ósea expresada en gr/cm²

Se clasificó a las pacientes como Normal si en los 4 puntos de medición de masa ósea esta era mayor de -1DE, como osteopenia si en al menos uno de los cuatro puntos presentaba menos de -1DE, y osteoporosis si al menos en uno de los cuatro puntos presentaba menos de -2,5DE de masa ósea. El análisis estadístico de esta nueva clasificación de los resultados sí encontró diferencias significativas (p=0,049) entre los grupos.

	Normotensión	Hipertensión	Total
Normal	6	13	19
Osteopenia	25	15	40
Osteoporosis	14	20	34
Total	45	48	93

Tabla XII. Diferencias de osteopenia y osteoporosis entre normotensas e hipertensas

Comparación de la masa ósea entre el grupo de cohortes no expuestas y el grupo de cohortes expuestas a tratamiento antihipertensivo con fosinopril.

Medidas en cuello fémur

En el grupo control la media de masa ósea inicial en cuello de fémur fue de 0,743 g/cm² y de 0,725 g/cm² al año. En el grupo expuesto fue 0,911 g/cm² en la densitometría inicial y 0,903 g/cm² en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se demostraron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos (p=0,054), ni entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos, o lo que es lo mismo, en el ritmo de pérdida de masa ósea (p=0,421).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

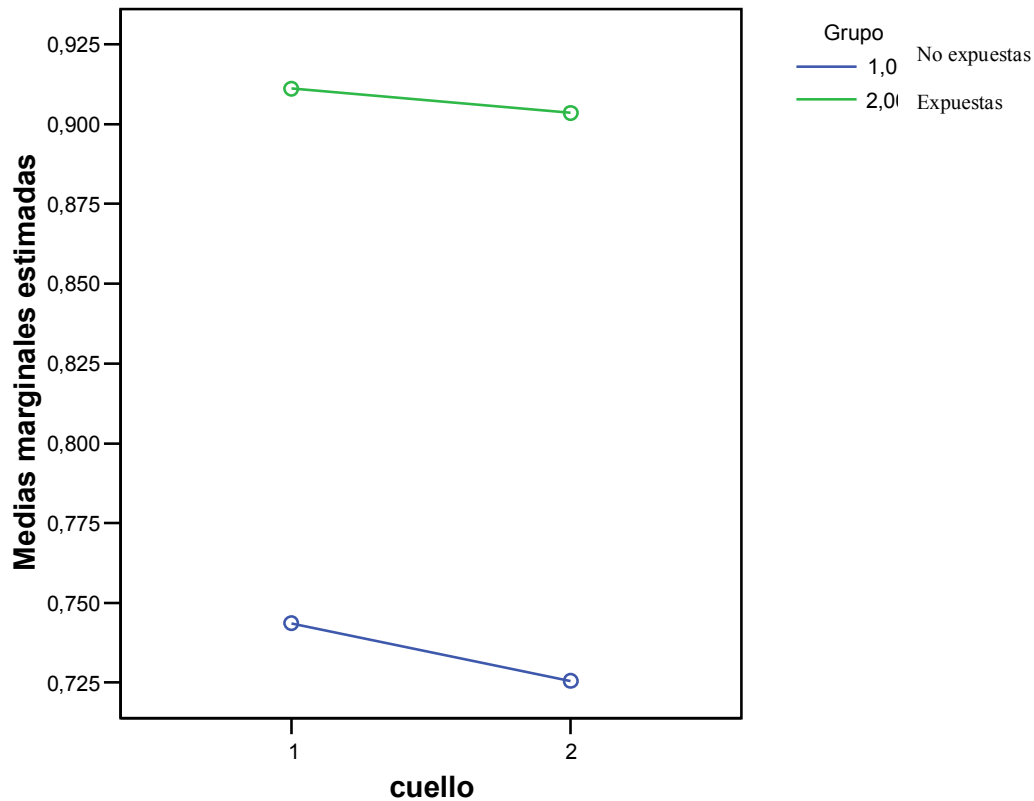


Figura 5. Masa ósea en cuello de fémur en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de T en cuello de fémur fue para el grupo control de -1,51 la inicial y de -1,69 al año. En el grupo expuesto fue -0,57 en la densitometría inicial y -0,63 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,05$), pero sin diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,327$).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

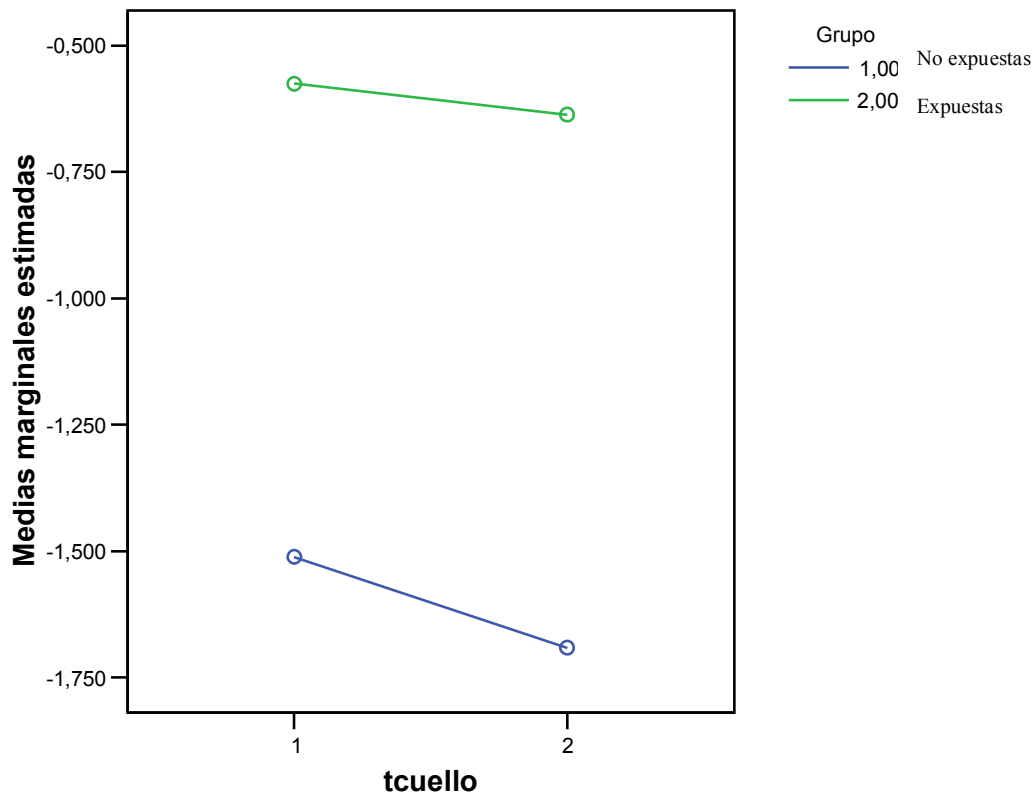


Figura 6. Puntuación T en cuello de fémur en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de Z en cuello de fémur fue para el grupo control de -0,37 la inicial y de -0,46 al año. En el grupo expuesto fue 0,15 en la densitometría inicial y 0,13 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,368$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,568$).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

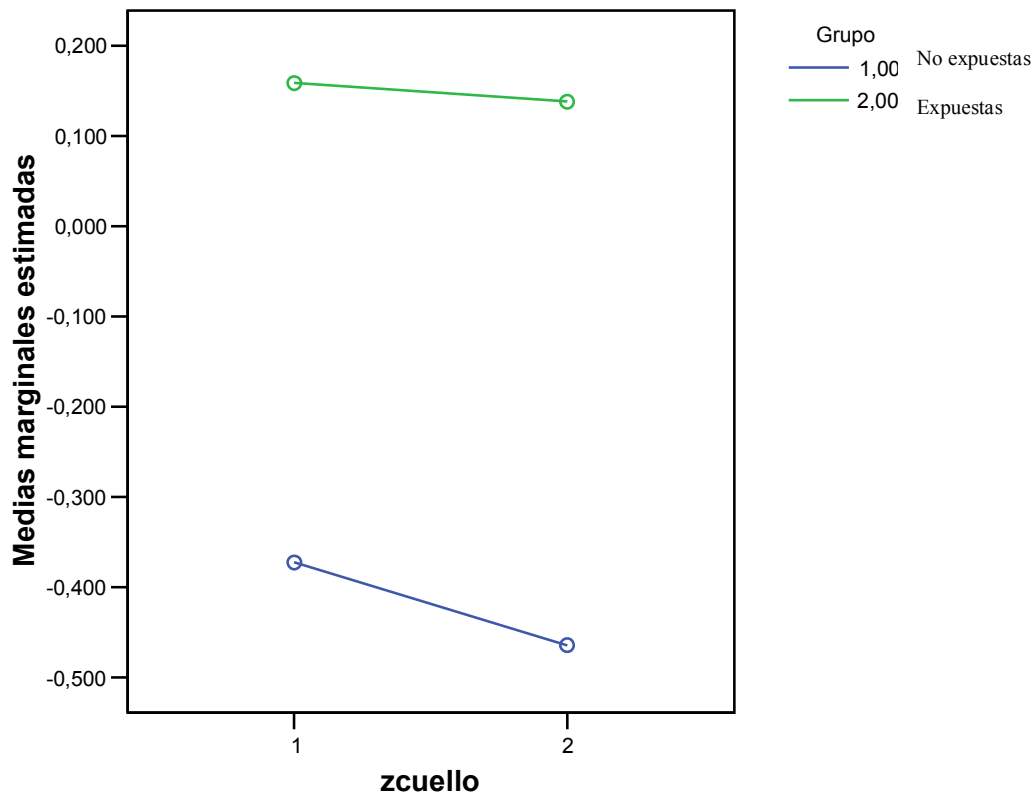


Figura 7. Puntuación Z en cuello de fémur en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

Medidas en Ward

La media de masa ósea en Ward fue para el grupo control de $0,565 \text{ g/cm}^2$ la inicial y de $0,566 \text{ g/cm}^2$ al año. En el grupo expuesto fue $0,805 \text{ g/cm}^2$ en la densitometría inicial y $0,809 \text{ g/cm}^2$ en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se evidenciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,748$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,837$).

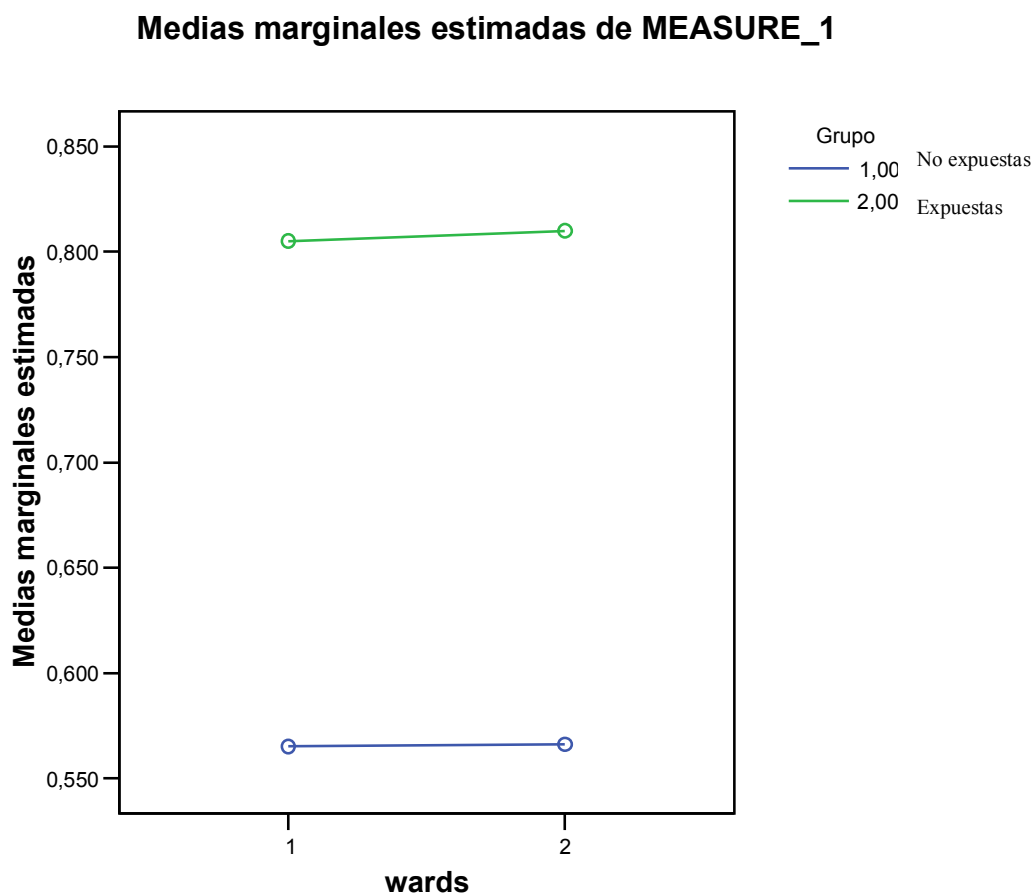


Figura 8. Masa ósea en ward en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de T en Ward fue para el grupo control de -2,09 la inicial y de -2,12 al año. En el grupo expuesto fue -0,80 en la densitometría inicial y -0,76 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se demostraron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,952$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,664$).

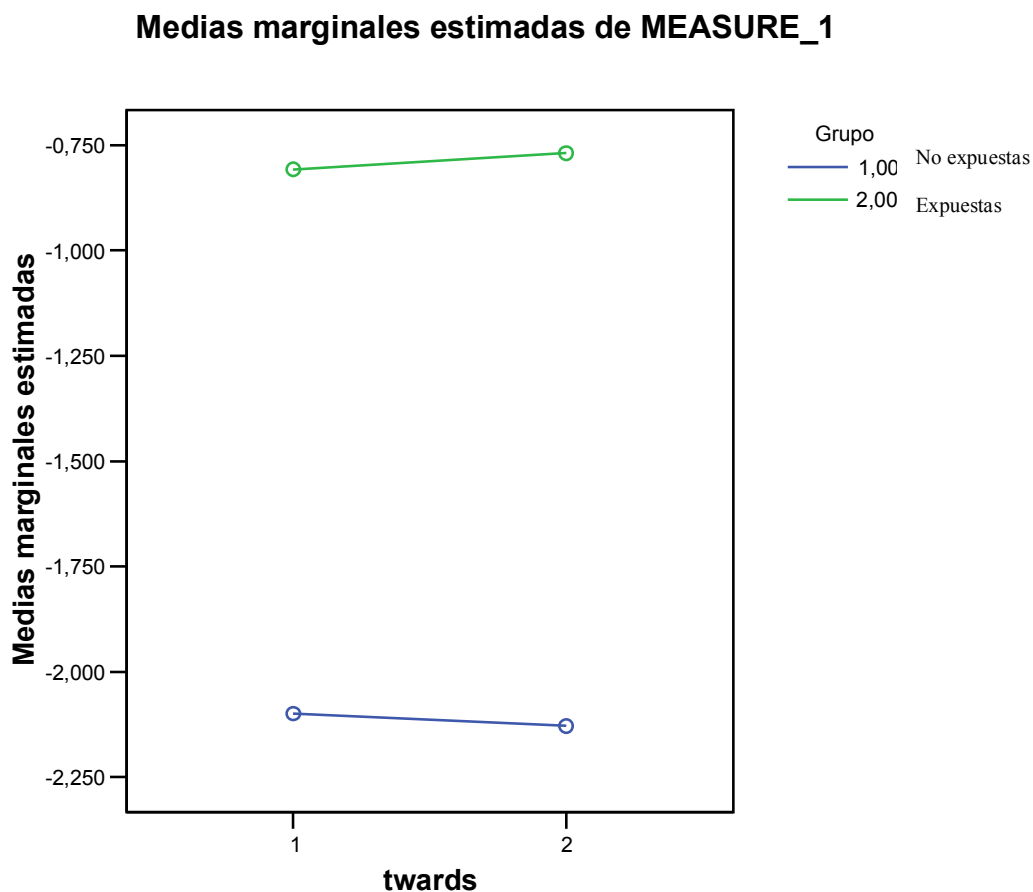


Figura 9. Puntuación T en ward en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de Z de Ward fue para el grupo control de -0,26 la inicial y de -0,15 al año. En el grupo expuesto fue 0,46 en la densitometría inicial y 0,55 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,203$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,901$).

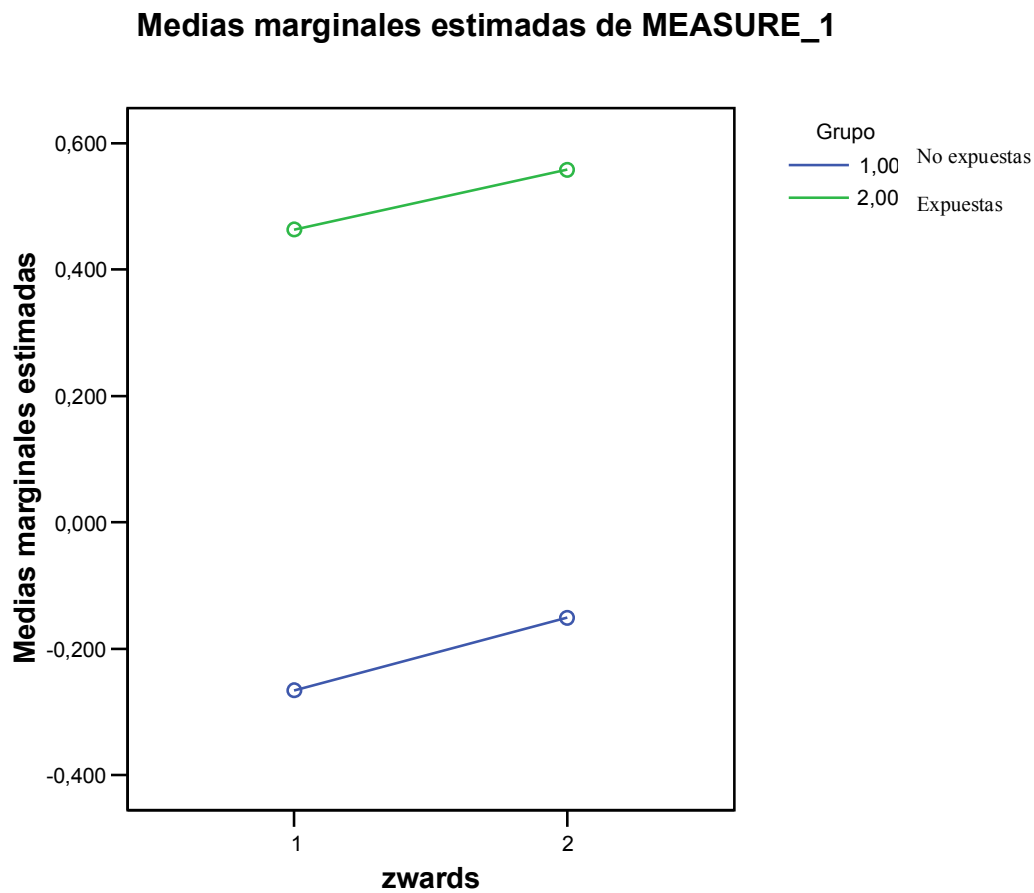


Figura 10. Puntuación Z en ward en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

Medidas en trocánter

La media de masa ósea de trocánter fue para el grupo control de 0,629 g/cm² la inicial y de 0,626 g/cm² al año. En el grupo expuesto fue 0,822 g/cm² en la densitometría inicial y 0,825 g/cm² en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue significativa mostrando la heterogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos (p=0,988), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos (p=0,572).

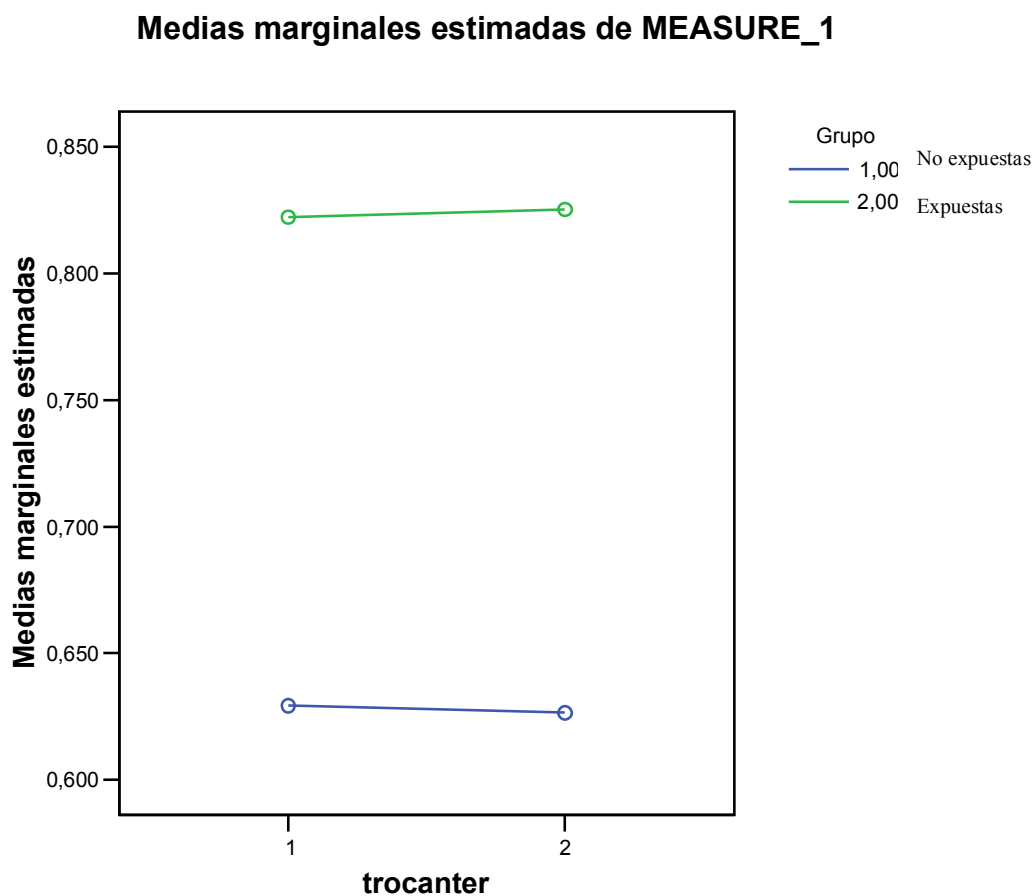


Figura 11. Masa ósea en trocánter en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de T de trocánter fue para el grupo control de -1.02 la inicial y de -1,06 al año. En el grupo expuesto fue 0,29 en la densitometría inicial y 0,32 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,940$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,507$).

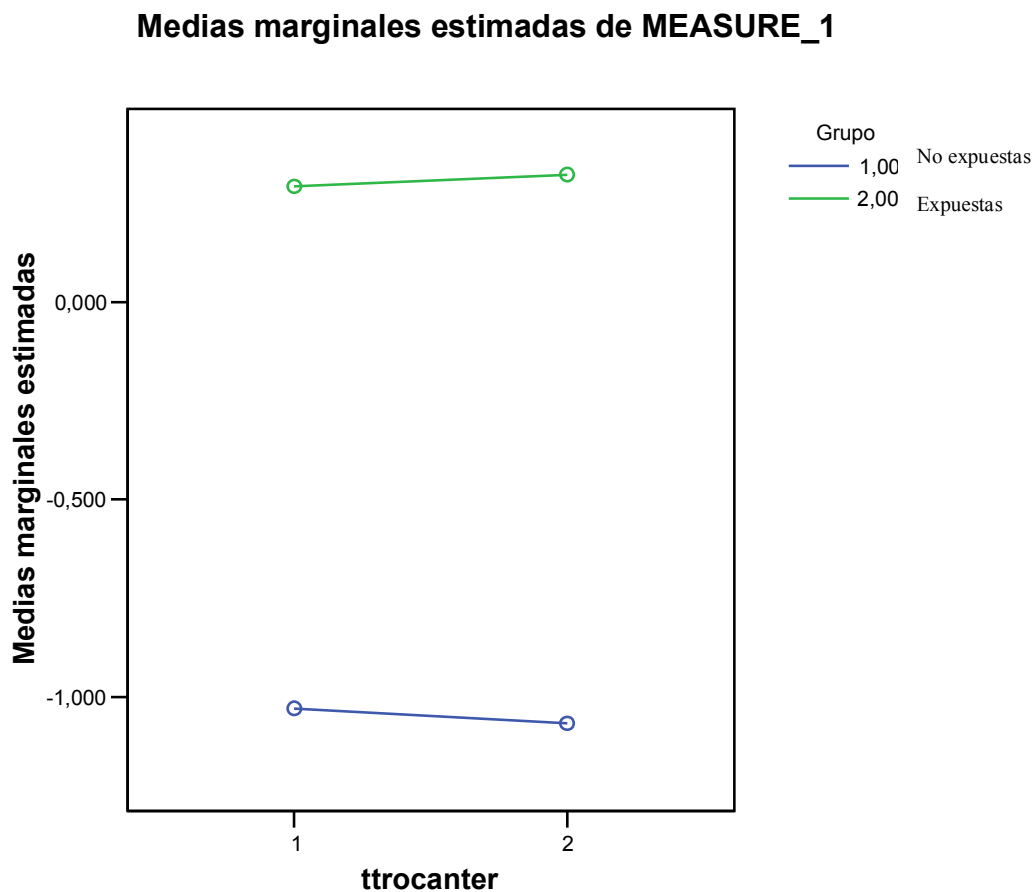


Figura 12. Puntuación T en trocánter en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de Z de trocánter fue para el grupo control de -0,38 la inicial y de -0,35 al año. En el grupo expuesto fue 0,43 en la densitometría inicial y 0,46 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza fue no significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos ($p=0,5$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,988$).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

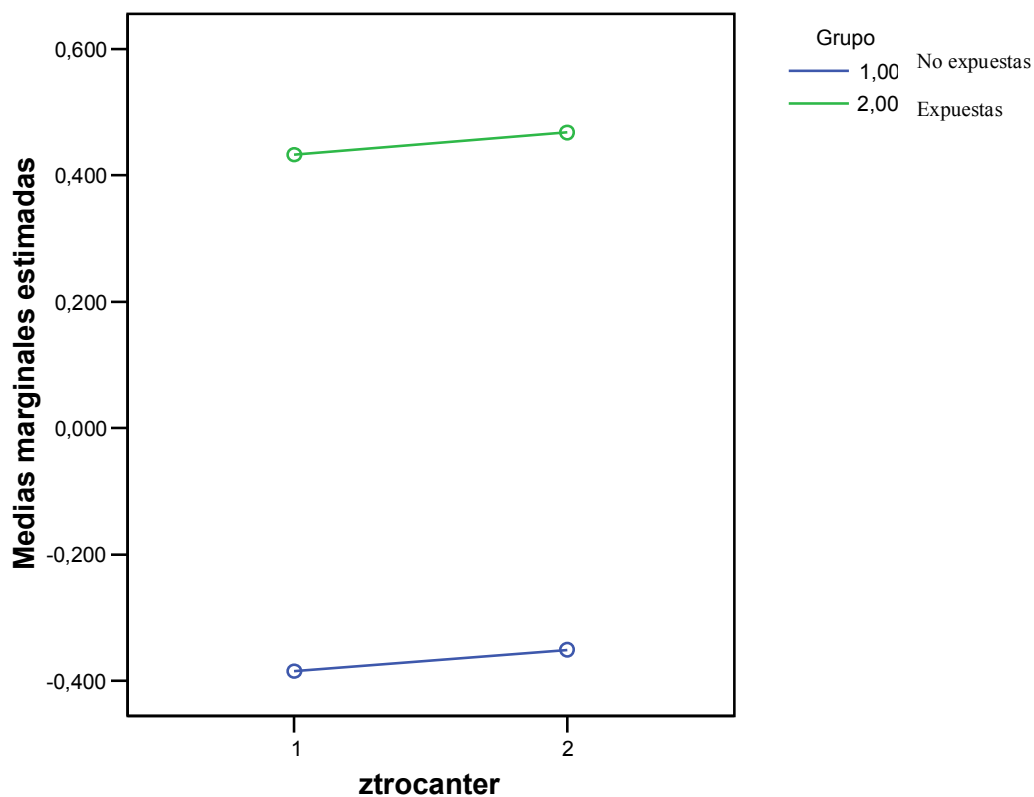


Figura 13. Puntuación Z en trocánter en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

Medidas en columna lumbar

La media de masa ósea de columna lumbar fue para el grupo control de 0,874 g/cm² la inicial y de 0,854 g/cm² al año. En el grupo expuesto fue 1,060 g/cm² en la densitometría inicial y 1,065 g/cm² en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza no fue significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas en ambos grupos (p=0,218), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos (p=0,054).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

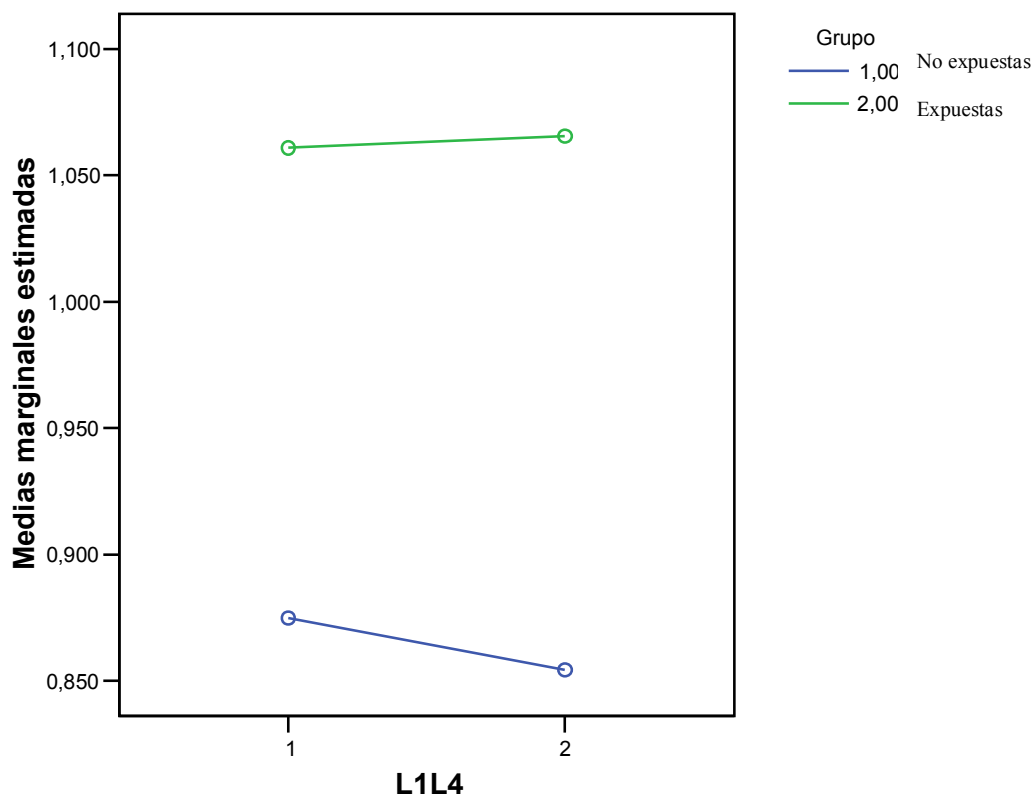


Figura 14. Masa ósea en columna lumbar en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de T de columna lumbar fue para el grupo control de -1,58 la inicial y de -1,74 al año. En el grupo expuesto fue -0,99 en la densitometría inicial y -0,95 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza no fue significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas entre ambos grupos ($p=0,284$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,076$).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

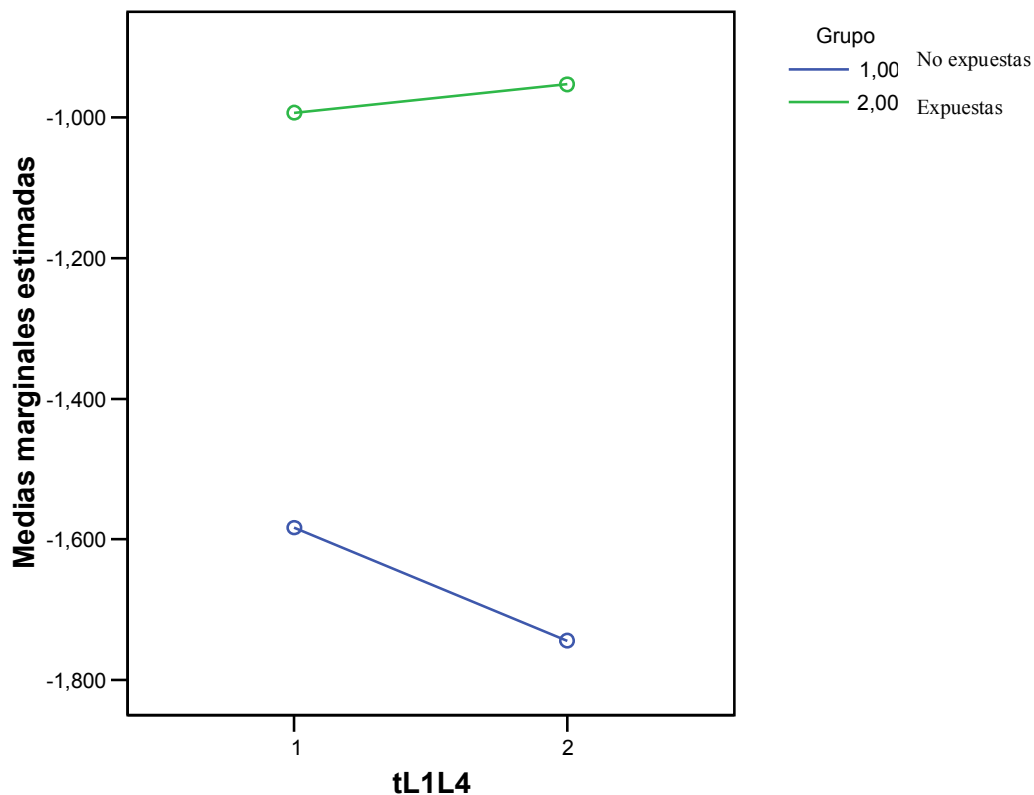


Figura 15. Puntuación T en columna lumbar en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

La media de Z de columna lumbar fue para el grupo control de -0,67 la inicial y de -0,75 al año. En el grupo expuesto fue 0,02 en la densitometría inicial y -0,04 en la densitometría final.

La prueba de Box sobre la igualdad de las matrices de covarianza no fue significativa mostrando la homogeneidad de los datos.

Al realizar contrastes multivariados, no se apreciaron diferencias significativas entre las líneas que definían las medias inicial y final medidas entre ambos grupos ($p=0,214$), ni diferencias significativas entre las pendientes que marcan la evolución de dichas masas óseas en ambos grupos ($p=0,986$).

Medias marginales estimadas de MEASURE_1

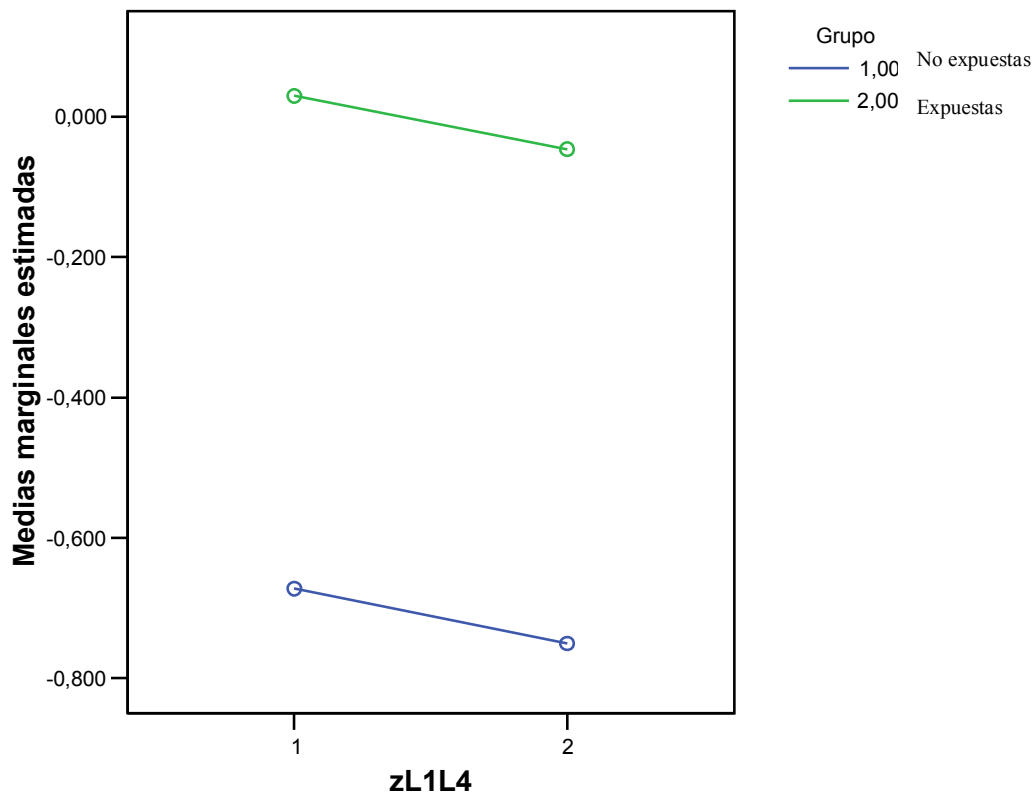


Figura 16. Puntuación Z en columna lumbar en mujeres expuestas y no expuestas a fosinopril.

Cambios en la densidad ósea

No se evidenciaron cambios con diferencias significativas entre las masas óseas antes y después del tratamiento.

		Mean	N	Diferencias
Pair 1	L1L4_1	1,0609	15	NS
	L1L4_2	1,0655	15	
Pair 2	T1_L1L4	-,9933	15	NS
	T2_L1L4	-,9527	15	
Pair 3	Z1_L1L4	,0293	15	NS
	Z2_L1L4	-,0467	15	
Pair 4	cuello_1	,9111	15	NS
	cuello_2	,9035	15	
Pair 5	T1_cuello	-,5753	15	NS
	T2_cuello	-,6367	15	
Pair 6	Z1_cuello	,1587	15	NS
	Z2_cuello	,1380	15	
Pair 7	Wards_1	,8051	15	NS
	Wards_2	,8099	15	
Pair 8	T1_Wards	-,8073	15	NS
	T2_Wards	-,7687	15	
Pair 9	Z1_Wards	,4633	15	NS
	Z2_Wards	,5580	15	
Pair 10	Trocanter_1	,8223	15	NS
	Trocanter_2	,8253	15	
Pair 11	T1_trocanter	,2927	15	NS
	T2_Trocanter	,3227	15	
Pair 12	Z1_trocanter	,4327	15	NS
	Z2_Trocanter	,4680	15	
Pair 13	N1On2Op3	1,8667	15	NS
	N1On2Op3_2	1,8000	15	

Tabla XIII. Cambios en la masa ósea de pacientes en tratamiento con fosinopril.

Sin embargo, en el grupo de mujeres no expuestas sí se demostraron diferencias en:

- columna lumbar : diferencia significativa ($p=0,002$) entre media de medición basal (0,87493) y final (0,85441).
- cuello de fémur: diferencia significativa ($p=0,016$) entre media de medición basal (0,74363) y final (0,72552).
- Ward (media basal 0,56523, final 0,56627) y trocánter (media basal 0,62931, final 0,62646) no presentaron diferencias significativas.

Cambios en los marcadores de reabsorción ósea tras la exposición a fosinopril

La Deoxipiridinolina se determinó en las pacientes que iban a someterse a tratamiento antihipertensivo con fosinopril antes y al año de iniciar dicho tratamiento. La media al inicio fue de 6,84 y al final de 6,68. El análisis estadístico mostró que sí existía diferencia significativa ($p=0,034$) entre ambas mediciones.

Valoración de factores de confusión

Al controlar edad, años menopausia, horas de ejercicio e índice de masa corporal no variaron los resultados.

DISCUSIÓN

Consideraciones previas

Han sido previamente expuestas y no parece pertinente repetir las razones por las que se inició el presente estudio, que pareció plenamente justificado.

Como paso previo a comentar los resultados obtenidos en el estudio, parece oportuno hacer algunos comentarios a propósito de las limitaciones con las que el desarrollo del proyecto se encontró y a posibles deficiencias metodológicas que pueden ser justificadas y cuya consideración puede resultar útil para ulteriores estudios.

El presente estudio pretendía valorar tanto los posibles efectos de la hipertensión arterial sobre la masa ósea y la osteoporosis en la mujer menopáusica como el posible efecto de los tratamientos antihipertensivos sobre aquellos mismos aspectos.

Parece obvio señalar que un adecuado estudio con los objetivos que aquí se pretendía alcanzar requiere realizar un estudio longitudinal de tres poblaciones: un grupo de mujeres normales, un grupo de mujeres hipertensas tratadas y un grupo de hipertensas no tratadas.

Por supuesto, un requisito indispensable para incluir a las mujeres en el estudio era que no hubieran recibido previamente tratamientos antihipertensivos, sobre todo diuréticos tiazídicos, ni tratamiento hormonal alguno por la menopausia ni por haber sido detectados déficits de masa ósea.

Los tres grupos de mujeres antes definidos deberían ser similares en cuanto a edad, años de menopausia, cifras tensionales y dosis de fármaco antihipertensivo necesarias para controlar la hipertensión; esto último porque efectos sobre la tensión arterial y efectos sobre la masa ósea podrían estar disociados. Además, otros factores relacionados con los hábitos de vida, sobre todo el nivel de ejercicio, deberían ser controlados. En estos dos grupos de mujeres convendría determinar la masa ósea mediante densitometría antes de iniciar el tratamiento y tras un periodo de tiempo suficiente de seguimiento. Simultáneamente, sería conveniente valorar algún tipo de marcador de reabsorción ósea de valor contrastado. Por último, la aparición de fracturas debería ser valorada puesto que, en definitiva, son las fracturas, sobre todo las deformaciones vertebrales en este tipo de mujeres, los elementos más característicos de la presencia de la enfermedad osteoporótica.

Ante todo, conviene adelantar que no fue posible separar dos grupos, tratadas y no tratadas, entre las mujeres hipertensas porque no hubiera sido ético dejar de instaurar un tratamiento que mejorara la morbimortalidad de estas mujeres al diagnosticarse la hipertensión, con el único fin de incluirlas en un estudio; sobre todo considerando que los cambios que pueden ser detectados por la densitometría en un estudio longitudinal requieren que, al menos, pasen seis meses entre una y otra exploración.

A este respecto, la actuación llevada a cabo fue derivar a su médico de cabecera a toda mujer hipertensa, tan pronto como se diagnosticó la hipertensión, con el fin de que fuera instaurado un tratamiento antihipertensivo, farmacológico o no.

Una vez iniciado este proceso, la intervención debía conseguir normalizar las cifras tensionales; en consecuencia, el seguimiento de estas mujeres dejaba de ser útil para el estudio del efecto de la hipertensión sobre la masa ósea y la osteoporosis puesto que el factor hipertensión dejaba de actuar y sólo podía ser valorado el efecto del fármaco, en los casos en que el tratamiento instaurado fuera el Fosinopriilo.

Para, en la medida de lo posible, obviar este problema se recurrió a un diseño transversal –comparar la situación esquelética de mujeres normales e hipertensas de nuevo diagnóstico, no expuestas a tratamientos antihipertensivos- con lo que se pretende determinar el efecto de la hipertensión y limitar el estudio longitudinal a un estudio comparativo entre las mujeres normales y las mujeres hipertensas tratadas.

Este diseño conlleva otra limitación porque tratándose de mujeres hipertensas de nuevo diagnóstico es imposible conocer el tiempo durante el que la hipertensión ha podido ejercer una influencia sobre la masa ósea. Cualquier suposición a este respecto sería meramente especulativa y, por esta razón será obviada.

Independientemente de lo expuesto, el desarrollo del proyecto encontró otra dificultad: la de obtener mujeres que reunieran los criterios de inclusión y exclusión definidos para la selección de la muestra.

La mujer menopáusica, en consonancia con su edad avanzada, frecuentemente presenta patologías diversas que la hacen tributaria de tratamientos médicos susceptibles de actuar sobre la masa ósea.

Por otra parte, este tipo de pacientes recibe información de muy diversas fuentes (sanitarias, socio-familiares y mediáticas), tanto en relación con el propio proceso de la menopausia como con el de la hipertensión y es francamente difícil encontrar mujeres de esta edad que no estén recibiendo algún tipo de tratamiento médico o alternativo, más o menos empírico.

Por una de estas dos razones numerosas mujeres no pudieron ser incluidas en el estudio o tuvieron que ser excluidas del mismo cuando ya había sido iniciado su seguimiento debido a violaciones del protocolo.

Todo ello tuvo como consecuencia que se hiciera muy difícil reunir la muestra poblacional estudiada y que el periodo de reclutamiento de pacientes de la misma se alargara de forma relevante, a pesar de haber involucrado en el mismo al Centro de Salud del Puerto de Sagunto, a facultativos de otros 8 centros de salud de la provincia de Valencia y a la consulta de menopausia del Hospital La Fe y haber reclutado pacientes durante 4 años (2000 a 2004).

Esta situación, la imposibilidad de reclutar mujeres para su inclusión en el estudio, hizo necesario recortar el proyecto:

- se redujo el tamaño muestral a un número razonable de mujeres, suficiente para el estudio estadístico y, de cualquier forma, similar al de otros estudios de la literatura
- los objetivos del proyecto inicial incluían, en su segunda fase, además del grupo de pacientes en tratamiento con IECAs, otra muestra poblacional para cada familia de antihipertensivos. Sin embargo, por las mismas causas que han ocasionado serias dificultades para conseguir la muestra poblacional sobre la que se trabajaba, se limitó al estudio del efecto de un solo tipo de fármaco, el que pareció más interesante, habida cuenta que otros fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión habían sido ya evaluados

Es conocido que determinados hábitos de vida pueden influir sobre la pérdida de masa ósea que acompaña a la menopausia, como el ejercicio. Otros, como el consumo de lácteos, tabaco, etc, sobre los que existen numerosas publicaciones pero sobre los que no existe evidencia científica.

Al inicio del estudio, se obtuvo información sobre los mismos, a través de la historia clínica de cada paciente y de un cuestionario específico.

A lo largo de los meses que duró el periodo de tratamiento (2ª fase), se instó a todas las mujeres incluidas en el mismo a que llevaran el mismo tipo de dieta y el mismo régimen de ejercicio suave (paseo). Sin embargo, se ignora si, a partir de otras influencias, alguna mujer pudo modificar sus hábitos, influyendo sobre los resultados. No obstante, puesto que el médico de atención primaria mantiene un estrecho contacto con sus pacientes y no fueron observados cambios importantes en la conducta de las mujeres estudiadas, parece razonable pensar que, si algún cambio se produjo, fue de escasa importancia.

El periodo de seguimiento fue de 12 meses. Es obvio que pudo ser más prolongado y que ello hubiera podido contribuir a la obtención de resultados más consistentes. Este había sido el periodo de tiempo estipulado para en el proyecto porque había sido considerado suficiente para que la densitometría final pudiera detectar con fidelidad suficiente los cambios que se hubieran podido producir en la masa ósea de nuestras pacientes. Más adelante habrá oportunidad para completar un segundo año de observación.

Influencia de la hipertensión sobre la masa ósea y la osteoporosis

Como quedó expuesto en el epígrafe de material y métodos, la primera fase del presente estudio consistió en valorar, en un corte transversal, la masa ósea de dos muestras poblacionales: 53 mujeres normotensas y 51 mujeres hipertensas. Ambos grupos lo fueron de mujeres postmenopáusicas.

Los resultados obtenidos, que fueron expuestos en la tabla XI del epígrafe de resultados, mostraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la densidad de su masa ósea, la puntuación Z ni la puntuación T en ninguno de los puntos esqueléticos analizados (columna lumbar, cuello de fémur, trocanter y triángulo de Ward).

Acerca de esta primera fase del estudio son pertinentes comentarios respecto al grupo de control y respecto a la relación entre masa ósea y prevalencia de osteoporosis e hipertensión arterial.

En EEUU, Melton y cols¹⁶³ llevaron a cabo un estudio en el que la prevalencia de osteoporosis en mujeres de raza blanca fue de 8% en el tramo etario de 50 a 59 años y de 30% en el de 60 a 69 años (n= 100, en total). Sus resultados son expuestos en la tabla XIV.

Diaz Curiel y cols¹⁶⁴ llevaron a cabo un bien diseñado estudio en nuestro país con el objetivo de estudiar la masa ósea en la población española. En este estudio fueron incluidas 1305 mujeres sanas con edades comprendidas entre 20 y 80 años. La distribución y el número de mujeres fueron calculados para que fueran representativos de todas las regiones españolas. Fueron excluidas del estudio las mujeres que presentaban alguna enfermedad o tomaban alguna medicación susceptible de influir sobre el remodelado óseo, las mujeres con antecedentes de fracturas osteoporóticas. y las mujeres con menopausia precoz (antes de los 45 años), tanto espontánea como yatrógena. Sus resultados son expuestos en la tabla XIV.

De particular interés resulta el estudio llevado a cabo por Esteban y cols¹⁶⁵ acerca de la masa ósea y la prevalencia de osteoporosis en mujeres de la Comunidad Valenciana. Este estudio incluyó 713 mujeres normales. Sus resultados se recogen en la tabla XIV.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, que se recogen en la tabla XIV, corresponden indudablemente, a una muestra poblacional muy reducida si la comparamos con los previamente citados y recogidos en la misma tabla. Esto podría justificar, al menos parcialmente, las diferencias que se observan. Además, por otra parte, conviene señalar que el estudio de Melton y cols¹⁶³ se refiere a una población muy distinta de la española en cuanto a hábitos de vida (alimentarios, ejercicio, etc); si a esto se añaden las consideraciones de las diferencias raciales y étnicas podemos afirmar que las diferencias están justificadas.

El estudio llevado a cabo por Diaz Curiel y cols¹⁶⁴ tomó en consideración los tramos etarios pero no si se trataba o no de mujeres menopáusicas ni del tipo de menopausia experimentada o la edad de la misma; en consecuencia, los años de evolución de la menopausia no fueron considerados. Tampoco en aquel estudio fue considerado que la hipertensión podía ser una enfermedad que pudiera jugar un papel modificador de la masa ósea.

	Melton ¹⁶³	NHANES 163**	Kanis ¹⁰⁵	Shilbaeh ⁴⁶	Iki ¹⁶³	Diaz ¹⁶⁴	Pérez- Castrillón ¹ 39	Esteban ¹⁶⁵	Presente Estudio
Año	1998	1997	2000	2003	2001	1997	2003	1998	2005
CF	50-59*: 4% 60-69*:10% (Cadera)	17%	21%		17%	45-50*:0%. 50-59*:1,3% 60-69*:5.71%		16.7%	16.3%
CL					27%	12%	22%	17%	12.5%
CLoc	35%			29.6%					31%
P	Mujeres EEUU	Mujeres MN EEUU	Mujeres MN Suiza	Mujeres Jordania	Mujeres 50-79* Japón	Mujeres 40-70* España	Mujeres MN España	Mujeres MN CV	Mujeres MN CV

Tabla XIV. Prevalencia de la osteoporosis observada por distintos autores (CF: cuello de fémur; CL: columna lumbar; Cloc: cualquier localización; MN: postmenopáusicas; P: población estudiada; CV: Comunidad Valenciana; * tramo etario; ** National Health and Nutrition Examination Survey))

En resumen, parece adecuado concluir que, en lo que al grupo de control considerado en nuestro estudio, nuestras observaciones son razonablemente concordantes con los resultados de los estudios comentados, como puede apreciarse en la tabla XIV.

Uno de los objetivos del presente estudio fue determinar si la presencia de hipertensión modifica, en sentido positivo o negativo, la masa ósea de las mujeres menopáusicas.

En las tablas XI del apartado de resultados se ha mostrado la masa ósea de las mujeres normotensas e hipertensas incluidas en nuestro estudio; en estas mismas tablas se recoge el resultado del análisis estadístico y se pudo comprobar que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los puntos esqueléticos evaluados mediante densitometría.

Podría, en consecuencia, concluirse que el aumento de las cifras de presión arterial no afecta a la masa ósea de las mujeres menopáusicas. Sin embargo, si estas mismas mujeres son distribuidas, de acuerdo con la clasificación de la OMS⁴⁴, en normales y osteoporóticas (ver tabla XII de Resultados) se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0.049$), siendo la osteoporosis significativamente más frecuente en el grupo de mujeres hipertensas, al compararlas con las mujeres normotensas.

Los estudios realizados en la especie humana con el objetivo de valorar las relaciones entre masa ósea u osteoporosis e hipertensión arterial son francamente escasos; además, utilizan distintas metodologías y presentan resultados contradictorios.

Morikawa y cols¹⁶⁶ publicaron en el año 1989 los resultados de un estudio en el que incluyeron mujeres que presentaron hipertensión arterial inducida por la gestación; la masa ósea de estas mujeres fue valorada mediante microdensitometría de la cabeza del segundo metacarpiano y fue significativamente menor que la observada en un grupo de mujeres normotensas¹³¹.

Aunque se trata de poblaciones distintas, los hallazgos de Morikawa y cols podrían considerarse, en cierta medida, concordantes con los aquí observados.

En el año 1999, Capuccio y cols culminaron un estudio prospectivo sobre la posible relación entre presión arterial y osteoporosis en más de 3.000 mujeres americanas de raza blanca y de edad superior a 65 años no seleccionadas¹³⁶.

Sus resultados incluían que la pérdida absoluta y relativa de masa ósea en cuello femoral se asociaba de forma estadísticamente significativa ($p < 0.01$) a edad y a presión arterial sistólica. No se observó, sin embargo correlación con la presión arterial diastólica.

En este mismo año, Roca-Cusachs¹³¹ publicó una revisión titulada “Relaciones epidemiológicas y fisiopatológicas entre hipertensión arterial y osteoporosis” bajo los auspicios de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH), la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (LELHA) y la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas (FHOEMO). En esta publicación se hace referencia a un trabajo de campo realizado por Vivas y cols en el que a 333 mujeres no seleccionadas les fueron practicadas una toma casual de la tensión arterial y una tomografía computarizada cuantitativa radial. El análisis de los datos observados evidenció una mayor prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de mujeres que presentaban osteopenia que en el resto.

Aunque, evidentemente, existen importantes diferencias metodológicas (tanto en cuanto a la toma de tensión arterial como a la valoración de la masa ósea y al manejo de los resultados) entre este estudio y el llevado a cabo por nosotros, en cierta medida, estas observaciones corroboran los resultados de nuestro trabajo.

En el año 2000, Orwoll y cols¹³⁷ publicaron los resultados de su estudio sobre la relación entre distintos factores de riesgo para la osteoporosis y la masa ósea, llevado a cabo en 355 hombres americanos ancianos (edad media 71 ± 7). En este estudio la densidad ósea fue medida mediante absorciometría de doble energía a nivel de columna lumbar, cuello de fémur y radio; los datos restantes fueron obtenidos mediante un cuestionario.

Un análisis multivariante reveló que el peso y los antecedentes de cáncer mostraron relación con mayor masa ósea mientras que edad, antecedentes de fractura, artritis reumatoide, gastrectomía e hipertensión arterial se asociaron a menor masa ósea.

También la población de este estudio, que podría corroborar nuestros hallazgos, está constituida por ancianos y, además, en este caso se trata de hombres. No obstante, nuevamente hipertensión arterial y menor masa ósea (aunque no se hable de osteopenia ni osteoporosis) están relacionados y esto puede considerarse un apoyo a nuestras observaciones.

En el año 2001 Tsuda y cols¹⁶⁷ observaron una relación inversa entre PAS y MO. Estos resultados apoyarían nuestras observaciones; no obstante, se trató de una muestra poblacional escasa y esto podría restar valor a sus conclusiones, como ha sido expresado por algún otro autor⁷.

Jankowska y cols¹⁶⁸ llevaron a cabo un estudio en el año 2002 en el que como en el caso de Orwoll, la muestra estuvo constituida por hombres, 208 en este caso, de 35 a 63 años de edad, de raza caucásica procedentes de Polonia. Tras determinar la densidad de masa ósea mediante tomografía computarizada de radio distal y la presión arterial, observaron la existencia de una asociación inversa estadísticamente significativa entre presión arterial diastólica y masa ósea. Estos autores no hallaron diferencias respecto a la masa ósea entre pacientes normotensos y pacientes con hipertensión sistólica.

Con un diseño de estudio transversal en el que incluyó 400 mujeres de Jordania, Shilbaeh y cols⁴⁶ estudiaron los posibles factores de riesgo para la osteoporosis determinando la masa ósea y obteniendo los restantes datos mediante un cuestionario. Después del ajuste para la edad y el IMC, el análisis logístico determinó como factores independientes de riesgo para la osteoporosis las siguientes variables: fumadores actuales de más de 25 cigarrillos al día, menopausia, años de menopausia considerados a intervalos

de 5 o más años, menopausia precoz no yatrógena, enfermedad gastrointestinal, artritis reumatoide, osteoartritis, hipertensión y tratamiento sustitutivo de la función tiroidea.

Sin embargo, en un proyecto de la OMS sobre factores de riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusica desarrollado en Suiza, se observó que tanto la presión arterial sistólica como la diastólica eran significativamente menores en pacientes osteoporóticas que en las mujeres normales de control¹⁶⁹. Este fue un estudio de caso-controles que incluyó 128 mujeres postmenopáusicas de 59±6 años de edad afectadas de osteoporosis comparándolas con una población de 227 mujeres sanas de 59±5 años de edad. Tanto la tensión arterial sistólica (130±16 vs 140±17) como la diastólica fueron significativamente menores ($p < 0.001$) en las pacientes osteoporóticas que en los controles.

Han sido publicados estudios que apoyan la existencia de una asociación positiva entre masa ósea y cifras de tensión arterial¹⁷⁰. Con un diseño de estudio de cohortes fueron estudiadas 1222 mujeres de 70 a 73 años de edad. Fue estudiada la masa ósea mediante densitometría a nivel del radio y mediante atenuación de ultrasonidos de banda ancha (BUA) a nivel del calcáneo; antecedentes y estilo de vida fueron recogidos mediante un cuestionario. Entre los resultados obtenidos se recogió una asociación entre hipertensión arterial y mayor densidad ósea a nivel del calcáneo (RR 0,5; 0.3 a 0.8).

Otro estudio en el que se investigó la relación entre osteoporosis e hipertensión arterial fue publicado por Hanley y cols en el año 2003¹⁷¹, como resultado del Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Con un diseño de estudio de cohorte, estos autores incluyeron una muestra de 5566 mujeres de 50 a 103 años (media 67) y 2187 hombres de 50 a 97 años de edad (media 66).

En este estudio, la prevalencia de hipertensión arterial (29,9% en hombres y 33,8% en mujeres) se asoció a mayores medidas de masa ósea medida mediante el sistema Hologic, que utiliza densitometría radiológica de doble energía (DEXA). Las diferencias fueron más pronunciadas en la columna lumbar (+0,022 g/cm²) y en el cuello femoral (+0,007 g/cm²) en mujeres; en hombres, las diferencias fueron más marcadas a nivel de columna lumbar (+0,028 g/cm²). Además, las mayores medidas de masa ósea se correspondían con un 7,5% a 20,8% de reducción del riesgo de prevalencia de deformidades vertebrales en mujeres y hombres hipertensos, respectivamente. Este estudio

apoya la asociación de hipertensión arterial con un incremento de la masa ósea y la disminución del riesgo de fractura lo corrobora.

En nuestro país, Perez Castrillón y cols¹³⁹ estudiaron mediante densitometría la masa ósea de columna lumbar en 82 mujeres menopáusicas hipertensas. En esta población, la prevalencia de osteoporosis fue de 22% y no se observó asociación significativa alguna entre presión arterial – sistólica ni diastólica- y masa ósea. Sin embargo, sí se observó en este estudio una correlación negativa entre PA y la osteocalcina lo que permite suponer una menor formación de hueso en las mujeres hipertensas.

Han sido publicados importantes estudios¹⁷²⁻⁴ sobre factores de riesgo para fracturas osteoporóticas en el que la hipertensión arterial no se revelaba como tal; esto permite especular que esta enfermedad no incrementa la pérdida de masa ósea.

En la tabla XV se presenta un resumen de los más importantes estudios recogidos en la literatura revisada.

En resumen, como inicialmente se afirmó, existen pocos trabajos en torno a este tema y es difícil sacar de ellos conclusiones claras por lo dispar de su diseño, de las poblaciones estudiadas y de la metodología utilizada en su desarrollo.

En la muestra poblacional incluida en el presente estudio fue investigada, mediante la recogida de datos de la historia clínica y un cuestionario específico, la posible presencia de factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Por supuesto, debe ser considerado a priori que el escaso tamaño de la población incluida en este estudio no debe permitir obtener conclusiones en este aspecto.

Existe suficiente consenso de que edad, sexo femenino, déficit estrogénico, delgadez, ausencia de ejercicio físico y déficit de vitamina D favorecen la aparición de osteoporosis. Sin embargo, los resultados contradictorios obtenidos por distintos autores no avalan que también lo sean raza, paridad, tabaquismo, consumo de alcohol, café y té, niveles séricos de lípidos e ingesta de calcio.

	Diseño	Muestra	Mediciones	Resultado
Presente estudio 2005	Transversal	93 mujeres menopáusicas españolas	Densitometría CL+CF	Mayor prevalencia OP en HTA
PérezCastrillón 2003	Transversal	82 mujeres menopáusicas españolas	Densitometría CL	No asociación MO y TA.
Hanley 2003	Cohorte	5566 mujeres (media edad, 67 años) y 2187 hombres (media edad, 66 años) en Canada	Densitometría CF y CL	HTA asociada a mayor MO y menor prevalencia de deformidades vertebrales
Korpelainen 2003	Cohorte	1222 mujeres de 70-73 años. Finlandia.	DO de radio y BUA del calcaneo	HTA se asociaba a mayor BUA en calcaneo
Landin-Wilhelmsen 1999	Casos y controles	355 mujeres suizas postmenopáusicas		PAS y PAD menores en osteoporosis
Shilbayeh 2003	Transversal	400 mujeres jordanas	Densitometría CF+CL	HTA factor riesgo independiente de OP
Jankowska 2002	Transversal	208 varones 35-63 años Polonia	TC de radio distal	Asociación inversa entre PAD y MO
Vivas 1999	Transversal	333 mujeres blancas españolas menopáusicas	TC cuantitativa radial	Mayor prevalencia de HTA en osteopénicas
Tsuda 2001	Transversal	¿?	Absorciometría de dual energía.	Relación inversa entre PAS y MO
Orwoll 2000	Transversal	355 varones blancos ancianos. EEUU.	Absorciometría de dual energía en CF, CL y radio.	HTA se asociaba a menor MO
Capuccio 1999	Prospectivo, con seguimiento durante 5 años	3676 mujeres blancas ancianas. EEUU.	Absorciometría de doble energía en CF	Pérdida absoluta y relativa de MO en CF asociada a PAS
Morikawa et al 1989	Transversal	Mujeres embarazadas. Japón.	Microdensitometría de 2° metacarpiano	MO inferior en mujeres hipertensas gestacionales

Tabla XV. Estudios publicados sobre la relación entre masa ósea y presión arterial en humanos.

En el presente estudio se recogió de las pacientes información sobre edad, peso, IMC, ejercicio semanal, años de menopausia, paridad e ingesta diaria de calcio en forma de alimentos lácteos.

El análisis de estos datos puso de manifiesto:

- la existencia de diferencias significativas entre los grupos de pacientes normotensas e hipertensas de la primera fase del estudio que está siendo comentada consistía en que las mujeres hipertensas hacían más horas de ejercicio por semana ($p= 0.000$). Como fue señalado, las mujeres hipertensas de este estudio presentaron significativamente mayor prevalencia de osteoporosis.
- La ausencia de asociaciones dignas de ser consideradas entre las distintas variables estudiadas y la masa ósea obtenida en ambos grupos.

No es de extrañar, habida cuenta del escaso número de individuos incluidos en cada uno de los grupos.

Influencia de los IECA sobre la masa ósea y la osteoporosis

En el proyecto inicial de este estudio se planteó determinar si los tratamientos antihipertensivos pueden modificar o no el recambio mineral del esqueleto y, en consecuencia, ejercer una influencia sobre la masa ósea y la osteoporosis, en particular en la mujer menopáusica.

El hecho de que un tratamiento antihipertensivo modifique el recambio mineral del esqueleto y pueda así ejercer una influencia sobre la masa ósea y, en consecuencia, sobre la aparición de osteoporosis podría, teóricamente, deberse a una de tres razones:

- Admitiendo que la propia hipertensión, per se, modifica la masa ósea, si el fármaco antihipertensivo suprime la hipertensión, indirectamente, a largo plazo, puede jugar un papel sobre la masa ósea y la aparición de osteoporosis, favoreciéndola o dificultándola. En este sentido, habiendo observado en el presente estudio que las

mujeres hipertensas presentan mayor prevalencia de osteoporosis, el tratamiento antihipertensivo debería disminuir esta prevalencia. En este caso, todos los tratamientos antihipertensivos efectivos, incluyendo los no farmacológicos deberían ejercer este efecto.

- La segunda posibilidad es que el fármaco antihipertensivo, per se, modifique el recambio mineral óseo y pueda, así, ejercer un efecto sobre la masa ósea y la aparición de osteoporosis.
- Por último, podría ocurrir que la acción observable sobre masa ósea y osteoporosis se debiera a los efectos combinados de ambos, hipertensión y acción farmacológica.

En el presente estudio ha sido observado que, sin que pudieran evidenciarse cambios estadísticamente significativos sobre la masa ósea, existían diferencias significativas en la prevalencia de la osteoporosis asociada a la presencia de hipertensión arterial.

Por otra parte, ha sido observado que, en el grupo de mujeres hipertensas expuestas a tratamiento con IECAs, no se observó la disminución de masa ósea que debía observarse fisiológicamente, en función del tiempo transcurrido y que los marcadores de reabsorción (deoxipiridolina) disminuyen significativamente bajo tratamiento.

Ambos hallazgos permiten afirmar que la reabsorción ósea disminuye bajo tratamiento y que la pérdida de masa ósea es menor, probablemente debido a que el balance reabsorción/neoformación de hueso se inclina hacia la neoformación o lo que es lo mismo, la actividad de los osteoblastos predomina o se equilibra con la de los osteoclastos.

Se hace necesario, en este punto, encontrar una base fisiológica para justificar estos hallagos.

En este estudio ha sido evidenciado que un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (Fosinopril) ha tenido como efecto la disminución de la reabsorción ósea (evidenciada por la disminución significativa de deoxipiridolina) y la disminución de la pérdida fisiológica de masa ósea vinculada al tiempo en las mujeres postmenopáusicas, aunque en el tramo etario de 40 a 70 años.

En función de este hallazgo, se hace necesario:

- encontrar un nexo de unión entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y el recambio mineral óseo
- analizar si otros estudios han llegado a hallazgos concordantes

Existen evidencias que apoyan la idea de que la acción del sistema RAA no se limita al sistema cardiovascular y que podría jugar un papel en la fisiología del esqueleto, en particular en el recambio mineral del mismo.

La reabsorción ósea es una consecuencia directa de la actividad de los osteoclastos y ésta está íntimamente vinculada a la situación fisiológica de la vascularización local. En las áreas en que se desarrolla un proceso de reabsorción ósea activa, se observan capilares inmediatamente adyacentes a los osteoclastos. Esta proximidad permite que las células endoteliales jueguen un papel en la regulación de la reabsorción ósea, papel coherente con el efecto de sustancias producidas en el endotelio, como prostaglandinas, óxido nítrico, endotelina o factor de crecimiento plaquetar¹⁷⁵⁻⁷⁷.

Como señalaron Perez Castrillón y cols (2005)⁷ ha sido postulado que la angiotensina II está implicada en el metabolismo del hueso, bien por actuar directamente sobre las células implicadas en el mismo, bien indirectamente, regulando el flujo sanguíneo en los capilares de la médula ósea¹⁵⁶⁻⁷.

La acción de la angiotensina II se resumiría en una disminución de la mineralización del hueso y, en consecuencia, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina puede traducirse en un aumento de la mineralización del hueso y, en el caso de las mujeres menopáusicas, en una atenuación de la pérdida fisiológica de masa ósea.

De hecho, se ha postulado la síntesis de angiotensina II en el endotelio de los capilares adyacentes a los osteoclastos y también que, a este nivel, se expresan dos tipos de receptores para la Angiotensina II, el AT1 y el AT2¹⁵⁶⁻⁷.

Los primeros estudios se realizaron in vitro sobre cultivos de tejido óseo.

Con el fin de determinar los efectos de la angiotensina II sobre los osteoclastos, Hatton y cols¹⁵⁶ aislaron osteoclastos a partir de huesos largos de rata Wistar y los

	Hatton 1997	Hiruma 1997	Hagiwara 1998	Stimpel 1997	Pérez Castrillón 2003	Schlienger 2004	Presente estudio
DI SEÑO	Prospectivo in vitro	Prospectivo in vitro	Prospectivo in vitro	Prospectivo in vivo	Ensayo clínico randomizado	Casos y controles	Cohortes prospectiva
M U E S T R A	Cultivos de tejido óseo de ratas Wistar con Oc aislados o cocultivos OBOC.	Cultivos de tejido óseo rico en OB procedente de calvariae de ratas Sprague Dawley	Cultivos de OB de calvariae de ratas Sprague Dawley	Ratas Sprague-Dawley hembras ovariectomizadas	Mujeres (90% menopáusicas) y hombres españoles hipertensos de 36 a 76 años de edad	Población de 30 a 79 años de Reino Unido con/sin fractura ósea	42 mujeres menopáusicas españolas con IECA
M E T O D O	Añadir AngII durante 14 días. Añadir moexiprilato ...X tiempo.	Añadir AngII al cultivo e incubar 10 minutos.	Añadir AngII e incubar 15 minutos	Se administra moexipril oral o estradiol s.c. o ambos 8 semanas.	DO y marcadores basal y tras 1 año, genotipo ACE. Aleatoriza a quinapril, quinapril+HTZD o enalapril	TTO antiHTA, fractura ósea	DMO y marcadores de recambio óseo
R E S U L T A D O	AngII ↑ RO en OBOC cocultivos pero no en sólo OC. Moexiprilato ↓ RO en cocultivos OBOC pero no en OC.	AngII ↑ IP3 tiempo dependiente. ↑ actividad MAPKs	AngII ↓ ARN osteocalcina, ↓ FA un 60%, ↓ formación de nódulos mineralizados OB 50% y 80% tamaño, ↓ calcio, ↑AMPc intracelular.	Histomorfometría a tibia.	Pacientes con quinapril aumentan calcemia y no presentan pérdida ósea fisiológica. Genotipo DD aumentan MO tras TTO con IECA. No cambios en marcadores.	↓riesgo de fractura si largo TTO con IECA (OR 0.81)	TTO con IECA ↓ pérdida fisiológica de MO y ↓ eliminación de DPD
C O N C L U S I O N	AngII ↑ RO. IECA ↓ RO.	AngII ↑ síntesis DNA y proliferación OB	AngII ↓ diferenciación mineralización de OB	Moexipril no tiene efecto sobre recambio óseo	IECA ↓ pérdida de MO	TTO con IECA puede ↓ riesgo de fractura ósea	TTO con IECA ↓ pérdida de MO

Tabla XVI. Estudios publicados referentes a efectos de la Angiotensina y los IECAs sobre el hueso.

AngII: angiotensina II. RO: resorción ósea. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. OC osteoclasto. OB osteoblasto, FA fosfatasa alcalina. BB: betabloqueante. HTZD Hidroclorotiazida. DPD Deoxipiridolina. TTO: Tratamiento.

cultivaron aislados o en cocultivo con OB procedentes de calvaria de rata Wistar recién nacida.

Al aditivar angiotensina II a los osteoclastos en cultivo, la reabsorción ósea no se modificó. Sin embargo, al aditivar angiotensina II al cultivo de osteoclastos enriquecido con osteoblastos, se estimuló la reabsorción ósea y esta acción fue dosis dependiente, teniendo lugar a concentraciones de 10^{-7} M. Similarmente, la angiotensina I también se mostró eficaz, aumentando la reabsorción ósea en cocultivos de osteoclastos y osteoblastos, comprobándose, aditivando los cultivos con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (moexiprilato y captopril) que este efecto fue debido a su conversión en angiotensina II.

Estos autores concluyeron que angiotensina II incrementa la reabsorción de hueso y que los IECAs inhiben esta acción.

Fueron esporádicamente comunicados casos de fetopatía como consecuencia del tratamiento de la hipertensión gravídica con IECAs, consistentes en hipotensión neonatal y fallo renal; también se ha producido el nacimiento de fetos sin formación del cráneo (acalvaria) o formación defectuosa del mismo (hipocalvaria), lo que llevó a considerar estos fármacos como de alto riesgo durante la gestación¹⁷⁸.

Ello llevó a Hiruma y cols¹⁵⁷ a investigar si la angiotensina II está implicada en el desarrollo de la calvaria. Para ello obtuvieron células (semejantes a osteoblastos) de la calota de rata Sprague Dawley recién nacida y las cultivaron. Tras incubarlo durante 10 minutos con Angiotensina II aditivada a distintas concentraciones, apreciaron un aumento de la síntesis y actividad de IP3 (Inositol 1,4,5-trifosfato) y MAPKs (Mitogen-activated protein kinases), como marcadores de proliferación de células óseas. Concluyeron que la Angiotensina II potencia la síntesis de DNA y la proliferación de células óseas. Además, estos autores afirmaron que la angiotensina II puede estar implicada en el desarrollo de la calvaria y que este papel se ejercería a través de la activación de sus receptores tipo 1 (AT1).

En 1998 Hagiwara y cols, siguiendo la misma línea de investigación, incubó OB de calota de rata Sprague Dawley con Angiotensina II durante 15 minutos. Comprobaron que disminuía el ARN para osteocalcina, se redujo un 60% la fosfatasa alcalina y los nódulos

mineralizados de osteoclastos redujeron en un 50% su formación y en un 80% su tamaño, además de aumentar el AMPc intracelular. Sus conclusiones fueron que la Angiotensina II suprime la diferenciación y mineralización de OB¹⁵⁸.

Según lo expuesto, parece poder afirmarse que existen evidencias experimentales que apoyan la hipótesis según la cual, la angiotensina II puede modificar el recambio mineral del esqueleto, favoreciendo la pérdida de masa ósea y las sustancias inhibitoras de la enzima convertidora de la angiotensina puede contrarrestar este efecto, resultando en una protección para el desarrollo de la osteoporosis.

Sin embargo, algunas investigaciones han ofrecido resultados contradictorios.

Stimpel y Jee desarrollaron un estudio con el propósito de valorar a corto y largo plazo el efecto de angiotensina, estradiol y una combinación de ambas sustancias sobre el desarrollo de la osteoporosis. La justificación para la realización de este estudio fue la idea de que ningún fármaco administrado durante la menopausia debería contrarrestar la acción protectora del estradiol ni incrementar la pérdida de masa ósea¹⁵³.

Para ello utilizaron ratas Sprague Dawley de 12 semanas de edad, divididas en tres grupos (control inicial, operadas sin ooforectomizar y ooforectomizadas). Cada uno de los dos últimos grupos fue, a su vez, dividido en función del tratamiento recibido: excipiente, moexipril (10 Kg/Kg/día), estradiol (10 µg/kG/día) o una combinación de los dos últimos. Este tratamiento se mantuvo durante 14 ó 56 semanas.

En las ratas así tratadas se llevaron a cabo estudios histomorfométricos de la tibia y no se observó efecto alguno que permitiera suponer que moexipril, a corto o largo plazo, modifica el metabolismo óseo espontáneo o la acción protectora de la desmineralización ejercida por el estradiol.

Al margen de los estudios experimentales llevados a cabo en animales de laboratorio, aunque en muy escasa cantidad, algún estudio en realizado en la especie humana ha sido publicado.

Schlienger y cols llevaron a cabo el Reino Unido un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si el tratamiento con β-bloqueantes solos o asociados a diuréticos tiazídicos se asocia a una disminución del riesgo de fractura. Este estudio incluyó

30.601 casos de pacientes de 30 a 79 años (de ambos sexos) que habían sufrido una fractura y 120.819 individuos de control, que nunca la habían sufrido. Quedó incluido en esta muestra poblacional un grupo de pacientes que habían seguido tratamiento con IECAs durante, al menos, 20 meses. Este grupo también fue incluido en el análisis estadístico, apreciándose un descenso del riesgo de fractura en estos pacientes (OR 0,81)¹⁷⁹.

Aunque el estudio llevado a cabo por estos autores no es, en modo alguno, similar al que aquí se presenta, de forma indirecta, podría admitirse que una disminución del riesgo de fractura en este subgrupo de pacientes (expuestas a IECAs) permite suponer una mejor mineralización del esqueleto. No obstante, conviene aclarar que en este estudio fue incluido cualquier tipo de fractura, incluidas las que habían sido consecuencia de politraumatismos de tráfico.

A pesar de una búsqueda sistemática en la literatura, tan solo ha sido posible hallar una publicación dedicada a exponer los resultados obtenidos como consecuencia de un estudio realizado en la especie humana sobre el efecto de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina sobre el esqueleto de mujeres menopáusicas hipertensas. Se trató de un estudio prospectivo, randomizado, en el que hombres y mujeres hipertensos siguieron uno de tres tratamientos: a) quinapril, b) quinapril asociado a hidroclorotiazida y c) enalapril.

Para llevarlo a cabo, Perez Castrillón y cols¹⁸⁰. seleccionaron 134 mujeres y hombres hipertensos de 36 a 76 años de edad. El 90% de las mujeres eran postmenopáusicas. Tras dos semanas de aclaramiento de otros tratamientos, fueron randomizados en función de las tres modalidades de tratamiento farmacológico antes señaladas.

Fueron determinados densidad ósea, marcadores de recambio óseo (deoxipiridinolina, calcio/creatinina en orina, calciuria, calcemia, fosforemia y osteocalcina), 25-Vit D, 1-25- Vit D, PTHi y genotipo ACE en condiciones basales y transcurrido 1 año.

Comprobaron que los pacientes sometidos a tratamiento con quinapril aumentaron la calcemia y no presentaron la pérdida fisiológica esperada de masa ósea; en este último hallazgo, los resultados son concordantes con los observados en este trabajo.

En las mujeres con genotipo DD que llevaron este mismo tratamiento sí demostraron un aumento significativo de la masa ósea, mientras que las de genotipo II e ID presentaron pérdida significativa de masa ósea. En el presente estudio, las mujeres no fueron clasificadas según el genotipo.

No apreciaron ningún cambio relevante en las determinaciones de marcadores de recambio óseo antes y después de los tratamientos. En este aspecto los resultados del presente trabajo, en el que sí se observaron cambios significativos en el nivel de deoxipiridinolina.

En resumen, el trabajo presentado sugiere la existencia de relaciones entre la presencia de hipertensión arterial y la masa ósea y el riesgo de osteoporosis, quizá mediado por la angiotensina, como parece desprenderse de los estudios de experimentación realizados en animales de laboratorio, así como un posible, aunque débil, efecto protector de los IECAs utilizados como tratamiento de la hipertensión para la osteoporosis.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio permite concluir:

1. Las mujeres menopausicas hipertensas presentan mayor prevalencia de osteoporosis que las normotensas.
2. El tratamiento de la hipertensión arterial en mujeres postmenopausicas con fosinopril a las dosis utilizadas se asocia a la ausencia de la pérdida de masa ósea ligada al grupo etario incluido en este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Speroff L, Byyny RL. Cap 1. The rectangularization of life, pag 1-19. En: A Clinical Guide for the Care of Older Women. Ed Williams and Wilkins. Baltimore. 1990.
2. Ricoy Campos JR. Prólogo. En: Epidemiología del envejecimiento en España. Grupo de trabajo sobre envejecimiento. Fondo de Investigación Sanitaria. Madrid. 1990.
3. Díaz M et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. Med Clín (Barc) 2001; 116: 86-88.
4. Black HR. Introducción, Capítulo 1. Prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Sexto informe del Joint National Committee. Medical Trends, sl, Barcelona 1998.
5. Grupo de trabajo en hipertensión, Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Hipertension y riesgo cardiovascular en la mujer (2000).
6. Chobanian VA et al . The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure . The JNC 7 Report JAMA. 2003;289.
7. Pérez-Castrillón JL, Justo I, Sanz-Cantalapiedra A, Pardo C, Hernández , Dueñas A. Effect of the Antihypertensive Treatment on the Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture. Current Hypertension Reviews 2005;1:61-66.
8. Santoro N, Chervenack JL. The menopause transition. Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33 (4): 627-36.
9. González Merlo. J. Capítulo 7. Pubertad y Climaterio. 119-137. Ginecología. Ed Masson, Barcelona. Séptima Edición, 1997.
10. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. Endocrinol Metab Clin N Am 2004; 33 (4): 637-59.
11. Hughes E, Robertson D, Handelsman D, Hayward S, Healy D, De-Krester D. Inhibin and estradiol to ovarian hyperstimulation: Effects of age and predictive

- value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 358-364.
12. Jacobs S, Metzger D, Dodson W, Haney A. Effect of age on response to human menopausal gonadotrofin stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1525-1530.
 13. Sherman B, West J, Korenman S. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 629-636.
 14. Weiss G et al. Menopause and Hypothalamic-Pituitary Sensitivity to Estrogen. *JAMA*. 2004;292:2991-2996.
 15. Rinando P, Strauss III JF. Endocrine function of the postmenopausal ovary. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33 (4): 661-74.
 16. Judd H, Hudd G, Lucas W, Yen S. Endocrine function of the postmenopausal ovary: Concentrations of androgens and estrogen in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 39: 1020-1025.
 17. Vermeulen A. The hormonal activity of the menopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 42: 247-253.
 18. Lloyd C, Lobotski J, Baird D, et al. Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheal venous plasma of women : the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 15-161.
 19. Gracia CR, Freeman EW. Acute consequences of the menopausal transition: the rise of common menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33 (4): 675-689.
 20. Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KM et al. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 152, 1979.
 21. Casper RF, Yen SSC, Wilkes MM. Menopausal flushes: A neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 205: 823, 1979.

22. Genazzani AR, Petraglia F, Fucchinetti F et al. Increase of proopiomelanocortin related peptides during subjective menopausal flushes. *Am J Obstet Gynecol* 149: 775, 1984.
23. INE: <http://www.ine.es/censo/es/consulta.jsp>
24. Marín Torres RM, Quiles Izquierdo J, Pastor Villalba E. Evaluación preliminar del programa de atención integral a la mujer climatérica (PAIMC) en la Comunidad Valenciana. *Revista Valenciana de Medicina de Familia*, nº 9, 2001: 18-23.
25. Programa de atención integral a la mujer climatérica. Monografía sanitària. Sèrie E, nº 8. Generalitat Valenciana. 1992.
26. Murray JF. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. The American Society for Bone and Mineral Research. 3^a ed. Lippincot-Raven. New York. 1996.
27. Arnett T. Capítulo 1. Estructura y remodelado del hueso. En: Riancho JA, González J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Jarpyo Ed. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. 2004.
28. Parfitt AM, Chir B. Remodelamiento y pérdida de hueso: fisiopatología de la osteoporosis. *Clínicas obstétricas y ginecológicas*, 1987; 4: 751-71.
29. Unterman T, Phillips L. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatostatin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab (Oxford)* 1972; 1: 57-64.
30. Cosman F, Shen V, Xie F, Seibel M, Ratckiffe A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. *Annals Int Med* 1993; 118:337-343.
31. Komm B, Terpening C, Benz D. Estrogen binding receptor mRNA, and biological response in osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241: 81-84.
32. Pacifici R, Vannice JL, Rifas L, Kimble RB. Monocytic secretion of interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women: effects of menopause and

- estrogen/progesterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Nov;77(5):1135-41.
33. Lean JM, Jagger CJ, Kirstein B, Fuller K, Chambers TJ. Hydrogen peroxide is essential for estrogen-deficiency bone loss and osteoclast formation. *Endocrinology.* 2005 Feb;146(2):728-35.
34. Cock TA, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *Lancet.* 2003 Nov 8;362(9395):1572-4.
35. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, Magre J, Patano N, Kim CA, Ogawa Y, Liu X, Ware SM, Craigen WJ, Robert JJ, Vinson C, Nakao K, Capeau J, Karsenty G. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Mar 2;101(9):3258-63.
36. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T. The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. *Gynecol Endocrinol.* 2004 Aug;19(2):97-104. (Abstract)
37. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):282-90. (Abstract)
38. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004 Dec;15(6):457-75. (Abstract)
39. Gallagher JA. ATP P2 receptors and regulation of bone effector cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004 Jun;4(2):125-7. (Abstract)
40. Kanis J. Capítulo 2: Patogenia de la osteoporosis y de las fracturas 25-63. En: Kanis J. *Osteoporosis.* Jarpyo Ed. Madrid. 1996.
41. Orozco P. *Osteoporosis. Guía de abordaje.* Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona. 2000.
42. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 496 – 506.

43. NIH consensus development Panel on Osteoporosis Prevention, diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785-795.
44. WHO Study group. Assessment of fracture risk and its application to screening to postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994.
45. Rapado Errazti, Aurelio; Diaz Curiel, Manuel. Manual práctico de osteoporosis en Atención primaria. Fhoemo (Fundación Hispana de osteoporosis y enfermedades metabólicas óseas. Madrid 1996.
46. Shilbayeh S. Prevalence of osteoporosis and its reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study. Osteoporos Int. 2003;14(11):929-40.
47. Rabanaque G, García-Testal A, Plá MI. Osteoporosis en Atención Primaria: realidades y espejismos. Med Integral 2000;36 (1):8-21.
48. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. J Bone Miner Metab. 2003;21(2):86-90.
49. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. Osteoporos Int. 2004 Jan 22
50. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukkaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. Osteoporos Int. 2003 ;14(1):34-43.
51. Ceinos M, Acosta E, Martin C, Yeves L, Atienza JM, Gonzalez MA. Factores de riesgo en relación con la osteoporosis y la edad de presentación de la menopausia en población general. Aten Primaria. 1999;24(3):140-4.
52. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD000333.

53. Greendale GA, Barrett-Connor E, Edelstein S, Ingles S, Haile R. Lifetime leisure exercise and osteoporosis. The Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 1995;141(10):951-9.
54. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone Miner Res.* 2000;15(4):710-20.
55. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida) De La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd.
56. Mezquita P et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. *Med Clin* 2002;119(3):85-9.
57. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone.* 2003;32(1):78-85.
58. Lauderdale DS, Kuohung V, Chang SL, Chin MH. Identifying older Chinese immigrants at high risk for osteoporosis. *J Gen Intern Med.* 2003;18(7):508-15.
59. Calvo, J y Herrera, A. Osteoporosis. Valencia, 2000: Castellano JA, Colomer EJ. Capítulo 2: Osteoporosis: Concepto, factores de riesgo, clínica y clasificación.
60. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):666-74
61. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int.* 1999;9(1):45-54.

62. Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health*. 2002;26(4):292-8
63. Naves Diaz M, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int*. 1997;7(1):65-71.
64. Laitinen K, Karkkainen M, Lalla M, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Tahtela R, Valimaki M. Is alcohol an osteoporosis-inducing agent for young and middle-aged women? *Metabolism*. 1993;42(7):875-81.
65. Clark MK, Sowers MF, Dekordi F, Nichols S. Bone mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and in recovery. *Osteoporos Int*. 2003;14(5):396-403.
66. Roy DK et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*. 2003;14(1):19-26.
67. Santolaria F, Gonzalez-Reimers E, Perez-Manzano JL, Milena A, Gomez-Rodriguez MA, Gonzalez-Diaz A, de la Vega MJ, Martinez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*. 2000;22(3):147-57.
68. Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr*. 2000 Sep;3(3):253-61.
69. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l'Osteoporose*. *Am J Epidemiol*. 2000;151(8):773-80.
70. Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int*. 1998;8(4):355-63.

71. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):694-700.
72. Sakamoto W, Nishihira J, Fujie K, Iizuka T, Handa H, Ozaki M, Yukawa S. Effect of coffee consumption on bone metabolism. *Bone.* 2001;28(3):332-6.
73. Lloyd T, Rollings N, Egli DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1826-30.
74. Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):573-8.
75. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1994;271(4):280-3.
76. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):675-84.
77. Johnell O et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1995;10(11):1802-15.
78. Hegarty VM, May HM, Khaw KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):1003-7
79. Chen Z, Pettinger MB, Ritenbaugh C, LaCroix AZ, Robbins J, Caan BJ, Barad DH, Hakim IA . Habitual tea consumption and risk of osteoporosis: a prospective study in the women's health initiative observational cohort. *Am J Epidemiol.* 2003;158(8):772-81.
80. Wu LY, Yang TC, Kuo SW, Hsiao CF, Hung YJ, Hsieh CH, Tseng HC, Hsieh AT, Chen TW, Chang JB, Pei D. Correlation between bone mineral density and plasma lipids in Taiwan. *Endocr Res.* 2003;29(3):317-25.

81. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PW, Williams SA, Vaccarino V, Zhang Y, Kiel DP. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone*. 2004;34(3):557-61.
82. Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Dec;15(6):457-75. (Abstract)
83. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G, the Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Suplementos de calcio para la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
84. Ioannidi, JP A;Ralston, S; Bennett, S; et al. Differential Genetic Effects of ESR1 Gene Polymorphisms on Osteoporosis Outcomes . *JAMA*. 2004;292:2105-2114. (Abstract)
85. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 2003 Jun;32(6):711-7. (Abstract)
86. Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):419-28.
87. Martín Cortes A, Monzó A, Rubio JM, Abad A, Bosch Aparici E, Romeu A. Estudio de la masa ósea en la anorexia nerviosa. Papel del hipogonadismo y de los hábitos de vida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 1996; 13: 35-46.
88. Mirza FS, Prestwood KM. Bone health and aging: implications for menopause. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33 (4): 741-759.

89. García Paez JM, Andreu JL. Cribado de osteoporosis: la anamnesis y la exploración física siempre antes de las exploraciones complementarias. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 132-134.
90. Hernández JL et al. Diagnóstico de osteoporosis mediante la radiografía lateral de tórax. *Med Clí (Barc)* 2001; 117: 734-736.
91. Kanis J. Capítulo 5: Valoración de la masa ósea y la osteoporosis. 129-167. En: Kanis J. *Osteoporosis*. Jarpvo Ed. Madrid. 1996.
92. Green CJ, Basset K, Foerster V. Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women? Vancouver: BC Office of Health Technology Assessment, Centre for Health Services and Policy Research, University of British Columbia, 1997; 188.
93. Lobo RA. Areas for future inquiry. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33 (4): 761-769.
94. Ferrer J et al. Marcadores bioquímicos de remodelado en el estudio de la masa ósea en la mujer con menopausia reciente sin osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2005;124 (07):241-249.
95. Álvarez L, Peris P. Capítulo 13: Marcadores del remodelado óseo. En: Riancho JA, González J. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Jarpvo Ed. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. 2004.
96. Otte A, Alegre B, Miralles A, Martínez C. Osteoporosis postmenopáusica y marcadores bioquímicos de recambio óseo. *Rev Diagn Biol* 1996; 45: 50-59.
97. Cano A, Aranda I, Aliaga R, Calap E. Calcium and pyridoline excretion in the morning urine of fasting postmenopausal women. 7th International Congress on the Menopause. Stockholm, Sweden: 1993.
98. Esteban MJ. Prevalencia de osteoporosis postmenopáusica en distintas localizaciones esqueléticas en la Comunidad Valenciana. Facultad de Medicina y odontología. Universidad de Valencia. 1998.

99. Knobel H, Díez A, Arnau D. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Med Clín (Barc)* 1992; 98:441-444.
100. Burge RT, King AB, Balda E, Worley D. Methodology for estimating current and future burden of osteoporosis in state populations: application to Florida in 2000 through 2025. *Value Health*. 2003 Sep-Oct;6(5):574-83.
101. Arboleya LR, Castro MA, Bartolome E: Epidemiología de la fractura osteoporótica de cadera en la provincia de Palencia. *Rev Clín Esp* 1997; 197: 611-617.
102. Marín Torrens RM, Martín R, Pastor E, Salas D, Cuevas D, Moya C. Importancia sociosanitaria de la osteoporosis en la Comunidad Valenciana. *REEMO* 1995; 4 (1).
103. Marín Torrens RM, Pastor Villalba E, Bueno Cañigral FJ. “Programa de atención a la mujer climatérica en la Comunidad Valenciana” en : Calvo Catalá J y Herrera Ballester A. Osteoporosis. Hospital General universitario de Valencia, 2000.
104. Center JC, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* 1999; 353:878-882.
105. Kanis JA. Capítulo 1. Osteoporosis y sus consecuencias. En: Kanis J. Osteoporosis. Jarpyo Ed. Madrid. 1996.
106. Cohen JD. Medición de la tensión arterial y evaluación clínica, capítulo 2 . Prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Sexto informe del Joint National Committee. Medical Trends, sl, Barcelona 1998.
107. Chobanian VA et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206
108. Williams B et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-640

109. Martin JC et al. Prevalencia, grado de detección, tratamiento y control de la hipertensión arterial en población general. Estudio Hortera. *Hipertensión* 2003; 20 (4): 148-155.
110. Banegas JR, Villar F, Martín JM, Rodríguez F, González J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 321-327.
111. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención primaria en España. Resultados del estudio Controlares 2003. *Hipertensión* 2005; 22(1): 5-14.
112. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976;103(3):304-11.
113. Lindquist O. Intraindividual Changes of Blood Pressure, Serum Lipids, and Body Weight in Relation to Menstrual status: Results from a Prospective Population study of Women in Goterborg, Sweden. *Prevent Med* 1982;11:162-172.
114. Grobbee DE, van Hemert AM, Vandembroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining rise and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens Suppl* 1988 Dec;6(4):S614-6.
115. van Beresteyn EC, van t Hof MA, De Waard H. Contributions of ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive perimenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1989 May;129(5):947-55.
116. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989 Sep 7;321(10):641-6.
117. Portaluppi F, Pansini F, Manfredini R, Mollica G Relative influence of menopausal status, age, and body mass index on blood pressure. *Hypertension* 1997 Apr;29(4):976-9
118. Brown DE, Sievert LL, Aki SL, Mills PS, Etrata MB, Paopao RN, James GD. Effects of age, ethnicity and menopause on ambulatory blood pressure:

Japanese-American and Caucasian school teachers in Hawaii. *Am J Human Biol* 2001 Jul-Aug;13(4):486-93

119. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989 Dec;3(6):427-33

120. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 2000 Jan 15;34(1):25-32

121. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* 1999 Feb;142(2):415-23

122. Reckelhoff JF. Investigación básica de los mecanismos responsables de la hipertensión posmenopáusica. *Internacional Journal of Clinical Practice*. 2004. Suplemento 139, 15-22.

123. Yamori, Y et al. Different associations of blood pressure with 24-hour urinary sodium excretion among pre- and post-menopausal women. *Journal of Hypertension*. 2001;19(3):535-538,.

124. Sjöberg L, Caja R, Tuomilehto J. Epidemiología de la hipertensión posmenopáusica. *Internacional Journal of Clinical Practice*. 2004. Suplemento 139, 5-14.

125. Villecco AS, de Aloysio D, Radi D, Sprovieri G, Bargossi AM, Grossi G, Gueli C, Salgarello M, Cavrini G. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997 Mar;11(3):157-62

126. Owens J, Stoney C, Matthews K. Menopausal Status Influence ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation* 1993; 88: 2794-2802.

127. Eferakaya A, Imasuen J. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure in some Nigerian women. *Public Health* 1986; 100: 28-32.

128. Witteman J, Grobbee D, Kok F, Hofman A, Valkenburg H. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *British Med J* 1989; 298: 642-644.
129. Weiss N. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure: the United States Health Examination survey of adults. *Am J Epidemiol* 1972; 96, (4): 237-241.
130. Honisett, Suzy Y a,b; Pang, Ben a; Stojanovska, Lily b; Sudhir, Krishnankutty a; Komesaroff, Paul A a Progesterone does not influence vascular function in postmenopausal women. *Journal of Hypertension* 2003; 21(6):1145-1149.
131. Roca-Cusachs Coll A. Relaciones epidemiológicas y fisiopatológicas entre hipertensión arterial y osteoporosis. En: HIPERTENSION ARTERIAL Y OSTEOPOROSIS. M. Luque, Rapado. Sociedad Española de Hipertensión/Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEHLELHA) Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO) IDEPSA, 1999, Madrid.
132. Yamori Y, Stroke-prone as a model for osteoporosis. *Clin Exp Hypertens* 1991; 13: 755-762 (Abstract)
133. Liang H, Aging and ovariectomy-related skeletal.-*Anat Rec* 1997; 249: 173-180 (Abstract)
134. Barbagallo M. et al. Histological evidence of increased turnover in bone from spontaneously hypertensive rats. *Cardioscience*. 1991; 2(1):15-7. (Abstract)
135. Wang TM. Hsu JF. Jee WS. Matthews JL. Evidence for reduced cancellous bone mass in the spontaneously hypertensive rat. *Bone & Mineral*. 1993;20(3):251-64.
136. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:971-75.

137. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporosis International*. 11(10):815-21, 2000.
138. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Postmenopausal osteoporosis is more related to hormonal aberrations than to lifestyle factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:387-94.
139. Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, Sanz A, Igea R, Escudero P, Pueyo C, Diaz C, Hernandez G, Dueñas A. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *Journal of Human Hypertension*. 2003; 17(2):107-10.
140. McCarron DA, Morris CD. Oral Ca^{2+} in mild to moderate hipertensión: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Res* 1984; 224:1392-1398.
141. MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens*. 1993 Aug;11(8):781-5.
142. Resnick LM, Müller FB, Larga JH. Calcium-regulating hormones in essential hipertensión. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-654.
143. Honorato Pérez J, M Escolar Jurado y E García Quetglas. Relaciones hipertensión arterial esencial-osteoporosis: impacto del tratamiento antihipertensivo sobre el metabolismo extracelular del calcio. *Revista Clínica Española*, 1999 (8): 523-529.
144. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory test. *Arch Intern Med* 1981;141: 1761-1766.
145. Botey A, Revert L. Hipertensión arterial. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 12ª edición. Ed. Doyma, Barcelona, 1992.
146. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ*. 1990 :301(6764):1303-5.

147. Garca puig J. Hydroclorotiazida versus espironolactona : long-term metabolic modifications in patients with essential hypertension. *Journal of clinical pharmacology*, 1991; 31 (5): 455-61.
148. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA*. 2004; 292(11):1326-32.
149. Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Black DM, Ensrud KE, Browner WS, Bauer DC. beta-Blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(4):613-8.
150. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthoff N, Brixen K, Mosekilde L. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(5):365-72.
151. Pasco JA , Henry MJ, Sanders KM, Otowicz M, Seeman E, Nicholson G. B-Adrenergic Blockers Reduce the Risk of Fracture Partly by Increasing Bone Mineral Density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:19-24.
152. Zacharieva S, et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003;25(3):209-13. (Abstract)
153. Stimpel M. Jee WS. Ma Y. Yamamoto N. Chen Y. Impact of antihypertensive therapy on postmenopausal osteoporosis: effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril, 17beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats. *Journal of Hypertension*. 1995; 13(12 Pt 2):1852-6.
154. Stimpel. A. Zanchetti, W de G Hypertension after menopause, 1997, New York.
155. Ma YF. Stimpel M. Liang H. Pun S. Jee WS. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of moexipril and hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats. *Journal of Endocrinology*. 54(3):467-74, 1997.

156. Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. *Journal of endocrinology* (1997) 152, 5-10.
157. Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. *Biochemical and biophysical research communications* 1997; 230: 176-178.
158. Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, Yamaguchi A, Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. *Journal of endocrinology* (1998) 156, 543-550.
159. Cuckson AC, Reinders A, Shabeeh H, Shennan AH; British Hypertension Society. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit.* 2002;7(6):319-24.
160. Ferrer J, Tovar I, Tortosa J, Martínez P. Marcadores bioquímicos de remodelado en el estudio de la masa ósea en la mujer con menopausia reciente sin osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (7): 241-249.
161. Otte A, Alegre B, Miralles A, Martínez C. Osteoporosis postmenopáusica y marcadores bioquímicos de recambio óseo. *Rev Diagn Biol* 1996; 45: 50-59.
162. DPX-IQ™ Operator's Manual Software Version: 4.6 Documentation Version: 1/99C Part Number: 5970 Copyright© 1995, 1996, 1997, 1998, 1999 Lunar Corporation, Madison, Wisconsin.
163. Melton LJ. Epidemiology worldwide. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32: 1-13.
164. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I, on the behalf of the Multicentre Research Project on Osteoporosis. (1997) Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int*, 7: 59-64.

165. Esteban MJ, Santana AG, Quintero LA, Juliá MD, Romeu A, Monzó A. Prevalencia de osteoporosis postmenopáusica en distintas localizaciones esqueléticas en la Comunidad Valenciana. *Rev Iberoam Fert*, (2001); 18: 177-183.
166. Morikawa H. Chough SY. Ohara N. Yamasaki M. Ueda Y. Deguchi M. Mochizuki M. (Pregnancy induced hypertension (PIH) and osteoporosis]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi - Folia Endocrinologica Japonica*. 1989; 65(10):1123-34. (Abstract)
167. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001 Jul;14(7 Pt 1):704-7. (Abstract).
168. Jankowska EA, Susanne C, Rogucka E, Medras M. The inverse relationship between bone status and blood pressure among Polish men. *Ann Hum Biol*. 2002 Jan-Feb;29(1):63-73.
169. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Postmenopausal osteoporosis is more related to hormonal aberrations than to lifestyle factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:387-94.
170. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Vaananen K, Keinanen-Kiukaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population-based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int*. 2003;14(1):34-43.
171. Hanley DA et al. Associations Among Disease Conditions, Bone Mineral Density, and Prevalent Vertebral Deformities in Men and Women 50 Years of Age and Older: Cross-Sectional Results From the Canadian Multicentre Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res* 2003, 18, : 784-790.
172. Cummings S, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-67.
173. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C. Risk factors for hip fracture in men from

southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 1999;9(1):45-54.

174. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Epidemiol.* 2001;153(6):587-95.

175. Collin-Osdoby P. Role of vascular endothelial cells in bone biology. *Journal of Cellular Biochemistry* 21994; 55: 304-9.

176. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins : stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970; 86:1436-40.

177. Kasten TP et al. Potentiation of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of sciences of the USA* 1994; 91: 3569-3573.

178. Barr M, Cohen MM. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology.* 1991;44(5):485-95.

179. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA.* 2004; 292(11):1326-32.

180. Pérez-Castrillón JL et al. Effect of quinapril, Quinapril-Hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects : relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *AJH* 2003; 16:453-59.

