

Figini, Marcelo Alberto  
**Eficacia de los campos electromagnéticos en  
la osteoporosis posmenopáusica**

2019

*Instituto: Ciencias de la Salud*

*Carrera: Licenciatura en Kinesiología y  
Fisiatría*



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.  
Atribución 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad  
Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Figini, M.A. (2019) *Eficacia de los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusica* [tesis de  
grado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>



**Instituto ciencias de la Salud**

## **Tesina**

Presentada para acceder al título de grado de la carrera de:  
**Licenciatura en Kinesiología y Fisiatría**

# **Eficacia de los Campos Electromagnéticos en la Osteoporosis Posmenopáusia**

**Autor: Figini, Marcelo Alberto**  
**Legajo 5976**

**Director: Lic. Gallego Fernando**

**Fecha de Presentación:**  
**17/09/2019**

**Firma de Autor:**



AGRADECIMIENTOS

A MI NOVIA QUE SIEMPRE ESTA EN LAS BUENAS Y EN LAS MALAS,  
AYUDÁNDOME EN TODO, QUE SIN ELLA ESTO NO HUBIERA SIDO  
POSIBLE Y A MI FUTURO HIJO ELIAS.

A MIS PADRES Y HERMANOS QUIENES SIEMPRE ME HAN DADO UNA  
MANO CUANDO LO NECESITABA Y ME ALENTARON  
PERMANENTEMENTE.

A MIS AMIGOS QUE SIEMPRE ME HAN APOYADO  
INCONDICIONALMENTE.

POR ESO A TODOS ELLOS MUCHÍSIMAS GRACIAS.

*FIGINI, MARCELO ALBERTO*

## INDICE DE CONTENIDOS

I. Introducción.....	7
II. Problema y Objetivos.....	10
III. Justificación.....	10
IV. Estrategia metodológica.....	11
V.Contexto de análisis.....	16
V. 1. Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica.....	16
V.1.1. Anatomía ósea.....	16
V.1.2. Osteoporosis.....	19
V.1.3. Epidemiología.....	21
V.1.4. Diagnóstico.....	22
V.1.5. Metabolismo óseo.....	23
V.1.6. Remodelación ósea.....	23
V.1.7.Cálidad ósea en la osteoporosis.....	27
V.1.8. Alteraciones de las unidades de remodelación.....	30
V.1.9. Función de los estrógenos.....	32
V.1.10. Menopausia.....	33
V.1.11. Calcio.....	34
V.1.12. Vitamina D.....	35
V.1.13. Factores de riesgo.....	36
V.2 . Campos Electromagnéticos.....	43
V.2.1. Historia del magnetismo.....	43
V.2.2. El campo terrestre.....	44
V.2.3. Unidades de los CEM.....	44
V.2.4. Indicaciones y contraindicaciones de los CEM.....	45
V.2.5. Efectos de los CEM.....	46
V.2.6. Efectos biológicos de los CEM.....	46
V.2.6.1. Efecto de magnetización.....	46
V.2.6.2. Efecto piezoeléctrico.....	47
V.2.7. Efectos en órganos y sistemas.....	47
V.2.8. Efecto de los CEM en la proliferación celular.....	48
V.2.9. Efectos de los CEM en la osteogénesis y adipogénesis.....	51

V.2.10. Efectos en la proliferación, diferenciación y apoptosis del osteoclasto.....	52
V.2.11. Efectos en los marcadores de recambio óseo.....	53
V.2.12. Efectos de los CEM en los resultados funcionales.....	54
V.2.13. Efecto de los CEM en la densidad mineral ósea.....	56
V.2.14. Protocolo de tratamiento de los CEM.....	60
V. 3. Tratamiento de la osteoporosis.....	61
V.3.1. Prevención.....	61
V.3.1.1. Factores de riesgo modificables.....	61
V.3.2 Terapia farmacológica.....	62
V.3.2.1. Bifosfonatos.....	62
V.3.2.2. Calcitonina.....	63
V.3.2.3. Terapia de remplazo hormonal.....	63
V.3.2.4. Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs).....	64
V.3.2.5. Flúor.....	64
V.3.2.6. Parathormona recombinante (teriparatida).....	64
V.3.2.7. Ranelato de estroncio.....	64
V.3.2.8. Calcio y vitamina D.....	65
V.3.3. Efectos adversos de la terapia farmacológica.....	65
V.3.3.1. Reacciones adversas a los bifosfonatos.....	65
V.3.3.2. Reacciones adversas a la teriparatida.....	70
V.3.3.3. Reacciones adversas al Denosumab.....	70
V.3.3.4. Reacciones adversas a los SERMs.....	71
V.3.3.5. Reacciones adversas al Ranelato de estroncio.....	72
VI. Resultados.....	72
VII. Conclusiones.....	76
VIII. Referencias Bibliográficas.....	79

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Anatomía ósea	17
Figura 2	Sección transversal y longitudinal de un hueso largo	18
Figura 3	Estructuras internas del cuerpo y conductos vertebrales	18
Figura 4	Hueso normal y osteoporótico	19
Figura 5	T - SCORE	20
Figura 6	Efectos del estrógeno en la reabsorción ósea	25
Figura 7	Remodelación ósea	26
Figura 8	Trabéculas en forma de varilla	28
Figura 9	Micro daño	29
Figura 10	Formas de onda magnéticas	45
Figura 11	Comparación intragrupo e intergrupo de las concentraciones Séricas de Vitamina D 25 OH.	60
Figura 12	Radiografía de cadera.	69

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Aporte optimo de calcio diario	37
Tabla 2	Encuesta alimentaria de calcio	38
Tabla 3	Equivalencia en contenido de calcio	39
Tabla 4	Datos demográficos y clínicos	40
Tabla 5	Características de las pacientes fumadoras	41
Tabla 6	Datos sobre el tratamiento de remplazo hormonal	41
Tabla 7	Comorbilidades y antecedentes quirúrgicos	42
Tabla 8	Antecedentes de fracturas previas	42
Tabla 9	Estudios de laboratorio	43
Tabla 10	Indicaciones generales de los CEM	45
Tabla 11	Contraindicaciones de los CEM	46
Tabla 12	Efectos de los CEM en células óseas	49
Tabla 13	Efectos de los CEM en los marcadores de recambio óseo	54
Tabla 14	Efectos de los CEM en los resultados funcionales	55
Tabla 15	Efectos de los CEM en la DMO	56
Tabla 16	CEM vs entrenamiento con pesas en circuito	57
Tabla 17	Efectos de los CEM en la DMO en China.	58
Tabla 18	Características de los participantes al inicio	59
Tabla 19	Comparación intergrupar de los cambios porcentuales	59
Tabla 20	Protocolo de tratamiento de los CEM	60

## EFICACIA DE LOS CAMPOS ELECTROMAGNETICOS EN LA OSTEOPOROSIS POSMENOPAUSICA

### **I. Introducción**

La osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético, caracterizado por una baja densidad mineral ósea (DMO) y una arquitectura ósea alterada, lo que lleva a un aumento de la fragilidad ósea, que es una condición común en mujeres posmenopáusias.(Golob & Laya, 2015). Es un problema clínicamente importante que puede causar osteodinia y aumentar la incidencia de fractura.(Bonura, 2009)

Al concepto de pérdida de masa ósea sin deterioro del hueso restante propuesto por Albright en 1994 para definir la OP sucedió el de menor cantidad de hueso con alteración cualitativa del mismo (1993), un año más tarde se enfatizó en la pérdida de hueso estableciéndose diferentes rangos que definirían el estado de normalidad, osteopenia y osteoporosis llegándose a su diagnóstico tras un estudio densitométrico. Pero se ha constatado que esta definición no se correspondía con los hallazgos clínicos de la práctica diaria por lo que en el año 2000, en una nueva conferencia de consenso de la *National Institutes of Health* (NIH), se acepta que la osteoporosis depende no sólo de la merma de masa ósea sino también del grado de normalidad del hueso restante (calidad ósea) y que en estados anormales condicionan la aparición de fracturas.(González Macías & Olmos Martínez, 2010; Ramos, Lluch, Canosa, & Gamarra, 2009)

La resistencia del hueso está determinada principalmente por la DMO y por el estado de su microarquitectura, se considera a la DMO como una medida aproximada de la resistencia del tejido óseo, representando alrededor del 70% de la misma. La DMO puede estimarse por una amplia variedad de técnicas entre las que se considera a la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) como patrón oro.(Balderramo, Ramacciotti, & Douthat, 2004; González Macías & Olmos Martínez, 2010; Hermoso de Mendoza, 2003)

La OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones. Habitualmente se usan indicadores indirectos como las fracturas osteoporóticas, para aproximarnos a la prevalencia de la OP. Según criterios de la



Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia se estima en un 30% de las mujeres caucásicas y en un 8% de los varones caucásicos mayores de 50 años, y asciende hasta un 50% en mujeres de más de 70 años. En el estudio de prevalencia de OP utilizando la técnica DEXA en la población femenina española publicado por Díaz Curiel y Col, se presentan las siguientes cifras: de 50 a 59 años un 9% de OP lumbar y 1% de OP femoral; de 60 a 69 años un 24% OP lumbar y 5,7% OP femoral; de 70 a 79 años un 40% OP lumbar y un 24% OP femoral. Las cifras presentadas por los mismos autores para los varones de 70 a 79 años son de 11,3% en columna lumbar y de 2,6% en cadera. La incidencia de OP es mayor en las mujeres que en los varones, debido a que los varones tienen mayor masa ósea, por la ausencia de la menopausia, una menor tendencia a caerse y a una esperanza de vida más corta. Las mujeres presentan fracturas de hueso trabecular en una proporción 8/1 respecto al varón, frente a las fracturas de hueso cortical donde la proporción es 2/1 respecto al varón. En los primeros 4 a 8 años tras la menopausia se producen con más frecuencia las fracturas vertebrales y de radio. Posteriormente, hacia los 70 a 75 años aparecen fracturas de cadera que se relacionan más con la pérdida de hueso cortical y con otros factores que predisponen a las caídas.(Hermoso de Mendoza, 2003)

La OP al ser una enfermedad multifactorial, se han descripto como los principales factores de riesgo: sexo femenino, edad avanzada, deficiencia estrogénica, raza blanca, estatura e índice de masa corporal bajo, antecedente de historia familiar de osteoporosis, tabaquismo y antecedentes de fracturas. (Balderramo et al., 2004; Hermoso de Mendoza, 2003)

La menopausia es el principal factor de riesgo para esta enfermedad.(Hermoso de Mendoza, 2003) La menopausia es el cese de la menstruación, que es precedido por 1 a 2 años de disminución gradual en la producción de estrógeno en los ovarios. Ocurre en la mayoría de las mujeres a la edad aproximada de 51 años. El estrógeno inhibe la actividad de los osteoclastos y la privación de estrógenos elimina esta inhibición y contribuye a la pérdida de masa ósea.(L. Armas & R. Recker, 2012)

Los tratamientos comunes de la osteoporosis incluyen cambios en la dieta, cambios en el estilo de vida y terapias farmacológicas.(Bernabei, Martone,

Ortolani, Landi, & Marzetti, 2014; Willson, Nelson, Newbold, Nelson, & LaFleur, 2015)

Las terapias de campo electromagnético (CEM) fueron bien recibidas durante las últimas décadas como tratamiento de seguridad clínica, eficaz y no invasivo, Los CEM se utilizan para curar fracturas óseas.(Hannemann, Mommers, Schots, Brink, & Poeze, 2014). Basados en ensayos experimentales y estudios clínicos prospectivos, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, aprobó los CEM pulsados como un método seguro y eficaz para tratar las fracturas tardías.(Gupta, Srivastava, & Avasthi, 2009).En los últimos años, varios investigadores encontraron que los CEM afectaron positivamente el balance de osteoblastos y la diferenciación de adipocitos de las células madres mesenquimales (Yang et al., 2010). Y el balance entre la reabsorción ósea y la formación ósea (Zhou et al., 2013). Los cuales son muy importantes para el proceso de osteoporosis. Esto puede indicar que los CEM pueden mejorar el estado de la osteoporosis.

## II. Problema y Objetivos

La problemática de este trabajo de investigación es: si la terapia con campos electromagnéticos aumenta la densidad mineral ósea en mujeres con osteoporosis posmenopáusia o no.

El objetivo general del trabajo de investigación es analizar la bibliografía existente mediante una revisión bibliográfica sobre la efectividad de la terapia con campos electromagnéticos en relación al aumento de la densidad mineral ósea y una disminución de la fragilidad ósea, en mujeres con osteoporosis posmenopáusia. Para ello se realizará la revisión de los siguientes puntos:

- Analizar la fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusia y los factores de riesgo.
- Describir los efectos de los campos electromagnéticos en el tejido óseo.
- Analizar los tratamientos existentes de la osteoporosis posmenopáusia.

## III. Justificación

La OP es un trastorno esquelético común con complicaciones costosas y es un problema de salud global. La OP es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.(Elsisi, Mousa, & ELdesoky, 2015)

Los tratamientos utilizados actualmente para la OP posmenopáusia son farmacológicos y su uso a largo plazo tienen efectos adversos para la salud, como la osteonecrosis de mandíbula (Khosla et al., 2007), la fibrilación auricular (Dennis M Black et al., 2007), cáncer de esófago (MacLean et al., 2007; Wysowski, 2009) y las fracturas atípicas (Goh et al., 2007). En cambio la terapia con CEM no es invasiva y hasta el momento no se descubrieron efectos secundarios graves para la salud como los de la terapia farmacológica. Actualmente los pacientes desconocen los efectos beneficiosos de la terapia con CEM. Por eso se ha decidido realizar una revisión bibliográfica para analizar la bibliografía existente sobre la eficacia de esta técnica, para que sea introducida dentro de un plan para la promoción, prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia.

#### IV. Estratégica Metodológica

En éste trabajo de investigación se realizará una revisión bibliográfica, para ello se consultarán las bases de datos de Pubmed, Lilacs, Bireme, Cochrane, Scielo, Google académico y se consultaran investigaciones publicadas en el período comprendido entre enero de 2009 hasta agosto de 2019.

Para realizar la búsqueda bibliográfica se utilizarán las palabras que se detallan en el siguiente cuadro:

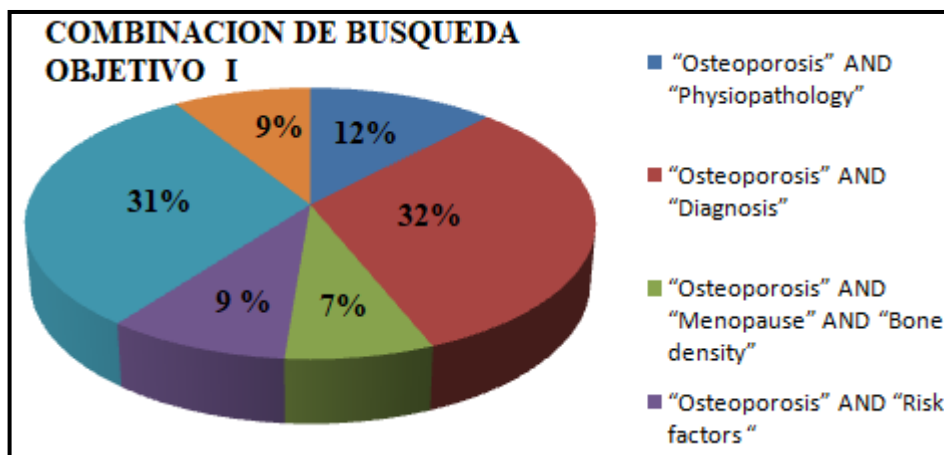
	<b>Termino en español</b>	<b>Termino en ingles</b>
1	“Campos magnéticos” [DeCS]	“Magneticfield” [DeCS][MeSH]
2	“Osteoporosis” [DeCS] [MeSH]	“Osteoporosis” [DeCS][MeSH]
3	“Densidad ósea” [DeCS]	“Bonedensity” [DeCS][MeSH]
4	“Vitamina D” [DeCS]	“ Vitamin D” [DeCS][MeSH]
5	“Posmenopausia” [DeCS]	“Postmenopause” [DeCS][MeSH]
6	“Tratamiento farmacológico” [DeCS]	“Drugtherapy” [DeCS] [MeSH]
7	“Menopausia” [DeCS]	“Menopause” [DeCS] [MeSH]
8	“Fisiopatología” [DeCS]	“Physiopathology” [DeCS] [MeSH]
9	“Diagnostico” [DeCS]	“Diagnosis” [DeCS] [MeSH]
10	“Factores de riesgo” [DeCS]	“Risk factors” [DeCS] [MeSH]
11	“Bifosfonatos” [DeCS]	“Diphosphonates”[DeCS] [MeSH]
12	“Moduladores selectivos del receptor estrogénico” [DeCS]	“Selective estrogen receptor modulators” [MeSH] [DeCS]
13	“Teriparatido” [DeCS]	“Teriparatide” [DeCS] [MeSH]
14	“Denosumab” [DeCS] [MeSH]	“Denosumab” [DeCS] [MeSH]
15	“Efectos adversos” ” [DeCS] [MeSH]	“Adverse effects” [DeCS] [MeSH]

Para realizar la búsqueda se realizaron las siguientes combinaciones:

<b>COMBINACIONES</b>	<b>Resultados</b>
<b>“Magneticfield” AND “Osteoporosis”</b> <b>Filters: Humans, 10 years, Clinical Trial.</b>	<b>12</b>
<b>“Magnetic field” AND “Bone density”</b> <b>Filters: Humans, 10 years, Clinical Trial.</b>	<b>15</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Physiopathology”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans.</b>	<b>422</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Diagnosis”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>1107</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Menopause” AND “Bone density”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>259</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Risk factors”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>318</b>
<b>“Osteoporosis” AND “ Drug therapy”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>1070</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Bone density” AND “Vitamin D”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>312</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Selective estrogen receptor modulators”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>91</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Teriparatide” AND “Diphosphonates”</b> <b>AND “Denosumab”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>50</b>
<b>“Osteoporosis” AND “Drug therapy” AND “Adverse effects”</b> <b>Filters: Clinical Trial, Humans, 10 years.</b>	<b>480</b>

Para el desarrollo del primer objetivo se realizaron las siguientes combinaciones:

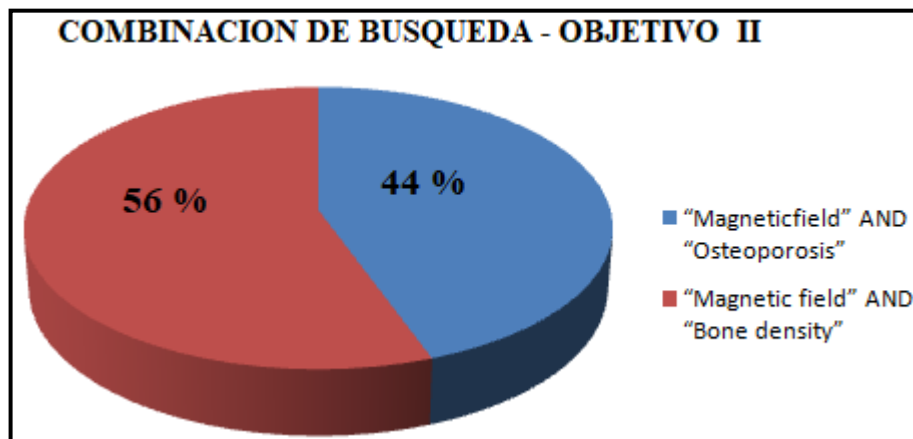
COMBINACION DE BUSQUEDA OBJETIVO I	RESULTADOS	%
“Osteoporosis” AND “Physiopathology”	422	12%
“Osteoporosis” AND “Diagnosis”	1107	32%
“Osteoporosis” AND “Menopause” AND “Bone density”	259	7%
“Osteoporosis” AND “Risk factors “	318	9%
“Osteoporosis” AND “ Drug therapy”	1070	31%
“Osteoporosis” AND “Bone density” AND “Vitamin D”	312	9%
<b>TOTAL</b>	<b>3488</b>	



Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusia.

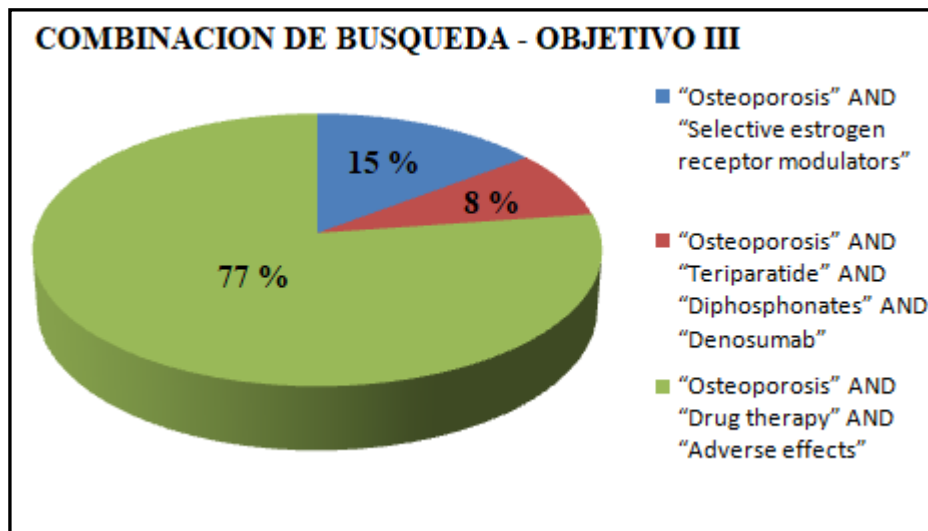
Para el desarrollo del Segundo objetivo se realizaron las siguientes combinaciones:

COMBINACION DE BUSQUEDA - OBJETIVO II	RESULTADOS	%
"Magneticfield" AND "Osteoporosis"	12	44 %
"Magnetic field" AND "Bone density"	15	56 %
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	



Para el desarrollo del tercer y último objetivo se realizaron las siguientes combinaciones:

COMBINACION DE BUSQUEDA - OBJETIVO III	RESULTADOS	%
“Osteoporosis” AND “Selective estrogen receptor modulators”	91	15%
“Osteoporosis” AND “Teriparatide” AND “Diphosphonates” AND “Denosumab”	50	8%
“Osteoporosis” AND “Drug therapy” AND “Adverse effects”	480	77%
<b>TOTAL</b>	<b>621</b>	





## V. Contexto de análisis

### V.1.Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusicas.

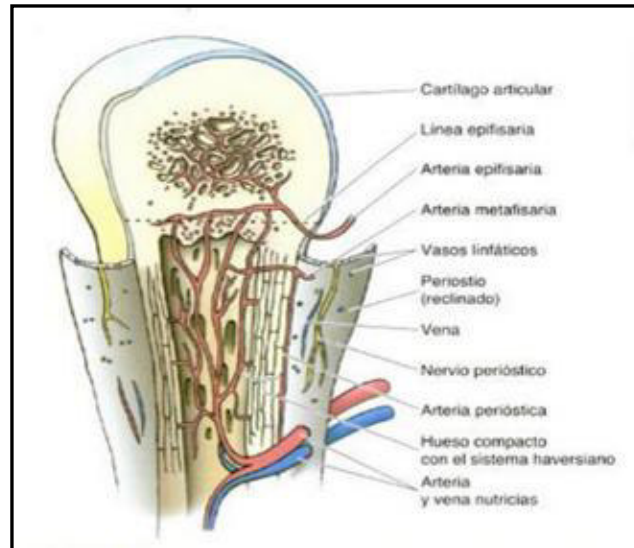
#### V.1.1 Anatomía Ósea.

El hueso es un tejido vivo altamente especializado, es una forma sólida de tejido conectivo que conforma la mayor parte del esqueleto. Es el principal tejido de soporte del cuerpo. Los huesos del esqueleto adulto proveen: Soporte al cuerpo y sus cavidades vitales; Protección de estructuras vitales; La base mecánica para el movimiento (palancas); Almacenamiento de sales minerales (p. ej. Calcio) y Aporte continuo de glóbulos rojos nuevos.(Le Vay, 2008; Moore & Dalley, 2009)

Su estructura combina la fuerza con la economía de materiales, sus puntales internos o trabéculas se disponen de forma que consiguen cargar al máximo. Existe un margen de seguridad considerable: La cabeza del fémur puede soportar una carga vertical de una tonelada y sostener tres veces el peso del cuerpo en cada paso. El hueso está a presiones, tensiones, torsiones e inclinaciones, y se opone a éstas gracias a su resistencia y elasticidad. En edades avanzadas y en algunas patologías, esta resistencia está alterada, produciéndose fracturas. El hueso es una combinación de: (a) una matriz fibrocelular orgánica u osteoide y (b) una matriz mineral que está formada por fosfatasa cálcica y carbonato, magnesio y flúor en estado cristalino. El osteoide está formado por fibras colágenas, mucopolisacáridos y proteínas. La matriz mineral tiene una estructura cristalina rígida, conocida como hidroxipatita, con cantidades de otros iones: magnesio, sodio, carbonato, citrato y fluoruro. La matriz colágena actúa como un área para la cristalización de minerales a partir del calcio disuelto y del fosfato de los fluidos de los tejidos bajo la influencia de una enzima, la fosfatasa, que concentra iones de fosfato e inicia el crecimiento del cristal. En un cuerpo sano, toda la sustancia ósea está mineralizada y sólo se encuentra osteoide no mineralizado donde el hueso se está formando con rapidez, como, por ejemplo en las zonas de fracturas. El calcio de la sangre está en equilibrio con el del hueso, cerca de 1 g que se cambia cada día, un proceso influido por la secreción de las glándulas tiroideas y paratiroides y por la vitamina D y el PH local. Los huesos contienen un 99 % del calcio total del cuerpo, un 88% del carbonato y un 50% del magnesio. Está

constantemente sujeto a las influencias de formaciones y reabsorciones simultáneas.(Le Vay, 2008)

Un tejido conectivo fibroso cubre y envuelve cada elemento óseo como una funda, excepto en las zonas donde hay cartílago articular, este envoltorio es el periostio (*fig.1*), mientras el que se encuentra alrededor del cartílago es el pericondrio. Ambos nutren las porciones más superficiales del tejido esquelético. Son capaces de depositar más cartílago y hueso (en particular durante la consolidación de fracturas) y constituyen una interfaz para la inserción de tendones y ligamentos. Los dos tipos de huesos son el hueso compacto y el hueso esponjoso (trabecular). Se distinguen por la cantidad de materia sólida y por el número y tamaño de los espacios que contienen (*fig.2, 3*). Todos los huesos tienen una delgada capa de hueso compacto alrededor de una masa central de tejido medular y esponjoso, excepto donde este es sustituido por una cavidad medular. La arquitectura y proporción de tejido compacto y esponjoso se modifican según la función. El hueso compacto proporciona fuerza y capacidad de soporte de peso.(Moore & Dalley, 2009)



***Figura 1. Vascularización e inervación de un hueso largo. (Moore & Dalley, 2009)***

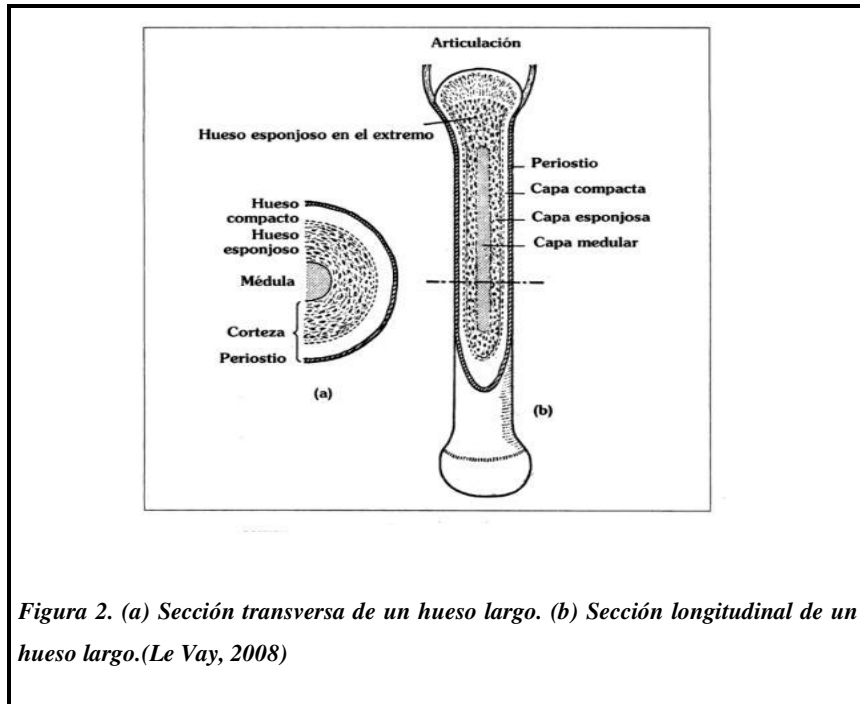


Figura 2. (a) Sección transversa de un hueso largo. (b) Sección longitudinal de un hueso largo. (Le Vay, 2008)

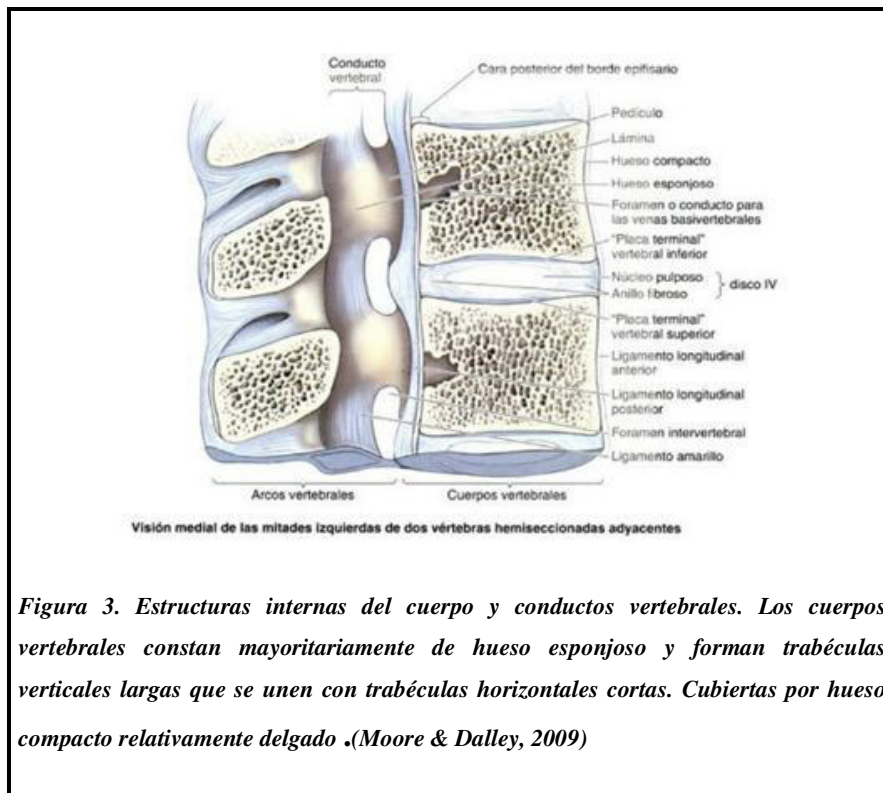
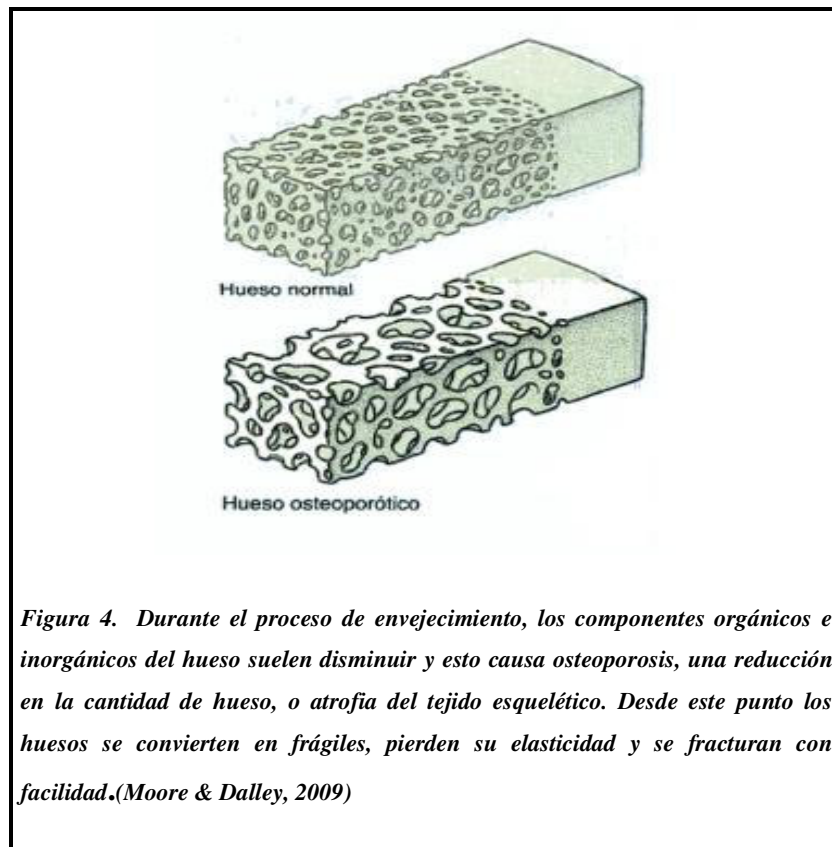


Figura 3. Estructuras internas del cuerpo y conductos vertebrales. Los cuerpos vertebrales constan mayoritariamente de hueso esponjoso y forman trabéculas verticales largas que se unen con trabéculas horizontales cortas. Cubiertas por hueso compacto relativamente delgado. (Moore & Dalley, 2009)

### V.1.2. Osteoporosis

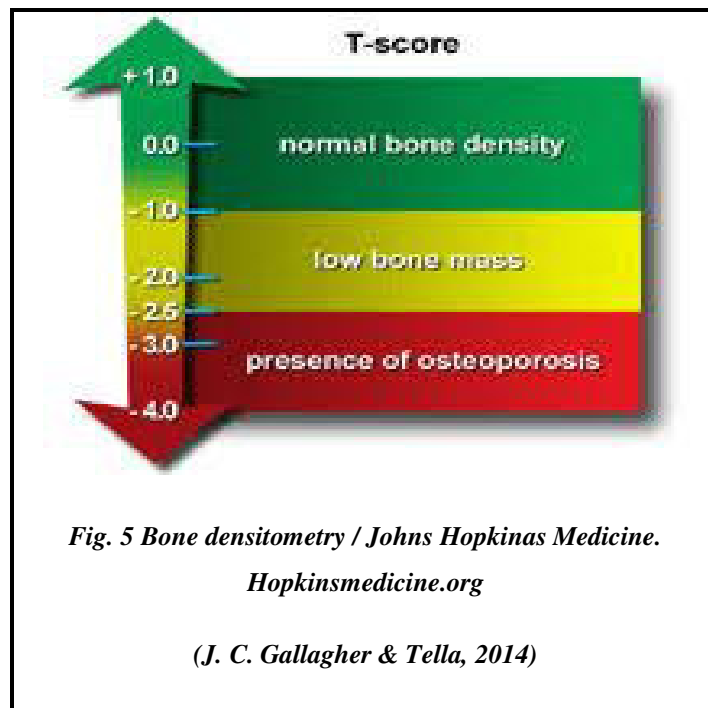
La OP se define como una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete la resistencia ósea y que condiciona como consecuencia una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas (*fig.4*). Es una definición propuesta por el NIH que, actualiza a la previamente establecida por el consenso en 1993 en Hong – Kong. La definición de OP del NIH integra dos características: la cantidad de masa ósea (componente cuantitativo) y el concepto resistencia, fragilidad ósea (componente cualitativo).(Balderramo et al., 2004; Cabezón, Fuentealba, Weitz, & Carlos, 2017; Hermoso de Mendoza, 2003)



*Figura 4. Durante el proceso de envejecimiento, los componentes orgánicos e inorgánicos del hueso suelen disminuir y esto causa osteoporosis, una reducción en la cantidad de hueso, o atrofia del tejido esquelético. Desde este punto los huesos se convierten en frágiles, pierden su elasticidad y se fracturan con facilidad.(Moore & Dalley, 2009)*

En 1994, la OMS estableció la categoría o criterios diagnósticos de la OP sobre la base de criterios epidemiológicos que tienen en cuenta la evolución de los valores de la masa ósea con la edad y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas de raza blanca. Así se definen cuatro categorías: - Normal: Cuando la DMO es superior a -1 DE en la escala T. -

Osteopenia: Cuando la DMO se sitúa entre -1 y -2,5 DE en la escala T. -  
Osteoporosis: Cuando la DMO es inferior a -2,5 DE en la escala T. - Osteoporosis grave o establecida: Cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas (Fig.5). La puntuación de la escala Z relaciona los valores de DMO del sujeto con los correspondientes a su mismo grupo de edad y sexo. El valor Z cobra un especial interés a la hora de establecer criterios terapéuticos, sobre todo en edades avanzadas. Hasta la fecha esta clasificación densitométrica se considera universalmente aceptada como criterio diagnóstico, a pesar de que es una clasificación que plantea varias limitaciones (solo es adecuada para mujeres posmenopáusicas de raza blanca, no tiene en cuenta el componente cualitativo del hueso, su aplicación principal es en la columna vertebral, cadera y pueden existir interferencias en la medición de patologías degenerativas o calcificaciones paravertebrales).(L. Armas & R. Recker, 2012; Cabezón et al., 2017; González Macías & Olmos Martínez, 2010; Hermoso de Mendoza, 2003)



La OP se clasifica en: **OP primarias**: Constituye el grupo más amplio e incluye los casos de OP en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente. Se distinguen: **OP idiopática juvenil**: es rara y se inicia entre los 8 y 14 años. Se manifiesta por la aparición brusca de dolor óseo y de fracturas con traumatismos mínimos. El trastorno remite por si solo en muchos casos y la

recuperación es de forma espontánea en un plazo de 4 ó 5 años. **OP del adulto joven:** se observa en varones jóvenes y mujeres pre-menopáusicas en la que no se objetiva ningún factor etiológico. En algunas mujeres comienza con el embarazo, estas mujeres presentan disminución de la DMO del hueso trabecular que puede permanecer baja durante muchos años. Los estrógenos no son eficaces en este tipo de OP. Los episodios de fractura recidivantes son característicos. **OP postmenopáusica Tipo I:** ocurre en un subgrupo de mujeres posmenopáusicas de 51 a 75 años y se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alta remodelación ósea). Las fracturas de los cuerpos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes. Se observa disminución de la actividad de la hormona paratiroidea (PTH) para compensar el aumento de la reabsorción ósea. **OP senil Tipo II:** se detecta en algunas mujeres y varones de más de 70 años como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos (bajo remodelado óseo). **OP Secundaria:** Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de OP que son consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamientos. (Cabezón et al., 2017; Hermoso de Mendoza, 2003)

### V.1.3. Epidemiología

La incidencia de OP aumenta con la edad, afectando a gran parte de los mayores de 80 años. En 2010 se calculó que existían 22 millones de mujeres y 5,5 millones de hombres estadounidenses que padecían OP, atribuyéndole a esta condición de salud 620 mil fracturas de cadera, y 520 mil de vértebras. Para ese mismo año, la prevalencia en la población mayor de 50 años en algunos países de Europa fue: Reino Unido: 21,7 % mujeres y 6,7 % hombres; Suecia: 22,3 mujeres y 6,8 % hombres; España: 22,6 mujeres y 6,8 % hombres; Portugal 21,9 % mujeres y 6,6 % hombres; Italia 23,4 % mujeres y 6,9 % hombres; Alemania 22,6 % y 6,5 % hombres. Los datos de Latinoamérica respecto de osteopenia y OP son escasos, sólo en México y Argentina se han efectuado estudios poblacionales. En Argentina los datos indican que una de cada cuatro mujeres mayores de 50 años es normal, dos padecen osteopenia y una OP. En México los hombres tienen OP en 6 y 9 % en fémur y región lumbar y las mujeres 16 y 17 % en cada segmento estudiado. En un estudio realizado en mujeres en Buenos Aires, se determinó que 18,7 % padecía de OP en fémur o columna lumbar. La tasa de fractura de cadera

en Latinoamérica, en mayores de 50 años, varía de 53 a 443 por 100.000 habitantes, en mujeres y en hombres es de 27 a 135 por 100.000 habitantes. En 1987, un estudio efectuado en mujeres de 50 años o más, mostró una prevalencia en el fémur proximal de 46 y 22 % para osteopenia y OP, respectivamente. En un trabajo del año 2002 se estudiaron 95 mujeres mapuche postmenopáusicas, revelando que 83,2 % sufría de osteopenia u OP en la cadera o en la columna vertebral, y sólo 16,8 % tenía valores de DMO normal. Los datos de la Fundación Chilena de Osteoporosis (FUNDOP) revelaron en 2009 que, de 40.000 mujeres de más de 50 años, 52 % tenía osteopenia y 8 % OP. La carga global de la OP en los sistemas de salud, en la economía y en la sociedad es muy grande y está en aumento. Según la *International Osteoporosis Foundation*, 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años sufrirá una fractura por OP. En Latinoamérica la OP y las fracturas relacionadas están en aumento debido al envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida. La gravedad de este fenómeno tiene directa relación con la mortalidad durante el primer año post-fractura y el riesgo de muerte persiste durante los siguientes 5 años.(Cabezón et al., 2017)

#### **V.1.4. Diagnóstico**

El rango de las pruebas dependerá de la gravedad de la enfermedad, la edad de presentación y la presencia o ausencia de fracturas. Los objetivos de la historia clínica, el examen físico y las pruebas clínicas son excluir enfermedades que simulen la osteoporosis, identificar la causa de la osteoporosis y los factores contribuyentes, evaluar el riesgo de fracturas posteriores y seleccionar la forma más adecuada de tratamiento. Una historia clínica cuidadosa y un examen físico pueden identificar causas comunes de osteoporosis secundaria. En las mujeres pre y peri menopáusicas, se debe considerar una evaluación de laboratorio básica si no hay una etiología clara evidente por la historia y el examen físico. La osteoporosis se diagnostica clínicamente cuando hay una presencia de fractura por fragilidad o DMO medida por densitometría ósea que es menor o igual a 2.5 desviaciones estándar por debajo de la de una población de referencia de adultos jóvenes. Por convención, el valor se describe como una puntuación T. La puntuación Z se refiere a un valor de DMO que es -2.5 por debajo de la media para esa edad. No se aplica a las mediciones que utilizan escaneos computarizados cuantitativos (QCT)



que miden aproximadamente una puntuación T inferior a la DXA porque QCT mide el hueso en la columna vertebral, que es aproximadamente 90-95 por ciento trabecular y es menos densa o compacta. La OMS ha establecido las siguientes pautas de diagnóstico: - La puntuación T 2.5 a -1.0 es normal. – La puntuación T entre -1.0 y -2.5 es osteopenia. – La puntuación T -2.5 o inferior es osteoporosis. – Presencia de fractura por fragilidad independiente de la puntuación T. (Cabezón et al., 2017; Tella & Gallagher, 2014).

### V.1.5. Metabolismo óseo

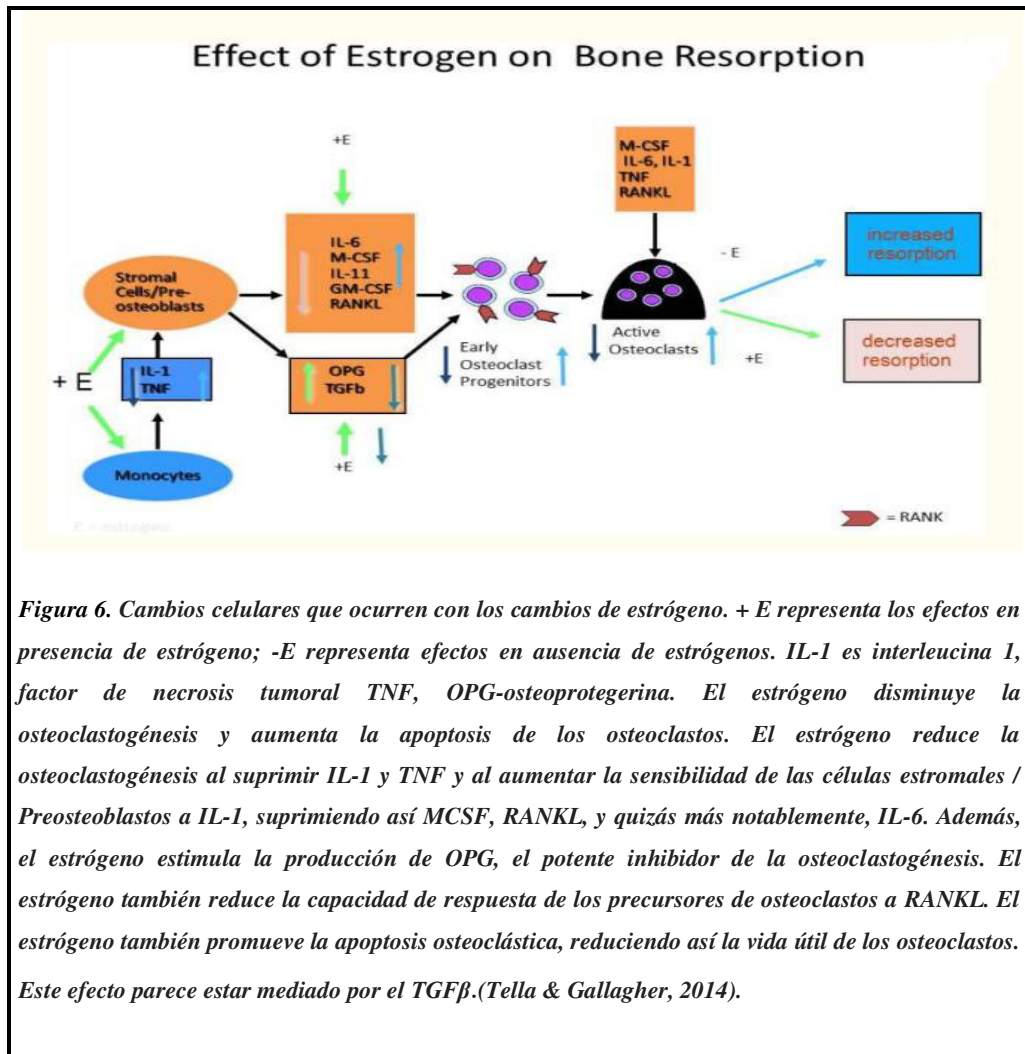
Los condrocitos y osteoblastos derivan de células pluripotenciales mesenquimales. Las diferentes etapas de su desarrollo están determinadas por factores de transcripción específicos como Runx2 y Sox, adicionalmente los adipositos, también derivados de células mesenquimales, pueden diferenciarse hacia células de la línea progenitora de osteoblastos y osteocitos, por el contrario, los osteoclastos se derivan de la línea monocito-macrófago. Las unidades celulares óseas (UCO) pueden formarse tanto en la superficie de los huesos trabeculares como de los corticales, la activación de los precursores de los osteoclastos se inicia por su interacción con células de la línea de los osteoblastos, pero también por células del sistema inflamatorio, particularmente los linfocitos T. Los osteoclastos inician el proceso de resorción ósea, el cual es corto y termina por apoptosis de los osteoclastos, el tiempo para el proceso de formación, liderado por los osteoblastos, es más prolongado, generando cierto grado de debilidad durante la fase activa de remodelamiento. La osteoporosis implica una alteración en el equilibrio de estos dos procesos: un exceso de resorción, un déficit de formación o ambos mecanismos.(Rincón-Sierra, Díaz-Yamal, & Pérez-Agudelo, 2007)

### V.1.6. Remodelación ósea

El proceso normal de remodelación ósea consta de cinco fases: la fase de reposo, la activación, la reabsorción, la reversión y la formación. En la fase de **activación** de la remodelación, los osteoclastos se reclutan en la superficie del hueso. En la fase de **resorción**, los osteoclastos generan un ácido microambiente entre la célula y la superficie del hueso, disolviendo o reabsorbiendo el contenido

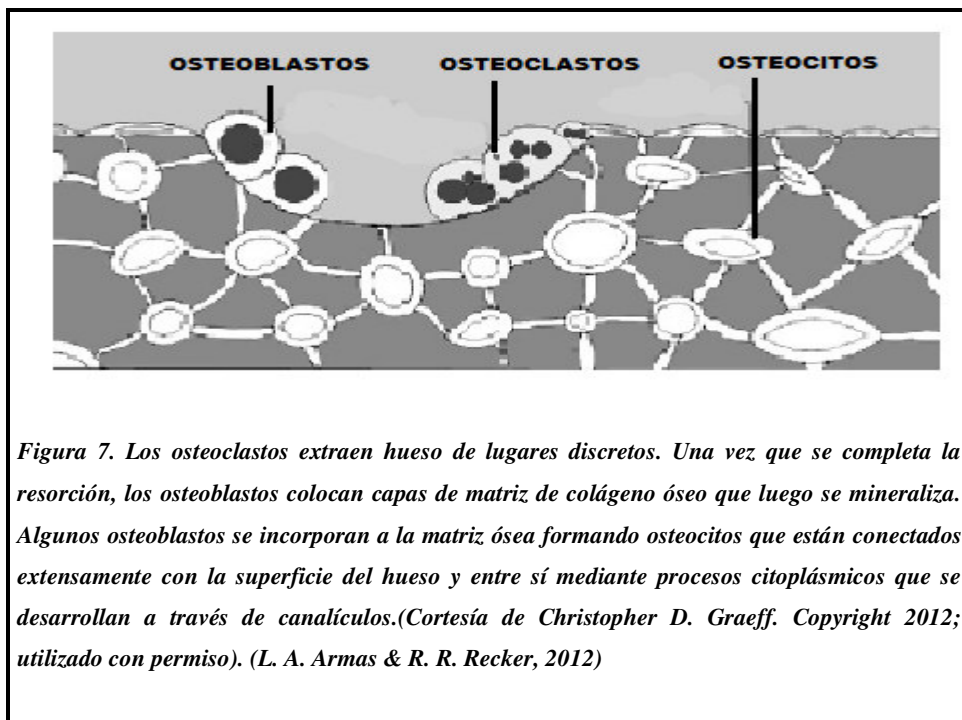


mineral del hueso. En la fase de **inversión**, los osteoclastos sometidos a apoptosis y los osteoblastos se reclutan en la superficie del hueso. En la fase de **formación**, los osteoblastos depositan colágeno, esto se mineraliza para formar hueso nuevo. En la menopausia la deficiencia de estrógeno altera el ciclo normal al aumentar la actividad de reabsorción osteoclástica sin un aumento en la actividad osteoblástica y la cantidad de hueso reabsorbido por lo que es mayor la cantidad depositada que conduce a una pérdida de tejido. Este proceso se describió originalmente como desacoplamiento. Los cambios celulares que ocurren en la deficiencia de estrógenos ahora se comprenden bien. (*fig.6*). Hay un aumento en la producción de factor de Tumornecrosis (TNF) y las células del linaje estromal / osteoblástico se vuelven más sensibles a la IL-1 y TNF estimulan las células estromal / Preosteoblastos para liberar varias citoquinas IL- 6, factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF), IL-11, factor estimulante de la colonia de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), factor de crecimiento transformante (TGF). La citoquina final en la cascada de osteoclastogénesis es el ligando RANK que se produce a partir de los osteoblastos y se une a su receptor RANK en osteoclastos. RANKL tiene un antagonista natural, la osteoprotegerina (OPG). Estos factores aumentan la reabsorción ósea al aumentar el tamaño de la agrupación de preosteoclastos en la médula ósea y están regulados por el estrógeno. La acción importante del estrógeno es aumentar la secreción de OPG y disminuir el M-CSF y el RANK.(González Macías & Olmos Martínez, 2010; Tella & Gallagher, 2014)



La remodelación ósea se desencadena mediante la señalización de los osteoblastos o su forma madura, los osteocitos, que a su vez activan a los osteoclastos (fig. 7). Los osteoclastos son células multinucleares derivadas de las líneas celulares hematopoyéticas mieloides y están implicados principalmente en la resorción ósea. El activador del receptor del ligando nuclear del factor kB (RANKL), es producido por los osteoblastos / osteocitos y se une al receptor RANK en los precursores de osteoblastos. Esta unión es un paso clave en la activación de los precursores de osteoclastos para formar células multinucleadas que se diferencian para formar osteoclastos y se activan para reabsorber el hueso. Los osteoclastos se adhieren firmemente a la superficie del hueso y los sellan a la superficie del hueso. Luego secretan ácido clorhídrico para disolver el mineral óseo y la enzima, la catepsina K, para disolver la matriz ósea. Los osteoclastos trabajan en paquetes para eliminar volúmenes discretos de hueso de las ubicaciones, creando lo que se

denomina unidades estructurales óseas. Una vez que se completa la resorción, la superficie reabsorbida se cubre con células mononucleares que preparan la superficie para la deposición de la línea de inversión o cemento, una capa delgada de matriz. Los osteoblastos depositan capas de matriz de colágeno óseo, que luego se mineraliza. Algunos osteoblastos se incorporan a la matriz ósea, formando osteocitos que están conectados con la superficie del hueso y entre sí por procesos citoplásmicos que se desarrollan a través de los canaliculos. Los osteocitos son importantes en la señalización celular, regulando los osteoblastos y función del osteoclasto, y detección de cargas mecánicas. Esta secuencia de reabsorción ósea seguida de formación ósea está estrechamente vinculada, lo que garantiza la reabsorción vaya seguido de formación. La cantidad neta de hueso formado se denomina balance óseo. Se produce un balance óseo negativo en la menopausia cuando se reabsorbe más hueso del que se reemplaza, lo que resulta en una menor masa ósea. Los mecanismos que controlan la remodelación son en gran parte desconocidos, pero la carga mecánica tiene un gran efecto. El desuso puede causar un aumento en la remodelación y un balance óseo negativo y pérdida de masa ósea.(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)



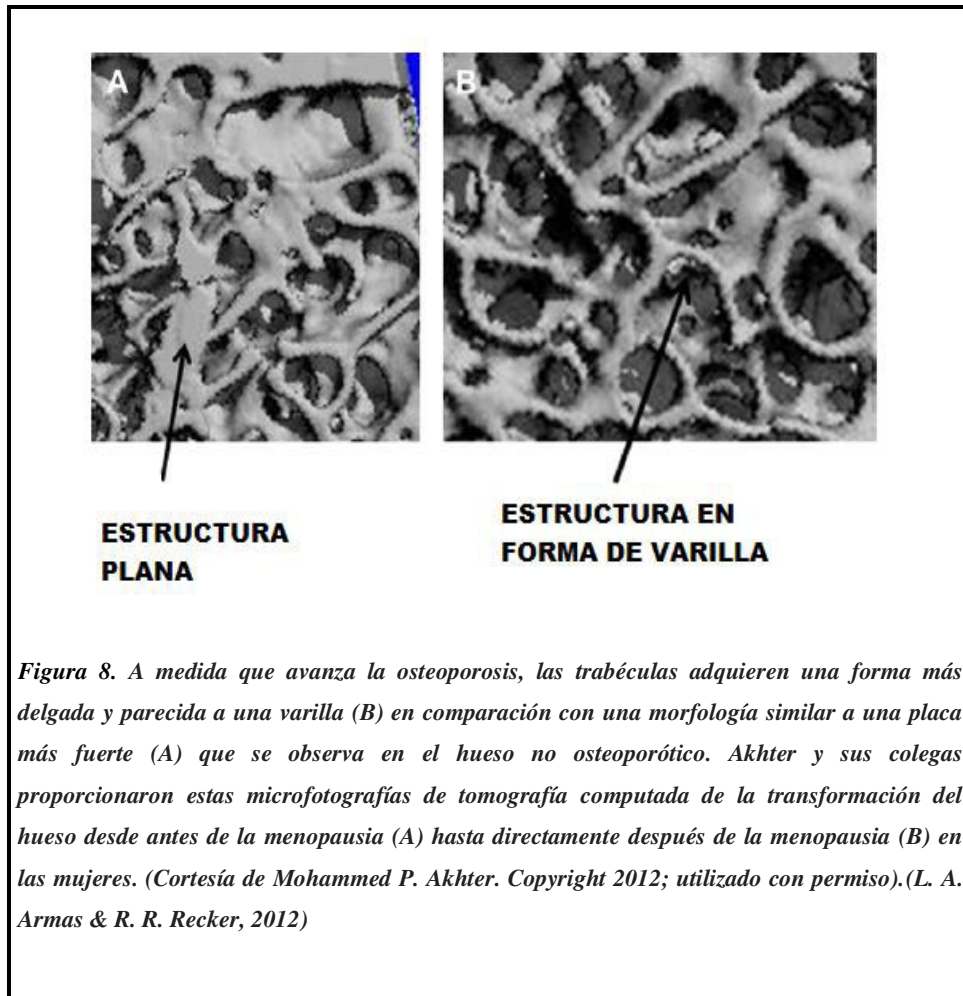
La remodelación causa debilidad transitoria en el lugar de reabsorción, pero es necesaria para reparar el micro daño. La remodelación también es necesaria como

reservorio de calcio para satisfacer las necesidades de la homeostasis del calcio plasmático. Existen 2 categorías de remodelación: (1) remodelación dirigida para reparar el micro daño y preservar la integridad mecánica del esqueleto, y (2) remodelación estocástica que apoya la homeostasis del calcio plasmático. Este último, si es excesivo, puede afectar la resistencia general del hueso. Puede debilitarse debido a la pérdida de masa ósea que se produce por la penetración trabecular. Una vez que se elimina una superficie trabecular, la formación posterior no puede tener lugar en ese lugar. El micro daño puede acumularse y provocar una falla estructural. La conectividad trabecular se puede perder, y/o las trabéculas pueden volverse más delgadas. Esto es más evidente en la menopausia cuando las tasas de remodelación y la frecuencia de activación, se duplican 12 meses después del último período menstrual y se triplican 13 años después. Los pacientes con osteoporosis posmenopáusica continúan manteniendo estas altas tasas de remodelación ósea.(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)

### **V.1.7. Calidad ósea en la osteoporosis**

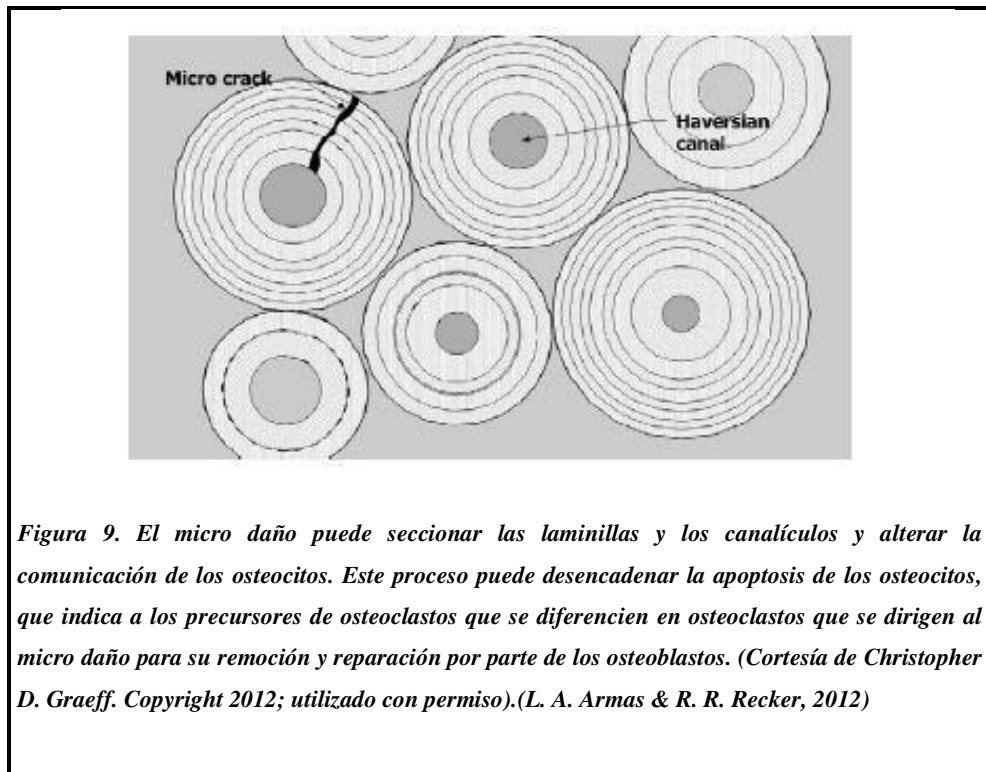
Las propiedades intrínsecas del material del tejido óseo, es una parte esencial de su resistencia a la fractura, se refiere a la resistencia del hueso a la flexión, elasticidad y resistencia. Es probable que la remodelación excesiva en pacientes con osteoporosis tenga un efecto negativo en las propiedades del material óseo (micro dureza). Debido a que la matriz osteoide recién depositada requiere un periodo de tiempo prolongado para volverse completamente mineralizada, el remodelado excesivo da como resultado una fracción más grande que la normal del hueso recién formado que sería desmineralizado y menos resistente a la flexión. Este hueso recién formado está protegido de la carga que soporta el tejido óseo más viejo y más rígido, lo que produce un aumento del micro daño en el hueso más viejo y una menor resistencia a la fractura. La microarquitectura del hueso es otra parte esencial de la resistencia del hueso a la fractura. Consiste en la cantidad, el tamaño, la forma y la conectividad del tejido óseo trabecular, así como la cantidad y la forma del tejido óseo cortical. La osteoporosis se asocia con una disminución en el número y tamaño de las trabéculas. Las trabéculas se vuelven más delgadas de forma similar a una varilla, reemplazando la morfología más sólida que se observa en el hueso no osteoporótico. Akhter y sus colegas informaron una disminución significativa en

el número trabecular y la transformación a una trabécula más parecida a una barra durante los años que rodean la menopausia (*fig. 8*). (L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)



El hueso cortical es compacto y denso, la edad y la menopausia causan pérdida del hueso cortical, se produce principalmente en la superficie endóstica (interna). Esta pérdida ósea se compensa al agregar hueso a la superficie perióstica (externa), lo que aumenta el tamaño y la resistencia de los huesos y ayuda a compensar parcialmente la pérdida de masa ósea. La carga mecánica, o el peso del cuerpo a través de la actividad diaria, influyen en el desarrollo de la osteoporosis. La falta de uso o de carga, conduce a una pérdida ósea profunda con aumento asociado de la remodelación ósea. El micro daño se produce en respuesta a la carga sub máxima repetida. El micro daño puede seccionar transversalmente láminas y canalículos y alterar la comunicación de los osteocitos (*fig. 9*). Los osteocitos son las células más abundantes en el hueso y parecen ser importantes

en la detección y señalización de los huesos involucrados en la adaptación a diferentes niveles de uso mecánico y reparación del micro daño. Existe una extensa red de procesos celulares ubicados en los canales para detectar y señalar las respuestas a las cargas mecánicas. La carga provoca cambios en el flujo de fluidos en las lagunas y canalículos. Cuando la comunicación de los osteocitos se interrumpe por las micro fisuras que atraviesan los canales, se produce la apoptosis de los osteocitos, lo que hace que las moléculas de señalización como RANKL y otras citoquinas se transmitan a la superficie ósea. Estas señales indican que los precursores de osteoclastos se diferencian en osteoclastos que apuntan al micro daño no reparado más allá del nivel que se repara con éxito. Mediante la remodelación dirigida se asocia con la pérdida de rigidez y resistencia. Las grietas pequeñas pueden unirse y formar grietas más grandes, que si no se reparan, dan lugar a fracturas.(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)



*Figura 9. El micro daño puede seccionar las laminillas y los canalículos y alterar la comunicación de los osteocitos. Este proceso puede desencadenar la apoptosis de los osteocitos, que indica a los precursores de osteoclastos que se diferencien en osteoclastos que se dirigen al micro daño para su remoción y reparación por parte de los osteoblastos. (Cortesía de Christopher D. Graeff. Copyright 2012; utilizado con permiso).(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)*

### V.1.8. Alteración de las unidades de remodelación

La OP es una disfunción de la unidad de remodelación ósea. Dicha disfunción se debe a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el balance negativo y la segunda a un aumento del número de unidades de remodelación, denominado aumento del recambio óseo.(González Macías & Olmos Martínez, 2010)

- **Balance negativo:** en el adulto joven la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Esta situación se conoce como balance cero. Sin embargo, alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como balance negativo. El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada con un descenso en el número de osteoblastos como en su actividad individual. Contribuye a un balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto que la trabécula puede perforarse. Este aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno conocido como aumento del recambio. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de los osteoclastos tiene relación con la disminución de los estrógenos. La falta de esta hormona inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.(González Macías & Olmos Martínez, 2010)
- **Aumento del recambio óseo:** El aumento del recambio de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea y una aceleración de dicha pérdida. Aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del

recambio. La forma de osteoporosis que este factor es primordial se conocen como osteoporosis de recambio alto. El ejemplo más característico es la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva a la aceleración de la pérdida de masa ósea denominada osteoporosis postmenopáusica. En edades tardías de la vida puede darse un aumento del recambio, por un aumento de PTH en relación con una disminución de la función renal y de la dotación en Vit D.(González Macías & Olmos Martínez, 2010).

- **Hueso trabecular:** Como consecuencia del balance negativo se establece una disminución de la masa ósea que se traduce en un primer lugar en un adelgazamiento de las trabéculas. Por otra parte, el aumento de recambio intensifica este adelgazamiento, lo que junto al mayor recorrido de los osteoclastos propio de esta situación, tiende a ocasionar perforaciones trabeculares. La acumulación de perforaciones hace que gran parte de las trabéculas vaya desapareciendo, de manera que el aspecto morfológico del entramado trabecular pasa de lo que se denomina patrón en placas a un patrón en varillas: es decir en paredes que dejan huecos entre sí, como una esponja o un panal de abejas, con menor capacidad de soportar las cargas mecánicas. Por otra parte, la misma pérdida de material trabecular determina una desconexión entre las trabéculas, que dejan de apoyarse unas en otras, lo que disminuye aún más su capacidad de soportar cargas. La mayor parte de las trabéculas que se pierden son las de disposición horizontal, por lo que las verticales que se han conservado pierden el efecto arbotante que les proporcionan las horizontales al unir las entre sí. Ello hace que las trabéculas verticales residuales sean, de mayor longitud, lo que facilita su encurvamiento (pandeo) y a la larga su fractura. Al hecho de que el entramado trabecular consista en trabéculas más delgadas y mal conectadas entre sí, se añade otro fenómeno de interés: el de la concentración de tensiones a nivel de las unidades de remodelación activas. Desde que una unidad de remodelación inicia su actividad hasta que finaliza, se genera un espacio carente de hueso. Su presencia en una trabécula delgada determina un punto de debilidad en el que se concentran



las tensiones que dicha trabécula debe soportar.(González Macías & Olmos Martínez, 2010)

- **Hueso cortical:** En el hueso cortical el balance negativo de las unidades de remodelación ocasiona un adelgazamiento de las paredes de los sistemas de Havers, lo que determina una mayor anchura de su canal. En las osteonas más próximas al endostio, la coincidencia del adelgazamiento de los sistemas de Havers, por el balance negativo, con el mayor recorrido de los osteoclastos, por la exaltación de su actividad, puede determinar una perforación en su pared, de forma que el canal de Havers se pone en contacto con el tejido de la médula ósea. Dicho tejido se adentra hacia el interior del sistema de Havers, lo que en definitiva supone que la médula ósea gane espacio a costa de que podríamos calificar de un retroceso del endostio. El resultado es un adelgazamiento de la cortical.(González Macías & Olmos Martínez, 2010)
- **Consecuencias comunes entre el hueso trabecular y el cortical:** El aumento del recambio tiene el inconveniente de modificar las propiedades intrínsecas del material óseo negativamente, debido a la existencia de una excesiva cantidad de hueso juvenil e inmaduro. Las propiedades idóneas del tejido óseo son las correspondientes al hueso maduro. La maduración del tejido óseo implica distintos fenómenos, como el desarrollo de puentes de colágeno y una mineralización desarrollada en dos fases (mineralización primaria y secundaria), con la adquisición por los cristales de hidroxiapatita del tamaño adecuado. La renovación demasiado rápida del hueso no permite la maduración de los puentes de colágeno, la mineralización secundaria ni la formación de cristales de hidroxiapatita de las dimensiones correctas.(González Macías & Olmos Martínez, 2010)

### V.1.9. Función de los estrógenos.

La deficiencia de los estrógenos en la menopausia elimina su efecto inhibitorio sobre los osteoclastos. El aumento en el número de los osteoclastos y el aumento de la vida útil de los osteoclastos conducen a sitios de remodelación ósea más profundos. Hay cierta compensación por el aumento de la osteoblastogénesis, pero se compensa con la apoptosis de osteoblastos temprana.

Ambos efectos conducen a adelgazamiento y perforación trabecular. La morfología de la pérdida ósea en la menopausia se parece al desuso; el remodelado aumentado se ubica en las superficies trabeculares y endocorticales y en el área interna de la corteza. La pérdida ósea también se localiza en estas áreas. La remodelación sub perióstica no aumenta y se preserva el área transversal total de los huesos largos y planos. La hipótesis más convincente para explicar el efecto del estrógeno es que el tejido óseo tenga una sensibilidad óptima a la carga y, con la privación de estrógenos, esa sensibilidad se reduce. Esta pérdida de sensibilidad a la carga da como resultado un patrón morfológico de pérdida ósea que se parece mucho al desuso.(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012)

#### **V.1.10. Menopausia.**

La menopausia es el cese de la menstruación, que es precedido por 1 a 2 años de disminución gradual en la producción de estrógeno en los ovarios. Ocurre en la mayoría de las mujeres a la edad aproximada de 51 años. El estrógeno inhibe la actividad de los osteoclastos y la privación de estrógenos elimina esta inhibición y contribuye a la pérdida de masa ósea. La privación de estrógenos también se asocia con una disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de la pérdida de calcio en la orina, probablemente secundaria a la infusión de calcio en el plasma del hueso privado de estrógenos, y la reducción resultante en los niveles de hormona paratiroidea. En los 5 a 7 años que rodean la menopausia, las mujeres pierden aproximadamente el 12 % de su masa ósea, el equivalente a 1 puntaje T medido por DXA. El hueso trabecular se ve especialmente afectado con el adelgazamiento y la pérdida de trabéculas. El hueso cortical también se vuelve poroso y delgado a través de la reabsorción endosteal e intracortical. La inmovilización o desuso tiene efectos similares en el tejido óseo, con un aumento de la reabsorción ósea endóstica y una menor formación ósea, lo que sugiere que la deficiencia de estrógenos en la menopausia afecta la señalización de la carga esquelética normal. El efecto esquelético más pronunciado de la menopausia es una duplicación temprana de la remodelación, y se triplica 10 a 15 años más tarde, en mujeres posmenopáusicas sanas en ausencia de aumento de la carga esquelética.(L. A. Armas & R. R. Recker, 2012; Malacara, 2003)

### V.1.11. Calcio

El ion calcio es esencial para la homeostasis de un cuerpo vivo. Es mediador de múltiples funciones celulares (contractilidad del músculo esquelético y miocardio, secreción celular exocrina y endocrina) y extracelular (aporte para la mineralización ósea, cofactor de los factores protrombóticos de la coagulación, mantención de la estabilidad y permeabilidad de la membrana plasmática). Se encuentra 40 % unido a albúmina, 45 % libre (calcio iónico) y 15 % ligado a fosfatos y citratos. Los niveles plasmáticos normales de calcio varían entre 8,5 – 10,0 mg/dL. Este valor refleja la concentración total de calcio en el plasma (libre y unido). La mayor parte del calcio se encuentra en el tejido óseo como hidroxapatita, que corresponde a fosfato de calcio cristalino, representando un depósito de 99 % del calcio corporal y 80 % del fósforo total del organismo. A su vez, el hueso es un tejido dinámico que se remodela toda la vida de forma constante, y tiene la función de mantener el nivel de calcio ionizado normal en el plasma sanguíneo, lo cual se produce por la actividad de osteoblastos y osteoclastos, regulados por hormonas. El hueso, además constituye un depósito de magnesio, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. Existen 3 sistemas principales encargados de la homeostasis del calcio: intestino, hueso y riñón. En el intestino la absorción neta de calcio es de 200 mg, 500 mg en el hueso y 9.800 mg en los riñones. A nivel intestinal el calcio de la dieta se absorbe de dos formas: activa (vía transcelular) a través de canales en la membrana apical de los enterocitos de duodeno y yeyuno proximal o pasiva (vía paracelular) a lo largo de todo el intestino. La absorción de calcio intestinal suele ser incompleta, debido a que depende de la presencia de vitamina D activada (1,25 OH<sup>2</sup> Vit D<sub>3</sub>) (Vit D activada) y porque el calcio se combina con cierto aniones en el lumen intestinal, formando sales insolubles que impiden su absorción. Existen varias hormonas reguladoras del calcio, las más relevantes son la paratohormona (PTH), que actúa a nivel del intestino, hueso y riñón, y la calcitonina, que tiene una acción menos relevante. La PTH es la principal hormona encargada de regular minuto a minuto el calcio plasmático. A nivel óseo aumenta la resorción de calcio, estimulando los osteoblastos que liberan factores estimuladores para activar los osteoclastos. Los moduladores de PTH son el calcio

iónico (el principal), Vit D activada, fósforo plasmático y magnesio.(Cabezón et al., 2017)

### **V.1.12. Vitamina D**

La Vit D es una vitamina liposoluble, tiene dos fuentes principales: síntesis natural en piel y la fuente alimentaria. Ambas fuentes generan Vit D inactiva, por lo que requieren de una activación en el organismo. En la piel se encuentra inicialmente como prohormona, 7 –dehidrocolesterol, el cual como respuesta a la radiación ultravioleta (RUV) de la piel, por un desdoblamiento fotoquímico, pasa a Vit D. Esta producción cutánea de Vit D es muy eficiente, pero disminuye con la melanina y con los protectores solares, ya que alteran la penetración de la luz UV en la piel. La exposición solar juega un rol fundamental en el nivel de esta vitamina y el uso masivo de protectores solares y la disminución de la exposición a la luz UV, han llevado a que la población tenga menor nivel sérico de Vit D. La Vit D vegetal (D2) y Vit D animal (D3) tienen una actividad biológica equivalente y se activan por medio de la hidroxilasa de Vit D en el ser humano. La ingesta diaria de recomendada de Vit D varía según la edad: en menores de 70 años se recomienda 600 UI diarios, y en mayores de 70 años 800 UI. La Vit D activada ejerce sus funciones a través de su receptor (receptor de Vit D), presente en una amplia gama de células y tejidos. A nivel del Tejido óseo, el receptor de Vit D se expresa en los osteoblastos, que a través de proteínas estimula la diferenciación de osteoclastos, promoviendo la resorción ósea. Eso se genera principalmente a través del receptor activador de factor nuclear kB (RANK), su ligando (RANKL) y receptor osteoprogerina (OPG). RANKL es sintetizado por osteoblastos y células del estroma, y se une a RANK, expresado en las células progenitoras de osteoclastos, promoviendo la osteoclastogénesis. OPG, también sintetizado por los osteoclastos y células estromales, actúa regulando la unión de RANKL a RANK. Por lo tanto, la regulación de la actividad osteoclástica depende en parte del balance entre RANKL y OPG. (Cabezón et al., 2017)

### V.1.13. Factores de riesgo.

La menopausia es la condición de riesgo más importante para esta enfermedad. En el mundo occidental la edad media de presentación de la menopausia es a los 49 años mientras que la esperanza de vida ha aumentado hasta superar los 80 años. Esto condiciona que la mujer pase más de la tercera parte de su vida en menopausia. Circunstancia que justifica que la prevalencia de la OP haya aumentado. La edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar OP, pero esta intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. En el hombre la edad es un factor de riesgo más específico. Con la edad se producen menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, defectos nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar y sedentarismo entre otros. La genética es un factor de riesgo frecuente en hijas de madres osteoporóticas, no se ha podido establecer un patrón de transmisión genética específico de la enfermedad. La influencia de la carga genética parece evidente en lo referente al pico de masa ósea alcanzado en las primeras décadas de la vida. Las pacientes con un índice de masa corporal (IMC) bajo ( $<19 \text{ Kg/m}^2$ ) tienen menor DMO lo cual, parece estar relacionado, con un menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y por otra, con un menor freno de la actividad osteoclástica derivado de la menor producción de estrona por falta de panículo adiposo. El estilo de vida es fundamental para conservar la masa ósea. Engloba aspectos que tiene que ver con la dieta, los hábitos tóxicos y la actividad física. La ingesta de calcio en la dieta es necesaria para un metabolismo óseo normal. El adulto sano con ingesta inadecuada de calcio tiene incrementada la pérdida de masa ósea. Los estudios poblacionales han demostrado menor número de fracturas en áreas geográficas con mayor ingesta de calcio. La ingesta adecuada de calcio depende de la edad y circunstancia individual (embarazo, menopausia, etc.) pero oscila alrededor de 1.000 – 1.200 mg/día. Es importante, indagar sobre la ingesta de calcio diaria mediante una encuesta alimentaria de calcio. Es importante facilitar información a la población sobre un aporte adecuado de calcio en la dieta, ya desde la infancia. (Hermoso de Mendoza, 2003)

Lactantes	0-0,5 años	400 mg
	0,5-1 años	600 mg
Niños	1-5 años	800 mg
	6-10 años	800 -1.200 mg
Varones	11-24 años	1.200 -1.500 mg
	25-65 años	1.000 mg
Mujeres	11-24 años	1.200 -1500 mg
	25-50 años	1.000 mg
	50-65 años	1.500 mg
	50-65 años (que utilicen estrógenos, terapia hormonal sustitutiva en la menopausia)	1.000 mg
	>65 años	1.500 mg
Embarazo		1.200 mg
Lactancia		1.200 mg

*Tabla 1 Aporte de calcio óptimo diario. Instituto Nacional de la Salud (EEUU).  
Fuente:(Hermoso de Mendoza, 2003)*

Contenido en calcio (mg)	Tamaño ración	Alimentos	Contenido en calcio (mg)	Tamaño ración	Alimentos
250	1 vaso (200 cc)	Leche entera o semi- o desnatada (con/sin vitamina D)	20	1 ración	Bollería (2 madalenas medianas, 1 croisant, 1 ensaimada, 4 galletas María, etc.)
320	1 vaso (200 cc)	Leche suplementada con calcio	50	200 g	1 naranja mediana ó 2 mandarinas medianas
150	1 envase	Yogur (normal, bio, frutas, desnatado), cuajada	100	1 plato	Garbanzos, alubias (potaje, cocido, fabada, etc.)
250	1 envase	Yogur o cuajada con calcio	75	1 plato	Lentejas (potaje)
400	2 lonchas (50 g)	Queso manchego, bola	250	1 plato	Acelgas, cardo (aprox. 200-250 g)
300	1 trozo (100 g)	Queso Burgos	150	1 plato	Espinacas, grelos, navizas
100	1 trozo (100 g)	Requesón, mató	40	1 plato	Lechuga, escarola, endivias
200	2 lonchas (50 g)	Queso cremoso (Brie, Camembert)	140	1 plato	Judía verde
550	2 lonchas (50 g)	Queso Emmental, Edam, Parmesano, Gruyère	75	1 plato	Col, repollo
125	2 lonchas	Queso para sandwich	200	1 lata	Sardinas en conserva
55	1 porción (20 g)	Quesito tamaño tipo El Caserío	100	1 plato	Sardina fresca, boquerones, arenques (200 g)
60	1 tarrito	Petit suisse	80	1 plato	Pescadito (se come con espina, 100 g)
120	1 envase	Flan, natillas, arroz con leche, Petit suisse líquido, helado cremoso, otros postres lácteos	100	1 plato	Calamares, gambas, langostinos (150 g)
30	100 g	Pan blanco, integral	170	1 plato	Pulpo (150 g)
50	1 plato	Otros pescados (200 g merluza, rape, etc.)			

*Tabla 2 Encuesta alimentaria de calcio. Fuente: (Hermoso de Mendoza, 2003)*

- 1 vaso de leche de 200 cc equivale a:
- 2 yogures.
  - 30 g de queso manchego o bola.
  - 150 g de queso de Burgos.
  - 250 g de mató o requesón o petit suisse = cuajadas.
  - 75 g quesos cremosos.
  - 2 flanes.
  - 250 g sardinas o boquerones.
  - 1 lata de sardinas en aceite.
  - 2 platos de garbanzos o alubias.
  - 2 platos de acelgas o espinacas o cardos.
  - 1 plato de berros.
  - 3 platos de judía verde o col o escarola.
  - 250 g olivas.
  - 5 naranjas medianas.
  - 10 mandarinas medianas.
  - 2 puñados de almendras o avellanas.
  - 12 higos secos.

*Tabla 3 Equivalencia en contenido de calcio (250 mg)*

*Fuente: (Hermoso de Mendoza, 2003)*

Junto con la PTH, la vitamina D es uno de los factores más importantes en la homeostasis fosfo-cálcica. Las necesidades de vitamina D están entre 400-800 U.I. diarias. Una dieta variada y una exposición moderada a la luz solar son suficientes. Sólo es necesario suplementarlas en situaciones deficitarias: algunos ancianos asilados, latitudes con poca incidencia de luz solar. Diversos estudios epidemiológicos han objetivado una relación entre el consumo de cigarrillo y una menor DMO, una mayor incidencia de fractura vertebral y de cadera, además de ser más recurrente y precisar más tiempo para su curación. Se habla de un efecto tóxico directo del tabaco, disminuyendo la actividad osteoblástica del hueso. El tabaco disminuye la absorción intestinal de calcio y antiestrogénico. El alcohol es el tóxico más perjudicial. El consumo crónico de alcohol tiene efecto directo depresor sobre la actividad del osteoblasto y se asocia con alteraciones del metabolismo mineral óseo del calcio, fósforo y magnesio, altera el metabolismo de la vitamina D, provoca alteraciones endocrinas y nutricionales. El ejercicio físico tiene un papel importante para el crecimiento y la remodelación del hueso a lo que también contribuye la presión y tensión muscular. El hábito sedentario y todas las situaciones que conllevan inmovilización, suponen la ausencia de estos



estímulos y condicionan la posibilidad de desarrollar o agravar una OP. (Hermoso de Mendoza, 2003)

Se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de analizar los factores de riesgo para osteoporosis en mujeres peri y posmenopáusicas concurrentes al Hospital Privado de la Ciudad de Córdoba, Argentina. Comparando los datos de pacientes con y sin osteoporosis. Se estudiaron 155 mujeres (Grupo Osteoporosis: 47; Grupo Control: 108). Ciento treinta y siete pacientes estaban en periodo posmenopáusico, 11 en la perimenopausia y en 7 casos este dato era desconocido o poco preciso. Solamente una paciente de 49 años no menopáusica tenía osteoporosis. La edad media de las pacientes posmenopáusicas fue de  $60.4 \pm 8.5$  años vs  $42.4 \pm 6.1$  años de las perimenopáusicas.(Balderramo et al., 2004)

Característica	Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	P (*)
Edad (años) †	58.8±10.8	63.0 ± 7.8	56.9 ± 10.1	<0.001
Edad > 65 años ‡	31.6	40.4	27.8	0.12
Talla (cm) †	158±6	157 ± 6	159 ± 6	0.06
Peso (Kg) †	63.5±11.5	60.3 ± 10.2	64.9 ± 11.8	0.025
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> ) †	25.4±4.5	24.6 ± 4.4	25.8 ± 4.5	0.16
Edad de menarca (años) †	12.9±1.4	12.9 ± 1.3	12.9 ± 1.4	0.95
Edad de menopausia (años) †	47.2±5.1	46.3 ± 5.8	47.6 ± 4.7	0.17
Años de postmenopausia †	12.1±9.6	16.6 ± 9.5	10.0 ± 8.9	<0.001
Historia familiar de fracturas ‡	30.7	20.4	34.9	0.12
Actividad física regular (>3 h/sem) ‡	38.3	33.3	40.4	0.46
Caminatas (>3 h/sem) ‡	41.9	46.8	39.6	0.47
Consumo de leche (sí/no) ‡	69.3	70.2	68.9	0.32
Consumo de lácteos (sí/no) ‡	86.2	89.4	84.8	0.61
Consumo diario de calcio (mg/día) †	517±251	555 ± 277	500 ± 239	0.21

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
 † Valores expresados como media ± DE  
 ‡ Valores expresados como porcentaje en cada categoría.

*En la Tabla 4 se detallan los datos demográficos y clínicos de ambos grupos. El índice de masa corporal fue similar en ambos grupos, aunque las pacientes con osteoporosis presentaron menor peso corporal. (Balderramo et al., 2004)*

Característica	Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	P (*)
Tabaquismo ‡	39.6	36.2	41.1	0.41
Duración (años) †	23.6 ± 12.8	29.5 ± 12.1	20.8 ± 12.1	0.029
Años desde la finalización †	8.2 ± 10.9	4.5 ± 7.1	9.9 ± 12.1	0.18
Paquetes/año †	5.5 ± 11.5	6.2 ± 12.2	5.2 ± 11.1	0.63

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
 † Valores expresados como media ± DE  
 ‡ Valores expresados como porcentaje en cada categoría.

*En la Tabla 5 se puede observar que alrededor del 40% del total de las pacientes manifestaron poseer o haber tenido el hábito de fumar. Las pacientes con osteoporosis presentaron un mayor tiempo de tabaquismo. (Balderramo et al., 2004)*

Característica	Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	P (*)
TRH (pasado o actual) ‡	47.1	51.2	45.4	0.58
Tiempo de uso de estrógenos (años) †	3.5 ± 3.9	5.2 ± 5.2	2.6 ± 2.3	0.005
Edad de inicio del TRH (años) †	51.9 ± 7.0	51.9 ± 4.3	52.0 ± 7.9	0.99
Edad de finalización del TRH (años) †	56.3 ± 8.0	60.0 ± 7.8	54.9 ± 7.8	0.13
Levotiroxina ‡	19.9	10.6	19.8	0.24
Tiazidas ‡	9.1	6.4	10.4	0.55
Bifosfonatos ‡	16.3	12.7	17.9	0.49
Calcio ‡	27.4	36.2	23.6	0.12
Vitamina D ‡	15.7	12.8	16.9	0.63
Calcitonina ‡	5.8	8.5	4.7	0.46
Raloxifeno ‡	1.9	2.1	1.9	0.92

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
 † Valores expresados como media ± DE  
 ‡ Valores expresados como porcentaje en cada categoría.

*En la Tabla 6 cerca del 47% de las pacientes recibían o habían recibido terapia de reemplazo hormonal durante el período posmenopáusico. Ambos grupos sólo se diferenciaron en la duración de dicho tratamiento. (Balderramo et al., 2004)*

Característica †	Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	P (*)
Hipertensión arterial	27.8	25.5	28.8	0.85
Hipotiroidismo	24.0	17.4	26.9	0.29
Hipercolesterolemia	11.3	15.2	9.6	0.40
Asma	4.6	2.2	5.8	0.68
Diabetes mellitus	3.3	2.2	3.8	0.99
Histerectomía	19.3	19.1	19.4	0.97
Anexectomía unilateral con histerectomía	7.7	4.2	9.2	0.35
Anexectomía bilateral con histerectomía	4.5	10.6	1.9	0.027
Tiroidectomía	4.5	0	6.5	0.10

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
† Valores expresados como porcentaje en cada categoría.

*En la Tabla 7 se puede observar que no hubo diferencias en cuanto a las comorbilidades presentes en ambos grupos. El 31.6% (49/155) de las pacientes habían sido histerectomizadas, de las cuales en el 19.3% (30/155) conservaron sus anexos. El porcentaje de pacientes con histerectomía y anexectomía bilateral fue significativamente mayor en el Grupo Osteoporosis.(Balderramo et al., 2004)*

Característica †	Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	P (*)
Antecedentes de fractura	32.2	40.4	28.7	0.19
Fracturas de muñeca	12.2	21.3	8.3	0.07
Ninguna	87.8	78.7	91.7	0.031
1	9.7	17.4	6.5	0.07
≥2	2.6	4.3	1.8	0.58
Fracturas vertebrales no lumbares	7.8	10.9	7.3	0.21
Ninguna	93.4	89.1	93.5	0.35
1	5.2	6.5	4.6	0.70
2	0.6	0	0.9	0.99
3	1.3	4.3	0	0.09
≥4	0.6	0	0.9	0.99
Fracturas de cadera	3.2	2.2	3.7	0.78
Ninguna	96.7	97.8	96.3	0.99
1	2.6	2.2	2.8	0.99
2	0.6	0	0.9	0.99

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
† Valores expresados como porcentaje en cada categoría.

*En la Tabla 8 se puede observar, que un 32.2% (50/155) de las pacientes estudiadas habían tenido al menos una fractura, habiéndose registrado un total de 95 fracturas. Doce pacientes habían tenido 2 fracturas, 2 pacientes 3 y 4 fracturas, en 3 casos 5 fracturas y en un caso 6 y 7 fracturas. El Grupo Osteoporosis presentó un mayor número de pacientes con antecedentes de fracturas 19/47 (40.4%), quienes sufrieron un total de 39 fracturas. La mayor diferencia entre ambos grupos se registró en las fracturas de Pouteau-Colles, ya que 19/155 (12.2%) pacientes tuvieron un total de 23 fracturas, de las cuales 10/47 pacientes (12 fracturas) pertenecían al Grupo Osteoporosis.(Balderramo et al., 2004).*

Característica †	Grupo Todos (N=155)	Grupo Osteoporosis (N=47)	Grupo Control (N=108)	Valor de P (*)
<b>Sangre</b>				
Calcio (mg/dl)	9.2±0.7	9.3±0.6	9.2±0.7	0.31
Fósforo (mg/dl)	3.4±0.5	3.5±0.5	3.4±0.5	0.68
Fosfatasa alcalina (U/l)	194±132	274±203	161±65	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.87±0.14	0.85±0.14	0.88±0.13	0.35
C-telopéptido (ng/ml)	0.82±1.54	0.81±0.39	0.83±1.81	0.97
Osteocalcina (ng/ml)	25.5±13.2	30.1±13.9	23.3±12.5	0.08
<b>Orina de 24 horas</b>				
Calcio (mg/24 hs)	184±101	198±111	178±97	0.36
Creatinina (mg/24 hs)	921±313	868±243	946±341	0.27
Relación calcio/creatinina	0.21±0.11	0.23±0.11	0.19±0.11	0.12
Fósforo (mg/24 hs)	654±240	690±275	633±219	0.42
Sodio (mEq/24 hs)	158±72	165±57	156±79	0.67

\* Grupo Osteoporosis comparado con el Grupo Control.  
 † Valores expresados como media ± DE

En la Tabla 9 se observa que las pacientes de Grupo Osteoporosis presentaron niveles significativos mayores de fosfatasa alcalina total y no se encontraron diferencias en otros marcadores. (Balderramo et al., 2004)

## V.2. Campos Electromagnéticos

### V.2.1. Historia del magnetismo.

El nombre de magnetismo se acuñó en Grecia, debido al pastor Magnes, el cual comprobó como ciertos minerales atraían la contera metálica de su bastón, o derivado de la ciudad de Magnes en Asia Menor, donde abundan los minerales de estas características. Antiguamente en china se conocían las propiedades de las agujas imantadas, que suspendidas de un hilo, señalaban el norte, fenómeno base de la brújula. Paracelso, en el siglo XVI, utilizaba en sus tratamientos barras imantadas, distinguiendo los distintos efectos terapéuticos del polo norte y del polo sur. En 1600, el médico inglés William Gilbert, en su obra de *Magnete*, considera a la tierra como un enorme imán, lo que explicaba la orientación de la aguja magnética en el sentido de los meridianos. En el siglo XVIII, Mesmer

fundamenta y aplica con éxito la terapia con imanes. En el siglo XIX, el estudio de las corrientes alternas conduce al descubrimiento de la producción, a partir de ellas, del campo electromagnético, los trabajos de Faraday, Maxwell y Gauss establecen las bases teóricas de sus aplicaciones prácticas, industriales y médicas. (Zaragoza, 1999; Zayas Guillot, 2002)

### **V.2.2. El campo magnético terrestre**

Todos los seres vivos se encuentran bajo el influjo del campo magnético terrestre. La prueba de la importancia del campo magnético, en determinadas funciones fisiológicas, la ha proporcionado el examen médico de astronautas que han permanecido algún tiempo en estaciones espaciales, a las cuales se les ha detectado la existencia de osteoporosis, solo atribuible a la permanencia temporal en un medio con ausencia de campo magnético. Esta alteración que se recupera con el regreso a la superficie terrestre, ha mostrado la importancia de los campos magnéticos para el mantenimiento de una correcta osificación o para el tratamiento de la osteoporosis. (Zaragoza, 1999)

### **V.2.3. Unidades de CEM**

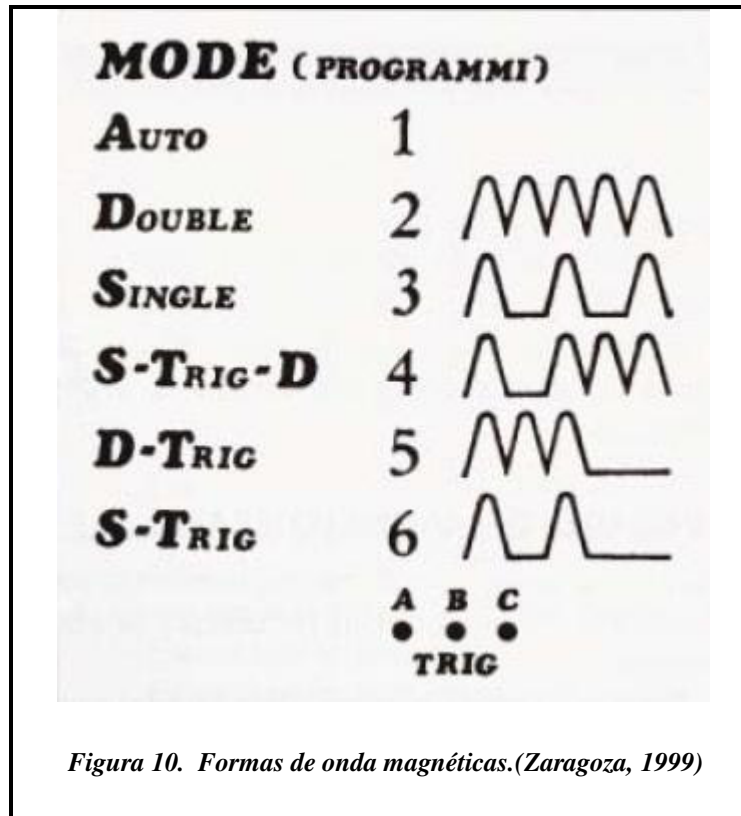
Para los tratamientos médicos, se emplean campos magnéticos variables, de baja frecuencia y baja intensidad. Por campos variables entendemos aquellos cuya intensidad varía respecto al tiempo. Según la forma de realizarse esta variación, distinguimos: Campos sinusoidales y en forma de impulsos: Impulsos sinusoidales, rectangulares y en onda. Por otra parte la aplicación puede corresponder a una sola polaridad norte o sur u oscilar entre polaridad norte y polaridad sur. Baja intensidad indica que la máxima intensidad de aplicación no sobrepasa los 100 gauss. Normalmente, no se sobrepasan los 50 gauss, salvo en determinados tratamientos. Por baja frecuencia se refiere a frecuencias no superiores a 100 Hz.

Los aparatos de CEM constan de una consola y un aplicador o solenoide. Los mandos de la consola permiten seleccionar:

- La forma de onda: Continua a impulsos, sinusoidal, rectangular, etc. (Fig.10)

Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusia.

- La Frecuencia, entre 1 y 100 Hz.
- La intensidad de 1 a 100 gauss
- El temporizador generalmente hasta 60 minutos.



#### V.2.4. Indicaciones y contraindicaciones de los CEM

En las siguientes tablas se detallaran las indicaciones y contraindicaciones de los CEM.

<b>INDICACIONES GENERALES DE LOS CEM</b>	
Estímulo específico del metabolismo del calcio en el hueso y sobre el colágeno.	Efecto descontracturante.
Efecto trófico general sobre células, tejidos y órganos.	Efecto antiespasmódico.
Efecto antiinflamatorio.	Efecto hiperémico e hipotensor.
Efecto analgésico.	Efecto de relajación generalizada.

*Tabla 10. Indicaciones generales de los CEM.*

<b>CONTRAINDICACIONES</b>	
<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>
<b>NO HAY CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA LOS CEM.</b>	<b>PORTADORES DE MARCAPASOS</b> <b>EMBARAZO</b> <b>ENFERMEDADES VÍRICAS, MICOSIS</b> <b>HIPOTENSIÓN POR LA POSIBLE PRODUCCIÓN DE LIPOTIMIA</b> <b>HEMORRÁGIAS</b> <b>PLACAS O IMPLANTES METÁLICOS NO SON UNA CONTRAINDICACIÓN</b>
<i>Tabla 11. Contraindicaciones de los CEM. (Zaragoza, 1999)</i>	

### V.2.5. Efectos de los CEM

Los principales efectos de los CME utilizados en procesos terapéuticos son: los efectos bioestimulantes, analgésicos, antiinflamatorios y antiedematosos. (Zayas Guillot, 2002)

### V.2.6. Efectos biológicos de los CEM

- Efecto de magnetización (efecto primario).
- Efecto Piezoeléctrico (efecto secundario).
- Efecto metabólico.

#### V.2.6.1. Efecto de magnetización (efecto biológico primario)

Responsable de la orientación de moléculas y átomos dipolares. Se produce sobre elementos con momentos magnéticos no nulos. **Comprende las siguientes acciones:** modificación de la permeabilidad de membranas; estabilización de la bomba de Na; favorecimiento de los procesos de enlace;



estimulación de la reproducción celular y activación de los sistemas REDOX.  
(Zayas Guillot, 2002)

### V.2.6.2 Efecto piezoeléctrico (efecto biológico secundario)

**Efecto directo:** produce la polarización eléctrica de la masa de un cuerpo o la creación de cargas eléctricas en su superficie, cuando se somete a fuerzas mecánicas. **Efecto inverso:** Deformación de un cuerpo cuando se le somete a un campo eléctrico y orientación arquitectónica de las trabéculas óseas en zonas dañadas. **Efecto metabólico:** responsable de todos los procesos troficoestimulantes y de reparación tisular, mediante: control local del riego sanguíneo de cada tejido; control nervioso del riego sanguíneo de grandes segmentos de la circulación y control humoral de determinadas sustancias que aumentan o disminuyen el riego sanguíneo. (Zayas Guillot, 2002).

### V.2.7. Efecto en órganos y sistemas

- **Relajación muscular:** Los campos magnéticos tienen un efecto de relajación muscular sobre la fibra lisa y estriada, debido a la disminución del tono simpático.(Zaragoza, 1999)
- **Vasodilatación:** Por el mismo mecanismo de relajación muscular, en este caso sobre la capa muscular lisa periarterial, produce una importante vasodilatación con dos consecuencias: por una parte, la hiperemia de la zona tratada y por otra, si se tratan zonas amplias del organismo, una hipotensión. La hiperemia local tiene los siguientes efectos terapéuticos: efecto trófico, por mayor aporte de nutrientes a la zona; efecto antiinflamatorio y efecto de regulación circulatoria, tanto por producir vasodilatación arterial como estimular el retorno venoso.(Zaragoza, 1999)
- **Aumento de la presión parcial del oxígeno en los tejidos:** Este aumento local de la circulación conduce a un mayor aporte de oxígeno, tanto a órganos internos como a zonas distales, lo que mejora su troficidad.(Zaragoza, 1999)
- **Efecto sobre el metabolismo del calcio en el hueso y sobre el colágeno:** Un efecto de los campos electromagnéticos es su



capacidad de estímulo trófico del hueso y del colágeno, efecto ligado a la producción local de corrientes de muy débil intensidad, por el mecanismo de la piezoelectricidad. Los CEM ayudan a la fijación del calcio en el hueso, por lo que se emplea en osteoporosis general o localizada. Los CEM estimulan la producción de colágeno.(Zaragoza, 1999)

- **Efecto analgésico:** Los CEM producen un efecto analgésico, derivado de una acción directa en las terminaciones nerviosas, por actuar sobre el mecanismo productor del dolor (inflamación). (Zaragoza, 1999)
- **Efecto de relajación orgánica generalizada:** CEM posee un efecto generalizado de relajación y sedación, útil para el tratamiento del estrés y de las afecciones derivadas del mismo.(Zaragoza, 1999)

### V.2.8. Efecto de los CEM en la proliferación celular

La proliferación de osteoblastos o células madre mesenquimales de la médula ósea es importante para la formación de tejido óseo. Las siguientes investigaciones documentaron que los CEM afectan la proliferación de múltiples líneas celulares:

- CEM sinusoidal (60 Hz, 2 mT) promovieron el crecimiento de osteoblastos fetales y células neuronales corticales a los 7 y 14 días de incubación. Y señalaron que la reacción a la exposición a los CEM era específica para cada tipo de célula.(Sul, Park, & Suh, 2006).
- CEM (15 Hz, 1.8 mT, 8 h / d) aumentaron la proliferación de células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSC) durante la fase exponencial y las etapas iniciales de ontogénesis.(Sun, Hsieh, Lin, Chiu, & Chiou, 2010; Sun et al., 2009).

En la siguiente tabla (12) se resumen los efectos de los CEM en las células óseas:

Referencias	Tipo de célula	Parámetros de CEMP	Fenotipos	Cambios en la expresión génica	Posibles mecanismos moleculares
(Petcchia et al., 2015)	Células madre mesenquimales de médula ósea BM-hMSCs	Frecuencia: 75 + -2 Hz; Intensidad: 2 + - 0.2 mT; Duración del pulso: 1.3 ms; Tiempo de exposición: 10 min / d, 3,9,15,21,27 d, respectivamente	Proliferación: aumento significativo Diferenciación: aumento significativo	No aplicable	La expresión de VGCC de tipo L y la modulación de la concentración de Ca <sup>2+</sup> libre citosólico.
(Vincenzi et al., 2013)	HFOB osteoblástico fetal humano 1.19	Frecuencia: 75 Hz. Intensidad: 2.5 + - 0.2 mT. Duración del pulso: 1.3 ms. Tiempo de exposición: 24 h para pruebas.	Producción de monofosfato cíclico de adenosín (cAMP): aumento significativo Producción de osteoprotegerina: aumento significativo IL-6; IL-8; PGE2: disminución significativa	aumento notable de regulación: receptor de adenosina A2A y A3AR	CEMP mostró respuestas antiinflamatorias provocadas por la activación de A2A y A3AR.
(Jansen et al., 2010)	Células del estroma de la médula ósea humana (BMSC), pre-osteoblastos fetales humanos immortalizados con SV40 (SV-HFO)	frecuencia: 15 Hz Intensidad: 1G Ancho de ráfaga y pulso: 5 ms, 5 microsegundos Tiempo de exposición: exposición continua, hasta 21 días	Proliferación: menor o ningún cambio Diferenciación: aumento significativo Mineralización: aumento significativo	Aumento en la regulación: BMP 2; TGF- $\beta$ 1; MMP1; MMP3; OPG; OC; IBSP; RANKL, Cambio menor o nulo: fosforilación de ERK1 / 2	El CEMP y los estímulos mecánicos pueden actuar de diferentes maneras en la mecanotransducción.
(Sollazzo, Palmieri, Pezzetti, Massari, & Carinci, 2010)	Células similares a osteoblastos humanos (MG63)	Frecuencia: 75 + - 2 Hz. Intensidad: 2 + - 0.2 mT. Duración del pulso: 1.3 ms. Tiempo de exposición: 18 h.	No aplicable	Aumento en la regulación: HOXA10; AKT1; CALM1; P2RX7; FN1; VCL; COL1A2; SPARC Disminución en la regulación: MMP-11;	Los CEMP inducen la proliferación y diferenciación celular. Además, los CEMP promueven la producción y mineralización de la matriz extracelular al tiempo que

				DUSP4	disminuyen la degradación y absorción de la matriz.
(Tsai, Li, Tuan, & Chang, 2009)	Células madre mesenquimales humanas (hMSC)	Frecuencia: 7.5 Hz. Intensidad: 2 mV / cm Duración del pulso: 300 ms Tiempo de exposición: 2 h / d, hasta 14 d.	Proliferación: retrasada: aumento significativo Diferenciación: aumento significativo Mineralización: aumento inflamable	Aumento de la regulación: Runx2 / Cbfa1; ALP (7 d) Disminución de la regulación: Runx2 / Cbfa1; ALP (10 d)	No aplicable
(Sun et al., 2009)	Células madre mesenquimales de médula ósea humana	Frecuencia: 15 Hz. Intensidad: 1.8 mT. Duración del pulso: 200 us. Tiempo de exposición: 8 h / d. durante el período de cultivo (hasta 10 d).	Proliferación: aumento significativo Diferenciación: menor o ningún cambio Mineralización: menor o ningún cambio	No aplicable	No aplicable
(K. Chang, W. H.-S. Chang, M.-T. Tsai, & C. Shih, 2006)	Osteoclastos aislados cocultivados con células osteoblásticas primarias y células de médula ósea	Frecuencia: 7.5 Hz. Intensidad: 3.0 uV / cm. Duración del pulso: 300 us. Tiempo de exposición: 1,8,16 h, respectivamente	Apoptosis: aumento significativo (8 y 16 h de exposición a CEMP)	No aplicable	No aplicable

*Tabla. 12 Efectos de los CEM en células óseas.*

### V.2.9. Efecto de los CEM en la osteogénesis y adipogénesis

Las BMSC son progenitores pluripotentes que pueden replicarse como células no diferenciadas y tienen capacidad de diferenciación multipotente. Se comprometen principalmente con células de osteoblastos, condrocitos, adipocitos y músculos. (Sreejit, Dilip, & Verma, 2012; Tondreau et al., 2004)

Existe una relación recíproca entre la adipogénesis BMSC y la osteogénesis. El equilibrio entre la diferenciación osteogénica y adipogénica de BMSC se altera en diversas enfermedades humanas. Por ejemplo, en la disminución de la formación ósea acompañada por un aumento en la adipogénesis de la médula ósea, ocurre con el envejecimiento y la inmovilidad u osteoporosis. (Kajkenova et al., 1997; Verma, Rajaratnam, Denton, Hoyland, & Byers, 2002)

Las BMSC de pacientes con osteoporosis tienen más probabilidades de diferenciarse en adipocitos que los osteoblastos en comparación con las células aisladas de pacientes con masa ósea normal. (Rodríguez, Montecinos, Ríos, Reyes, & Martínez, 2000)

Todo esto indica que la regulación de la dirección de diferenciación de los BMSC es importante para tratar la osteoporosis. Las siguientes investigaciones documentaron:

- CEM indujeron o aceleraron la diferenciación osteogénica de BMSC directamente. (Esposito et al., 2012; Jansen et al., 2010)
- CEMP (75 Hz, 1,5 mT) como factor bioactivo mejoraban la osteogénesis de las células madres derivadas del tejido adiposo. (Ongaro et al., 2014)
- CEM sinusoidales de 50 Hz promovían significativamente los potenciales de diferenciación y mineralización de los osteoblastos de una manera dependiente de la intensidad. (Zhou et al., 2011)
- CEMP (15 Hz, 7 mT) tenía un efecto estimulante sobre los osteoblastos, y este efecto estimulante fue asociado con el aumento de la diferenciación celular. (Diniz, Shomura, Soejima, & Ito, 2002; Wang et al., 2014)
- CEM sinusoidales (15 Hz, 1 mT) regulaban directamente la dirección de diferenciación de las BMSC y promovían la diferenciación osteogénica

Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusia.

mientras que inhibían la diferenciación adipogénica de las BMSC. (Yang et al., 2010)

- CEM (7,5 Hz, 0,4 T) inhibieron la diferenciación adipogénica de las MSC a través de la vía de señalización Wnt dependiente de JNK. (Du, Fan, Miao, Zhao, & Hou, 2014)

### **V.2.10. Efecto de los CEM en la proliferación, diferenciación y apoptosis del osteoclasto**

Los osteoclastos son las principales células de reabsorción ósea, están influenciadas por el factor estimulante de colonias de macrófagos de citoquinas (M-CSF) y el activador del receptor del ligando NF- $\kappa$ B (RANKL) suministrada por osteoblastos y/u osteocitos, y la función principal de los osteoclastos es ayudar en el control de la homeostasis de calcio. (Hayashi & Nakashima, 2014)

La diferenciación y la función de los osteoclastos están estrechamente relacionadas con los osteoblastos: la expresión de RANKL por osteoblastos estimula la reabsorción ósea por osteoclastos locales, que a su vez estimula la síntesis ósea por osteoblastos cercanos mediante un proceso llamado acoplamiento. (Udagawa et al., 2000)

La osteoprotegerina (OPG) producida por los osteoblastos actúa como un receptor señuelo al bloquear la unión de RANKL a su receptor de bodega RANK. La sobreexpresión de OPG bloquea la producción de osteoclastos, lo que conduce a la osteopetrosis (enfermedad del hueso de mármol), mientras que la eliminación de OPG da como resultado un remodelado mejorado del hueso y la osteoporosis. (Simonet et al., 1997; Wagner & Karsenty, 2001)

Las siguientes investigaciones sobre el efecto de los CEM en la proliferación, diferenciación y apoptosis del osteoclasto documentaron lo siguiente:

- CEMP con diferentes intensidades podrían regular las concentraciones de osteoclastogénesis, reabsorción ósea, OPG, RANKL y M-CSF en el sistema de cultivo de médula ósea. (Chang, Chang, Huang, Huang, & Shih, 2005)

- CEMP podrían acelerar la tasa de apoptosis de los osteoblastos maduros.(K. Chang, W. Chang, M. Tsai, & C. Shih, 2006)
- CEMP (8 Hz, 3,8 mT) redujeron el número de células similares a osteoclastos en cultivo con M-CSF + RANKL y disminuyeron el nivel de expresión de ARNm de NFATc1, CAII y RANK.(He et al., 2015)
- CEMP a 15 Hz aumentó la producción de factores paracrinos: OPG de osteoblastos.(Schwartz, Fisher, Lohmann, Simon, & Boyan, 2009)
- CEMP a 15 Hz estimuló la reabsorción ósea a través de una acción en el osteoblasto y, eliminar los efectos inhibitorios de la calcitonina, también restaura la capacidad de respuesta de los osteoclastos a los cationes divalentes. (Shankar et al., 1998).

### **V.2.11. Efectos de los CEM en los marcadores de recambio óseo (BTM)**

Los biomarcadores de remodelación ósea (BTM) no se podían utilizar para el diagnóstico de osteoporosis, pero si se podían aplicar para evaluar la actividad esquelética dinámica asociada con la respuesta a la intervención terapéutica dentro de 1 a 6 meses, así como para predecir la pérdida ósea y el riesgo de fractura de manera independiente de la DMO. La *International Osteoporosis Foundation* (IOF), recomienda que los ensayos clínicos utilicen productos de resorción ósea de degradación de colágeno, como el telopéptido C-terminal sérico (S-CTX) y productos derivados de osteoblastos como el propéptido carboxi-terminal sérico de colágeno tipo I (PINP) para analizar BTM.(Vasikaran et al., 2011)

En la siguiente tabla (13) se resumen los efectos de los CEM en los biomarcadores de remodelación ósea:

CEM	Parámetros	Resultados	Referencias
CEMP	100 Hz y 2,85 mT (60 min / día, 3 veces una semana durante 3 meses)	Podría aumentar los niveles séricos de osteocalcina (OC) y PINP, ( biomarcadores asociados con la formación de hueso)	(Giordano et al., 2001)
CEMP	8 semanas, 15 Hz y 2 mT	Mantuvieron el nivel normal esperado de fosfatasa alcalina específica para hueso (BSAP) en suero y disminuyeron el nivel de CTX, que eran independientes del cambio de DMO, pero aún estaban más allá de los niveles normales en pacientes con osteopenia en desuso del antebrazo	(Spadaro, Short, Sheehe, Hickman, & Feiglin, 2011)

*Tabla 13. Efectos de los CEM en los biomarcadores de remodelación ósea*

### V.2.12. Efectos de los CEM en los resultados funcionales

La OP posmenopáusica, asociada con la fragilidad ósea y el alto riesgo de fracturas, estuvo relacionada con el deterioro de los resultados funcionales y la discapacidad, sin embargo, los resultados funcionales se usaron como indicadores en algunos estudios.

La mejora de la función física se describe en la tabla (14) siguiente:

CEM	Población	Parámetros	Resultados	Referencias
CEMP	41 pacientes femeninas con PMOP (21 reciben alendronato y 20 reciben tratamiento con PEMF); edad entre 45 y 70 años; duración de la enfermedad: al menos 1 año.	Intensidad: 3,82 mT; Frecuencia: 8 Hz. CEMP: 40 min / d, 6 sesiones / semana, 30 sesiones en total; ALENDRONATO: 70 mg / w, 24 semanas; Todos los participantes reciben 600 mg / día de calcio y alfacalcidol, suplemento de vitamina D.	Puntaje de prueba muscular manual de extremidad inferior LE MMT: no hay diferencia Balance scale score BBS: no hay diferencia	(H. F. Liu et al., 2013)
CEMP	41 pacientes masculinos o femeninos con puntaje T de cuello femoral <-2 (25 intervenciones, 16 controles con placebo); edad 70 años; caminar con o sin ayudas; cayeron una o más veces en los últimos 3 años y no sufrieron deterioro cognitivo.	Intensidad: 1.5mW 10 min / día, durante 1 mes	Produjeron características de marcha dramáticamente mejoradas. Velocidad de marcha seleccionada (cm / s) y longitud de zancada (cm) en adultos mayores con baja DMO.	(Giusti et al., 2013)

*Tabla 14. Efectos de los CEM en los resultados funcionales.*



### V.2.13. Efecto de los CEM en la densidad mineral ósea

En las siguientes tablas (15,16, 17) se resumen los efectos de los CEM en la densidad mineral ósea y los biomarcadores de remodelación ósea:

Referencias	Población	Dispositivo y parámetros	Duración de tratamiento	BMD	Biomarcadores de remodelación ósea
(H. Liu et al., 2013)	41 pacientes femeninas con PMOP (21 reciben con alendronato y 20 reciben tratamiento con CEMP), edad entre 45 y 70 años. Duración de la enfermedad de al menos 1 año	Dispositivo de cuerpo entero "XT-2000B"; intensidad: 3,82 mT; frecuencia: 8 Hz.	PEMF: 40 min / d, 6 sesiones / semana, 30 sesiones en total; ALN: 70 mg / w, 24 semanas; Todos los participantes reciben 600 mg / día de calcio y alfacalcidol, vitamina D, suplemento de 0.25 mg / oferta.	DMO (L1-4): sin diferencia; DMO (fémur proximal izquierdo): no hay diferencia	No aplicable
(Spadaro et al., 2011)	82 pacientes masculinos o femeninos con osteopenia en desuso del antebrazo (23 1 h / d PEMF, 18 2 h / d PEMF, 21 4 h / d PEMF, 20 simulacro); 18 a 80 años.	Dispositivo focal para antebrazo Modelo 202 L; intensidad: frecuencia 2mT; 15 Hz duración de la ráfaga: 5ms	1,2,4 h / d durante 8 semanas.	DMO antebrazo (DXA): sin diferencia DMO antebrazo (QCT): sin diferencia.	Suero CTX: disminución significativa. Suero ALP: no hay diferencia
(Giordano et al., 2001)	40 pacientes ambulatorios con PMOP diagnosticados de acuerdo con los criterios de la quinta Conferencia de Desarrollo del Consenso (20 intervenciones, 20 placebo); edad media: 55,9 (placebo), 56,3 (intervención)	Dispositivo PEMF de diseño propio; intensidad: 0-12 G; frecuencia: 100 Hz.	60 min / d; 3 veces / semana durante 3 meses.	DMO (L2-4): sin diferencia; DMO (cuello del fémur): no hay diferencia	Suero Propéptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (PINP); osteocalcina; (OC): aumento significativo Calcio sérico; fosfato; ALP: no hay diferencia Orina (muestras de 24 h) Calcio; fosfato; hidroxiprolina: no hay diferencia

(Tabrah, Hoffmeier, Gilbert Jr, Batkin, & Bassett, 1990)	20 pacientes femeninas con PMOP; edad: 57-75 + - 5; historial de tratamiento.	Dispositivo PEMF centrado en el antebrazo, de diseño propio;  intensidad: 2,85 mT; frecuencia: 75 Hz.	10 h / d por 12 semanas	DMO de los radios tratados: "(aumento durante el período de exposición y disminución durante las siguientes 36 semanas)	No aplicable
<b>Tabla 15. Efectos de los CEM en la densidad mineral ósea.</b>					

Referencia	CEM	Grupos	Parámetros y descripción	Resultados
(Elsisi et al., 2015)	CEMP	Treinta mujeres de edad avanzada, de 60 a 70 años, fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos (campo magnético y programa de entrenamiento con pesas en circuito CWT) (n = 15 cada grupo).	CEM: (CEMP) de baja frecuencia y baja intensidad tres veces por semana durante 3 meses. La sesión de terapia incluyó lo siguiente: El sujeto se colocó en una posición supina cómoda sobre la cama motorizada. El aparato se conectó a la red eléctrica que suministra 230 V ± 10%. Los solenoides se ajustaron para estar sobre las regiones lumbares y de cadera. Las opciones del aparato se ajustaron a muy baja frecuencia (33 Hz) y muy baja intensidad (50 Gauss), durante 30 minutos, tres veces por semana durante 12 semanas  CWT: Circuito con pesas, tres veces por semana durante 12 semanas	Tanto CEM como el CWT durante 12 semanas en mujeres de edad avanzada parecen producir un efecto creciente beneficioso y estadísticamente significativo sobre la DMO y el contenido mineral óseo (P <0.05). Pero el campo magnético parece tener un efecto más beneficioso y estadísticamente significativo que el CWT.
<b>Tabla 16. Campo electromagnético versus entrenamiento con pesas en circuito sobre densidad mineral ósea en mujeres de edad avanzada.</b>				

Población	Grupos	Descripción	Medición	Estimulador terapéutico	Resultados
Requisitos para el estudio: (a) mujeres posmenopáusicas; (b) con edades comprendidas entre 45 y 70 años; (c) que había estado posmenopáusica durante al menos 1 año y había sido diagnosticada con osteoporosis (columna lumbar o Tscore de fémur de -2.5 o menos) Mujeres con sospecha de trastornos de confusión (p. Ej., Diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis secundaria e idiopática, etc.) con o sin el tratamiento correspondiente, que habían recibido tratamiento contra la osteoporosis dentro de los 6 meses previos a la inclusión en el estudio y bebieron alcohol o fumaron. Excluido.	1) Alendronato 2) CEMP	Los participantes incluidos fueron asignados aleatoriamente con números aleatorios generados por computadora para recibir alendronato (70 mg / semana) o tratamiento PEMF (40 min / tratamiento, 1 sesión de tratamiento / día, 6 sesiones de tratamiento / semana, para un total de 30 veces como un curso de tratamiento). Además, todos los participantes recibieron un tratamiento básico contra la osteoporosis (600 mg / día de calcio y alfacalcidol, vitamina D, suplemento de 0.25 mg / oferta).	Para evaluar la masa ósea, se midieron el BMDL y el BMDF. Se realizaron al inicio y a las 5, 12 y 24 semanas, junto con el puntaje LE MMT total y el puntaje BBS. Los dos últimos puntos de tiempo se incluyeron para observar un posible efecto retardado en el mantenimiento o la mejora de la masa ósea. En cada momento, los participantes fueron escaneados de la manera estándar por un tecnólogo experto utilizando la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA; GE Lunar iDXA con el software encore 12.0, GE Healthcare Lunar, Madison, WI)	El tratamiento con PEMF se realizó utilizando un estimulador terapéutico XT-2000B (Tianjin xtmed, Tianjin, China). Generó campos variables en el tiempo que consisten en ráfagas de pulsos asimétricos. Cada ráfaga duró 0.2 ms y se repitió a una frecuencia de 8 Hz. Para la región de tratamiento de la cama, donde se supone que está la columna lumbar del participante supino, los campos se administraron perpendicularmente y la densidad de flujo dentro de una sola ráfaga comenzó con un valor máximo de 3.82 mT y disminuyó a 0 mT en 0.2 ms.	Estos resultados sugirieron que un curso de tratamiento con CEMP con parámetros específicos fue tan efectivo como el alendronato en el tratamiento de PMO dentro de las 24 semanas. Hubo un aumento en la densidad mineral ósea (DMO), el estado de la vitamina D, la fuerza muscular y el equilibrio, y se mantuvo durante al menos 19 semanas después de que cesó el tratamiento.
<p><b>Tabla 17. Efectos CEM en la DMO</b>  <b>Referencia Bibliográfica:</b> Pulsed Electromagnetic Fieldson Postmenopausal Osteoporosis in South west China: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial. (H. Liu et al., 2013)</p>					

### Características de los participantes al inicio

Variables	All patients	Treatment		P-value
		Alendronate	PEMFs	
Number (%)	41	21 (51.22)	20 (48.78)	—
Age (year)	62.44 ± 5.19	63.14 ± 4.32	61.70 ± 1.34	0.57
Menopause age (year)	48.54 ± 4.05	49.05 ± 3.80	48.00 ± 4.33	0.45
Time since menopause (year)	13.90 ± 6.61	14.10 ± 6.12	13.70 ± 7.25	0.85
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.13 ± 3.32	23.33 ± 3.33	22.93 ± 3.37	0.58
BMDL (g/cm <sup>2</sup> )	0.78 ± 0.08	0.79 ± 0.08	0.76 ± 0.08	0.77
BMDF (g/cm <sup>2</sup> )	0.75 ± 0.08	0.74 ± 0.07	0.76 ± 0.10	0.85
25(OH)D (nmol/L)	43.73 ± 13.44	43.21 ± 16.32	44.28 ± 9.96	0.30
LE MMT	70.85 ± 5.86	71.26 ± 4.33	70.43 ± 7.22	0.86
BBS	53.66 ± 2.64	53.29 ± 2.94	54.05 ± 2.31	0.38

Tabla 18. BMDL, densidad mineral ósea de la columna lumbar (L1–4); BMDF, densidad mineral ósea del fémur proximal izquierdo; 25 (OH) D, 25OH vitamina D3; LE MMT, puntaje de prueba muscular manual de las extremidades inferiores (total); BBS, puntuación de Berg Balance Scale. El valor P se refiere a la comparación intergrupar.

### Comparación intergrupar de los cambios porcentuales medios desde la línea base hasta diferentes puntos de tiempo.

Variables	Alendronate	PEMFs	P-value
BMDL (%)			
5 weeks	1.60 ± 0.71	0.78 ± 0.69	0.41
12 weeks	2.36 ± 0.71	1.05 ± 0.74	0.21
24 weeks	2.98 ± 0.83	0.53 ± 0.88	0.05
BMDF (%)			
5 weeks	1.61 ± 0.69	1.06 ± 0.71	0.58
12 weeks	1.07 ± 0.65	0.82 ± 0.68	0.79
24 weeks	1.79 ± 0.65	0.62 ± 0.69	0.23
LE MMT (%)			
5 weeks	6.89 ± 1.02	7.74 ± 1.05	0.57
12 weeks	11.85 ± 0.85	12.83 ± 0.89	0.43
24 weeks	12.57 ± 0.62	13.38 ± 0.66	0.39
BBS (%)			
5 weeks	3.25 ± 0.36	4.00 ± 0.37	0.16
12 weeks	3.63 ± 0.32	4.21 ± 0.33	0.22
24 weeks	4.48 ± 0.40	4.22 ± 0.43	0.67

Tabla 19. El valor P se refiere a la comparación intergrupar.

**Comparación intragrupo e intergrupo de las concentraciones séricas de vitamina D3 25 OH**

	Alendronate		P <sup>1</sup>	PEMFs		P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>
	5 week (nmol/L)	MPCB (%)		5 week (nmol/L)	MPCB (%)			
25(OH)D	48.15 ± 14.46	16.47 ± 27.75	0.03*	46.07 ± 8.12	6.76 ± 18.60	0.17	0.84	0.38

*Figura 11. MPCB, cambio porcentual medio desde el inicio hasta las 5 semanas. P1 se refiere a la comparación intragrupo en el grupo alendronato. P2 se refiere a la comparación intragrupo en el grupo CEMP. P3 se refiere a comparación intragrupo a las 5 semanas después de la inscripción. P4 se refiere a la comparación intragrupal de los cambios porcentuales medios desde el inicio hasta las 5 semanas. Valor de \*P<0.05.*

**V.2.14. Protocolo de tratamiento de los CEM**

FRECUENCIA	TIEMPO	EFEECTO
0.1 A 64 Hz	30 minutos al día	Analgesia osteoartritis
7,5 Hz	2 horas al día	Regeneración ósea
15 Hz	1 hora	Regeneración ósea
16 Hz	1 hora o más al día	Regeneración ósea
50 Hz	30 minutos 3 veces por semana	Regeneración ósea
16 Hz	30 minutos al día	Alineamiento del colágeno
2 Hz	1 hora al día	Incremento de la regeneración nerviosa
50 Hz	4 horas al día	Incremento de la regeneración nerviosa
75 Hz	6 horas al día	Regeneración de condrocitos
75 Hz	24 horas	Angiogenesis
100 Hz	1 hora al día	Regeneración ósea

**Tabla 20. Protocolo de tratamiento de los CEM. (Meyer et al., 2011)**

## V.3. Tratamientos de la osteoporosis posmenopáusicas

### V.3.1 Prevención

#### V.3.1.1 Factores de riesgo modificables

Se basan en revertir los factores de riesgo que sean modificables. Actuando sobre los hábitos de vida, de los cuales los más importantes se enumeran a continuación: **Ingesta láctea:** se sugiere una dieta con un contenido adecuado de calcio. A partir de los 50 años, ésta debe contener aproximadamente 1200 mg de calcio por día. Esto se aporta sobre todo con productos lácteos. En caso de intolerancia a los lácteos se pueden utilizar las leches deslactosadas, o se dan suplementos farmacéuticos de calcio, que deben ser indicados por el médico para evaluar la dosis, la duración del tratamiento y el tipo de sal de calcio por utilizar. (Cumming, 1990; Schurman et al., 2007). **Actividad física:** el ejercicio, a través de la actividad muscular que implica, tiene una fuerte relación con el riesgo de fractura (Geusens et al., 2002). Constituye el estímulo mecánico para la óptima adaptación de masa, arquitectura y estructura esquelética para sus requerimientos biomecánicos, y a demás reduce el riesgo de caídas que pueden conducir a la fractura, aproximadamente el 5% de las caídas (Tinetti, 2003). No importa qué actividad se haga: el abandono del sedentarismo es el punto más importante. La gimnasia aeróbica, como la caminata, es una propuesta de actividad física con gran aceptación en la población de edad avanzada. Deben aconsejarse distancias no menores a 20 cuadras por día, comenzando por trechos cortos, con incrementos en el tiempo de acuerdo con las condiciones físicas. (Bérard, Bravo, & Gauthier, 1997). Los ejercicios activos utilizando carga y contra resistencia aumentan la densidad mineral axial (1 a 3% por año) y son de particular importancia en las primeras dos décadas de la vida. Este efecto no fue hallado en otros sitios esqueléticos, con excepción de un estudio clínico. (Sinaki, McPhee, Hodgson, Merritt, & Offord, 1986; Sinaki & Mikkelsen, 1984). Los ejercicios que contribuyen a fortalecer los músculos de miembros inferiores y antigravitatorios reducen el riesgo de caídas y subsecuentes fracturas. (Mosekilde, 1995). La simple actividad física asociada al estilo de vida ya tiene un efecto importante: las mujeres con actividad sedentaria, sentadas por más de 9 horas diarias, tienen un riesgo 43% mayor de fracturas de cadera que las más activas. (Gregg, Cauley,

Seeley, Ensrud, & Bauer, 1998). La fuerza de los músculos paraespinales es menor en mujeres osteoporóticas, su fortalecimiento reduce el riesgo de fracturas vertebrales y previene la postura cifótica asociada a osteoporosis y el envejecimiento, que a su vez constituye un riesgo independiente de fracturas vertebrales.(Itoi & SINAKI, 1994; Sinaki et al., 2002; Sinaki, Khosla, Limburg, Rogers, & Murtaugh, 1993). **Exposición al sol:** la vitamina D favorece la absorción de calcio a nivel intestinal y se encuentran en muy pocos alimentos; se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas. En época estival, se indican exposiciones cortas, entre 15 y 20 minutos, fuera de los horarios pico de radiación solar; en otoño e invierno las exposiciones deben aumentarse. En personas con patologías cutáneas que hacen aconsejable protegerse del sol, se sugiere exponerse primero un tiempo breve y luego cubrirse con pantallas solares. En jóvenes y adultos, la exposición puede ser de manos, cara, brazos o piernas a una cantidad de luz solar que lleve a un estado suberitemal, que equivale al 25% de la cantidad que causaría un leve tono rosado en la piel. Esta exposición debe repetirse 2-3 veces por semana. (Itoi & SINAKI, 1994)

### V.3.2. Terapia farmacológica

#### V.3.2.1 Bifosfonatos

**Los bifosfonatos orales:** especialmente alendronato, risedronato, ibandronato, son la primera línea de tratamiento en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis densitométrica, especialmente si tienen fracturas preexistentes. El **alendronato** a la dosis de 10 mg por día, administrado por 3 años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en alrededor del 50% en pacientes con una fractura vertebral previa. El alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 48% a lo largo de 4 años en pacientes sin fracturas vertebrales previas.(Black et al., 1996; Black et al., 2000; Cummings et al., 1998; Liberman et al., 1995). El **risedronato** a la dosis de 5 mg por día, administrado por 3 años, reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 49%, y la de fracturas no vertebrales en un 33% en pacientes con una fractura vertebral previa.(J-Y Reginster et al., 2000). El **ibandronato** en dosis de 2,5 mg diarios redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 62%.(Chesnut III et al., 2004). Los **bifosfonatos administrados por vía intravenosa** deben considerarse en mujeres intolerantes a bifosfonatos orales, o que no puedan recibir otra

medicación. La dosis de pamidronato es de 30-60 mg cada 3 meses. La frecuencia de efectos colaterales serios del pamidronato trimestral es bajísima. (Sarli, Spivacow, Pedroarias, Roldán, & Zanchetta, 2007). El **zoledronato** luego de 3 años, muestra disminución en la incidencia de fracturas vertebrales del 70%, de cadera en un 41% y de fracturas no vertebrales en el 25%. (Dennis M. Black et al., 2007). El beneficio de los bifosfonatos se mantiene cuando son suspendidos después de 3-6 años de administración continua. (Black et al., 2006).

### V.3.2.2. Calcitonina

Sólo un estudio (el PROOF) ha mostrado que la calcitonina de salmón por vía nasal a la dosis diaria de 200 UI reduce significativamente las fracturas vertebrales. Debido a la ausencia de una clara relación dosis/respuesta, se recomienda considerar la calcitonina nasal como tratamiento de segunda línea en la osteoporosis posmenopáusica. (Muñoz-Torres, Alonso, & Raya, 2004).

### V.3.2.3. Terapia de reemplazo hormonal

La terapia reemplazo hormonal debe considerarse la primera línea de tratamiento en la osteoporosis posmenopáusica en las pacientes que tienen indicaciones para su aplicación. Estas indicaciones comprenden: Síndrome climatérico, Atrofia genitourinaria, menopausia precoz o temprana espontánea o quirúrgica e Intolerancia digestiva a los bifosfonatos. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI), prospectivo, randomizado y a doble ciego, con un esquema de estrógenos conjugados equinos 0,625 mg más medroxiprogesterona 2,5 mg por vía oral, continuo durante cinco años, efectuado en una población de mujeres de 50 a 79 años, que incluyó pacientes con antecedentes personales de accidente cerebro vascular, hipertensión, enfermedad coronaria, tromboembolismo profundo, etc., concluyó que esta terapia no previene la enfermedad cardiovascular, y aumentó la incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años. El mismo estudio encontró una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas y fracturas de cadera del 34%, y del riesgo de otras fracturas osteoporóticas de un 23%. (Rossouw, 2002)



#### V.3.2.4. Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El **raloxifeno** es efectivo en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Administrado a la dosis de 60 mg por día durante 3 años, reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 30% en pacientes con una fractura vertebral previa, y en un 55% en pacientes sin ese antecedente. (Ettinger et al., 1999)

#### V.3.2.5. Flúor

El ión flúor (administrado como fluoruro de sodio) actúa como un amplificador de señales anabólicas a nivel de los osteoblastos y puede inducir aumento de la masa ósea trabecular. Este efecto se da en el 60% de los sujetos tratados por tiempo prolongado (6-12 meses), y su magnitud a nivel lumbar al año de tratamiento es del 4-10%. Dado que no se ha comprobado su efecto sobre la densidad mineral de la cadera, no debería administrarse en pacientes con fracturas de cadera previas o disminución acentuada de la DMO femoral. No debe indicarse en ancianos. No ha habido una demostración indudable de su efecto antifractura. (PUCHE & RIGALLI, 1986)

#### V.3.2.6. Parathormona recombinante

La **teriparatida** ha demostrado ser eficaz en la prevención de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa. La dosis de 20 µg por día reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 65%, y el de las fracturas por fragilidad no vertebrales en un 53% en pacientes con osteoporosis, luego de un promedio de 18 meses de tratamiento. (J. Gallagher, Rosen, Chen, Misurski, & Marcus, 2006; Neer et al., 2001).

#### V.3.2.7. Ranelato de estroncio

Se trata de un nuevo agente anti osteoporótico, que se administra por vía oral a la dosis de 2 g/día. Se le atribuye un doble mecanismo de acción, con aumento de la formación ósea y disminución de la resorción. (Meunier et al., 2004). Con respecto a las fracturas no vertebrales, se observó una disminución del

16%. En un grupo de pacientes mayores de 74 años con un T-score inferior a -3,0 hubo una disminución de la incidencia de fractura de cadera del 36%. En un grupo de mujeres mayores de 80 años, la disminución de la incidencia de fracturas vertebrales fue del 32% y las no vertebrales, del 31%. El efecto antifractura se mantiene a lo largo de 3 años.(Ortolani & Vai, 2006; Jean-Yves Reginster et al., 2005; Seeman et al., 2006)

### V.3.2.8. Calcio y vitamina D

La prevalencia de niveles bajos o insuficientes de vitamina D es relativamente alta en la población argentina urbana de más de 60 años.(Oliveri et al., 2004). Para mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años, se recomiendan 1500 mg de calcio y 800 UI (=20 µg) de vitamina D por día, preferentemente como vitamina D3.(Plantalech et al., 2007).

## V.3.3. Efectos adversos de la terapia farmacológica

### V.3.3.1 Reacciones adversas a los Bifosfonatos

- **Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ):** La ONJ en los últimos años fue relacionada con el uso de bifosfonatos (BRONJ). En 2004, se informaron 63 casos de BRONJ entre pacientes que recibieron bifosfonatos intravenosos para una variedad de cánceres.(Ruggiero, Mehrotra, Rosenberg, & Engroff, 2004). El grupo de trabajo de la Sociedad Americana para la Investigación del Hueso y el Mineral (ASBMR) sugirió que la incidencia de BRONJ entre los pacientes que utilizan estos agentes para la osteoporosis era de uno en 10 000 y uno en 100 000. (Khosla et al., 2007).
- **Dolor de huesos:** En enero de 2008, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una comunicación que destaca la posibilidad de dolor óseo (musculo esquelético) severo y algunas veces incapacitante en pacientes que toman bifosfonatos. La FDA emitió esta comunicación basándose en la creencia de que los prescriptores pueden pasar por alto este efecto secundario reconocido de los bifosfonatos. Según los datos de los ensayos controlados aleatorios y los informes espontáneos, la FDA

observó que el dolor musculo esquelético puede ser grave y ocurrir en cualquier momento después de comenzar un bifosfonato. La comunicación de la FDA señala que el dolor musculo esquelético es diferente de un síndrome de respuesta de fase aguda bien reconocido que se manifiesta como fiebres, escalofríos, dolor óseo, mialgias y artralgias.(Solomon, Rekedal, & Cadarette, 2009). Esta comunicación de la FDA se deriva de un informe inicial en 2005 basado en una revisión de casos posterior a la comercialización de dolor óseo, articular y / o muscular de naturaleza grave asociada con alendronato y risedronato. En esa serie de casos, el dolor no se aisló en un sitio anatómico particular. Algunos pacientes reportaron dolor focal inicial que se convirtió en dolor difuso. Varios casos reportaron dolor extremo, tan severo que no pudieron continuar sus actividades normales y requirieron ayudas para la marcha. (Wysowski & Chang, 2005)

- **Fibrilación auricular:** La fibrilación auricular después de la exposición al bifosfonato ha sido un tema importante durante los últimos 2 años, con tres estudios observacionales, tres editoriales, varias cartas al editor y la FDA examinando informes de eventos adversos espontáneos y pruebas de ensayos. La preocupación por un mayor riesgo de fibrilación auricular se documentó por primera vez en el ensayo de fractura de HORIZON (Resultados de salud e incidencia reducida con ácido zoledrónico una vez al año). (Dennis M Black et al., 2007). En este estudio de mujeres posmenopáusicas (edad media de 73 años) con osteoporosis, 1.3% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico versus 0.5% de los pacientes de control presentaron fibrilación auricular grave. Se define como potencialmente mortal, resultando en hospitalización o discapacidad. Sin embargo, no se documentaron diferencias para ninguna nueva fibrilación. Del mismo modo, no se observaron diferencias en otro ensayo que examinó los efectos del ácido zoledrónico en pacientes con fractura de cadera (Lyles et al., 2007). La FDA también obtuvo datos de ensayos clínicos controlados con placebo con 19687 pacientes tratados con bifosfonato y 18358 pacientes de control. Los análisis de la FDA de estos hombres y mujeres seguidos de 6 meses a 3 años concluyeron que no había una asociación clara entre la exposición al bifosfonato y la fibrilación

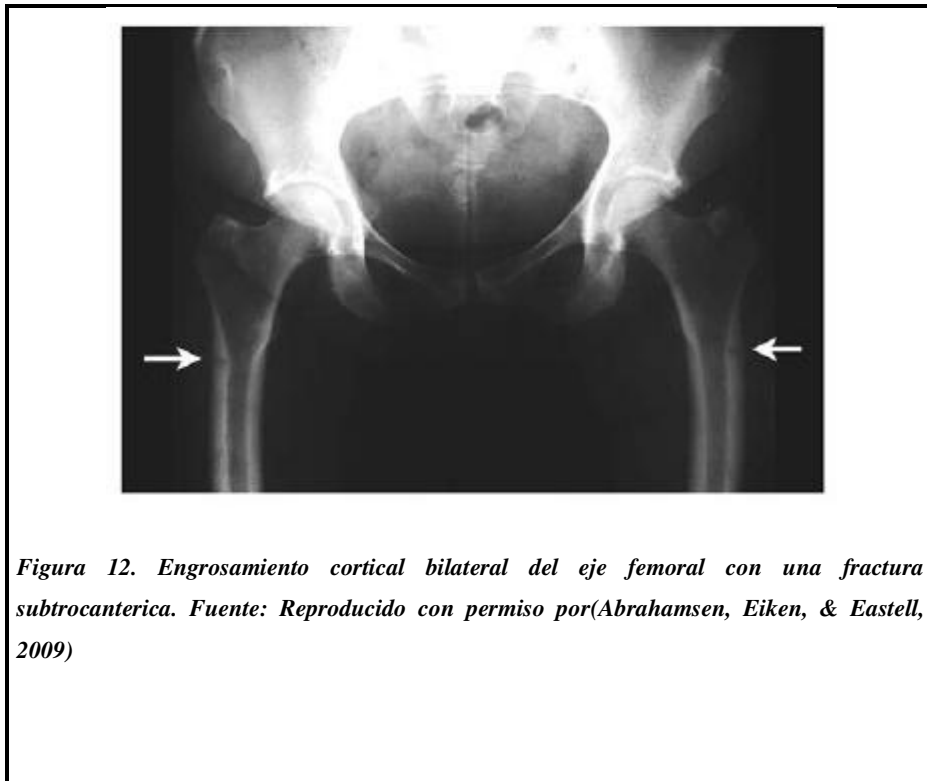
auricular en general, ni la dosis ni la duración de la terapia con bifosfonatos. Los resultados de tres estudios observacionales sugieren que es poco probable que los bifosfonatos aumenten el riesgo de fibrilación auricular. Primero, un estudio de casos y controles de 13586 casos y 68054 controles de población del norte de Dinamarca (1999–2005) no encontró asociación entre la exposición oral a bifosfonatos (etidronato o alendronato) y la hospitalización por fibrilación o aleteo auricular (Sørensen et al., 2008). Un segundo estudio de casos y controles de 719 casos y 966 controles (2001–2004) de un sistema integrado de atención médica en los Estados Unidos, identificó tasas significativamente más altas de fibrilación auricular entre las personas expuestas al alendronato, con 47 casos (6,7%) y 40 (4.1%) los controles han sido expuestos a alendronato (Heckbert, Li, Cummings, Smith, & Psaty, 2008). Más recientemente, se examinó el riesgo de fibrilación auricular en una cohorte de pacientes con fracturas (1996-2005) de Dinamarca. Un total de 14302 pacientes con fracturas que iniciaron tratamiento con bifosfonatos (62% de alendronato, 36% de etidronato, 2% de risedronato y <1% de ibandronato o clodronato) se emparejaron (edad, sexo y tipo de fractura) con 28731 pacientes con fracturas no expuestas. El ajuste para los medicamentos concomitantes y el puntaje de comorbilidades identificaron tasas más altas de fibrilación auricular probable entre los usuarios de bifosfonatos (20.5 por 1000 personas-año, versus 16.5 por 1000 personas-años).(Heckbert et al., 2008).

- **Cáncer de esófago:** Los eventos adversos más comunes relacionados con los bifosfonatos orales son molestias gastrointestinales superiores, erosiones y úlceras. Las perforaciones gastrointestinales, las ulceraciones o las hemorragias se documentaron para cada bifosfonato oral en los ensayos controlados con placebo, aunque las tasas fueron solo significativamente mayores en comparación con el placebo entre los usuarios diarios de etidronato. (MacLean et al., 2007). Un resumen del informe de eventos adversos en los Estados Unidos, Europa y Japón relaciona el cáncer de esófago con el uso oral de bifosfonatos, siendo el alendronato el culpable más comúnmente identificado (Wysowski, 2009). Desde octubre de 1995 hasta mediados de mayo de 2008, el sistema de notificación de eventos adversos de la FDA incluyó 23 casos de cáncer esofágico con alendronato

como fármaco sospechoso (21 pacientes) o fármaco concomitante (dos pacientes), y no hay informes de otros bifosfonatos orales. De los informes de casos de alendronato con información de dosis, ocho informaron tomar 10 mg al día, cinco reportaron 70 mg por semana y un informe indicó una vez por semana. El alendronato ha estado en el mercado en los Estados Unidos desde 1995, el risedronato desde 2000 y el ibandronato desde 2007. Con el risedronato en uso desde 2000, es sorprendente que todos los casos de cáncer de esófago reportados hasta mediados de mayo de 2008 implican alendronato. Por otra parte, el cáncer de esófago es raro (aproximadamente uno de cada 20000) y el alendronato ha sido el líder del mercado en los Estados Unidos. De hecho, los informes de casos de otras regiones han relacionado cada bifosfonato oral con el cáncer de esófago. Los informes de eventos adversos en Europa y Japón identifican 31 casos de cáncer de esófago: 21 implican alendronato; seis identifican risedronato, ibandronato, etidronato o una combinación de bifosfonatos; y cuatro casos mencionaron los bifosfonatos como fármacos concomitantes. (Wysowski, 2009).

- **Fracturas atípicas:** Los efectos a largo plazo de la ralentización de la reabsorción ósea y la formación por los bifosfonatos han generado inquietudes con respecto a la remodelación ósea anormal que conduce a una mala calidad ósea. Aunque esta clase de medicamentos ha demostrado ser exitosa en la reducción del riesgo de fracturas entre los pacientes con osteoporosis, ha habido una serie de informes recientes de fracturas atípicas en pacientes que usan terapia con bisfosfonato a largo plazo, particularmente con alendronato. Las fracturas atípicas en pacientes con osteoporosis generalmente se refieren a eventos traumáticos de baja energía que resultan en fracturas o fisuras del fémur subtrocantéreas o diafisarias. Estos se definen normalmente como los que ocurren en el área del fémur que se extiende desde el trocánter menor hasta la unión del tercio medio y proximal del eje femoral (Goh et al., 2007). En una carta al *New England Journal of Medicine*, describe a 15 mujeres posmenopáusicas con alendronato que sufrieron fracturas diafisarias subtrocantéricas o proximales después de caídas desde la altura de pie o más abajo. Las 15 mujeres habían estado en tratamiento con alendronato

durante una media de 5-4 años. Sin embargo, en 10 mujeres, habían recibido alendronato durante un período más largo, en la cual se observó un patrón radiográfico único. Se visualizó un engrosamiento cortical considerable del eje femoral en estos pacientes, que acompañaron fracturas transversales u oblicuas (*fig. 12*). Teniendo en cuenta este patrón, se sospecha la posibilidad de engrosamiento cortical y el consiguiente aumento del riesgo de fractura debido a la supresión del recambio óseo a largo plazo causado por el alendronato.(Lenart, Lorich, & Lane, 2008) Se reportaron series de casos similares en el Hospital General de Singapur. En el primer informe, un estudio retrospectivo de los registros de cirugía ortopédica, se identificó que 13 mujeres habían sido diagnosticadas con fracturas subtrocantéricas de baja energía. De estos, nueve habían estado tomando alendronato y cuatro no. Seis de los nueve usuarios de alendronato demostraron engrosamiento de la corteza femoral lateral, y tres de ellos se produjeron bilateralmente. (Goh et al., 2007).



*Figura 12. Engrosamiento cortical bilateral del eje femoral con una fractura subtrocantérica. Fuente: Reproducido con permiso por(Abrahamsen, Eiken, & Eastell, 2009)*

### V.3.3.2 Reacciones adversas a la Teriparatida

- **Osteosarcoma:** En 2008, se informó el primer caso de osteosarcoma en un paciente tratado con teriparatida. (Harper, Krege, Marcus, & Mitlak, 2007). La mujer tenía 70 años, era posmenopáusica y tenía una historia clínica compleja. La historia incluyó fracturas vertebrales. La habían tratado con teriparatida. Durante su segundo año de terapia, se descubrió que tenía cáncer metastásico y posteriormente murió. Aunque no se realizó una autopsia y nunca se identificó el sitio primario del cáncer, el caso se remitió a un consultor de patología. El diagnóstico diferencial incluyó una variante de osteosarcoma.(Harper et al., 2007)

### V.3.3.3. Reacciones adversas al Denosumab

- **Infecciones:** Los datos indican una mayor tasa de infección grave con denosumab que con placebo (4,4% frente a 3,6%, respectivamente), (Anastasilakis et al., 2009; Food & Administration, 2010) incluida la infección de la piel, el oído, el tracto gastrointestinal y el tracto urinario. Estos pueden estar relacionados con bacterias o patógenos no especificados. Esto es biológicamente plausible, ya que RANKL se expresa en linfocitos T y B activados, que, en los ganglios linfáticos, son responsables del reconocimiento de antígenos extraños.(Ferrari-Lacraz & Ferrari, 2011).La infección del tracto urinario según el FDA es común.(Food & Administration, 2010)
- **Osteonecrosis de la mandíbula:** Dadas las observaciones con los bifosfonatos, podría esperarse que un potente agente antirresortivo como el denosumab también presente un riesgo potencial de osteonecrosis de la mandíbula. (Kyrgidis & Toulis, 2011). No hubo casos de osteonecrosis de la mandíbula en los estudios de fase III de denosumab en osteoporosis (Taylor, Middlefell, & Mizen, 2010).
- **Cáncer:** Los registro con denosumab indican tasas ligeramente más altas de neoplasias malignas en mujeres osteoporóticas (4,0% con denosumab frente a 3,3% con placebo), principalmente cáncer de páncreas, GI, tractos reproductivos y senos. El cáncer de mama fue el evento adverso más

común que llevó a la interrupción de los ensayos clínicos (0,5% de denosumab frente a 0,3% de placebo). (Food & Administration, 2010).

#### V.3.3.4. Reacciones adversas a los Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos (SERMs)

- **Sofocos y calambres en las piernas:** Las reacciones adversas más comunes de los SERM están relacionadas con sus efectos vasomotores. La incidencia de sofocos y calambres en las piernas aumentó significativamente en los ensayos con raloxifeno. En un análisis conjunto de casi 900 mujeres que participan en ensayos de fase III, el riesgo relativo de sofocos se estimó en 1,32 versus placebo, sin un impacto aparente en el curso natural de los sofocos incidentes. Con respecto a la temporalidad, un análisis de 8 años indicó que el aumento en el riesgo fue mayor en los primeros 6 meses del inicio del raloxifeno. (Cohen & Lu, 2000; Martino, Disch, Dowsett, Keech, & Mershon, 2005). Se reportan tasas similares de sofocos y calambres en las piernas para el bazedoxifeno y lasofoxifeno. (Cummings et al., 2010; De Villiers et al., 2011; Silverman et al., 2008).
- **Tromboembolismo venoso:** El tratamiento con SERM se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, incluida la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar (Clemett & Spencer, 2000).
- **Seguridad ginecológica:** El raloxifeno y el bazedoxifeno no tienen impacto en el grosor del endometrio (De Villiers et al., 2011; Jolly et al., 2003). No hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer uterino, hiperplasia endometrial, cáncer de ovario o hemorragia posmenopáusica entre raloxifeno y placebo en el análisis de MORE y CORE. (Martino et al., 2005). Hubo una mayor incidencia de pólipos uterinos, aunque todos estos fueron benignos y no están asociados con el cáncer de endometrio. Los pólipos uterinos también fueron más comunes con lasofoxifeno que con placebo en el estudio PEARL (Cummings et al., 2010).



### V.3.3.5. Reacciones adversas al Ranelato de Estroncio

- **Hipersensibilidad:** El Ranelato de estroncio se ha asociado con casos raros de reacción al fármaco de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La incidencia de esta reacción adversa es extremadamente baja, estimada en 1 / 54,000 pacientes-año de tratamiento. (Musette et al., 2010).

## VI. Resultados

	Frecuencia	Intensidad	Duración de pulso	Componente	Tiempo	Resultados
CEM	50 HZ	8 mT	-	-	30 min/día	Hubo un aumento en la consolidación ósea
CEMP	7,5 HZ	-	0,3 ms	-	2 h/día	Indujeron la inhibición o activación de osteoclastos
CEMP	100 HZ	-	-	Estáticos Y dinámicos	1h/3 veces por semana durante 3 meses	Se observó un aumento significativo de la osteocalcina sérica del propéptido sérico pro-colágeno tipo I C-terminal, indicadores del aumento de la actividad de los osteoblastos y estimulación osteogénica.
CEM	60 HZ	2 mT	-	Sinusoidal	-	Promovieron el crecimiento de osteoblastos fetales y células neuronales corticales a los 7 y 14 días de incubación.
CEM	15 HZ	1,8 mT	-	-	8 h/día	Aumentaron la proliferación de células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSC) durante la fase exponencial y las etapas iniciales de ontogénesis.

Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusia.

CEM	50 Hz	-	-	Sinusoidal	-	Promovieron los potenciales de diferenciación y mineralización de los osteoblastos de una manera dependiente de la intensidad.
CEMP	15 Hz	7 mT	-	-	-	Tuvieron un efecto estimulante sobre los osteoblastos, y este efecto estimulante fue asociado con el aumento de la diferenciación celular.
CEM	15 Hz	1mT	-	Sinusoidal	-	Regulan directamente la dirección de diferenciación de las BMSC y los CEM promueven la diferenciación osteogénica mientras que inhibían la diferenciación adipogénica de las BMSC.
CEM	7,5 Hz	0,4 T	-	-	-	Inhibieron la diferenciación adipogénica de las MSC a través de la vía de señalización Wnt dependiente de JNK.
CEMP	8 Hz	3,8 mT	-	-	-	Redujeron el número de células similares a osteoclastos en cultivo con M-CSF + RANKL y disminuyeron el nivel de expresión de ARNm de NFATc1, CAII y RANK.
CEMP	15 Hz	-	-	-	-	Aumentaron la producción de factores paracrinos: OPG de osteoblastos.

Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusica.

CEMP	15 Hz	-	-	-	-	Estimularon la reabsorción ósea a través de una acción en el osteoblasto y, eliminó los efectos inhibitorios de la calcitonina, también restauró la capacidad de respuesta de los osteoclastos a los cationes divalentes.
CEMP	8 Hz	3,82 mT	-	-	-	Fueron tan eficaces como el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica dentro de las 24 semanas.
CEMP	75 Hz	1 mT	-	-	-	Tuvieron un efecto inhibidor sobre la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL.
CEMP	15 Hz	-	-	-	2 h/día durante 7 días.	Disminuyeron la capacidad de reabsorción ósea, debido a la promoción de la apoptosis osteoclástica.
CEM	7,5 Hz	-	-	-	2hs/día	Regeneración ósea
CEM	15 Hz	-	-	-	1 hora	Regeneración ósea
CEM	16 Hz	-	-	-	1 hs o más/día	Regeneración ósea
CEM	50 Hz	-	-	-	30 minutos 3 veces por semana	Regeneración ósea
CEM	100 Hz	-	-	-	1 hs/día	Regeneración ósea
CEMP	33 Hz	50 Gauss	-	-	30 minutos, tres veces por semana durante 12 semanas	CEM durante 12 semanas en mujeres de edad avanzada parecen producir un efecto creciente beneficioso y estadísticamente significativo sobre la DMO y el contenido mineral óseo (P <0.05).

Eficacia de Los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusicas.

CEMP	75 Hz	2,85 mT	-	-	1 h al día por 12 semanas	Dispositivo centrado en el antebrazo en 20 pacientes femeninas con PMOP; edad: 57-75 . DMO: aumento durante el periodo de exposición y disminución durante las 36 semanas siguientes,
CEMP	-	1,5 mW	-	-	10 minutos al día durante un mes	Produjeron características de marcha dramáticamente mejoradas. Velocidad de marcha seleccionada (cm / s) y longitud de zancada (cm) en adultos mayores con baja DMO.
CEMP	100 Hz	2,85 mT	-	-	60 minutos al día 3 veces por semana durante 3 meses.	Podría aumentar los niveles séricos de osteocalcina (OC) y PINP, ( biomarcadores asociados con la formación de hueso)
CEMP	15 Hz	2 mT	-	-	8 semanas	Mantuvieron el nivel normal esperado de fosfatasa alcalina específica para hueso (BSAP) en suero y disminuyeron el nivel de CTX, que eran independientes del cambio de DMO.
CEMP	75 Hz	2,5 más /menos 0,2 mT	1.3 ms	-	24 hs	HFOB osteoblástico fetal humano 1.19: Producción de monofosfato cíclico de adenosín (cAMP); aumento significativo  Producción de osteoprotegerina: aumento significativo  IL-6; IL-8; PGE2: disminución significativa

CEMP	7.5 Hz	2 mV/cm	-	-	2 hs al día hasta los 14 días	<p>Células madre mesenquimales humanas (hMSC):</p> <p>Aumento de la regulación: Runx2 / Cbfa1; ALP (7 d)</p> <p>Disminución de la regulación: Runx2 / Cbfa1; ALP (10 d)</p>
------	--------	---------	---	---	-------------------------------	---

## VII. Conclusiones

Luego de la revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo de investigación es posible arrojar algunas conclusiones fundadas en el análisis de la búsqueda de los artículos académicos destinados al estudio de la eficacia de los campos electromagnéticos en la osteoporosis posmenopáusica relacionados a la fisiopatología, factores de riesgos, efectos de los CEM, tratamiento y efectos adversos de los mismos. En primera instancia, la búsqueda detectó diversos mecanismos biológicos en la fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica, por un lado, se observa que en la menopausia la deficiencia de estrógeno altera el ciclo normal al aumentar la actividad de reabsorción osteoclástica sin un aumento en la actividad osteoblástica y la cantidad de hueso reabsorbido por lo que es mayor la cantidad depositada que conduce a una pérdida de tejido. El estrógeno disminuye la osteoclastogénesis y aumenta la apoptosis de los osteoclastos. El estrógeno estimula la producción de OPG, el potente inhibidor de la osteoclastogénesis. El estrógeno reduce la capacidad de respuesta de los precursores de osteoclastos a RANKL, también promueve la apoptosis osteoclástica, reduciendo así la vida útil de los osteoclastos. Por otro lado, se evidencia que la menopausia es la condición de riesgo más importante para esta enfermedad. La edad media de presentación de la menopausia es a los 49 años mientras que la esperanza de vida ha aumentado hasta superar los 80 años. Circunstancia que justifica que la prevalencia de la OP haya aumentado. La edad es un factor de riesgo independiente para desarrollar OP, pero esta intensamente relacionado con la menopausia en la mujer. Con la edad se producen menor actividad osteoblástica ósea, menor absorción intestinal de calcio, defectos

nutricionales, carencia de vitamina D, baja exposición solar y sedentarismo entre otros. Un índice de masa corporal (IMC) bajo tienen menor DMO lo cual, parece estar relacionado, con un menor efecto osteoblástico debido a una menor carga mecánica sobre el hueso y por otra, con un menor freno de la actividad osteoclástica derivado de la menor producción de estrona por falta de panículo adiposo. El estilo de vida es fundamental para conservar la masa ósea. En lo que refiere a los Efecto de los CEM en la proliferación celular promovieron el crecimiento de osteoblastos fetales y células neuronales corticales; Aumentaron la proliferación de células madre mesenquimales de la médula ósea (BMSC) y aumentaron la proliferación celular. Los Efecto de los CEM en la osteogénesis y adipogénesis indujeron o aceleraron la diferenciación osteogénica de BMSC; mejoraron la osteogénesis de las células madres derivadas del tejido adiposo; Promovieron potenciales de diferenciación y mineralización de los osteoblastos; Tuvieron un efecto estimulante sobre los osteoblastos, y aumento de la diferenciación celular; regularon la dirección de diferenciación de las BMSC y la diferenciación osteogénica mientras que inhibían la diferenciación adipogénica de las BMSC; inhibieron la diferenciación adipogénica de las MSC. Los Efecto de los CEM en la proliferación, diferenciación y apoptosis del osteoclasto. podrían regular las concentraciones de osteoclastogénesis, reabsorción ósea, OPG, RANKL y M-CSF en el sistema de cultivo de médula ósea; acelerar la tasa de apoptosis de los osteoblastos maduros; Aumentar la producción de factores paracrinos: OPG de osteoblastos; Estimular la reabsorción ósea a través de una acción en el osteoblasto y, eliminar los efectos inhibitorios de la calcitonina. Los Efecto de los CEM en la densidad ósea se demostró que fueron eficaces como el alendronato en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Con respecto al tratamiento se basan en la prevención y la terapia farmacológica. En el caso del primero va a consistir en intervenir sobre los factores de riesgo modificables como la ingesta de calcio mediante una dieta con un contenido adecuado de calcio, actividad física sin importar que actividad se realice, de por si el abandono del sedentarismo es el punto más importante y exposición al sol para la vitamina D que se forma en la piel por exposición a los rayos ultravioletas y favorece la absorción de calcio a nivel intestinal. En el segundo los Bifosfonatos como El alendronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca en alrededor del 50%. El risedronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales

en un 49%, y la de fracturas no vertebrales en un 33%. El ibandronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 62%. Los Moduladores selectivos del receptor estrogénico (raloxifeno) son efectivos en la prevención de fracturas vertebrales. La Parathormona recombinante (teriparatida) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 65%, y el de las fracturas por fragilidad no vertebrales en un 53%. El Ranelato de estroncio se le atribuye un aumento de la formación ósea y disminución de la resorción. A pesar que la terapia farmacológica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica produce efectos adversos graves para la salud. En los bifosfonatos se asocia con Osteonecrosis de la mandíbula, Dolor de huesos, Fibrilación auricular, Cáncer de esófago, molestias gastrointestinales superiores, erosiones, úlceras y Fracturas atípicas. Al Denosumab con celulitis y conmoción cerebral, Infecciones de la piel, oído, tracto Gastrointestinal, urinario, osteonecrosis de la mandíbula, cáncer de páncreas, Gastrointestinales, tractos reproductivos y de mama. A los Moduladores selectivos del receptor estrogénico se relacionan con sus efectos vasomotores. La incidencia de sofocos, calambres en las piernas, tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, eventos cardiovasculares y accidente cerebro vasculares. Al ranelato de estroncio se vincula con casos raros de reacción al fármaco de hipersensibilidad. A la Teriparatida con dolor de cabeza, náuseas, mareos, aumento de dolor en las extremidades, espasmos musculares y osteosarcoma.

Los datos supra expuestos demostraron que los CEM pueden inhibir la proliferación y diferenciación de los osteoclastos e inducir la apoptosis de ellos, pero los efectos sobre el equilibrio entre osteoblastos y osteoclastos deben aún investigarse más a fondo. Al ser una técnica no invasiva y sin efectos adversos graves como se demostraron en la terapia farmacológica con bifosfonatos, deberían incluirse dentro de un plan de tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

## VIII. Referencias Bibliográficas

- Abrahamsen, Bo, Eiken, Pia, & Eastell, Richard. (2009). Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24(6), 1095-1102.
- Anastasilakis, AD, Toulis, KA, Goulis, DG, Polyzos, SA, Delaroudis, S, Giomisi, A, & Terpos, E. (2009). Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Hormone and metabolic research*, 41(10), 721-729.
- Armas, LA, & Recker, RR. (2012). Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 41(3), 475.
- Armas, Laura AG, & Recker, Robert R. (2012). Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 41(3), 475-486.
- Balderramo, Domingo C, Ramacciotti, Constanza F, & Douthat, Walter G. (2004). Factores de riesgo para osteoporosis primaria en mujeres de Córdoba, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 64(5), 400-406.
- Bérard, A, Bravo, G, & Gauthier, P. (1997). Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women.
- Bernabei, Roberto, Martone, Anna Maria, Ortolani, Elena, Landi, Francesco, & Marzetti, Emanuele. (2014). Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 11(3), 201.
- Black, Dennis M, Cummings, Steven R, Karpf, David B, Cauley, Jane A, Thompson, Desmond E, Nevitt, Michael C, . . . Marcus, Robert. (1996). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*, 348(9041), 1535-1541.
- Black, Dennis M, Delmas, Pierre D, Eastell, Richard, Reid, Ian R, Boonen, Steven, Cauley, Jane A, . . . Man, Zulema. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356(18), 1809-1822.
- Black, Dennis M, Schwartz, Ann V, Ensrud, Kristine E, Cauley, Jane A, Levis, Silvina, Quandt, Sara A, . . . Palermo, Lisa. (2006). Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*, 296(24), 2927-2938.
- Black, Dennis M, Thompson, Desmond E, Bauer, Douglas C, Ensrud, Kris, Musliner, Thomas, Hochberg, Marc C, . . . Group, FIT Research. (2000). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(11), 4118-4124.
- Black, Dennis M., Delmas, Pierre D., Eastell, Richard, Reid, Ian R., Boonen, Steven, Cauley, Jane A., . . . Cummings, Steven R. (2007). Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356(18), 1809-1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312
- Bonura, F. (2009). Prevention, screening, and management of osteoporosis: an overview of the current strategies. *Postgraduate medicine*, 121(4), 5.
- Cabezón, Mariana, Fuentealba, Carlos, Weitz, Juan Carlos, & Carlos, Juan. (2017). Osteoporosis. Parte I-Generalidades. *Gastroenterol. latinoam*, 28(1), 16-24.
- Clemett, Delyth, & Spencer, Caroline M. (2000). Raloxifene. *Drugs*, 60(2), 379-411. doi: 10.2165/00003495-200060020-00013
- Cohen, Fredric J, & Lu, Yili. (2000). Characterization of hot flashes reported by healthy postmenopausal women receiving raloxifene or placebo during osteoporosis prevention trials. *Maturitas*, 34(1), 65-73.



- Cumming, RG. (1990). Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence.
- Cummings, Steven R, Black, Dennis M, Thompson, Desmond E, Applegate, William B, Barrett-Connor, Elizabeth, Musliner, Thomas A, . . . Scott, Jean C. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 280(24), 2077-2082.
- Cummings, Steven R, Ensrud, Kristine, Delmas, Pierre D, LaCroix, Andrea Z, Vukicevic, Slobodan, Reid, David M, . . . Thompson, John. (2010). Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 362(8), 686-696.
- Chang, K, Chang, WH, Huang, S, Huang, S, & Shih, C. (2005). Pulsed electromagnetic fields stimulation affects osteoclast formation by modulation of osteoprotegerin, RANK ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, 23(6), 1308.
- Chang, K, Chang, WH, Tsai, MT, & Shih, C. (2006). Pulsed electromagnetic fields accelerate apoptotic rate in osteoclasts. *Connective tissue research*, 47(4), 222.
- Chang, Kyle, Chang, Walter Hong-Shong, Tsai, Ming-Tzu, & Shih, Chung. (2006). Pulsed electromagnetic fields accelerate apoptotic rate in osteoclasts. *Connective tissue research*, 47(4), 222-228.
- Chesnut III, Charles H, Skag, Arne, Christiansen, Claus, Recker, Robert, Stakkestad, Jacob A, Hoiseth, Arne, . . . Schimmer, Ralph C. (2004). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*, 19(8), 1241-1249.
- De Villiers, TJ, Chines, AA, Palacios, S, Lips, PTAM, Sawicki, AZ, Levine, AB, . . . Brown, JP. (2011). Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporosis international*, 22(2), 567-576.
- Diniz, P, Shomura, K, Soejima, K, & Ito, G. (2002). Effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) stimulation on bone tissue like formation are dependent on the maturation stages of the osteoblasts. *Bioelectromagnetics*, 23(5), 398.
- Du, L, Fan, H, Miao, H, Zhao, G, & Hou, Y. (2014). Extremely low frequency magnetic fields inhibit adipogenesis of human mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics*, 35(7), 519.
- Elsisi, Hany Farid Eid Morsy, Mousa, Gihan Samir Mohamed, & Eldesoky, Mohamed Taher Mahmoud. (2015). Electromagnetic field versus circuit weight training on bone mineral density in elderly women. *Clinical interventions in aging*, 10, 539.
- Esposito, M, Lucariello, A, Riccio, I, Riccio, V, Esposito, V, & Riccardi, G. (2012). Differentiation of human osteoprogenitor cells increases after treatment with pulsed electromagnetic fields. *In vivo (Athens, Greece)*, 26(2), 299.
- Ettinger, Bruce, Black, Dennis M, Mitlak, Bruce H, Knickerbocker, Ronald K, Nickelsen, Thomas, Genant, Harry K, . . . Stakkestad, Jacob. (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Jama*, 282(7), 637-645.
- Ferrari-Lacraz, Sylvie, & Ferrari, S. (2011). Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporosis international*, 22(2), 435-446.
- Food, & Administration, Drug. (2010). Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (August 13, 2009) Denosumab.
- Gallagher, J Christopher, & Tella, Sri Harsha. (2014). Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 142, 155.

- Gallagher, JC, Rosen, CJ, Chen, P, Misurski, DA, & Marcus, R. (2006). Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 39(6), 1268-1275.
- Geusens, Piet, Autier, Philip, Boonen, Steven, Vanhoof, Johan, Declerck, Kathy, & Raus, Jef. (2002). The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 83(7), 903-906.
- Giordano, Nicola, Battisti, Emilio, Geraci, Simone, Fortunato, Marco, Santacroce, Clorinda, Rigato, Mario, . . . Gennari, Carlo. (2001). Effect of electromagnetic fields on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteoporosis: a single-blind, randomized pilot study. *Current Therapeutic Research*, 62(3), 187-193.
- Giusti, Andrea, Giovale, Massimo, Ponte, Marco, Fratoni, Francesco, Tortorolo, Umberto, De Vincentiis, Armando, & Bianchi, Gerolamo. (2013). Short-term effect of low-intensity, pulsed, electromagnetic fields on gait characteristics in older adults with low bone mineral density: A pilot randomized-controlled trial. *Geriatrics & gerontology international*, 13(2), 393-397.
- Goh, S-K, Yang, KY, Koh, JSB, Wong, MK, Chua, SY, Chua, DTC, & Howe, TS. (2007). Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 89(3), 349-353.
- Golob, AL, & Laya, MB. (2015). Osteoporosis: screening, prevention, and management. *The Medical clinics of North America*, 99(3), 587.
- González Macías, J, & Olmos Martínez, JM. (2010). Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2, 5-17.
- Gregg, EW, Cauley, JA, Seeley, DG, Ensrud, KE, & Bauer, DC. (1998). Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annals of internal medicine*, 129(2), 81.
- Gupta, Anil Kumar, Srivastava, Kailash Prasad, & Avasthi, Sachin. (2009). Pulsed electromagnetic stimulation in nonunion of tibial diaphyseal fractures. *Indian journal of orthopaedics*, 43(2), 156.
- Hannemann, PF, Mommers, EH, Schots, JP, Brink, PR, & Poeze, M. (2014). The effects of low-intensity pulsed ultrasound and pulsed electromagnetic fields bone growth stimulation in acute fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.
- Harper, Kristine D, Krege, John H, Marcus, Robert, & Mitlak, Bruce H. (2007). Osteosarcoma and teriparatide? *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(2), 334-334.
- Hayashi, M, & Nakashima, T. (2014). Bone and Stem Cells. Molecular mechanisms of the differentiation and activation of osteoclasts derived from hematopoietic cells. *Clinical calcium*, 24(4), 487.
- He, J, Zhang, Y, Chen, J, Zheng, S, Huang, H, & Dong, X. (2015). Effects of pulsed electromagnetic fields on the expression of NFATc1 and CAII in mouse osteoclast-like cells. *Aging clinical and experimental research*, 27(1), 13.
- Heckbert, Susan R, Li, Guo, Cummings, Steven R, Smith, Nicholas L, & Psaty, Bruce M. (2008). Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Archives of internal medicine*, 168(8), 826-831.
- Hermoso de Mendoza, MT. (2003). *Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial*. Paper presented at the Anales del sistema sanitario de Navarra.
- Itoi, Eiji, & SINAKI, MEHRSHED. (1994). *Effect of back-strengthening exercise on posture in healthy women 49 to 65 years of age*. Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.

- Jansen, Justus HW, van der Jagt, Olav P, Punt, Bas J, Verhaar, Jan AN, van Leeuwen, Johannes PTM, Weinans, Harrie, & Jahr, Holger. (2010). Stimulation of osteogenic differentiation in human osteoprogenitor cells by pulsed electromagnetic fields: an in vitro study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 11, 188.
- Jolly, Elaine E, Bjarnason, Nina H, Neven, Patrick, Plouffe, Leo, Johnston, C Conrad, Watts, Steven D, . . . Akers, Robin. (2003). Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause*, 10(4), 337-344.
- Kajkenova, O, Lecka-Czernik, B, Gubrij, I, Hauser, SP, Takahashi, K, Parfitt, AM, . . . Lipschitz, DA. (1997). Increased adipogenesis and myelopoiesis in the bone marrow of SAMP6, a murine model of defective osteoblastogenesis and low turnover osteopenia. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 12(11), 1772.
- Khosla, Sundeep, Burr, David, Cauley, Jane, Dempster, David W, Ebeling, Peter R, Felsenberg, Dieter, . . . Koka, Sreenivas. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research*, 22(10), 1479-1491.
- Kyrgidis, A, & Toulis, KA. (2011). Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis international*, 22(1), 369-370.
- Le Vay, David. (2008). *Anatomía y fisiología humana*: Editorial Paidotribo.
- Lenart, Brett A, Lorch, Dean G, & Lane, Joseph M. (2008). Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *New England Journal of Medicine*, 358(12), 1304-1306.
- Liberman, Uri A, Weiss, Stuart R, Bröll, Johann, Minne, Helmut W, Quan, Hui, Bell, Norman H, . . . Favus, Murray. (1995). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 333(22), 1437-1444.
- Liu, HF, Yang, L, He, HC, Zhou, J, Liu, Y, Wang, CY, . . . He, CQ. (2013). Pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis in Southwest China: a randomized, active-controlled clinical trial. *Bioelectromagnetics*, 34(4), 323.
- Liu, Hui-Fang, Yang, Lin, He, Hong-Chen, Zhou, Jun, Liu, Ying, Wang, Chun-Yan, . . . He, Cheng-Qi. (2013). Pulsed electromagnetic fields on postmenopausal osteoporosis in southwest China: A randomized, active-controlled clinical trial. *Bioelectromagnetics*, 34(4), 323-332.
- Lyles, Kenneth W, Colón-Emeric, Cathleen S, Magaziner, Jay S, Adachi, Jonathan D, Pieper, Carl F, Mautalen, Carlos, . . . Moore, Kathy A. (2007). Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*, 357(18), 1799-1809.
- MacLean, Catherine, Alexander, Alicia, Carter, Jason, Chen, Susan, Desai, Sheetal B, Grossman, Jennifer, . . . Mojica, Walter. (2007). Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis.
- Malacara, Juan Manuel. (2003). Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. *Revista de endocrinología y nutrición*, 11(2), 61-72.
- Martino, Silvana, Disch, Damon, Dowsett, Sherie A, Keech, Cheryl A, & Mershon, John L. (2005). Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Current medical research and opinion*, 21(9), 1441-1452.
- Meunier, Pierre J, Roux, Christian, Seeman, Ego, Ortolani, Sergio, Badurski, Janusz E, Spector, Tim D, . . . Pors-Nielsen, Stig. (2004). The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 350(5), 459-468.

- Meyer, PF, Paiva, A, Maria, E, Marcel, R, Costa, LDS, & Ronzio, OA. (2011). Magnetotherapy: can this resource be part of Brazilian physiotherapist routine. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(1), 35-39.
- Moore, Keith L, & Dalley, Arthur F. (2009). *Anatomía con orientación clínica*: Ed. Médica Panamericana.
- Mosekilde, L. (1995). Osteoporosis and exercise. *Bone*, 17(3), 193.
- Muñoz-Torres, Manuel, Alonso, Guillermo, & Raya, Pedro Mezquita. (2004). Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treatments in endocrinology*, 3(2), 117-132.
- Musette, P, Brandi, ML, Cacoub, P, Kaufman, JM, Rizzoli, René, & Reginster, J-Y. (2010). Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporosis international*, 21(5), 723-732.
- Neer, Robert M, Arnaud, Claude D, Zanchetta, Jose R, Prince, Richard, Gaich, Gregory A, Reginster, Jean-Yves, . . . Genant, Harry K. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*, 344(19), 1434-1441.
- Oliveri, B., Plantalech, L., Bagur, A., Wittich, A. C., Rovai, G., Pusiol, E., . . . Mautalen, C. A. (2004). High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(2), 337-342. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601786
- Ongaro, A, Pellati, A, Bagheri, L, Fortini, C, Setti, S, & De Mattei, M. (2014). Pulsed electromagnetic fields stimulate osteogenic differentiation in human bone marrow and adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics*, 35(6), 426.
- Ortolani, Sergio, & Vai, Silvia. (2006). Strontium ranelate: an increased bone quality leading to vertebral antifracture efficacy at all stages. *Bone*, 38(2), 19-22.
- Petecchia, Loredana, Sbrana, Francesca, Utzeri, Roberto, Vercellino, Marco, Usai, Cesare, Visai, Livia, . . . Gavazzo, Paola. (2015). Electro-magnetic field promotes osteogenic differentiation of BM-hMSCs through a selective action on Ca<sup>2+</sup>-related mechanisms. *Scientific reports*, 5, 13856.
- Plantalech, L, Bagur, A, Fassi, J, Salerni, H, Pozzo, MJ, & Ercolano, M. (2007). Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires, Argentina. *Focus in Nutrition Research*, 149-165.
- PUCHE, RODOLFO C, & RIGALLI, ALFREDO. (1986). 10. ASOCIACIÓN ENTRE EL TRATAMIENTO CON FLUORURO DE SODIO Y LAS FRACTURAS ÓSEAS. *Am J Med*, 80, 561-566.
- Ramos, Manuel Mesa, Lluch, Rocío Carpintero, Canosa, Carmen Maquieira, & Gamarra, Manuel Zabala. (2009). *Escalas de valoración de riesgos de osteoporosis y fractura osteoporótica*: Multimédica Proyectos.
- Reginster, J-Y, Minne, HW, Sorensen, OH, Hooper, M, Roux, Cj, Brandi, ML, . . . Roumagnac, I. (2000). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International*, 11(1), 83-91.
- Reginster, Jean-Yves, Seeman, E, De Vernejoul, MC, Adami, S, Compston, J, Phenekos, C, . . . Goemaere, S. (2005). Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 90(5), 2816-2822.
- Rincón-Sierra, Oswaldo, Díaz-Yamal, Ivonne, & Pérez-Agudelo, Luis Ernesto. (2007). Pathogenesis of osteoporosis: the role of estrogen. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 58(2), 142-150.

- Rodríguez, JP, Montecinos, L, Ríos, S, Reyes, P, & Martínez, J. (2000). Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation. *Journal of cellular biochemistry*, 79(4), 557.
- Rossouw, Jacques E. (2002). Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 288, 321-333.
- Ruggiero, Salvatore L, Mehrotra, Bhoomi, Rosenberg, Tracey J, & Engroff, Stephen L. (2004). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(5), 527-534.
- Sarli, Marcelo, Spivacow, Rodolfo, Pedroarias, Viviana, Roldán, Emilio JA, & Zanchetta, José R. (2007). Tolerability of intravenous pamidronate for the treatment of osteoporosis and other metabolic osteopathies: A retrospective analysis. *Current therapeutic research*, 68(1), 1-22.
- Schurman, León, Bagur, ALICIA, Claus-Hermberg, HARALDO, Messina, Osvaldo Daniel, Negri, ARMANDO, Sánchez, ARIEL, . . . ASOCIACIÓN, LA. (2007). Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis 2007. *Rev Arg Ost*, 6(3), 27-42.
- Schwartz, Z, Fisher, M, Lohmann, CH, Simon, BJ, & Boyan, BD. (2009). Osteoprotegerin (OPG) production by cells in the osteoblast lineage is regulated by pulsed electromagnetic fields in cultures grown on calcium phosphate substrates. *Annals of biomedical engineering*, 37(3), 437.
- Seeman, Ego, Vellas, Bruno, Benhamou, Claude, Aquino, Jean Pierre, Semler, Jutta, Kaufman, Jean Marc, . . . Brixen, Kim. (2006). Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *Journal of bone and mineral research*, 21(7), 1113-1120.
- Shankar, VS, Simon, BJ, Bax, CM, Pazianas, M, Moonga, BS, Adebajo, OA, & Zaidi, M. (1998). Effects of electromagnetic stimulation on the functional responsiveness of isolated rat osteoclasts. *Journal of cellular physiology*, 176(3), 537.
- Silverman, Stuart L, Christiansen, Claus, Genant, Harry K, Vukicevic, Slobodan, Zanchetta, José R, de Villiers, Tobie J, . . . Chines, Arkadi A. (2008). Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *Journal of bone and mineral research*, 23(12), 1923-1934.
- Simonet, WS, Lacey, DL, Dunstan, CR, Kelley, M, Chang, MS, Lüthy, R, . . . Boone, T. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89(2), 309.
- Sinaki, M, Itoi, E, Wahner, HW, Wollan, P, Gelzcer, R, Mullan, BP, . . . Hodgson, SF. (2002). Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone*, 30(6), 836-841.
- Sinaki, M, Khosla, Sundeep, Limburg, Paul John, Rogers, JW, & Murtaugh, PA. (1993). Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporosis International*, 3(1), 8-12.
- Sinaki, M, McPhee, MC, Hodgson, SF, Merritt, JM, & Offord, KP. (1986). *Relationship between bone mineral density of spine and strength of back extensors in healthy postmenopausal women*. Paper presented at the Mayo Clinic proceedings.
- Sinaki, M, & Mikkelsen, BA. (1984). Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 65(10), 593.

- Solomon, Daniel H, Rekedal, Laura, & Cadarette, Suzanne M. (2009). Osteoporosis treatments and adverse events. *Current opinion in rheumatology*, 21(4), 363-368.
- Sollazzo, Vincenzo, Palmieri, Annalisa, Pezzetti, Furio, Massari, Leo, & Carinci, Francesco. (2010). Effects of Pulsed Electromagnetic Fields on Human Osteoblastlike Cells (MG-63): A Pilot Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(8), 2260.
- Sørensen, Henrik Toft, Christensen, Steffen, Mehnert, Frank, Pedersen, Lars, Chapurlat, Roland D, Cummings, Steven R, & Baron, John A. (2008). Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *Bmj*, 336(7648), 813-816.
- Spadaro, Joseph A, Short, Walter H, Sheehe, Paul R, Hickman, Rebecca M, & Feiglin, David H. (2011). Electromagnetic effects on forearm disuse osteopenia: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Bioelectromagnetics*, 32(4), 273-282.
- Sreejit, P, Dilip, KB, & Verma, RS. (2012). Generation of mesenchymal stem cell lines from murine bone marrow. *Cell and tissue research*, 350(1), 55.
- Sul, Ah Ram, Park, Si-Nae, & Suh, Hwal. (2006). Effects of Sinusoidal Electromagnetic Field on Structure and Function of Different Kinds of Cell Lines. *Yonsei Medical Journal*, 47(6), 852.
- Sun, LY, Hsieh, DK, Lin, PC, Chiu, HT, & Chiou, TW. (2010). Pulsed electromagnetic fields accelerate proliferation and osteogenic gene expression in human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation. *Bioelectromagnetics*, 31(3), 209.
- Sun, LY, Hsieh, DK, Yu, TC, Chiu, HT, Lu, SF, Luo, GH, . . . Chiou, TW. (2009). Effect of pulsed electromagnetic field on the proliferation and differentiation potential of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics*, 30(4), 251.
- Tabrah, F, Hoffmeier, M, Gilbert Jr, F, Batkin, S, & Bassett, CA. (1990). Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 5(5), 437.
- Taylor, KH, Middlefell, LS, & Mizen, KD. (2010). Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(3), 221-223.
- Tella, Sri Harsha, & Gallagher, J Christopher. (2014). Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 142, 155-170.
- Tinetti, ME. (2003). Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *The New England journal of medicine*, 348(1), 42.
- Tondreau, T, Lagneaux, L, Dejeneffe, M, Delforge, A, Massy, M, Mortier, C, & Bron, D. (2004). Isolation of BM mesenchymal stem cells by plastic adhesion or negative selection: phenotype, proliferation kinetics and differentiation potential. *Cytotherapy*, 6(4), 372.
- Tsai, Ming-Tzu, Li, Wan-Ju, Tuan, Rocky S, & Chang, Walter H. (2009). Modulation of Osteogenesis in Human Mesenchymal Stem Cells by Specific Pulsed Electromagnetic Field Stimulation. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society*, 27(9), 1169.
- Udagawa, N, Takahashi, N, Yasuda, H, Mizuno, A, Itoh, K, Ueno, Y, . . . Higashio, K. (2000). Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology*, 141(9), 3478.
- Vasikaran, Samuel, Eastell, Richard, Bruyère, Olivier, Foldes, AJ, Garnero, P, Griesmacher, Andrea, . . . Trenti, Tommaso. (2011). Markers of bone turnover

- for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis international*, 22(2), 391-420.
- Verma, S, Rajaratnam, JH, Denton, J, Hoyland, JA, & Byers, RJ. (2002). Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *Journal of Clinical Pathology*, 55(9), 693.
- Vincenzi, Fabrizio, Targa, Martina, Corciulo, Carmen, Gessi, Stefania, Merighi, Stefania, Setti, Stefania, . . . Varani, Katia. (2013). Pulsed Electromagnetic Fields Increased the Anti-Inflammatory Effect of A2A and A3 Adenosine Receptors in Human T/C-28a2 Chondrocytes and hFOB 1.19 Osteoblasts. *PLoS ONE*, 8(5).
- Wagner, EF, & Karsenty, G. (2001). Genetic control of skeletal development. *Current opinion in genetics & development*, 11(5), 527.
- Wang, J, An, Y, Li, F, Li, D, Jing, D, Guo, T, . . . Ma, C. (2014). The effects of pulsed electromagnetic field on the functions of osteoblasts on implant surfaces with different topographies. *Acta biomaterialia*, 10(2), 975.
- Willson, Tina, Nelson, Scott D, Newbold, Jonathan, Nelson, Richard E, & LaFleur, Joanne. (2015). The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clinical Epidemiology*, 7, 65.
- Wysowski, Diane K. (2009). Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 89-90.
- Wysowski, Diane K, & Chang, Jennie T. (2005). Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Archives of internal medicine*, 165(3), 346-347.
- Yang, Y, Tao, C, Zhao, D, Li, F, Zhao, W, & Wu, H. (2010). EMF acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Bioelectromagnetics*, 31(4), 277.
- Zaragoza, Rubira. (1999). Magnetoterapia. *Medicina Física. España, Cap, 22*.
- Zayas Guillot, Juan Daniel. (2002). La magnetoterapia y su aplicación en la medicina. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18(1), 60-72.
- Zhou, J, Chen, S, Guo, H, Xia, L, Liu, H, Qin, Y, & He, C. (2013). Pulsed electromagnetic field stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in ovariectomized rats. *Rheumatology international*, 33(5), 1135.
- Zhou, J, Ming, LG, Ge, BF, Wang, JQ, Zhu, RQ, Wei, Z, . . . Chen, KM. (2011). Effects of 50 Hz sinusoidal electromagnetic fields of different intensities on proliferation, differentiation and mineralization potentials of rat osteoblasts. *Bone*, 49(4), 753.