

PROTOSCOLOS
OSTEOPOROSIS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

OSTEOPOROSIS

Coordinador

Manuel Sosa Henríquez

ASO43G150-5000
ACTO1142



CAPÍTULO VIII

Tratamiento de las osteoporosis

MANUEL SOSA HENRÍQUEZ Y DIEGO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Servicio de Medicina Interna. Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria

OBJETIVO, MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

El objetivo principal en el tratamiento de la osteoporosis es evitar la aparición de fracturas, ya sea la primera como las siguientes¹. Por otra parte, debe tratar de mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor cuando aparezca y corrigiendo las circunstancias intercurrentes que puedan detectarse con influencia sobre el hueso.

Aumentar la densidad mineral ósea no debe ser el objetivo del tratamiento, ya que no existe relación entre dicho aumento y la reducción del riesgo de fractura², como ha podido comprobarse en prácticamente todos los estudios realizados hasta el momento siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia, tanto con fármacos antirresortivos como con osteoformadores. En todo caso, si se decide utilizar la densidad mineral ósea (DMO) como un marcador de respuesta al tratamiento, su incremento habría que considerarlo como un efecto deseable aunque no estrictamente necesario.

Lo mismo ocurre con los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Su utilidad se reduce hoy en día a los estudios de investigación, siendo poco prácticos para su uso en la clínica diaria³: por una parte, por su enorme variabilidad biológica, que alcanza al 30% en algunos casos; por la escasa correlación entre ellos, cuando, en teoría, deberían medir lo mismo; por su escasa disponibilidad (se determinan sólo en laboratorios especializados en metabolismo óseo); y, por último, por su elevado precio.

ANALGESIA

La osteoporosis es en sí misma indolora⁴. En ausencia de fracturas, el diagnóstico de osteoporosis es meramente un valor numérico, obtenido al estimarse la DMO por cualquiera de los métodos disponibles, siendo el patrón oro la densitometría radiológica dual (DEXA)⁵. El encontrarse por encima o por debajo de un determinado valor numérico no tiene por qué producir dolor. Es un error atribuir a la osteoporosis algias difusas y, a veces, poco precisas.

Durante la fase aguda puede existir dolor e impotencia funcional en, prácticamente, todas las fracturas, con la excepción de las vertebrales, que en ocasiones son asintomáticas. El dolor debe tratarse de acuerdo con su severidad. En los casos más leves puede utilizarse paracetamol vía oral, a dosis de 1 g cada 6-8 horas, pudiendo combinarse con un relajante muscular, especialmente en las fracturas vertebrales dolorosas, pues en ellas a menudo existe una contractura antiálgica asociada. Si el dolor es más intenso, puede recurrirse a analgésicos más potentes, como los opioides: tramadol –Adolonta®– e incluso fentanilo transdérmico –Durogesic®–. A la hora de utilizar analgésicos, debe tenerse en cuenta los posibles efectos secundarios, más frecuentes cuanto más potentes sean aquéllos. Debe mantenerse este tratamiento

mientras exista dolor, habitualmente, un máximo de 15 días, y puede combinarse con otras medidas para aliviar el dolor, como las rehabilitadoras, que se comentarán a continuación.

No es necesaria la utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINE), puesto que en la fractura no existe inflamación. Los AINE suelen tener más efectos secundarios, especialmente gástricos, y su utilización se realiza aprovechando el efecto analgésico que poseen. Los esteroideos están contraindicados en el tratamiento del dolor de la osteoporosis.

CORRECCIÓN DE CAUSAS DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS Y ESTILOS DE VIDA

En muchas ocasiones, la osteoporosis se produce como complicación de otra enfermedad. Son las denominadas osteoporosis secundarias y, en el caso de los varones, pueden llegar a constituir hasta el 50% de su etiología⁶. El tratamiento de estas enfermedades es prioritario para tratar de controlar e, incluso, mejorar la osteoporosis coexistente.

Así, por ejemplo, en los varones, el alcoholismo constituye una causa muy frecuente de osteoporosis. Su tratamiento es fundamental, y en algunas ocasiones se ha observado una notable mejora en la DMO sólo con la supresión de alcohol: el paciente alcohólico con osteoporosis debe dejar de beber absolutamente para tratarla, mientras que no es necesario que los restantes pacientes de osteoporosis se hagan abstemios, si bien deben moderar el consumo de alcohol. Lo mismo ocurre con el tabaco, el cual acelera la pérdida de hueso⁷. En un estudio efectuado en gemelos se comprobó que el consumo de un paquete de cigarrillos al día se

asociaba a una reducción de un 5-10% en la densidad mineral ósea⁸. Asimismo, el tabaco ejerce un efecto negativo sobre el tratamiento estrogénico, acelerando su catabolismo y disminuyendo la concentración de estrógenos. Por todo ello, y dado el nocivo efecto del tabaco, no sólo sobre la salud, en general, sino en el hueso, en particular, recomendamos con énfasis a todos los pacientes con osteoporosis que dejen de fumar, si lo hacen.

REHABILITACIÓN

Varias técnicas de rehabilitación y agentes físicos pueden proporcionar importantes beneficios al paciente osteoporótico, pero muy especialmente el ejercicio. Éste tiene un efecto osteogénico, tanto mayor cuanto más joven es el ejercitante. En consecuencia, tiene una acción preventiva, no sólo por proporcionar un mayor pico de masa ósea en la juventud sino también por evitar las pérdidas de masa mineral en edades sucesivas. Numerosos ensayos clínicos y revisiones correlacionan directa y positivamente el efecto del ejercicio con la masa ósea en todas las edades. De hecho, los deportistas tienen un esqueleto más fuerte, salvo las atletas de élite que sufran una amenorrea mantenida, que se decalcifican. El ejercicio se ha mostrado eficaz en la reducción de caídas y de fracturas. Están indicados especialmente los ejercicios de extensión para prevenir la cifosis derivada de fracturas vertebrales. En consecuencia, la recomendación de mantener una actividad física constante, adecuada a las posibilidades de cada osteoporótico, debe formar parte inexcusable de su tratamiento⁹.

En el paciente ya afecto de fracturas vertebrales puede estar indicado el corsé (ortesis), el cual puede emplearse tanto en la fase aguda, después del dolor producido por una fractura vertebral, como posteriormente, como complemento de la terapia farmacológica, para evitar la deformación de la columna.

PREVENCIÓN DE LAS CAÍDAS

La práctica totalidad de las fracturas de cadera, Colles y húmero se producen como consecuencia de caídas, y también una gran parte de las vertebrales. Por ello, la prevención de las caídas y la corrección de las circunstancias que pueden facilitar las mismas constituye un aspecto muy importante del tratamiento de la osteoporosis¹⁰, a menudo infravalorado.

Dado que existe un enorme número de medidas potencialmente aplicables a los pacientes afectados de osteoporosis para prevenir las caídas, deben individualizarse las mismas en función de las características de cada uno de ellos. Una relación no exhaustiva de ellas se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Medidas aplicables para reducir el riesgo de caídas.

Trastornos visuales:

- Adecuada corrección de las alteraciones de la agudeza visual.
- Corrección quirúrgica de las cataratas cuando esté indicado.

Trastornos neurológicos:

- Mareos. Vértigos. Estudio y tratamiento de los mismos.
- Incapacidades neurológicas: Déficits por patología cerebrovascular.
- Corrección de las mismas.

Medicación:

- Hipnóticos.
- Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central: ansiolíticos, antidepresivos, anticomiciales, etc.
- Fármacos con riesgo de hipotensión postural: diuréticos, antihipertensivos.

Estudio del entorno:

- Iluminación adecuada en el domicilio.
 - Adaptación del cuarto de baño.
 - Evitar objetos "suelos": juguetes de niños, alfombras, cables....
-

También deben tenerse en cuenta los protectores de cadera, que constituyen una opción efectiva en la prevención de la fractura de cadera. Se ha demostrado que estos protectores previenen las fracturas de cadera hasta en un 50%, al disminuir la energía del impacto recibida por el fémur¹¹. Se deben considerar como complementarias al resto de medidas (recomendaciones generales para evitar las caídas, calcio y vitamina D, otros fármacos).

INGESTIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D

Las mujeres posmenopáusicas y los ancianos deben ingerir de 500 a 1.000 mg/día de calcio en dosis divididas hasta que su ingestión diaria, incluyendo el calcio aportado por la dieta, alcance los 1.500 mg/día¹². Además de los efectos beneficiosos sobre el esqueleto, la suplementación con calcio puede afectar favorablemente a los lípidos séricos y existe alguna evidencia de que la ingestión de calcio se asocia inversamente al riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas¹³. Asimismo, es aconsejable que la ingestión de Vitamina D sea de 800 UI diarias.

FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Los fármacos antirresortivos han sido durante muchos años los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis hasta la reciente aparición de la parathormona (PTH). Existen diferentes grupos farmacológicos entre ellos, con diferentes mecanismos de acción, aunque todos tienen en común la reducción de la actividad del osteoclasto y, con ello, de la destrucción de hueso. Es frecuente un ligero incremento en la densidad mineral ósea, sobre todo, al principio del tratamiento.

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

La deficiencia estrogénica es un importante factor de riesgo para la osteoporosis, y por ello durante muchos años los expertos han recomendado la utilización del tratamiento hormonal sustitutivo, con estrógenos solos o asociados a gestágenos, como un tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de hueso en la mujer posmenopáusica¹⁴. Sin embargo, aunque existen datos de eficacia sobre la densidad mineral ósea, los ensayos dirigidos a reducir el riesgo de fractura, y específicamente la fractura vertebral, son escasos y la mayoría de la información sobre este aspecto procede de estudios observacionales o de ensayos clínicos aleatorizados, con limitaciones metodológicas¹⁵.

La reciente publicación de varios artículos provenientes de los estudios HERS II y WHI^{16,17}, que cuestionan la seguridad del THS, ha cambiado radicalmente su perfil de prescripción. Precisamente en el estudio WHI se observó que el THS producía una reducción del riesgo de fracturas (cuando se analizaban éstas en su totalidad, no así la vertebral o la de cadera por separado), pero en el mismo artículo se indicaba que los riesgos para la salud del THS superaban con creces los beneficios de este tratamiento¹⁷. Por ello, en la actualidad, no es aconsejable prolongar la THS hasta más de tres años después de la menopausia y su indicación fundamental sería el control del síndrome climatérico^{14,17}. Después de estos estudios, se ha observado una importante reducción en la prescripción del THS en los países occidentales¹⁸.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos constituyen un grupo de fármacos que inhiben selectivamente la actividad osteoclástica. Son, por tanto, potentes antirresortivos.

El primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis fue el *etidronato*, que es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses. Tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y de fémur. Disminuye el riesgo de fractura vertebral sin mostrar eficacia sobre la fractura no vertebral¹⁵.

El alendronato es un aminobifosfonato que tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y de fémur. La administración de una dosis única semanal tiene una eficacia análoga sobre la densidad mineral ósea. Deben seguirse estrictamente las normas de administración para evitar lesiones esofágicas potencialmente importantes. Su baja absorción intestinal hace relevante su administración en ayunas¹⁵.

El risedronato es un aminobifosfonato que también tiene efecto positivo sobre la densidad mineral ósea lumbar y femoral. Disminuye el riesgo de fractura vertebral y de fémur. Estudios endoscópicos demuestran una baja toxicidad sobre la mucosa digestiva. También debe administrarse en ayunas¹⁵.

Existen otros bifosfonatos en fase de desarrollo. Se ha observado un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea de ibandronato, clodronato, pamidronato y zoledronato, pero no disponemos de datos sobre reducción de fracturas.

Moduladores selectivos del receptor estrogénico

En la actualidad disponemos únicamente del raloxifeno aunque muchos otros se encuentran en fase de estudio. El raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, aunque no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales¹⁵.

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que inhibe reversiblemente la actividad del osteoclasto. En la actualidad sólo disponemos de estudios con calcitonina de salmón que hayan demostrado eficacia en la reducción del riesgo de nuevas fracturas. Se aconseja su administración intranasal a dosis de 200 UI/día^{14,15}. En el estudio PROOF, realizado en mujeres posmenopáusicas, se comprobó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de fracturas periféricas¹⁹. Es el único estudio que fue diseñado con un seguimiento de 5 años. La calcitonina de salmón tiene un efecto analgésico que es muy útil en el tratamiento del dolor agudo de la fractura vertebral. Una gran ventaja de la calcitonina de salmón es su perfil de seguridad: es un fármaco con escasos efectos secundarios. En pacientes con imposibilidad de recibir otros tratamientos antirresortivos y en ancianos que reciben polifarmacia sería el tratamiento de elección.

Fármacos osteoformadores

El único fármaco osteoformador disponible en este momento es la parathormona (PTH). Su administración intermitente produce, sobre todo, estimulación de la formación ósea. Varios estudios aleatorizados han comprobado que, a dosis de 20 ó 40 µg/día en administración subcutánea durante 18 meses, produce un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales y, posiblemente, también en el de fracturas no vertebrales^{20,21}. Comparada con el alendronato, la PTH produjo un mayor incremento en la densidad mineral ósea en la columna lumbar y un menor riesgo de las fracturas no vertebrales²². La PTH (teriparatide) ha sido aprobada tanto por la FDA como por las autoridades sanitarias europeas para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis establecida con fracturas,

tanto en hombres como en mujeres. Este fármaco debe reservarse para aquellos pacientes ya fracturados debido, por una parte, a la necesidad de inyección diaria y, por otra, a su elevado coste.

OTROS

Flúor

El flúor en forma de fluoruro sódico (FINa) ha sido ampliamente utilizado en el pasado como fármaco osteoformador, pues es uno de los pocos fármacos que estimula la formación de hueso. Fue utilizado ampliamente en la década de los 70-80, hasta la publicación del artículo ya clásico de Riggs et al. en el *New England Journal of Medicine*²³, en el que se demostraba que, pese al incremento observado en la densidad mineral ósea, aumentaba la prevalencia de fracturas, especialmente las de cadera.

Posteriormente se han publicado otros estudios utilizando dosis más bajas de FINa y otras preparaciones, como el monofluorofosfato sódico en liberación retardada²⁴. Algunos de estos trabajos mostraron una reducción en la aparición de nuevas fracturas vertebrales, sugiriendo sus autores que las dosis utilizadas anteriormente eran muy elevadas; pero aun con dosis bajas, nuevos estudios no mostraron disminución en la reducción de las fracturas vertebrales.

Por todo lo anterior, el FINa podría considerarse un fármaco eficaz en la prevención de fracturas vertebrales, pero la única preparación que reduce el riesgo de fracturas es la liberación retardada de monofluoruro sódico, formulación que no ha sido aprobada en España para su utilización en la osteoporosis y que, además, no está comercializada. Como comentario adicional, en EE.UU., la

FDA tampoco ha aprobado su utilización en el tratamiento de la osteoporosis. Por tanto, es un fármaco que no se recomienda para ello, no sólo por las discrepancias observadas en los estudios publicados sobre su eficacia sino porque tiene una ventana terapéutica muy estrecha y dosis ligeramente elevadas pueden ser tóxicas. El único dato que tenía a su favor, el de ser el único fármaco anabolizante y estimulador de la formación ósea, ya no es válido, dada la recientemente comercialización de la PTH, a la que nos hemos referido en otro apartado.

Estatinas

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) son utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Algunos estudios observacionales han sugerido la posibilidad de que estos fármacos incrementen la formación ósea y, asimismo, inhiban la resorción, reduciendo el riesgo de fracturas osteoporóticas²⁵, lo que condicionó el desarrollo de una nueva línea de investigación en los últimos años. Sin embargo, la reciente publicación de los resultados del WHI (Women's Health Initiative) han truncado esta posibilidad, pues tras analizar a unas 93.000 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años (de las cuales 7.846 utilizaban estatinas), se comprobó que no existían diferencias estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea y en la prevalencia de fracturas entre las que tomaban y no estatinas, después de un seguimiento de 4 años, incluso después de ajustar por edad, raza e índice de masa corporal²⁶.

Factores de crecimiento

La hormona de crecimiento y el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-I) se han empleado en algunos estudios experi-

mentales¹⁵. No parece que tengan futuro en el tratamiento de la osteoporosis por varias razones: la necesidad de administración parenteral, los resultados, a menudo, divergentes y la dificultad para obtener la hormona de crecimiento, cuya utilización está limitada en nuestro país a los déficits de crecimiento por falta de esta hormona.

Tiazidas

Las tiazidas tienen un efecto beneficioso sobre el hueso, ya que por su efecto hipocalciúrico producen un balance óseo positivo²⁷. Por tanto, en las personas con riesgo o diagnóstico de osteoporosis que, además, sean hipertensas, debe considerarse la adición de uno de estos fármacos al esquema terapéutico, si está indicado.

FÁRMACOS EN DESARROLLO Y DE POSIBLE PRÓXIMA UTILIZACIÓN EN LA OSTEOPOROSIS

El *ibandronato* y el *zoledronato* ya han sido comentados anteriormente en el apartado de bifosfonatos.

El *ranelato de estroncio* es un nuevo fármaco cuya utilidad en el tratamiento de la osteoporosis se está investigando. Actúa por un mecanismo aún desconocido, incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Varios estudios han demostrado que produce un incremento en la densidad mineral ósea, y se están desarrollando en este momento al menos tres estudios con el objetivo de analizar la posible reducción de nuevas fracturas con la utilización de estroncio: los estudios FIRST, SOTI y TROPOS.

Los resultados preliminares a los 3 años han mostrado una reducción de riesgo de nuevas fracturas vertebrales de un 41%. Además, se observó un aumento de DMO de un 12,7% en 3 años utilizando dosis de ranelato de estroncio de 2 g/día^{28,29}.

UN PROTOTIPO DE ESQUEMA TERAPÉUTICO PARA LA OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis debe individualizarse en cada caso. Debe tenerse en cuenta que el objetivo principal del mismo es la prevención de la fractura, ya sea la primera como las siguientes, y que el resto de los objetivos, aumentar la densidad mineral ósea o frenar la resorción ósea, son claramente secundarios.

Hay una serie de medidas que podríamos considerar como válidas para casi todos los pacientes, pero adaptándolas a sus propias necesidades: así, debe tratarse la causa secundaria de osteoporosis cuando ésta existe, eliminar los estilos de vida nocivos, como el tabaco o el abuso de alcohol, recomendar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D y elaborar un programa de prevención de las caídas.

A la hora de elegir un fármaco, debe tenerse en cuenta:

- a) ¿Cuál es la fractura más prevalente en ese paciente, de acuerdo con su edad y sus factores de riesgo (entre los que podemos incluir la densitomería, si se dispone de ella)?
- b) ¿Qué efectos beneficiosos/perjudiciales puede reportar esa medicación?
- c) ¿Cuál es su situación clínica: dolor, encamamiento, otras enfermedades?

El THS sólo debe utilizarse en mujeres en los años posteriores a la menopausia y durante un máximo de 3-4, sabiendo que lo empleamos para el control de la sintomatología climatérica^{14,15-17} y que existen fármacos más eficaces en la reducción de fracturas. El raloxifeno y la calcitonina son eficaces cuando el riesgo de fractura es fundamentalmente vertebral, no reduciendo el riesgo de fractura de cadera^{19,30}. El raloxifeno tiene la ventaja añadida de disminuir el riesgo de cáncer de mama³¹ y de mejorar el perfil lipídico, mientras que la calcitonina tiene el efecto beneficioso de la analgesia y la práctica ausencia de efectos secundarios, lo que la convierte en muy útil cuando la paciente tiene dolor por fracturas vertebrales o recibe muchos fármacos por otras enfermedades.

Los aminobifosfonatos son los fármacos que tienen una mayor eficacia en la reducción de fracturas, tanto vertebrales como de cadera, y debemos considerarlos como de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis. La administración semanal de risedronato y de alendronato es más cómoda que la diaria y parece mejorar la adhesión al tratamiento^{32,33}. El risedronato tiene algunas ventajas con respecto al alendronato: por una parte, es el único aminobifosfonato aprobado en España para la prevención de la osteoporosis y para el tratamiento de la inducida por esteroides³⁴; por otra, es el bifosfonato cuyos resultados en la reducción del riesgo de fractura se han observado con mayor rapidez, concretamente, a tan sólo 6 meses de tratamiento³⁵.

La PTH tiene su indicación, sobre todo, en pacientes con osteoporosis severa, con fracturas vertebrales ya establecidas. Su utilización debe reducirse a 18 meses. Por último, en determinados pacientes, como, por ejemplo, aquellos muy mayores y con escasa esperanza de vida, sería prudente administrar sólo calcio y vitamina D y prevenir las fracturas.

Tabla 2. Resumen del tratamiento no farmacológico de la osteoporosis. Medidas válidas para todos los pacientes.

Medidas nutricionales	Dieta equilibrada en cuanto a los principios inmediatos. Aporte suficiente de calcio y vitamina D.
Ejercicio físico	Evitar el sedentarismo y realizar ejercicio aeróbico que implique sobrecarga mecánica y contra resistencia de intensidad moderada, realizado con regularidad.
Hábitos tóxicos	Evitar, sobre todo, alcohol y tabaco.
Casos particulares	En pacientes con alto riesgo de caída, usar protectores de cadera.

Tabla 3. Resumen de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis: dosis, efecto sobre la densidad mineral ósea y reducción del riesgo de fractura.

Fármaco	Dosis	Aumento DMO	Fx vertebral	Fx cadera	Fx extra-vertebrales (no cadera)	Nombre del estudio
THS	Variable*	+	Sí	Sí (?)	No	Varios, WHI, HERS II
Etidronato	400 mg/día durante 15 días cada 3 meses	++	Sí	No	No	Varios
Alendronato	10 mg/día ó 70 mg/semana	+++	Sí	Sí	Sí	FIT, FOSIT
Risedronato	5 mg/día ó 35 mg/semana	+++	Sí	Sí	Sí	VERT, HIP
Raloxifeno	60 mg/día	++	Sí	No	Sí	MORE
Calcitonina	200 UI/día	+	Sí	No	No	PROOF
Parathormona	40 UI/día durante 18 meses	+++	Sí	No	Sí	FORTEO

Fx = fractura.

+ = Escaso: menos del 1%.

++ = Moderado: entre el 1-5%.

+++ = Importante: más del 5%.

En la **Tabla 2** mostramos un resumen de las medidas generales no farmacológicas a adoptar en todos los pacientes de osteoporosis y en la **Tabla 3**, un resumen del arsenal terapéutico disponible en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Body JJ. Management of primary osteoporosis. *Acta Clin Belg.* 2002; 57: 277-83.
2. Heaney R. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003; 33: 457-65.
3. Torres E, Mezquita P, de la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinología* 2003; 50: 237-43.
4. Sosa Henríquez M. Concepto, Clasificación, factores de riesgo y clínica de la osteoporosis. En: Manual práctico de Osteoporosis en Atención Primaria. Editores: A. Rapado Errazti y M. Díaz Curiel. Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas. Madrid 1996; 4: 35-44.
5. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO study group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
6. Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Harkonen M, Valimaki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. *Am J Med* 1992; 93: 642-50.
7. Johnston JD. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *J R Soc Health* 1994; 114: 265-9.
8. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 87.
9. Peña Arébola A. Ejercicio y hueso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2001; 10: 116-8.
10. Geusens P, Milisen K, Dejaeger E, Boonen S. Falls and fractures in postmenopausal women: a review. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 101-6.
11. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1957-62.

12. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
13. Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Bava U, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002; 112: 343.
14. Blanch J, Jódar E, Sosa M. Osteoporosis. Guía de fácil manejo. Editores: J. Blanch, E. Jódar y M. Sosa. Editorial Salud de la Mujer. Laboratorios Novartis. Barcelona, 2003.
15. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 496-506.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Statement on results of the HERS II trial on hormone replacement therapy. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 406-8.
17. Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risk and benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
18. Austin PC, Mamdani MM, Tu K, Jaakkimainen L. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA* 2003; 289: 3241-2.
19. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
20. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
21. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150-6.
22. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and

- alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
23. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9.
 24. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998; 8: 4.
 25. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003; 32: 427-33.
 26. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 97-104.
 27. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003; 139: 476-82.
 28. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium Renalate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int* 2003; 14(Suppl 3): S56-65.
 29. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
 30. Siris E, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Osteoporos Int* 2002; 13: 907-13.
 31. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287: 216-20.
 32. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risendronate. *Osteoporos Int* 2003; 14: 437-41.

33. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
34. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 242-7.
35. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 542-9.